(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) **1-0043001**

(51)[2020.01] **C07D 213/76**; A61P 25/00; C07D 401/14; C07D 487/08; C07D 413/12; C07D 417/12; C07D 417/14; C07D 471/04; A61K 31/4439; C07D 409/12

(13) **B**

(21) 1-2021-01457
(22) 29/08/2019
(86) PCT/US2019/048917 29/08/2019
(87) WO 2020/047323 05/03/2020
(30) 62/725,956 31/08/2018 US
(45) 25/02/2025 443
(43) 25/08/2021 401
(73) Xenon Pharmaceuticals Inc. (CA)
200 - 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8, Canada
(72) FOCKEN, Thilo (CA); ANDREZ, Jean-Christophe (CA); BURFORD, Kristen Nicole (CA); DEHNHARDT, Christoph Martin (CA); GRIMWOOD, Michael Edward (CA); JIA, Qi (CA); LOFSTRAND, Verner Alexander (CA); WILSON, Michael Scott (CA); ZENOVA, Alla Yurevna (CA); WESOLOWSKI, Steven Sigmund (CA); SUN, Shaoyi (CA).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT SULFONAMIT ĐƯỢC THẾ HETEROARYL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-01457

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất benzensulfonamit, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến kênh natri có cổng điện áp, như động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất sulfonamit được thế heteroaryl và dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp sử dụng hợp chất này và dược phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian kênh natri, như động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh, cũng như các bệnh hoặc tình trạng bệnh khác liên quan đến việc điều hòa kênh natri.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kênh natri có cổng điện áp (Na$_V$'s) là yếu tố quyết định quan trọng đến khả năng kích thích tế bào ở cơ và thần kinh (Hille, B, *Ion Channels of Excitable Membranes* (2001), Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc.). Bốn đồng dạng cụ thể là Na$_V$1.1, Na$_V$1.2, Na$_V$1.3, và Na$_V$1.6, chiếm phần lớn dòng natri ở nơron của hệ thần kinh trung ương. Na$_V$1.3 chủ yếu được biểu hiện ở dạng phôi. Ngoài giai đoạn sơ sinh, Na$_V$1.1, Na$_V$1.2, và Na$_V$1.6 là các đồng dạng quan trọng giúp điều hòa tín hiệu nơron trong não (Catterall, W.A., *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (2014), Vol. 54, pp. 317-338).

Na$_V$1.5 được biểu hiện chủ yếu ở tế bào cơ tim (Raymond, C.K. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2004), Vol. 279, No. 44, pp. 46234-41), bao gồm tâm nhĩ, tâm thất, nút xoang nhĩ, nút nhĩ thất và sợi tim Purkinje. Việc đột biến Na$_V$1.5 ở người dẫn đến nhiều hội chứng loạn nhịp, bao gồm, ví dụ, QT3 dài (LQT3: long QT3), hội chứng Brugada (BS: Brugada syndrome), khiếm khuyết dẫn truyền tim di truyền, hội chứng đột tử đột ngột ban đêm (SUNDS: sudden unexpected nocturnal death syndrome) và hội chứng đột tử ở trẻ sơ sinh (SIDS: sudden infant death syndrome) (Liu, H., *et al.*, *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), Vol. 3, No. 3, pp. 173-9). Liệu pháp phong bế kênh natri đã được sử dụng rộng rãi trong việc điều trị rối loạn nhịp tim.

Động kinh là tình trạng đặc trưng bởi khả năng kích thích đồng bộ quá mức trong não phát sinh khi tín hiệu ức chế và tín hiệu kích thích trong não mất đi sự cân bằng hiếm hoi. Điều này có thể xảy ra do sự kích thích quá mức, hoặc thiếu ức chế. Đột biến trong gen mã hóa kênh Na$_V$ liên quan đến cả hai loại mất cân bằng.

$Na_V1.1$ được xác định là đồng dạng Na_V chủ yếu của tế bào thần kinh trung gian ức chế (Yu, F.H. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2006), Vol. 9, pp. 1142-1149). Các tế bào thần kinh trung gian này liên hợp thần kinh với nhiều nơron khác, bao gồm các nơron glutamat kích thích. Điện thế hoạt động trong tế bào thần kinh trung gian gây ra sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh GABA trên các nơron khác, quá phân cực chúng và do đó làm giảm kích thích. Việc này dẫn đến phản hồi tiêu cực cho phép truyền tín hiệu có kiểm soát và ngăn chặn tín hiệu khu trú không mở rộng thành sóng kích thích lan truyền trên vùng não lớn. Do vai trò quan trọng này ở tế bào thần kinh trung gian ức chế, đột biến làm suy giảm chức năng kênh $Na_V1.1$ có thể dẫn đến các nơron đó không thể hoạt hóa và giải phóng GABA (Ogiwara, I. *et al.*, *J. Neurosci.* (2007), Vol. 27, pp. 5903-5914; Martin, M.S. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2010), Vol. 285, pp. 9823-9834; Cheah, C.S. *et al.*, *Channels (Austin)* (2013), Vol. 7, pp. 468-472; and Dutton, S.B., *et al.*, (2013), Vol. 49, pp. 211-220). Kết quả là làm mất đi tín hiệu ức chế của não và không thể có khả năng kích thích của nơron glutamat. Việc không có tế bào thần kinh trung gian ức chế có thể dẫn đến đốt cháy đồng bộ không ổn định trên quy mô rộng của nơron qua các vùng của não (động kinh).

Đột biến trong gen mã hóa $Na_V1.1$ (SCN1A) được chia thành hai loại lớn, đó là đột biến gây ra động kinh toàn thân cộng với các cơn co giật do sốt (GEFS+: generalized epilepsy with febrile seizures plus) và đột biến gây ra động kinh cơ nghiêm trọng ở trẻ nhỏ (SMEI: severe myoclonic epilepsy of infancy), còn được gọi là hội chứng Dravet hay bệnh não động kinh ở trẻ sơ sinh 6 (EIEE6: early infantile epileptic encephalopathy) (McKusik, V.K. *et al.*, *A Epileptic Encephalopathy, Early Infantile 6, EIEE6* (2012), Online Mendelian Inheritance in Man: John Hopkins University). Đột biến SMEI là đột biến chi phối thể nhiễm sắc dị hợp tử và thường được gây ra bởi việc khuyết đoạn hoặc cắt bớt gen dẫn đến kênh có ít hoặc không có chức năng. Đột biến phát sinh từ đầu, hoặc trong một số trường hợp cho thấy rằng phát sinh ở các cặp bố mẹ không có triệu chứng (Tuncer, F.N. *et al.*, *Epilepsy Research* (2015), Vol. 113, pp. 5-10). Bệnh nhân được sinh ra bình thường về mặt kiểu hình và đáp ứng các mốc phát triển cho đến khi bắt đầu xuất hiện các cơn co giật, phổ biến ở độ tuổi từ 6 tháng đến 1 năm. Thời điểm khởi phát này được cho là kết quả của việc giảm bình thường biểu hiện của đồng dạng phôi $Na_V1.3$ và tăng trùng hợp của $Na_V1.1$. Khi kênh $Na_V1.1$ không đạt đến mức bình thường, kiểu hình được thể hiện (Cheah,

C.S. *et al.*, *Channels (Austin)* (2013), Vol. 7, pp. 468-472). Cơn co giật ban đầu thường được khởi phát bằng sốt và có thể biểu hiện dưới dạng trạng thái động kinh. Cơn co giật tiếp tục và tăng dần về tần suất và mức độ nghiêm trọng trong vài năm đầu đời và có thể đạt tần suất trên 100 cơn một ngày. Cơn co giật có thể được khởi phát bằng sốt hoặc có thể tự phát sinh đồng thời không rõ nguyên nhân. Sau khi cơn co giật khởi phát, bệnh nhân bắt đầu bỏ lỡ các mốc phát triển và các khiếm khuyết về hành vi và nhận thức bắt đầu tích lũy đáng kể (Dravet, C. and Oguni, H., *Handbook of Clinical Neurology* (2013), Vol. 111, pp. 627-633). Khoảng 80 đến 85% bệnh nhân mắc hội chứng Dravet được chẩn đoán kiểu hình được cho là có nguyên nhân đột biến ở SCN1A, trong khi 15-20% các bệnh nhân khác có các đột biến khác hoặc là có căn nguyên không xác định. Tỷ lệ tử vong đột ngột không rõ nguyên nhân (SUDEP: sudden unexplained death) ở bệnh nhân SMEI, với ước tính khoảng 37% bệnh nhân tử vong bởi SUDEP, nhưng cơ chế của kết quả nghiêm trọng này vẫn chưa rõ ràng (Massey, C.A., *et al.*, *Nature Reviews Neurology* (2014), Vol. 10, pp. 271-282). Thuốc chống động kinh hữu ích về mặt lâm sàng nhằm đích kênh natri có cổng điện áp không chọn lọc, như carbamazepin và phenytoin, chống chỉ định cho bệnh nhân SMEI vì có thể làm trầm trọng thêm cơn co giật ở các bệnh nhân này (Wilmshurst, J.M. *et al.*, *Epilepsia* (2015), Vol. 56, pp. 1185-1197). Điều này được ước đoán là do bệnh nhân không thể chịu đựng được việc giảm chức năng $Na_V1.1$.

GEFS+ thường được gây ra bởi đột biến SCN1A nhằm nghĩa gây ra rối loạn chức năng kênh tương đối nhẹ, phù hợp với các kiểu hình co giật tương đối nhẹ hơn. Một số lượng lớn và ngày càng tăng của các đột biến đã được xác định, và cả độ nghiêm trọng và độ thâm nhập của kiểu hình khác nhau đáng kể. Nhiều bệnh nhân GEFS+ phát triển nhanh hơn kiểu hình co giật, tuy nhiên không phải là tất cả, và bệnh nhân GEFS+ mắc động kinh từ nhỏ dễ bị mắc động kinh khi trưởng thành hơn so với dân số chung. Đột biến gây ra sự thiếu hụt ở các gen khác liên quan đến việc truyền tín hiệu GABA-ergic, như SCN1B mã hóa khối đơn vị phụ bổ trợ kênh natri và GABRG2 mã hóa khối đơn vị phụ của thụ thể $GABA_A$ cũng có thể làm phát sinh GEFS+ (Helbig, I., Seminars in *Neurology* (2015) Vol. 35, pp. 288-292).

Chuột chuyển gen đã được phát triển chứa đột biến tương tự với đột biến đã được xác định ở bệnh nhân SMEI và bệnh nhân GEFS+. Trong cả hai trường hợp, chuột sao chép tốt kiểu hình của người, mặc dù sự thâm nhập của kiểu hình này có thể

được tác động đáng kể bởi nền tảng di truyền. Một số chủng chuột dung nạp đột biến này tương đối tốt, trong khi các chủng khác với đột biến tương tự có thể gây ra kiểu hình co giật mạnh. Các khác biệt này được cho là do mức độ biểu hiện khác nhau của các gen khác điều biến kiểu hình kích thích (Miller, A.R. *et al.*, *Genes, Brain, and Behavior* (2014), Vol. 13, pp. 163-172; Mistry, A.M. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 65, pp. 1-11; and Hawkins, N.A. *et al.*, *Epilepsy Research* (2016), Vol. 119, pp. 20-23).

Trong não, Na$_V$1.2 và Na$_V$1.6 được biểu hiện chủ yếu ở nơron glutamat kích thích. Cả hai kênh đều đặc biệt dày đặc trong phân đoạn hoạt động ban đầu (AIS: action initial segment), vùng nơron liền kề với thân tế bào nơron đóng vai trò đầu vào tích hợp và lan truyền điện thế hoạt động ban đầu đến thân tế bào và các đuôi gai ở xa (Royeck, M. *et al.*, *J. Neurophysiol.* (2008), Vol. 100, pp. 2361-2380; Vega, A.V. *et al.*, *Neurosci. Lett.* (2008), Vol. 442, pp. 69-73; và Hu, W. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2009), Vol. 12, pp. 996-1002). Na$_V$1.6 có xu hướng khu trú dày đặc đặc biệt ở AIS sớm (ở xa thân tế bào) trong đó nó được cho là hoạt động để khơi mào điện thế hoạt động. Na$_V$1.2 khu trú cao hơn ở phân đoạn của AIS gần thân tế bào nhất. Đột biến ở cả SCN2A (Na$_V$1.2) và SCN8A (Na$_V$1.6) được liên kết với động kinh và chậm nhận thức. Tác động của đột biến đa dạng cả ở mức độ tác động lên chức năng kênh và trên kiểu hình của bệnh nhân. Cả Na$_V$1.2 và Na$_V$1.6 cũng được biểu hiện ở nơron ngoại biên. Na$_V$1.6 đặc biệt dày đặc ở nút Ranvier của nơron có bao myelin, trong đó nó rất quan trọng để duy trì việc dẫn truyền và truyền tín hiệu nơron tốc độ cao.

Chỉ một số ít đột biến Na$_V$1.2 được mô tả, nhưng được liên kết chủ yếu với bệnh lý học hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là động kinh (Kearney, J.A. *et al.*, *Neuroscience* (2001), Vol. 102, pp. 307-317; Zerem, A. *et al.*, *European Journal of Paediatric Neurology : EJPN : Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* (2014), Vol. 18, pp. 567-571; Fukasawa, T. *et al.*, *Brain & Development* (2015), Vol. 37, pp. 631-634; Howell, K.B. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 85, pp. 958-966; Saitoh, M. *et al.*, *Epilepsy Research* (2015), Vol. 117, pp. 1-6; Samanta, D. *et al.*, *Acta Neurologica Belgica* (2015), Vol. 115, pp. 773-776; Carroll, L.S. *et al.*, *Psychiatric Genetics* (2016), Vol. 26, pp. 60-65; and Schwarz, N. *et al.*, *Journal of Neurology* (2016), Vol. 263, pp. 334-343). Đột biến động kinh được cho là chủ yếu do đột biến chức năng, nghĩa là chúng dẫn đến việc gia tăng lượng dòng natri và nhờ đó

gia tăng khả năng kích thích. Việc chứng minh tác động của chức năng kênh *in vivo* ngoài việc nghi ngờ hợp lý là thách thức và một số đột biến này còn có thể dẫn đến việc mất kiểu hình chức năng.

Đột biến ở SCN8A tương tự được báo cáo là thể hiện khoảng gia tăng và mất đi các hiệu quả chức năng với kênh Na$_V$1.6, mặc dù với Na$_V$1.6 thì hầu hết đột biến đã thực hiện có liên quan đến việc gia tăng kiểu hình chức năng. Đột biến ở Na$_V$1.6 được liên kết với động kinh và rối loạn phổ tự kỷ (Trudeau, M.M. *et al.*, *Journal of Medical Genetics* (2006), Vol. 43, pp. 527-530; Veeramah, K.R. *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.* (2012), Vol. 90, pp. 502-510; Vaher, U. *et al.*, *Journal of Child Neurology* (2013); de Kovel, C.G. *et al.*, *Epilepsy Research* (2014); Estacion, M. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 69, pp.117-123; Ohba, C. *et al.*, *Epilepsia* (2014), Vol. 55, pp. 994-1000; Wagnon, J.L. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2014); Kong, W. *et al.*, *Epilepsia* (2015), Vol. 56, pp. 431-438; and Larsen, J. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 84, pp. 480-489). Bệnh nhân đột biến SCN8A được mô tả rõ nhất có hội chứng được biết là bệnh não động kinh ở trẻ sơ sinh sớm, 13 (EIEE13). Hơn 100 bệnh nhân EIEE13 đã được xác định. Bệnh nhân thường có biểu hiện co giật khó chữa từ khi sinh ra đến 18 tháng tuổi. Bệnh nhân chậm phát triển và chậm nhận thức, và suy giảm vận động thường liên quan đến giảm trương lực cơ mãn tính. Bệnh nhân bị tác động nghiêm trọng nhất không bao giờ đủ khả năng điều khiển vận động để đi lại. Nhiều người không thể nói được. Các kiểu hình ít nghiêm trọng hơn học cách đi lại và nói chuyện nhưng bị suy giảm vận động và bỏ lỡ các cột mốc về nhận thức và xã hội. Hầu hết các đột biến đã xác định là đột biến nhầm nghĩa, và tác động chức năng cụ thể của đột biến được cho là góp phần vào sự biến đổi kiểu hình, mặc dù nền tảng di truyền cũng có thể liên quan (Larsen, J. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 84, pp. 480-489). Trái ngược với bệnh nhân SMEI, bằng chứng chính xác cho thấy thuốc chống động kinh nhắm đích kênh natri có cổng điện áp không chọn lọc có thể cải thiện triệu chứng ở bệnh nhân EIEE13, mặc dù không có thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát nào được hoàn thành (Boerma, R.S. *et al.*, *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* (2016), Vol. 13, pp. 192-197). Mặc dù phenytoin dường như mang lại hiệu quả cho bệnh nhân EIEE13, nhưng nó có giá thành đắt. Hiệu quả chỉ đạt được ở liều cao trong đó tác dụng phụ đáng kể được dung nạp chỉ vì bệnh nhân đang rất cần. Tác dụng phụ thường liên quan đến liệu pháp

phenytoin bao gồm hoại tử gan, tăng lông tóc, lo lắng, run tay, tê cóng, hoa mắt, buồn ngủ, run rẩy, trầm cảm, lú lẫn, mệt mỏi, táo bón, chóng mặt, mất điều hòa, thay đổi trạng thái tinh thần, nhược cơ, thay đổi cảm xúc, bồn chồn, cáu gắt, và kích động. Dường như thuốc nhắm đích chọn lọc đến Na$_V$1.6 sẽ giữ được hiệu quả trong khi giảm gánh nặng tác dụng phụ của chúng.

Việc mất các đột biến chức năng ở SCN8A ở chuột dẫn đến kiểu hình đã biết là bệnh thoái hóa bề mặt thân sống vận động (med: motor endplate disease) và nhiều đột biến và kiểu hình được liên kết với vùng gen med trước khi xác định gen SCN8A (Burgess, D.L. *et al.*, *Nat. Genet.* (1995), Vol. 10, pp. 461-465). Chuột có đột biến SCN8A^{med} có các mức độ giảm trương lực cơ khác nhau, phù hợp với mức độ rối loạn chức năng Na$_V$1.6. Chuột có SCN8A$^{med/jo}$ có kênh Na$_V$1.6 bị mất chức năng, nhưng không bị vô hiệu, kiểu hình. Chuột có SCN8A^{med} và SCN8A$^{med/jo}$ có khả năng chống lại cơn co giật được gây ra bởi tổn thương hóa học (flurotyl, axit kainic, và picrotoxin) (Martin, M.S. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, pp. 2892-2899; Hawkins, N.A. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2011), Vol. 41, pp. 655-660; và Makinson, C.D. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 68, pp. 16-25). Kỳ lạ là, khi chuột có SCN8A$^{med/jo}$ được lai với chuột đột biến SCN1A^{null} để tạo ra chuột là dị hợp tử về cả alen SCN1A^{null} và alen SCN8A$^{med/jo}$, chuột đột biến kép có nhiều kiểu hình co giật và nhận thức được cải thiện hơn chuột chỉ có đột biến SCN1A^{null} (Martin, M.S. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, pp. 2892-2899). Các con chuột này có tỉ lệ co giật tự phát và tỉ lệ tử vong tương tự chuột kiểu dại và ngưỡng co giật của chúng sau tổn thương hóa học cũng tăng lên. Kết quả tương tự xảy ra khi lai chuột có đột biến SCN1A nhầm nghĩa (hình mẫu cho GEFS+) và chuột mất đột biến chức năng SCN8A. Việc có alen đơn SCN8A$^{med/jo}$ bảo vệ chuột mẫu GEFS+ khỏi các cơn co giật và chết sớm (Hawkins, N.A. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2011), Vol. 41, pp. 655-660). Khả năng loại bỏ SCN8A để cải thiện khả năng chống co giật không bị giới hạn ở việc loại bỏ trong đó gen vắng mặt hoàn toàn trong toàn bộ quá trình phát triển của động vật. Việc loại bỏ SCN8A ở chuột trưởng thành hoàn toàn hoặc cụ thể ở hải mã thông qua cách tiếp cận loại bỏ cảm ứng CRE-LOX cũng cải thiện khả năng chống lại các cơn co giật do điện hoặc hóa học Makinson gây ra, C.D. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 68, pp. 16-25). Các dữ liệu này cho thấy rằng việc ức chế truyền tín hiệu ức chế do dòng Na vào$_V$1.1 giảm gây ra có thể được bù lại,

ít nhất một phần, bằng cách ức chế việc truyền tín hiệu kích thích thông qua giảm dòng Na vào$_V$1.6.

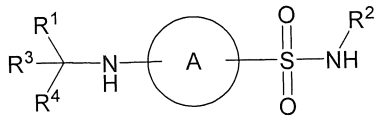
Đối kháng kênh natri có cổng điện áp là cơ chế chung nhất của thuốc chống động kinh (AED: antiepileptic drug) được kê đơn rộng rãi (Ochoa, J.R. *et al.*, *Sodium Channel Blockers. In: Antiepileptic Drugs* (2016), Vol. (Benbadis, S., ed) Medscape News & Perspectives). Tất cả Carbamazepin, Eslicarbazepin, Oxcarbazepin, Lacosamit, Lamotrigin, Phenytoin, Rufinamit và Zonisamit được cho là hoạt động chủ yếu bằng cách phong bế chức năng đó của kênh Na$_V$. Mặc dù cơ chế hoạt động được giả định, các thuốc này tương đối pha tạp. Chúng phong bế tất cả các đồng dạng kênh Na$_V$ không phân biệt, do đó khối Na$_V$1.1 được cho là sẽ gây co giật. Khối Na$_V$1.6, và có thể khối Na$_V$1.2, sẽ là chất chống co giật. Ngoài các kênh natri, các hợp chất này cũng phong bế các đích khác, bao gồm kênh canxi có cổng điện áp. Chất đối kháng Na$_V$ có lựa chọn dự phòng Na$_V$1.1 và các thụ thể ngoài đích được kỳ vọng là có hiệu quả và chỉ số trị liệu cải thiện so với thuốc phong bế Na$_V$ hiện có.

Do đó, nhu cầu y tế chưa được đáp ứng để điều trị động kinh và các trạng thái bệnh lý liên quan đến Na$_V$1.6 khác hiệu quả và không có tác dụng phụ bất lợi do việc phong bế các kênh natri khác như Na$_V$1.1 và/hoặc Na$_V$1.5. Sáng chế đề xuất phương pháp để đáp ứng các nhu cầu quan trọng này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

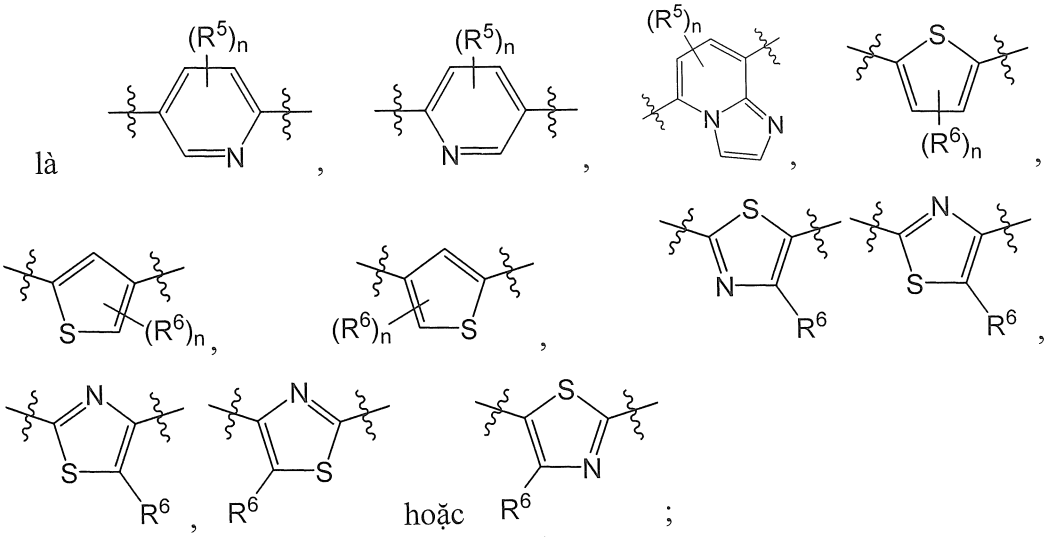
Sáng chế đề xuất hợp chất sulfonamit được thế heteroaryl và dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp sử dụng hợp chất này và dược phẩm theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến hoạt động của kênh natri có cổng điện áp, cụ thể là, hoạt động Na$_V$1.6, như động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh.

Do đó, trong một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất sulfonamit được thế heteroaryl có công thức (I):



(I)
;

trong đó:

A là  ;

mỗi n là 1 hoặc 2;

R^1 là aryl tùy ý được thế, heteroaryl một vòng tùy ý được thế hoặc heteroaryl hai vòng tùy ý được thế;

R^2 là *N*-heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế hoặc *N*-heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc alkyl;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro, alkyl, halo, haloalkyl, xycloalkyl tùy ý được thế, xyano hoặc -OR^7;

R^7 là hydro, alkyl hoặc haloalkyl;

dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của nó.

Hợp chất theo sáng chế, là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở trên, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc dưới dạng muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, hữu ích trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến kênh natri có cổng điện áp, tốt hơn là Na$_V$1,6. Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế là chất ức chế Na$_V$1.6. Tốt hơn nữa là, hợp chất theo sáng chế thể hiện tính chọn lọc việc ức chế Na$_V$1.6 so với việc ức chế Na$_V$1.5 và/hoặc Na$_V$1.1. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, tính chọn lọc này được cho là có lợi để giảm tác dụng phụ bất kỳ có thể liên quan đến việc ức chế Na$_V$1.5 và/hoặc Na$_V$1.1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa tá dược dược dụng và

hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở trên, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh qua trung gian kênh natri hoặc tình trạng bệnh ở động vật có vú, trong đó phương pháp bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú cần điều trị lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, hoặc dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, và tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh ở động vật có vú, tốt hơn là người, trong đó phương pháp bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú cần điều trị lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, hoặc dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, và tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc làm giảm bớt mức độ nghiêm trọng của bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn ở động vật có vú trong đó hoạt động hoặc quá hoạt động của Na$_V$1.6 có liên quan đến bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú cần điều trị lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, hoặc dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của

chúng, và tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc cải thiện, không phải ngăn ngừa, động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh ở động vật có vú, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú cần điều trị lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, hoặc dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, và tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, hoặc dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, và tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả liệu pháp dược phẩm kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc một hoặc nhiều liệu pháp được chấp nhận khác hoặc dưới dạng hỗn hợp bất kỳ của chúng để tăng hiệu lực của liệu pháp thuốc hiện tại hoặc trong tương lai hoặc để giảm tác dụng phụ liên quan đến liệu pháp được chấp nhận. Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp với hợp chất theo sáng chế với liệu pháp đã được xây dựng hoặc trong tương lai cho chỉ định được liệt kê trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế chọn lọc kênh natri có cổng điện áp thứ nhất ở động vật có vú trên kênh natri có cổng điện áp thứ hai, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú lượng ức chế của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, hoặc dược phẩm chứa lượng ức chế

của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, và tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, hoặc việc sử dụng dược phẩm chứa tá dược dược dụng và hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến hoạt động của kênh natri có cổng điện áp, tốt hơn là $Na_V1.6$, ở động vật có vú và tốt hơn là trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh là động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Một số nhóm hóa học được gọi tên trong bản mô tả này có thể được đặt trước bằng ký hiệu tốc ký biểu thị tổng số nguyên tử cacbon được tìm thấy trong nhóm hóa học được chỉ định. Ví dụ, C_7-C_{12} alkyl mô tả nhóm alkyl, như được định nghĩa ở dưới, có tổng số từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon, và C_4-C_{12} xycloalkylalkyl mô tả nhóm xycloalkylalkyl, như được định nghĩa ở dưới, có tổng số từ 4 đến 12 nguyên tử cacbon. Tổng số cacbon trong ký hiệu tốc ký không bao gồm cacbon mà có thể tồn tại trong nhóm thế của nhóm được mô tả.

Ngoài các điều đã được đề cập ở trên, như được sử dụng trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, trừ khi được quy định ngược lại, các thuật ngữ sau đây có nghĩa được chỉ định:

"Alkyl" để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro, không chứa thành phần không bão hòa, có từ một đến mười hai nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ một đến tám nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ một đến sáu nguyên tử cacbon, và được gắn với phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, 1-metyletyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl,

1,1-dimetyletyl (*t*-butyl), 3-metylhexyl, 2-metylhexyl, và tương tự. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, nhóm alkyl có thể tùy ý được thế bằng một trong các nhóm sau đây: alkyl, alkenyl, halo, haloalkenyl, xyano, nitro, aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, oxo, trimetylsilanyl, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến 2), $-S(O)_tR^{22}$ (trong đó t là từ 0 đến 2), và $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (trong đó p là từ 1 đến 2) trong đó mỗi R^{20} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; và mỗi R^{22} là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl.

"Alkenyl" để chỉ nhóm gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro, chứa ít nhất một liên kết đôi, có từ hai đến mười hai nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ hai đến tám nguyên tử cacbon và được gắn với phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn, ví dụ, etenyl, prop-1-enyl, but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, và tương tự. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, nhóm alkenyl có thể tùy ý được thế bằng một trong các nhóm sau đây: halo, xyano, nitro, aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, oxo, trimetylsilanyl, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (trong đó p là 1 đến 2), $-S(O)_tR^{22}$ (trong đó t là từ 0 đến 2), và $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (trong đó p là từ 1 đến 2) trong đó mỗi R^{20} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; và mỗi R^{22} là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl.

"Alkylen" hoặc "mạch alkylen" để chỉ mạch hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh liên kết phần còn lại của phân tử với nhóm gốc hoặc liên kết hai phần của phân tử, chỉ bao gồm cacbon và hydro, không chứa thành phần không bão hòa và có từ một đến mười hai nguyên tử cacbon, ví dụ, metylen, etylen, propylen, *n*-butylen, và tương tự. Mạch alkylen có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong đó cacbon trong mạch alkylen được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh. Mạch alkylen được gắn với phần còn lại của phân tử

qua liên kết đơn và với nhóm gốc qua liên kết đơn hoặc được gắn với hai phần của phân tử qua liên kết đơn tại mỗi điểm gắn. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, mạch alkylen có thể tùy ý được thế bằng một trong các nhóm sau đây: alkyl, alkenyl, halo, haloalkenyl, xyano, nitro, aryl, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, oxo, trimetylsilanyl, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến 2), $-S(O)_tR^{22}$ (trong đó t là từ 0 đến 2), và $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (trong đó p là từ 1 đến 2) trong đó mỗi R^{20} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; và mỗi R^{22} là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl.

"Aryl" để chỉ gốc hệ vòng hydrocacbon chứa hydro, từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon và ít nhất một vòng thơm. Với các mục đích của sáng chế, gốc aryl có thể là hệ nhân một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, có thể được bao gồm hệ vòng ngưng tụ hoặc có cầu nối. Gốc aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, gốc aryl có nguồn gốc từ axeantrylen, axenaphtylen, axephenantrylen, antraxen, azulen, benzen, crysen, floranthen, floren, dạng-indaxen, *s*-indaxen, indan, inden, naphtalen, phenalen, phenantren, pleiaden, pyren, và triphenylen. Tốt hơn là, nhóm aryl cho R^1 là phenyl. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, xyano, nitro, aryl, aralkyl, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkylalkyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclylalkyl tùy ý được thế, *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, heteroarylalkyl tùy ý được thế, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (trong đó t là từ 0 đến 2), và $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (trong đó p là từ 1 đến 2) trong đó mỗi R^{20} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; mỗi R^{21} độc lập là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh; mỗi R^{22} là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl,

aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, và mỗi R^{23} là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tốt hơn là, nhóm thế tùy ý trên nhóm aryl tùy ý được thế cho R^1 trong bản mô tả này là alkyl, xycloalkyl tùy ý được thế, halo, haloalkyl, xyano, heteroxyclyl tùy ý được thế, *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-R^{21}-OR^{20}$ và $-R^{21}-N(R^{20})_2$, (trong đó R^{20} và R^{21} như được định nghĩa ở trên).

"Xycloalkyl" để chỉ gốc hydrocacbon bền không thơm một vòng hoặc nhiều vòng chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro, có thể bao gồm hệ vòng ngưng tụ hoặc có cầu nối, có từ ba đến mười lăm nguyên tử cacbon, tốt hơn là có từ ba đến mười nguyên tử cacbon, và no hoặc chưa no và được gắn với phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Ví dụ, gốc một vòng bao gồm, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Gốc nhiều vòng bao gồm, ví dụ, adamantyl, norbornyl, decalinyl, và tương tự. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, xyano, nitro, oxo, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (trong đó t là từ 0 đến 2), và $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (trong đó p là từ 1 đến 2) trong đó mỗi R^{20} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; mỗi R^{21} độc lập là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh; mỗi R^{22} là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, và mỗi R^{23} là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

"Xycloalkylalkyl" để chỉ gốc có công thức $-R_bR_g$ trong đó R_b là mạch alkylen như được định nghĩa ở trên và R_g là gốc xycloalkyl như được định nghĩa ở trên. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, mạch alkylen và/hoặc gốc xycloalkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho mạch alkylen tùy ý được thế và xycloalkyl tùy ý được thế.

"Halo" để chỉ brom, clo, flo hoặc iot.

"Haloalkyl" để chỉ gốc alkyl, như được định nghĩa ở trên, được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như được định nghĩa ở trên, ví dụ, triflometyl, diflometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1-flometyl-2-floetyl, 3-bromo-2-flopropyl, 1-bromometyl-2-bromoetyl, và tương tự. Phần alkyl của gốc haloalkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho nhóm alkyl.

"Heteroxyclyl" để chỉ gốc vòng bền không thơm có từ 3 đến 18 cạnh bao gồm từ hai đến mười hai nguyên tử cacbon và từ một đến sáu nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Trừ khi có quy định khác trong bản mô tả, gốc heteroxyclyl có thể là hệ nhân một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, có thể bao gồm hệ vòng ngưng tụ, có cầu nối và xoắn; và nguyên tử nitơ, cacbon hoặc lưu huỳnh trong gốc heteroxyclyl có thể tùy ý được oxy hóa; nguyên tử nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn; và gốc heteroxyclyl có thể được bão hòa một phần hoặc hoàn toàn. Các ví dụ về gốc heteroxyclyl này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidinyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl, 1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl, 5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, 1-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-yl, 1-oxa-6-azaspiro-[3.3]heptan-6-yl, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl, 6-azaspiro[3.4]octan-6-yl, 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl, (1s,4s)-7-azabixyclo[2.2.1]-heptanyl, dioxolanyl, dioxinyl, thienyl[1,3]dithianyl, decahydroisoquinolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrolidinyl, pyrazolidinyl, quinuclidinyl, thiazolidinyl, 1,2,4-thiadiazol-5(4*H*)-yliden, tetrahydro-furyl, trioxanyl, trithianyl, triazinanyl, tetrahydropyranyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl, 1-oxo-thiomorpholinyl, và 1,1-dioxo-thiomorpholinyl. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, nhóm heteroxyclyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, xyano, oxo, thioxo, nitro, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến

2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (trong đó t là từ 0 đến 2), và $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (trong đó p là từ 1 đến 2) trong đó mỗi R^{20} độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; mỗi R^{21} độc lập là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh; mỗi R^{22} là alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, và mỗi R^{23} là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

"*N*-heteroxyclyl" để chỉ gốc heteroxyclyl như được định nghĩa ở trên chứa ít nhất một nitơ. Điểm gắn của *N*-heteroxyclyl với phần còn lại của phân tử có thể qua nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử cacbon trong *N*-heteroxyclyl. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, gốc *N*-heteroaryl có thể tùy ý được thế như được mô tả ở trên cho gốc heteroxyclyl tùy ý được thế.

"Heteroxyclylalkyl" để chỉ gốc có công thức $-R_bR_h$ trong đó R_b là mạch alkylen như được định nghĩa ở trên và R_h là gốc heteroxyclyl như được định nghĩa ở trên, và nếu heteroxyclyl là heteroxyclyl chứa nitơ, heteroxyclyl có thể được gắn với gốc alkyl ở nguyên tử nitơ. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, mạch alkylen của gốc heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho mạch alkylen tùy ý được thế. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, phần heteroxyclyl của gốc heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho nhóm heteroxyclyl tùy ý được thế.

"*N*-heteroxyclylalkyl" để chỉ gốc heteroxyclylalkyl như được định nghĩa ở trên chứa ít nhất một nitơ. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, mạch alkylen của gốc *N*-heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho mạch alkylen tùy ý được thế. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, phần *N*-heteroxyclyl của gốc *N*-heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho nhóm heteroxyclyl tùy ý được thế. Tốt hơn là, nhóm thế tùy ý trên phần *N*-heteroxyclyl của gốc *N*-heteroxyclylalkyl là alkyl và halo.

"Heteroaryl" để chỉ gốc hệ vòng có từ 5 đến 14 cạnh chứa nguyên tử hydro, từ một đến mười ba nguyên tử cacbon, từ một đến sáu nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và ít nhất một vòng thơm. Với các mục đích của sáng chế, gốc heteroaryl có thể là hệ nhân một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn

vòng, có thể bao gồm hệ vòng ngưng tụ hoặc có cầu nối; và nguyên tử nitơ, cacbon hoặc lưu huỳnh trong gốc heteroaryl có thể tùy ý được oxy hóa; nguyên tử nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzindolyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, benzooxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzo[*b*][1,4]dioxepinyl, 1,4-benzodioxanyl, benzonaphtofuranyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothienyl (benzothiophenyl), benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, benzoxazolinonyl, benzimidazolthionyl, carbazolyl, xinnolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, furanyl, furanonyl, isothiazolyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, isoquinolyl, indolizinyl, isoxazolyl, naphtyridinyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxiranyl, 1-oxidopyridinyl, 1-oxidopyrimidinyl, 1-oxidopyrazinyl, 1-oxidopyridazinyl, 1-phenyl-1*H*-pyrolyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phtalazinyl, pteridinyl, pteridinonyl, purinyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyridinonyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pryrimidinonyl, pyridazinyl, pyrolyl, pyrido[2,3-*d*]pyrimidinonyl, quinazolinyl, quinazolinonyl, quinoxalinyl, quinoxalinonyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-onyl, thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-onyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, và thiophenyl (ví dụ, thienyl). Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, nhóm heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, xyano, oxo, thioxo, nitro, thioxo, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (trong đó p là từ 1 đến 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (trong đó t là từ 0 đến 2), và $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (trong đó p là từ 1 đến 2) trong đó mỗi R^{20} độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl; mỗi R^{21} độc lập là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh; mỗi R^{22} là alkyl, alkenyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl

hoặc heteroarylalkyl, và mỗi R^{23} là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tốt hơn là, nhóm thế tùy ý trên nhóm heteroaryl hai vòng tùy ý được thế cho R^1 trong bản mô tả này là halo. Tốt hơn là, nhóm thế tùy ý trên nhóm heteroaryl một vòng tùy ý được thế cho R^1 trong bản mô tả này là alkyl.

"*N*-heteroaryl" để chỉ gốc heteroaryl như được định nghĩa ở trên chứa ít nhất một nitơ. Điểm gắn của *N*-heteroaryl với phần còn lại của phân tử có thể qua nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử cacbon trong *N*-heteroaryl. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, gốc *N*-heteroaryl có thể tùy ý được thế như được mô tả ở trên cho gốc heteroaryl tùy ý được thế. Tốt hơn là, nhóm thế tùy ý trên nhóm *N*-heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế cho R^2 trong bản mô tả này là alkyl và halo. Tốt hơn là, nhóm thế tùy ý trên nhóm *N*-heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế cho R^2 trong bản mô tả này là alkyl, halo, và haloalkyl.

"Heteroarylalkyl" để chỉ gốc có công thức $-R_bR_i$ trong đó R_b là mạch alkylen như được định nghĩa ở trên và R_i là gốc heteroaryl như được định nghĩa ở trên. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, phần heteroaryl của gốc heteroarylalkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho nhóm heteroaryl tùy ý được thế. Khi được nêu cụ thể trong bản mô tả này, phần mạch alkylen của gốc heteroarylalkyl có thể tùy ý được thế như được định nghĩa ở trên cho mạch alkylen tùy ý được thế.

"Tiền dược chất" có nghĩa là biểu thị hợp chất có thể được chuyển hóa trong các điều kiện sinh lý hoặc bằng cách hòa tan với hợp chất có hoạt tính sinh học theo sáng chế. Do đó, thuật ngữ "tiền dược chất" để chỉ tiền chất trao đổi chất của hợp chất theo sáng chế là dược dụng. Tiền dược chất có thể bất hoạt khi sử dụng cho đối tượng cần chúng, nhưng bị chuyển hóa *in vivo* thành hoạt chất theo sáng chế. Tiền dược chất thường được biến đổi nhanh chóng *in vivo* để tạo ra hợp chất gốc theo sáng chế, ví dụ, bằng cách thủy phân trong máu. Hợp chất tiền dược chất thường cung cấp các ưu điểm về độ hòa tan, khả năng tương thích với mô hoặc giải phóng chậm ở cơ thể động vật có vú (xem, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Thảo luận về tiền dược chất được cung cấp trong Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, và trong Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cả hai tài liệu này đều được

kết hợp đầy đủ bằng cách viện dẫn trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "tiền dược chất" cũng có nghĩa là bao gồm chất mang được liên kết cộng hóa trị bất kỳ, giải phóng hoạt chất theo sáng chế *in vivo* khi tiền dược chất được sử dụng cho đối tượng là động vật có vú. Tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sửa đổi nhóm chức có mặt trong hợp chất theo sáng chế theo cách biến đổi được phân tách, trong thao tác thông thường hoặc *in vivo*, cho hợp chất gốc theo sáng chế. Tiền dược chất bao gồm hợp chất theo sáng chế trong đó nhóm hydroxy, amino hoặc mercapto được liên kết với nhóm bất kỳ, khi tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng là động vật có vú, phân tách để tạo ra nhóm không chứa hydroxy, không chứa amino hoặc không chứa mercapto, tương ứng. Ví dụ về tiền dược chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dẫn xuất axetat, format và benzoat của rượu hoặc dẫn xuất amit của nhóm chức amin trong hợp chất theo sáng chế và tương tự.

Sáng chế được mô tả trong bản mô tả này cũng có nghĩa là bao gồm tất cả các hợp chất dược dụng có công thức (I) được đánh dấu đồng vị bằng cách có một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác. Ví dụ về đồng vị có thể được kết hợp vào hợp chất được mô tả bao gồm đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo, và iot, như ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, và ^{125}I, tương ứng. Các hợp chất được đánh dấu phóng xạ này có thể hữu ích cho việc xác định hoặc đo lường hiệu quả của hợp chất, bằng cách chỉ rõ, ví dụ, vị trí hoặc cơ chế tác dụng trên các kênh natri, hoặc ái lực liên kết với vị trí hoạt động quan trọng về mặt dược lý trên các kênh natri. Một số hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I), ví dụ, các chất kết hợp đồng vị phóng xạ, là hữu ích trong các nghiên cứu phân bố thuốc và/hoặc cơ chất trong mô. Chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ triti, tức là ^{3}H, và cacbon-14, tức là ^{14}C, là đặc biệt hữu ích cho mục đích này do tính dễ kết hợp của chúng và các phương pháp phát hiện sẵn có.

Việc thay thế chất đồng vị nặng hơn như đoteri, tức là ^{2}H, có thể tạo ra một số lợi ích điều trị do độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, tăng thời gian bán thải *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều, và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I) được làm giàu bằng đoteri. Các

hợp chất đoteri này có thể thu được bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như trao đổi proton với đoteri hoặc bằng cách tổng hợp phân tử bằng nguyên liệu ban đầu đã được làm giàu.

Việc thay thế bằng các chất đồng vị phát xạ positron, như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, có thể là hữu ích trong nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ positron (PET: Positron Emission Topography) để kiểm tra sự chiếm thụ thể của cơ chất. Hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) có thể được điều chế bằng kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và điều chế như được chỉ ra dưới đây bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu được sử dụng trước đó.

Sáng chế được mô tả trong bản mô tả này cũng có nghĩa là bao gồm sản phẩm chuyển hóa *in vivo* của hợp chất được mô tả. Các sản phẩm này có thể là do, ví dụ, quá trình oxy hóa, quá trình khử, thủy phân, amit hóa, este hóa, và tương tự của hợp chất được sử dụng, chủ yếu là do quá trình enzym. Do đó, sáng chế bao gồm hợp chất được sản xuất bằng quy trình bao gồm việc cho hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với động vật có vú trong khoảng thời gian đủ để tạo ra sản phẩm chuyển hóa của chúng. Các sản phẩm này thường được xác định bằng cách sử dụng hợp chất được đánh dấu phóng xạ theo sáng chế ở liều phát hiện được với động vật, như chuột cống, chuột nhà, chuột lang, khỉ, hoặc với người, tiến hành trong khoảng thời gian đủ để sự chuyển hóa xảy ra, và phân lập các sản phẩm chuyển hóa của nó từ nước tiểu, máu hoặc các mẫu sinh học khác.

"Hợp chất ổn định" và "cấu trúc ổn định" có nghĩa là biểu thị hợp chất đủ mạnh để tồn tại khi phân lập đến mức độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và công thức thành chất trị liệu hiệu quả.

"Động vật có vú" bao gồm người và cả vật nuôi như động vật trong phòng thí nghiệm và vật nuôi trong nhà, (ví dụ, mèo, chó, lợn, trâu bò, cừu, dê, ngựa, thỏ), và động vật không phải vật nuôi như động vật hoang dã và tương tự.

"Tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" có nghĩa là sự kiện hoàn cảnh được mô tả sau đó có thể có hoặc có thể không xảy ra, và phần mô tả bao gồm trường hợp mà sự kiện hoặc tình huống đã nêu xảy ra và trường hợp mà nó không xảy ra. Ví dụ, "aryl tùy ý

được thế" có nghĩa là gốc aryl có thể có hoặc có thể không được thế và phần mô tả bao gồm cả trường hợp gốc aryl được thế và gốc aryl không thế ("không được thế"). Khi nhóm chức được mô tả dưới dạng "tùy ý được thế," và đến lượt nó, nhóm thế trên nhóm chức cũng "tùy ý được thế" và như vậy, với mục đích của sáng chế, các lặp lại này được giới hạn đến năm, tốt hơn là các lặp lại này được giới hạn đến hai.

"Chất mang dược dụng, chất pha loãng hoặc tá dược" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chế phẩm phụ trợ, chất mang, tá dược, chất làm trơn, chất làm ngọt, chất pha loãng, chất bảo quản, thuốc nhuộm/chất tạo màu, chất điều vị, chất hoạt động bề mặt, chất thấm ướt, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất ổn định, chất đẳng trương, dung môi, hoặc chất nhũ hóa bất kỳ đã được phê duyệt bởi Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA: Food and Drug Administration) có thể được chấp nhận để sử dụng cho người hoặc vật nuôi.

"Muối dược dụng" bao gồm cả muối cộng axit và bazơ.

"Muối cộng axit dược dụng" để chỉ muối giữ được hiệu quả sinh học và tính chất của bazơ tự do, không phải là muối sinh học hoặc nói cách khác là không mong muốn, và được tạo thành với axit vô cơ như, nhưng không giới hạn ở, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và tương tự, và axit hữu cơ như, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, axit 2,2-dicloaxetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic, axit aspartic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit 4-axetamidobenzoic, axit camphoric, axit camphor-10-sulfonic, axit capric, axit caproic, axit caprylic, axit cacbonic, axit xinamic, axit xitric, axit xyclamic, axit dodexylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glucuronic, axit glutamic, axit glutaric, axit 2-oxo-glutaric, axit glyxerophosphoric, axit glycolic, axit hippuric, axit isobutyric, axit lactic, axit lactobionic, axit lauric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit muxic, axit naphtalen-1,5-disulfonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit 1-hydroxy-2-naphtoic, axit nicotinic, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit propionic, axit pyroglutamic, axit pyruvic, axit salixylic, axit 4-aminosalixylic, axit sebaxic, axit stearic, axit sucxinic, axit tartaric, axit thioxyanic, axit *p*-toluensulfonic, axit trifloaxetic, axit undexylenic, và tương tự.

"Muối cộng bazơ dược dụng" để chỉ muối giữ được hiệu quả sinh học và tính chất của axit tự do, không phải là muối sinh học hoặc nói cách khác là không mong muốn. Các muối này được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và tương tự. Muối vô cơ được ưu tiên là muối amoni, natri, kali, canxi, và magie. Muối thu được từ bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối của amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, amin được thế bao gồm amin được thế có trong tự nhiên, amin dạng vòng và nhựa trao đổi ion có tính bazơ, như amoniac, isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, dietanolamin, etanolamin, deanol, 2-dimetylaminoetanol, 2-dietylaminoetanol, dixyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, caffein, procain, hydrabamin, cholin, betain, benethamin, benzathin, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobrom, trietanolamin, tromethamin, purin, piperazin, piperidin, *N*-etylpiperidin, nhựa polyamin và tương tự. Bazơ hữu cơ được ưu tiên cụ thể là isopropylamin, dietylamin, etanolamin, trimetylamin, dixyclohexylamin, cholin và cafein.

Thông thường quá trình kết tinh tạo ra solvat của hợp chất theo sáng chế. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "solvat" để chỉ tập hợp chứa một hoặc nhiều phân tử của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử của dung môi. Dung môi có thể là nước, trong trường hợp solvat có thể là hydrat. Nói cách khác, dung môi có thể là dung môi hữu cơ. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng hydrat, bao gồm monohydrat, dihydrat, hemihydrat, sesquihydrat, trihydrat, tetrahydrat và tương tự, cũng như dạng solvat tương ứng. Hợp chất theo sáng chế có thể là solvat thực sự, trong các trường hợp khác, hợp chất theo sáng chế có thể chỉ giữ được nước tự nhiên hoặc là hỗn hợp của nước với một số dung môi tự nhiên.

"Dược phẩm" để chỉ chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và môi trường thường được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật để phân phối hợp chất có hoạt tính sinh học cho động vật có vú, ví dụ, người. Môi trường này bao gồm tất cả các chất mang dược dụng, chất pha loãng hoặc tá dược của chúng.

"Lượng hữu hiệu điều trị" để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn là người, là đủ để điều trị hiệu quả, như được định

nghĩa ở dưới, bệnh qua trung gian kênh natri hoặc tình trạng bệnh ở động vật có vú, tốt hơn là người. Lượng hợp chất theo sáng chế cấu thành "lượng hữu hiệu điều trị" sẽ thay đổi dựa trên hợp chất, tình trạng bệnh và độ nghiêm trọng của nó, cách thức sử dụng, và độ tuổi của động vật có vú cần được điều trị, nhưng có thể được xác định đều đặn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có liên quan tới kiến thức của họ và sáng chế này.

"Điều trị" hoặc "việc điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh của động vật có vú đang nghiên cứu, tốt hơn là người, có bệnh hoặc tình trạng bệnh đáng chú ý, và bao gồm:

(a) ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh xảy ra ở động vật có vú, cụ thể là, khi động vật có vú này có khả năng dễ mắc bệnh nhưng vẫn chưa được chẩn đoán là mắc bệnh;

(b) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, tức là, ngăn chặn sự phát triển của nó;

(c) làm giảm (hoặc cải thiện) bệnh hoặc tình trạng bệnh, tức là, gây ra sự thoái trào bệnh hoặc tình trạng bệnh; hoặc

(d) làm giảm (hoặc cải thiện) triệu chứng do bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, làm giảm động kinh không giải quyết bệnh hoặc tình trạng bệnh có từ trước.

Như được định nghĩa trong bản mô tả này, bệnh qua trung gian kênh natri hoặc tình trạng bệnh là bệnh hoặc tình trạng bệnh được cải thiện hoặc được ngăn ngừa bằng việc điều hòa kênh natri và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tình trạng của hệ thần kinh trung ương như bệnh động kinh, bệnh trầm cảm và lo âu; các tình trạng thần kinh cơ như bệnh bại liệt cơ, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS: amyotrophic lateral sclerosis) và hội chứng chân không yên; đau; bệnh thần kinh ngoại biên gây ra do hóa trị liệu; tình trạng bệnh tim mạch như rung nhĩ và rung thất; bảo vệ thần kinh chống lại bệnh đa xơ cứng, chấn thương thần kinh và đột quỵ; và tình trạng bệnh da liễu như ngứa.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh" và "tình trạng bệnh" có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau hoặc có thể khác biệt ở chỗ bệnh tật hoặc tình trạng bệnh cụ thể có thể không có tác nhân gây bệnh đã biết (do đó nguyên nhân gây bệnh vẫn chưa được tìm ra) và do vậy vẫn chưa được nhận diện dưới dạng bệnh mà chỉ

dưới dạng tình trạng bệnh hoặc hội chứng không mong muốn, trong đó tập hợp các triệu chứng cụ thể nhiều hơn hoặc ít hơn đã được xác định bởi bác sỹ lâm sàng.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và do đó có thể làm phát sinh chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể khác có thể được định nghĩa, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, dưới dạng (*R*) hoặc (*S*) hoặc, dưới dạng (D) hoặc (L) cho axit amin. Sáng chế có nghĩa là bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể này, cũng như dạng triệt quang và dạng tinh khiết quang học của chúng. Chất đồng phân quang hoạt (+) và (-), (*R*) và (*S*), hoặc (D) và (L) có thể được điều chế bằng cách sử dụng synthon không đối xứng hoặc chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng kỹ thuật thông thường, ví dụ, sắc ký và kết tinh phân đoạn. Kỹ thuật thông thường để điều chế/phân lập chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ bao gồm tổng hợp không đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang học thích hợp hoặc phân giải triệt quang (hoặc triệt quang muối hoặc dẫn xuất) bằng cách sử dụng, ví dụ, sắc ký lỏng cao áp (HPLC: high pressure liquid chromatography) bất đối xứng. Khi các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa các liên kết đôi olefin hoặc các tâm hình học bất đối khác, và trừ khi có quy định khác, các hợp chất được dự tính bao gồm cả chất đồng phân hình học E và Z. Tương tự, cũng bao gồm tất cả các dạng chất hỗ biến cũng được dự định.

"Chất đồng phân lập thể" để chỉ hợp chất được tạo ra của các nguyên tử giống nhau được liên kết bằng liên kết giống nhau nhưng có cấu trúc ba chiều khác nhau, mà không thay thế lẫn nhau được. Sáng chế đề xuất các chất đồng phân lập thể khác nhau và hỗn hợp của chúng và bao gồm chất đồng phân đối ảnh, đề cập đến hai chất đồng phân lập thể mà phân tử của chúng là hình ảnh qua gương không chồng khít với nhau. Xem, ví dụ, Smith, M.B. and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th edition (Wiley, 2007), cho phần mô tả chi tiết cấu trúc và tính chất của chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân lập thể.

"Chất hỗ biến" để chỉ sự dịch chuyển proton từ một nguyên tử của phân tử sang nguyên tử khác của cùng phân tử đó. Sáng chế bao gồm chất hỗ biến của hợp chất bất kỳ đã nêu.

Việc sử dụng dấu ngoặc đơn và dấu ngoặc ở nhóm thế được sử dụng trong bản

mô tả này để bảo tồn không gian. Theo đó, việc sử dụng dấu ngoặc đơn trong nhóm thế biểu thị rằng nhóm được chứa trong dấu ngoặc đơn được gắn trực tiếp với nguyên tử đứng trước dấu ngoặc đơn. Việc sử dụng dấu ngoặc trong nhóm thế biểu thị rằng nhóm được chứa trong dấu ngoặc cũng được gắn trực tiếp với nguyên tử đứng trước dấu ngoặc đơn.

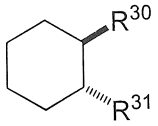
Sơ đồ cấu trúc và cách gọi tên hóa chất được sử dụng trong bản mô tả này là dạng sửa đổi của hệ thống danh pháp I.U.P.A.C., sử dụng chương trình phần mềm ChemDraw Professional phiên bản 17.0, trong đó hợp chất theo sáng chế được gọi tên trong bản mô tả này dưới dạng dẫn xuất của cấu trúc lõi trung tâm, ví dụ, cấu trúc sulfonamit được thế heteroaryl. Với các tên hóa học phức tạp được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm thế được gọi tên trước khi nó được gắn vào nhóm. Ví dụ, xyclopropyletyl bao gồm sườn etyl với nhóm thế xyclopropyl. Theo sơ đồ cấu trúc hóa học, tất cả các liên kết được xác định, ngoại trừ một số nguyên tử cacbon, được giả định là được liên kết với nguyên tử hydro đủ để hoàn thành hóa trị.

"Chất đồng phân đối ảnh" để chỉ phân tử bất đối xứng có thể tồn tại ở hai dạng đồng phân khác nhau có các cấu hình khác nhau trong không gian. Các thuật ngữ khác được sử dụng để chỉ hoặc đề cập đến chất đồng phân đối ảnh bao gồm "chất đồng phân lập thể" (vì sự sắp xếp hoặc hóa học lập thể khác nhau xung quanh tâm không đối xứng; mặc dù tất cả chất đồng phân đối ảnh là chất đồng phân lập thể, không phải tất cả chất đồng phân lập thể là chất đồng phân đối ảnh) hoặc "chất đồng phân quang học" (vì quang hoạt của chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, là khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực theo các hướng khác nhau của các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết khác nhau).

Ký hiệu, "*R*" và "*S*", cho cấu hình tuyệt đối của chất đồng phân đối ảnh theo sáng chế có thể xuất hiện dưới dạng tiền tố hoặc dưới dạng hậu tố trong tên của hợp chất; chúng có thể có hoặc có thể không được tách khỏi tên chất đồng phân đối ảnh bằng dấu gạch nối; chúng có thể có hoặc có thể không được gạch nối; và chúng có thể có hoặc có thể không được bao quanh bởi dấu ngoặc đơn.

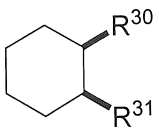
Tiếp theo thực hành mô tả tài liệu hóa học tiêu chuẩn và như được sử dụng trong phần mô tả này, liên kết liền, như được minh họa ở trên trong cấu trúc (A) và liên kết đứt đoạn, như được minh họa bằng cấu trúc điển hình (A) ở dưới, nghĩa là

nhóm thế ở cấu hình *trans* với mặt phẳng của vòng:

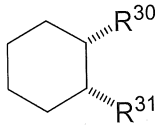


(A)

Theo cùng cách thức, các liên kết trong công thức điển hình (Aa) và (Ab) sau đây ở cấu hình *cis*với mặt phẳng của vòng:

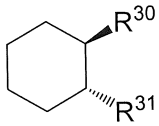


(Aa)



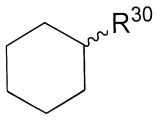
(Ab)

Theo thực hành mô tả tài liệu hóa học tiêu chuẩn và như được sử dụng trong phần mô tả này, liên kết hình nêm, như được minh họa ở dưới trong cấu trúc (B), nghĩa là nhóm thế được liên kết với vòng bằng liên kết này, trong trường hợp này nhóm thế R^{30}, ở trên mặt phẳng vòng như được minh họa trên trang dưới dạng biểu diễn hai chiều, và liên kết hình nêm nét đứt, như được minh họa ở dưới trong cấu trúc (B), nghĩa là nhóm thế được liên kết với vòng bằng liên kết này, trong trường hợp này nhóm thế R^{31}, ở dưới mặt phẳng vòng như được thể hiện trên trang dưới dạng biểu diễn hai chiều;



(B)

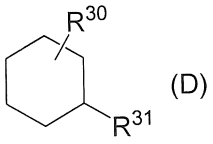
Theo thực hành mô tả tài liệu hóa học tiêu chuẩn và như được sử dụng trong phần mô tả này, liên kết hình sóng, như được minh họa ở dưới trong cấu trúc (C), chỉ ra rằng nhóm thế, trong trường hợp này nhóm thế R^{30}, hoặc ở dưới mặt phẳng vòng hoặc ở trên mặt phẳng vòng:



(C)

Theo công thức được mô tả trong bản mô tả này, liên kết với nhóm thế và/hoặc liên kết kết hợp đoạn phân tử với phần còn lại của hợp chất có thể được thể hiện dưới dạng giao nhau giữa một hoặc nhiều liên kết trong cấu trúc vòng. Điều này biểu thị

rằng liên kết có thể được gắn với một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cấu thành cấu trúc vòng, với điều kiện là nguyên tử hydro có thể có mặt tại nguyên tử đó. Khi không có (các) nhóm thế cụ thể được xác định cho vị trí cụ thể trong cấu trúc, sau đó (các) hydro có mặt tại vị trí đó. Ví dụ, theo cấu trúc (D) sau đây, liên kết gắn nhóm thế R^{30} có thể ở trên cacbon bất kỳ, bao gồm cacbon mà R^{31} được gắn vào, miễn là hóa trị cho phép gắn như vậy:



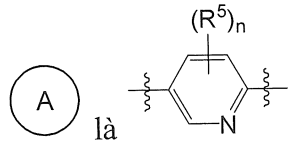
(D)

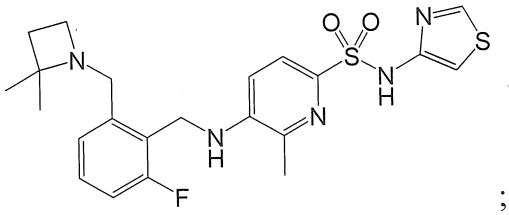
"Việc phân giải" hoặc "phân giải" khi được sử dụng để chỉ hợp chất triệt quang hoặc hỗn hợp triệt quang của hợp chất theo sáng chế đề cập đến việc tách hợp chất triệt quang hoặc hỗn hợp triệt quang thành hai dạng chất đồng phân đối ảnh của chúng (tức là, dạng (+) và (-); dạng (*R*) và (*S*)).

"Lượng dư chất đồng phân đối quang" hoặc "ee" như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến sản phẩm trong đó một chất đồng phân đối ảnh có mặt trong lượng dư của chất khác, và được định nghĩa là sự khác biệt tuyệt đối về phần mol của mỗi chất đồng phân đối ảnh. Lượng dư chất đồng phân đối ảnh thường được biểu hiện dưới dạng phần trăm của chất đồng phân đối ảnh có mặt trong hỗn hợp so với chất đồng phân đối ảnh khác. Với các mục đích của sáng chế, chất đồng phân đối ảnh (*S*) của hợp chất được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này được xem là "gần như không chứa" chất đồng phân đối ảnh (*R*) tương ứng khi chất đồng phân đối ảnh (*S*) có mặt trong lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 80%, tốt hơn là lớn hơn 90%, tốt hơn nữa là lớn hơn 95% và còn tốt hơn nữa là lớn hơn 99%.

Sơ đồ cấu trúc và cách gọi tên hóa chất được sử dụng trong bản mô tả này là dạng sửa đổi của hệ thống danh pháp I.U.P.A.C., ví dụ, sử dụng phần mềm ChemBioDraw Ultra phiên bản 14.0, trong đó hợp chất theo sáng chế được gọi tên trong bản mô tả này dưới dạng dẫn xuất của cấu trúc lõi trung tâm, ví dụ, cấu trúc benzensulfonamit. Với các tên hóa học phức tạp được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm thế được gọi tên trước khi nó được gắn vào nhóm. Ví dụ, xyclopropyletyl bao gồm sườn etyl với nhóm thế xyclopropyl. Theo sơ đồ cấu trúc hóa học, tất cả các liên kết được xác định, ngoại trừ một số nguyên tử cacbon, được giả định là được liên kết

với nguyên tử hydro đủ để hoàn thành hóa trị.

Do đó, hợp chất có công thức (I), như đã nêu trên đây trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, trong đó  là trong đó n là 1 và R^5 là metyl, R^1 là ((2,2-dimetylazetidin-1-yl)metyl)-6-flophenyl, R^2 là thiazolyl, và cả R^3 và R^4 là hydro, ví dụ, hợp chất có cấu trúc sau đây:



;

được gọi tên trong bản mô tả này là 5-((2-((2,2-dimetylazetidin-1-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit.

Mô tả chi tiết sáng chế

Một khía cạnh của sáng chế là hợp chất có công thức (I), như đã nêu trên đây trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, dưới dạng chất đồng phân lập thể riêng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Theo một phương án của khía cạnh này, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ và *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

mỗi R^5, R^6 và R^7 được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^8 là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế; và

mỗi R^9 và R^{10} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkylalkyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclylalkyl tùy ý được thế.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

(A) là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

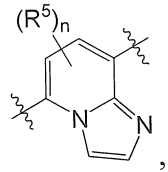
R^5, R^6 và R^7 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

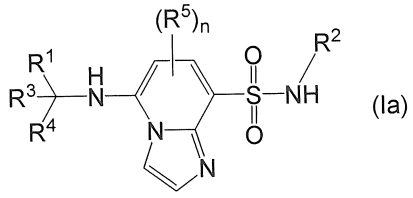
R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

A là  , trong đó hợp chất có công thức (Ia) sau đây:



(Ia)

;

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5 và R^7 là độc lập là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

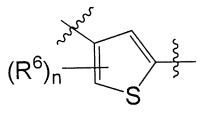
R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

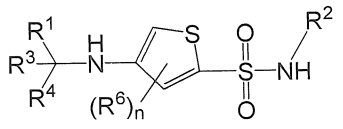
R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Với phương án này, phương án được ưu tiên là 5-((3,6-diflo-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-sulfonamit, dưới dạng chất đồng phân lập thể riêng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng..

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

A là  , trong đó hợp chất có công thức (Ia) sau đây:


(Ib)
;

trong đó:

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^6 và R^7 là độc lập là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

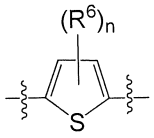
R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

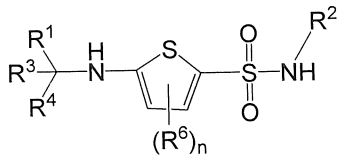
R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là 4-((2-bromo-6-flobenzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-5-metylthiophen-2-sulfonamit, dưới dạng chất đồng phân lập thể riêng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

A là  , trong đó hợp chất có công thức (Ic) sau đây:


(Ic)
;

trong đó:

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^6 và R^7 là độc lập là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I); và

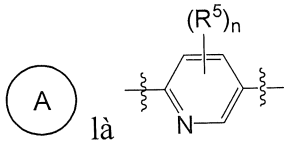
R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

R^9 là hydro hoặc alkyl; và

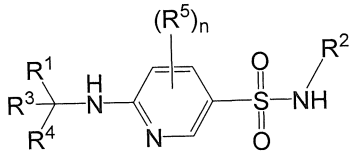
R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là 5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylthiophen-2-sulfonamit, dưới dạng chất đồng phân lập thể riêng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (I) trong đó:



là , trong đó hợp chất có công thức (Id) sau đây:



(Id);

trong đó:

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các

hợp chất có công thức (I);

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5 và R^7 là độc lập là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I); và

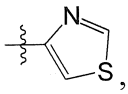
R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

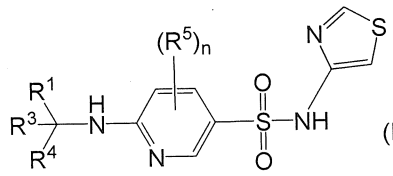
R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là các hợp chất có công thức (Id) trong đó R^2 là *N*-heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế.

Một phương án của phương án được ưu tiên này là các hợp chất có công thức (Id) trong đó:

R^2 là  , trong đó hợp chất có cấu trúc (Id1) sau đây:



(Id1);

trong đó:

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5 và R^7 là độc lập là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I); và

R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là hợp chất có công thức (Id1) được chọn từ:

(*S*)-5-clo-6-((1-(5-clo-2-flophenyl)etyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

(*S*)-5-clo-6-((1-(2-flophenyl)etyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-clo-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit; và

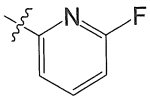
6-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-2-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

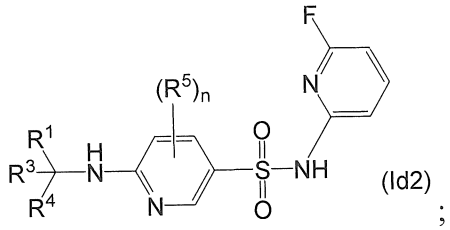
dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng;

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của nó.

Phương án được ưu tiên của phương án ở trên đối với các hợp chất có công thức (Id) là các hợp chất có công thức (Id) trong đó R^2 là *N*-heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế .

Một phương án của phương án được ưu tiên này là các hợp chất có công thức (Id) trong đó:

R^2 là  , trong đó hợp chất có cấu trúc (Id2) sau đây:


(Id2)
;

trong đó:

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5 và R^7 là độc lập là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I); và

R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là hợp chất có công thức (Id2) được chọn từ:

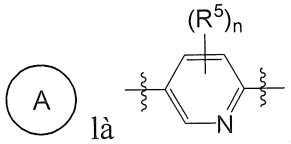
6-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-2-metylpyridin-3-sulfonamit; và

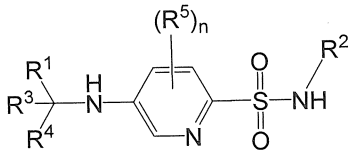
5-clo-6-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)pyridin-3-sulfonamit;

dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng;

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của nó.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (I) trong đó:


là , trong đó hợp chất có công thức (Ie) sau đây:


(Ie)
;

trong đó:

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5 và R^7 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I); và

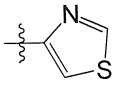
R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

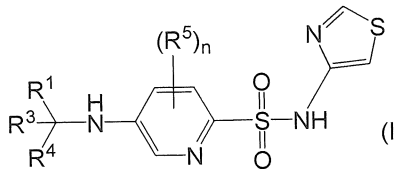
R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là các hợp chất có công thức (Ie) trong đó R^2 là *N*-heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế.

Một phương án của phương án được ưu tiên này là các hợp chất có công thức (Ie) trong đó:

R^2 là  , trong đó hợp chất có cấu trúc (Ie1) sau đây:


(Ie1)

trong đó:

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5 và R^7 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I); và

R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là hợp chất có công thức (Ie1) được chọn từ:

(*S*)-5-((1-(2-flophenyl)etyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-4-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((2,2-dimetylazetidin-1-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-3-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

4-(diflometyl)-5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

6-(diflometyl)-5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-flo-6-((3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(((xyclopropylmetyl)(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-flo-6-((3-flo-3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)-4-(triflometyl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(((1s,4s)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(((1s,4s)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

3-flo-5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-bromo-3,6-diflobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-3-(triflometyl)benzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-sulfonamit;

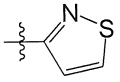
5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit; và

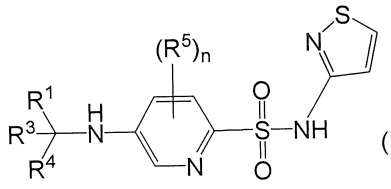
5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-xyclopropyl-3-flo-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng;

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của nó.

Hợp chất có công thức (Ie) của phương án được ưu tiên ở trên trong đó R^2 là *N*-heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế, một phương án được ưu tiên khác là các hợp chất trong đó:

R^2 là  , trong đó hợp chất có cấu trúc (Ie2) sau đây:



(Ie2);

trong đó:

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5 và R^7 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I); và

R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là hợp chất có công thức (Ie2) được chọn từ:

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit;

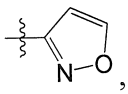
5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit; và

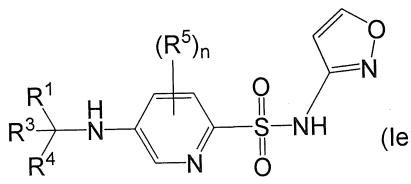
5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit;

dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng;

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của nó.

Hợp chất có công thức (Ie) của phương án được ưu tiên ở trên trong đó R^2 là *N*-heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế, một phương án được ưu tiên khác là các hợp chất trong đó:

R^2 là  , trong đó hợp chất có cấu trúc (Ie3) sau đây:



(Ie3);

trong đó:

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5 và R^7 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I); và

R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

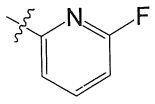
R^9 là hydro hoặc alkyl; và

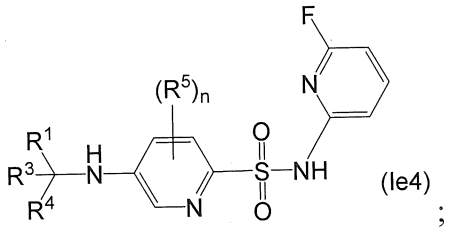
R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là hợp chất có công thức (Ie3) là 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-3-flo-*N*-(isoxazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit; dưới dạng chất đồng phân lập thể riêng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Một phương án được ưu tiên khác của phương án ở trên đối với các hợp chất có công thức (Ie) là các hợp chất có công thức (Ie) trong đó R^2 là *N*-heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế.

Một phương án của phương án được ưu tiên này là các hợp chất có công thức (Ie) trong đó:

R^2 là  , trong đó hợp chất có cấu trúc (Ie4) sau đây:



(Ie4);

trong đó:

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo,

$-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5 và R^7 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I); và

R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là hợp chất có công thức (Ie3) được chọn từ:

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit;

5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit;

5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-3-flo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit; và

3-flo-5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit;

là chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng;

hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của nó.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

(A) là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với

các hợp chất có công thức (I).

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là heteroaryl hai vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ và *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

mỗi R^5, R^6 và R^7 được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^8 là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế; và

mỗi R^9 và R^{10} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkylalkyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclylalkyl tùy ý được thế.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

A là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là isoquinolinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5, R^6 và R^7 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế

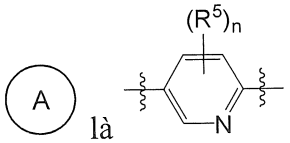
đối với các hợp chất có công thức (I);

R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

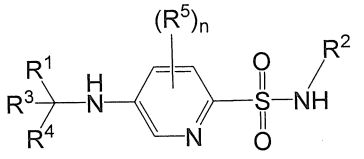
R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (I) trong đó:



là , trong đó hợp chất có công thức (Ie) sau đây:



(Ie);

trong đó:

n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là isoquinolinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5, R^6 và R^7 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

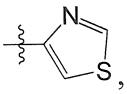
R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

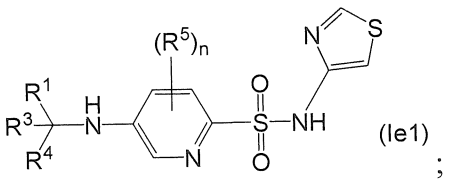
R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là các hợp chất có công thức (Ie) trong đó R^2 là *N*-heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế.

Một phương án của phương án được ưu tiên này là các hợp chất có công thức (Ie) trong đó:

R^2 là  , trong đó hợp chất có cấu trúc (Ie1) sau đây:


(Ie1);

trong đó n là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^1 là isoquinolinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

R^2 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^5, R^6 và R^7 là như được định nghĩa ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I);

R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

Phương án được ưu tiên của phương án này là 5-((isoquinolin-8-ylmetyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit; dưới dạng chất đồng phân lập thể riêng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Một phương án khác của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là aryl, tốt hơn là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế. Nhóm thế được ưu tiên của các nhóm thế tùy ý này là brom, clo, flo, (dialkylamino)metyl, azetidin-1-ylmetyl, pyrolidin-1-ylmetyl, 2,2-dimetylazetidin-1-ylmetyl, 3-metylazetidin-1-yl, ((xycloalkyl-

metyl)(alkyl)amino)metyl, 3-flo-3-metylazetidin-1-yl, và (7-azabixyclo[2.2.1]-heptanyl)metyl.

Nhóm thế tùy ý của phương án này ở vị trí ortho và/hoặc meta trên aryl liên quan đến liên kết với cacbon mà R^3 và R^4 được gắn vào.

Một phương án khác của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) trong đó n là 1 hoặc 2 và R^5 được chọn từ flo, clo, metyl, diflometyl và triflometyl.

Một phương án khác của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là *N*-heteroaryl có 5 cạnh hoặc *N*-heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo, tốt hơn là flo.

Cần hiểu rằng phương án bất kỳ của hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, và nhóm thế cụ thể bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này đối với nhóm cụ thể

, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 và R^{10} ở hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây, có thể độc lập được kết hợp với các phương án khác và/hoặc nhóm thế của hợp chất theo sáng chế để tạo thành phương án của sáng chế không được đề cập cụ thể ở trên. Ngoài ra, trong trường hợp mà danh sách các nhóm thế được mô tả đối với nhóm cụ thể bất kỳ

, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 và R^{10} theo phương án và/hoặc các điểm yêu cầu bảo hộ cụ thể, cần hiểu rằng một hoặc nhiều nhóm thế có thể bị khuyết khỏi danh sách và danh sách các nhóm thế còn lại sẽ được xem là phương án của sáng chế.

Phương án khác theo sáng chế là phương pháp sử dụng hợp chất có công thức (I) làm chất chuẩn hoặc đối chứng trong thử nghiệm *in vitro* hoặc *in vivo* trong việc xác định hiệu quả của hợp chất trong việc điều hòa kênh natri phụ thuộc điện áp.

Khía cạnh khác theo sáng chế là dược phẩm chứa tá dược dược dụng và hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở trên, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Một khía cạnh khác của sáng chế là mô tả phương pháp điều trị bệnh qua trung gian kênh natri hoặc tình trạng bệnh ở động vật có vú trong đó bệnh qua trung gian

kênh natri hoặc tình trạng bệnh được chọn từ động kinh, bệnh trầm cảm và lo âu; các tình trạng thần kinh cơ như bệnh bại liệt cơ, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS) và hội chứng chân không yên; đau; bệnh thần kinh ngoại biên gây ra do hóa trị liệu; tình trạng bệnh tim mạch như rung nhĩ và rung thất; bảo vệ thần kinh chống lại bệnh đa xơ cứng, chấn thương thần kinh và đột quỵ; và tình trạng bệnh da liễu như ngứa và trong đó phương pháp bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú cần điều trị lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở trên, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Khía cạnh khác theo sáng chế là mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến hoạt tính $Na_V1,6$ ở động vật có vú trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh là động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh và trong đó phương pháp bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú cần điều trị lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở trên, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Theo một phương án của khía cạnh này, động kinh hoặc rối loạn co giật động kinh được chọn từ động kinh cảm quang, tự ngất, động kinh co giật, hội chứng Angelman, động kinh Rolandic lành tính, rối loạn CDKL5, động kinh không có ý thức ở trẻ em và động kinh không có ý thức ở thanh thiếu niên, hội chứng Dravet, động kinh thùy trán, hội chứng thiếu hụt Glut1, u mô thừa ở vùng dưới đồi, co thắt ở trẻ sơ sinh/hội chứng West, động kinh giật cơ tuổi vị thành niên, hội chứng Landau-Kleffner, hội chứng Lennox-Gastaut (LGS: Lennox-Gastaut syndrome), động kinh không có rung giật cơ, hội chứng Ohtahara, hội chứng Panayiotopoulos, động kinh PCDH19, động kinh giật cơ tăng dần, hội chứng Rasmussen, hội chứng nhiễm sắc thể vòng 20, động kinh phản xạ, động kinh thùy thái dương, động kinh giật cơ tăng dần Lafora, hội chứng thần kinh da, phức hợp có mấu xơ cứng, bệnh não động kinh ở trẻ sơ sinh, bệnh não động kinh khởi phát sớm, động kinh toàn thân với co giật do sốt +, hội chứng Rett, bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, tự kỷ, mất điều hòa, giảm trương lực và rối loạn vận động kịch phát.

Theo một phương án của phương án này, động kinh hoặc rối loạn co giật động

kinh được chọn từ hội chứng Dravet, co thắt ở trẻ sơ sinh/hội chứng West, động kinh thùy thái dương, hội chứng Lennox-Gastaut, động kinh toàn thân với co giật do sốt + và bệnh não động kinh ở trẻ sơ sinh.

Khía cạnh khác theo sáng chế là phương pháp làm giảm dòng ion vào qua Na$_V$1.6 ở tế bào động vật có vú, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở trên, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Khía cạnh khác theo sáng chế là phương pháp ức chế chọn lọc kênh natri có cổng điện áp thứ nhất so với kênh natri có cổng điện áp thứ hai ở động vật có vú, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú lượng điều biến của hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở trên, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Theo một phương án của khía cạnh này, kênh natri có cổng điện áp thứ nhất là Na$_V$1.6.

Theo phương án khác của khía cạnh này, kênh natri có cổng điện áp thứ nhất là Na$_V$1.6 và kênh natri có cổng điện áp thứ hai là Na$_V$1.5.

Theo phương án khác của khía cạnh này, kênh natri có cổng điện áp thứ nhất là Na$_V$1.6 và kênh natri có cổng điện áp thứ hai là Na$_V$1.1.

Phương án cụ thể của hợp chất theo sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây trong phần điều chế hợp chất theo sáng chế và trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Sử dụng và thử nghiệm hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế điều hòa, tốt hơn là ức chế, dòng ion vào qua kênh natri phụ thuộc điện áp, tốt hơn là Na$_V$1.6, ở động vật có vú, đặc biệt là ở người. Việc điều hòa nêu trên bất kỳ, là ức chế một phần hoặc ức chế hoàn toàn hoặc ngăn chặn dòng ion hay không, đôi khi còn được đề cập trong bản mô tả này là "phong bế" và hợp chất tương ứng là "chất phong bế" hoặc "chất ức chế". Nói chung, các hợp chất theo sáng chế điều hòa giảm hoạt động của kênh natri có cổng điện áp bằng cách ức chế hoạt động phụ thuộc điện áp của kênh natri này, và/hoặc làm giảm hoặc ngăn chặn dòng ion

natri vào qua màng tế bào bằng cách ngăn chặn hoạt động của kênh natri như cho dòng ion vào.

Hợp chất theo sáng chế ức chế dòng ion vào qua kênh natri phụ thuộc điện áp, tốt hơn là Na$_V$1.6. Hợp chất theo sáng chế là chất điều biến phụ thuộc trạng thái hoặc tần suất của kênh natri, có ái lực thấp đối với trạng thái nghỉ/đóng và ái lực cao đối với trạng thái không hoạt động. Các hợp chất này có thể tương tác với các vị trí chồng lặp nằm trong khoang trong của lỗ dẫn natri của kênh tương tự như được mô tả đối với các chất phong bế kênh natri phụ thuộc trạng thái khác (Cestèle, S., *et al.*, *op. cit.*). Các hợp chất này cũng có thể tương tác với các vị trí bên ngoài khoang trong này và có hiệu ứng biến lập thể lên sự dẫn ion natri qua lỗ kênh.

Kết quả bất kỳ trong số các kết quả này cuối cùng có thể dẫn đến lợi ích điều trị chung được cung cấp bởi các hợp chất này.

Theo đó, hợp chất theo sáng chế là chất ức chế kênh natri có cổng điện áp, tốt hơn là chất ức chế Na$_V$1.6, và do vậy hữu ích để điều trị bệnh và tình trạng bệnh, tốt hơn là động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh, ở động vật có vú, tốt hơn là ở người, và các sinh vật khác, bao gồm tất cả các bệnh và tình trạng bệnh ở người là kết quả của hoạt động sinh học bất thường của kênh natri phụ thuộc điện áp, tốt hơn là hoạt động Na$_V$1.6 bất thường, hoặc có thể được cải thiện bằng cách điều hòa hoạt động sinh học của kênh natri phụ thuộc điện áp. Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế, tức là, hợp chất có công thức (I), như đã nêu trên đây trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, dưới dạng chất đồng phân lập thể riêng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc dưới dạng muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, hữu ích để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở động vật có vú, tốt hơn là ở người, là kết quả của hoạt động sinh học bất thường của Na$_V$1.6 phụ thuộc điện áp hoặc có thể được cải thiện bằng cách điều hòa, tốt hơn là ức chế, hoạt động sinh học của Na$_V$1.6. Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế ức chế chọn lọc Na$_V$1.6 so với Na$_V$1.5 và/hoặc Na$_V$1.1.

Như được định nghĩa trong bản mô tả này, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến hoạt động Na$_V$1.6 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh. Động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động kinh cảm quang, tự ngất, động kinh co giật, hội chứng

Angelman, động kinh rolandic lành tính, rối loạn CDKL5, động kinh không có ý thức ở trẻ em và động kinh không có ý thức ở thanh thiếu niên, hội chứng Dravet, động kinh thùy trán, hội chứng thiếu hụt Glut1, u mô thừa ở vùng dưới đồi, co thắt ở trẻ sơ sinh/hội chứng West, động kinh giật cơ tuổi vị thành niên, hội chứng Landau-Kleffner, hội chứng Lennox-Gastaut, động kinh không có rung giật cơ, hội chứng Ohtahara, hội chứng Panayiotopoulos, động kinh PCDH19, động kinh giật cơ tăng dần, hội chứng Rasmussen, hội chứng nhiễm sắc thể vòng 20, động kinh phản xạ, động kinh thùy thái dương, động kinh giật cơ tăng dần Lafora, hội chứng thần kinh da, phức hợp có mấu xơ cứng, bệnh não động kinh ở trẻ sơ sinh, bệnh não động kinh khởi phát sớm, động kinh toàn thân với co giật do sốt +, hội chứng Rett, bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, tự kỷ, mất điều hòa, giảm trương lực và rối loạn vận động kịch phát.

Do vậy sáng chế đề xuất hợp chất, dược phẩm và phương pháp sử dụng hợp chất và dược phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến hoạt động của $Na_V1.6$ ở động vật có vú, tốt hơn là người, bằng cách sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn là người, cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế.

Giá trị chung của hợp chất theo sáng chế trong việc ức chế dòng ion vào $Na_V1.6$ có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm được mô tả ở dưới trong phần thử nghiệm sinh học. Nói cách khác, giá trị chung của hợp chất trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở người có thể được xây dựng ở mô hình động vật chuẩn công nghiệp để chứng minh hiệu quả của hợp chất trong điều trị động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh. Mô hình động vật về tình trạng bệnh động kinh ở người đã được phát triển dẫn đến các khiếm khuyết về cảm giác có thể tái tạo trong một khoảng thời gian dài có thể được đánh giá bằng cách thử nghiệm cảm giác.

Ví dụ, nhiều mô hình động vật gặm nhấm đã được phát triển để đánh giá xu hướng co giật hoặc hoạt động động kinh (Klein, B.R. *et al.*,(2016), "Models Currently in Active Use. In: Epilepsy Therapy Screening Program", Vol. 2016, National Institute of Neurological Disorders and Stroke). Chúng bao gồm tổn thương hóa học cấp tính hoặc tổn thương điện cấp tính gây ra co giật, cũng như tổn thương hóa học mãn tính hoặc tổn thương di truyền mãn tính khiến động vật dễ bị co giật. Các mô hình này có thể được sử dụng để xác định khả năng tương đối của hợp chất để thúc đẩy hoặc ngăn

ngừa hoạt động co giật. Thử nghiệm co giật điện cực đại (MES: maximal electroshock seizure) và thử nghiệm co giật tâm thần vận động 6 hertz (6Hz) là hai ví dụ về thử nghiệm co giật tổn thương cấp tính được sử dụng để đánh giá sự can thiệp chống co giật (Suzuki, F. *et al.*, *Neuroscience* (1995), Vo. 64, pp. 665-674; Barton, M.E. *et al.*, *Epilepsy Research* (2001), Vol. 47, pp. 217-227). Cả hai thử nghiệm bao gồm tổn thương điện được áp dụng với điện cực được đặt lên giác mạc hoặc tai để gây ra cơn động kinh cấp tính. Cơn co giật cấp tính có thể cũng được gây ra bằng hóa học, ví dụ, bằng cách sử dụng hợp chất ete gây co giật flurotyl (Makinson, C.D. *et al.*, *Exp. Neurol.* (2016), Vol. 275, Pt 1, pp. 46-58).

Động kinh di truyền được liên kết với nhiều gen riêng biệt, bao gồm nhiều gen kênh natri có cổng điện áp. Chuột biến đổi gen có thể được tạo ra chứa các đột biến đã được xác định ở bệnh nhân là người. Trong một số trường hợp, các biến đổi gen này dẫn đến động vật hành động giống như bệnh nhân là người có thay đổi gen đã được xác định từ đầu. Chuột đột biến có thể được sử dụng để thử nghiệm can thiệp chống co giật. Thử nghiệm này có thể bao gồm ngăn ngừa co giật tự phát, hoặc có thể sử dụng kích thích để gây ra co giật tương tự như thử nghiệm được thực hiện ở chuột kiểu dại. Mô hình động vật về bệnh não động kinh ở trẻ sơ sinh 6 (EIEE6: early infantile epileptic encephalopathy 6), cũng được biết là động kinh cơ nghiêm trọng ở trẻ nhỏ hoặc hội chứng Dravet, được tạo ra bằng cách đột biến gen SCN1A mã hóa kênh natri có cổng điện áp Na$_V$1.1 (Yu, F.H. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2006), Vol. 9, pp. 1142-1149). Mô hình EIEE13 tương tự được tạo ra bằng cách đột biến gen SCN6A mã hóa kênh natri có cổng điện áp Na$_V$1.6 (Wagnon, J.L. *et al.*, Human Molecular Genetics(2014)). Cả hai chủng chuột này tạo ra cơ hội để đánh giá can thiệp điều trị tiềm năng có thể chứng minh hữu ích ở quần thể bệnh nhân lâm sàng (Martin, M.S. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2010), Vol. 285, pp. 9823-9834; và Martin, M.S. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, pp. 2892-2899).

Sáng chế sẵn sàng cung cấp nhiều ý nghĩa khác cho việc xác định chất ức chế Na$_V$1.6 hữu ích dưới dạng chất trị liệu. Việc xác định chất ức chế Na$_V$1.6 có thể được đánh giá bằng cách sử dụng nhiều thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*, ví dụ, đo dòng, đo điện thế màng, đo dòng ion vào, (ví dụ, natri hoặc guanidin), đo nồng độ natri, đo chất truyền tin thứ hai và mức độ phiên mã, và sử dụng, ví dụ, thuốc nhuộm nhạy với điện áp, các vết có hoạt tính phóng xạ, và điện sinh lý kẹp miếng.

Một quy trình này bao gồm sàng lọc tác nhân hóa học để có khả năng điều biến hoạt động của kênh natri nhờ đó xác định nó là chất điều biến.

Thử nghiệm phổ biến được mô tả trong Bean *et al.*, *J. General Physiology* (1983), 83:613-642, và Leuwer, M., *et al.*, *Br. J. Pharmacol* (2004), 141(1):47-54, sử dụng kỹ thuật kẹp miếng để nghiên cứu hoạt động của các kênh. Kỹ thuật này đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và có thể được phát triển, sử dụng công nghệ hiện nay, vào thử nghiệm hiệu suất thấp hoặc trung bình để đánh giá hợp chất về khả năng để điều biến hoạt động của kênh natri của chúng.

Hiệu suất của các hợp chất thử nghiệm là yếu tố quan trọng trong việc lựa chọn thử nghiệm sàng lọc cần sử dụng. Trong một số chiến lược, trong đó hàng trăm ngàn hợp chất cần được thử nghiệm, không mong muốn sử dụng các phương pháp có hiệu suất thấp. Tuy nhiên, trong các trường hợp khác, hiệu suất thấp là đủ để xác định sự khác biệt quan trọng giữa một số lượng hợp chất giới hạn. Việc kết hợp các loại thử nghiệm thường là cần thiết để xác định các hợp chất điều biến kênh natri đặc hiệu.

Thử nghiệm điện sinh lý sử dụng kỹ thuật kẹp miếng được chấp nhận là tiêu chuẩn vàng để đánh giá chi tiết tương tác hợp chất kênh natri, và được mô tả trong Bean *et al.*, *op. cit.* và Leuwer, M., *et al.*, *op. cit.* Phương pháp sàng lọc hiệu suất thấp (LTS: low-throughput screening) thủ công có thể so sánh từ 2 đến 10 hợp chất mỗi ngày; hệ thống được phát triển gần đây để sàng lọc hiệu suất trung bình (MTS: medium-throughput screening) tự động ở từ 20 đến 50 miếng (tức là hợp chất) mỗi ngày; và công nghệ từ Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA) cho phép sàng lọc hiệu suất cao (HTS: high-throughput screening) tự động ở từ 1000 đến 3000 miếng (tức là hợp chất) mỗi ngày.

Một hệ thống kẹp miếng tự động sử dụng công nghệ điện cực phẳng để tăng nhanh tốc độ tìm ra thuốc. Điện cực phẳng có khả năng đạt được điện trở cao, lớp hàn kín gắn với các tế bào tiếp theo là bản ghi toàn tế bào ổn định, độ nhiễu thấp mà có thể so sánh với phép ghi thông thường. Thiết bị thích hợp là PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Các dòng tế bào và kỹ thuật nuôi cấy khác nhau, bao gồm tế bào bám dính cũng như tế bào phát triển tự phát trong huyền phù được xếp hạng về tốc độ bịt kín thành công và độ ổn định. Tế bào được làm bất tử (ví dụ, HEK và CHO) biểu hiện ổn định ở mức độ cao của kênh ion natri thích hợp có thể được đưa

vào môi trường nuôi cấy huyền phù mật độ cao.

Các thử nghiệm khác có thể được chọn để cho phép nhà nghiên cứu xác định hợp chất phong bế trạng thái đặc hiệu của kênh, như trạng thái mở, trạng thái đóng hoặc trạng thái nghỉ, hoặc phong bế sự chuyển hóa từ trạng thái mở sang đóng, trạng thái đóng sang nghỉ hoặc trạng thái nghỉ sang mở. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thường quen thuộc với các thử nghiệm này.

Các thử nghiệm liên kết cũng sẵn có. Thiết kế bao gồm các thử nghiệm liên kết dựa trên bộ lọc phóng xạ truyền thống hoặc hệ thống huỳnh quang dựa trên đồng tiêu có sẵn từ nhóm Evotec OAI của công ty (Hamburg, Germany), cả hai đều là HTS.

Các thử nghiệm dòng có hoạt tính phóng xạ cũng có thể được sử dụng. Theo thử nghiệm này, kênh được kích thích để mở bằng veratridin hoặc aconitin và được giữ ở trạng thái mở ổn định bằng độc tố, và chất phong bế kênh được xác định bằng khả năng ngăn chặn dòng ion vào. Thử nghiệm có thể sử dụng ion guanidin ^{22}[Na] và ^{14}[C] có hoạt tính phóng xạ làm chất đánh dấu. Tấm FlashPlate & Cytostar-T trong tế bào sống tránh các bước phân tách và phù hợp cho HTS. Công nghệ tấm nhấp nháy cũng cải tiến phương pháp này trở nên thích hợp với HTS. Nhờ các khía cạnh hữu ích của thử nghiệm này, lượng thông tin là tương đối tốt.

Một dạng thử nghiệm khác đo sự phân bố lại của điện thế màng bằng cách sử dụng kit điện thế màng hệ thống FLIPR (HTS) sẵn có từ Molecular Dynamics (một bộ phận của Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Phương pháp này bị giới hạn ở các thay đổi điện thế màng chậm. Một số vấn đề có thể là do nền huỳnh quang của các hợp chất. Các hợp chất thử nghiệm cũng có thể ảnh hưởng trực tiếp đến tính lưu động của màng tế bào và dẫn đến sự tăng nồng độ thuốc nhuộm trong tế bào. Vẫn nhờ các khía cạnh hữu ích của thử nghiệm này, hàm lượng thông tin là tương đối tốt.

Thuốc nhuộm natri có thể được sử dụng để đo tốc độ hoặc lượng dòng ion natri đi vào qua kênh. Loại thử nghiệm này cung cấp hàm lượng thông tin rất cao về các chất phong bế kênh điện thế. Thử nghiệm này là hữu dụng và sẽ đo trực tiếp dòng Na+ vào. CoroNa đỏ, SBFI và/hoặc natri xanh lá cây (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) có thể được sử dụng để đo dòng Na vào; tất cả là thuốc nhuộm đáp ứng Na. Chúng có thể được sử dụng kết hợp với thiết bị FLIPR. Việc sử dụng các thuốc nhuộm này trong sàng lọc chưa từng được mô tả trước đây trong các tài liệu. Thuốc nhuộm canxi cũng

có thể có tiềm năng trong dạng thử nghiệm này.

Trong thử nghiệm khác, cảm biến điện thế dựa trên FRET được sử dụng để đo khả năng của hợp chất thử nghiệm để phong bế trực tiếp dòng Na vào. Hệ HTS đã có trên thị trường bao gồm hệ VIPR™ II FRET (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, một bộ phận của Vertex Pharmaceuticals, Inc.) có thể được sử dụng kết hợp với thuốc nhuộm FRET, cũng được cung cấp bởi Aurora Biosciences. Thử nghiệm này đo các đáp ứng phụ thứ hai với các thay đổi điện áp. Không có yêu cầu đối với chất cải biến hoạt động kênh. Thử nghiệm này đo sự khử cực và tăng cực, và cung cấp các kết quả tỉ lệ để định lượng. Phiên bản MTS rẻ hơn của thử nghiệm này sử dụng FLEXstation™ (Molecular Devices Corporation) kết hợp với thuốc nhuộm FRET từ Aurora Biosciences. Các phương pháp khác về thử nghiệm hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng dễ dàng được biết và sẵn có đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các kết quả này cung cấp cơ sở để phân tích mối quan hệ cấu trúc-hoạt động (SAR: structure-activity relationship) giữa hợp chất thử nghiệm và kênh natri. Một số nhóm thế trên cấu trúc lõi của hợp chất thử nghiệm có xu hướng cung cấp các hợp chất ức chế mạnh hơn. Phân tích SAR là một trong các công cụ mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể sử dụng ngay để xác định phương án ưu tiên của hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm chất trị liệu.

Sau đó các chất điều hòa được xác định như vậy được thử nghiệm trong nhiều mô hình *in vivo* khác nhau để xác định chúng hữu ích trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến hoạt động của kênh natri được quan tâm, tốt hơn là $Na_V1.6$, với tác dụng phụ tối thiểu hay không. Thử nghiệm được mô tả ở dưới trong phần thử nghiệm sinh học hữu ích trong việc đánh giá hoạt động sinh học của hợp chất này.

Thông thường, hiệu quả của hợp chất theo sáng chế được thể hiện bằng giá trị IC_{50} của nó ("nồng độ ức chế – 50%"), là đo lượng hợp chất được yêu cầu để đạt ức chế 50% hoạt động của đối tượng kênh natri so với khoảng thời gian cụ thể. Ví dụ, các hợp chất điển hình theo sáng chế thể hiện khoảng IC_{50} từ nhỏ hơn 100 nanomol đến nhỏ hơn 10 micromol trong thử nghiệm điện sinh lý $Na_V1.6$ miếng kẹp điện thế được mô tả trong bản mô tả này.

Trong cách sử dụng khác của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được sử

dụng trong nghiên cứu *in vitro* hoặc *in vivo* là chất mẫu cho mục đích so sánh để tìm ra các hợp chất khác cũng hữu ích trong điều trị, hoặc bảo vệ khỏi, các bệnh khác nhau được mô tả trong bản mô tả này.

Khía cạnh khác theo sáng chế đề xuất việc ức chế hoạt động $Na_V1.6$ trong mẫu sinh học hoặc động vật có vú, tốt hơn là người, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn là người, hoặc việc tiếp xúc mẫu sinh học với hợp chất có công thức (I) hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I). Thuật ngữ "mẫu sinh học", như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nuôi cấy tế bào hoặc dịch chiết của chúng; nguyên liệu sinh thiết thu được từ động vật có vú hoặc dịch chiết của chúng; và máu, nước bọt, nước tiểu, phân, tinh dịch, nước mắt, hoặc dịch cơ thể khác hoặc dịch chiết của chúng.

Việc ức chế hoạt động $Na_V1.6$ trong mẫu sinh học là hữu ích cho nhiều mục đích khác nhau đã đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ về các mục đích này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nghiên cứu về kênh ion natri trong các hiện tượng sinh học và bệnh lý; và đánh giá so sánh chất ức chế kênh ion natri mới.

Hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, và/hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này chứa tá dược dược dụng và một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, như đã nêu trên đây trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, có thể được sử dụng trong bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến kênh natri có cổng điện áp hoạt động, tốt hơn là hoạt động $Na_V1.6$, ở động vật có vú.

Dược phẩm theo sáng chế và việc sử dụng chúng

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế trong chất mang dược dụng, tá dược hoặc chất pha loãng và với lượng hữu hiệu để điều hòa, tốt hơn là ức chế, dòng ion đi vào qua kênh natri phụ thuộc điện

áp để điều trị bệnh trung gian qua kênh natri, như động kinh và/hoặc rối loạn co giật động kinh, khi được sử dụng cho động vật, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là bệnh nhân là người.

Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, ở dạng tinh khiết hoặc trong dược phẩm thích hợp, có thể được thực hiện qua phương thức sử dụng bất kỳ được chấp nhận của chất để đáp ứng các công dụng tương tự. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng việc kết hợp hợp chất theo sáng chế với chất mang dược dụng thích hợp, chất pha loãng hoặc tá dược, và có thể được bào chế thành các chế phẩm ở dạng rắn, bán rắn, lỏng hoặc khí, như viên nén, viên nang, bột, hạt, mỡ, dung dịch, thuốc đạn, dạng tiêm, dạng xông hít, dạng gel, vi cầu, và khí dung. Con đường phổ biến để sử dụng dược phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, miệng, khu trú, qua da, xông, ngoài đường tiêu hóa, dưới lưỡi, trực tràng, âm đạo, và trong mũi. Thuật ngữ "ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các kỹ thuật tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong bể não hoặc truyền. Dược phẩm theo sáng chế được bào chế để cho phép thành phần hoạt chất chứa trong dược phẩm có khả năng sinh học khi sử dụng dược phẩm cho bệnh nhân. Dược phẩm sẽ được sử dụng cho đối tượng hoặc bệnh nhân ở dạng một hoặc nhiều liều đơn vị, trong đó, ví dụ, viên nén có thể là một liều đơn vị duy nhất, và vật chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng khí dung có thể chứa nhiều liều đơn vị. Phương pháp thực tế sản xuất dạng liều như vậy là đã biết, hoặc là rõ ràng, đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này; ví dụ, xem *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Dược phẩm được sử dụng, trong bất kỳ trường hợp nào, chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, cho điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh đang nghiên cứu theo hướng dẫn của sáng chế này.

Dược phẩm hữu ích trong bản mô tả này cũng chứa chất mang dược dụng, bao gồm chất pha loãng hoặc tá dược thích hợp bất kỳ, bao gồm chất trị liệu bất kỳ mà bản thân nó không tạo ra kháng thể có hại với cá thể nhận dược phẩm, và có thể được sử dụng mà không gây độc quá mức. Chất mang dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất lỏng, như nước, nước muối, glyxerol và etanol, và tương tự. Thảo luận kỹ chất mang dược dụng, chất pha loãng, và các tá dược khác được trình bày trong REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. current

edition).

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng rắn hoặc dạng lỏng. Theo một khía cạnh, (các) chất mang là hạt, do vậy chế phẩm là, ví dụ, ở dạng viên nén hoặc dạng bột. Ví dụ, (các) chất mang có thể là chất lỏng, với các chế phẩm là, xirô uống, chất lỏng có thể tiêm hoặc khí dung, là hữu ích để sử dụng bằng đường xông.

Khi được dự định sử dụng qua đường miệng, tốt hơn là dược phẩm ở hoặc dạng rắn hoặc dạng lỏng, trong đó dạng bán rắn, dạng bán lỏng, huyền phù và dạng gel cũng được bao gồm trong các dạng được cân nhắc trong bản mô tả này dưới dạng rắn hoặc dạng lỏng.

Đối với dạng chế phẩm rắn cho sử dụng qua đường miệng, dược phẩm có thể được bào chế thành bột, hạt, viên nén, viên tròn, viên nang, kẹo cao su, viên nhện hoặc dạng tương tự. Chế phẩm rắn sẽ thường chứa một hoặc nhiều chất pha loãng trơ hoặc chất mang ăn được. Ngoài ra, một hoặc nhiều chất sau có thể được trình bày: chất kết dính như carboxymetylxenluloza, etyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, gồm nhựa tragacan hoặc gelatin; tá dược như tinh bột, lactoza hoặc dextrin, chất làm rã như axit alginic, natri alginat, primogel, tinh bột ngô và tương tự; chất làm trơn như magie stearat hoặc sterotex; chất trượt như keo silic dioxit; chất làm ngọt như sucroza hoặc sacarin; chất điều vị như bạc hà, metyl salixylat hoặc chất tạo vị cam; và chất tạo màu.

Khi dược phẩm ở dạng viên nang, ví dụ, viên nang gelatin, nó có thể chứa, ngoài loại nguyên liệu ở trên, chất mang dạng lỏng như polyetylen glycol hoặc dầu.

Dược phẩm có thể ở dạng lỏng, ví dụ, cồn ngọt, xirô, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Chất lỏng có thể để sử dụng qua đường miệng hoặc phân phối bằng đường tiêm, là hai ví dụ. Khi được dự định để sử dụng qua đường miệng, dược phẩm được ưu tiên chứa, ngoài hợp chất hiện tại, một hoặc nhiều chất làm ngọt, chất pha loãng, thuốc nhuộm/chất tạo màu và chất điều vị. Trong dược phẩm được dự định để sử dụng bằng cách tiêm, một hoặc nhiều hoạt chất bề mặt, chất pha loãng, chất thấm ướt, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất đệm, chất ổn định và chất đẳng trương có thể được bao gồm.

Dược phẩm dạng lỏng theo sáng chế, là dung dịch, huyền phù hoặc dạng tương tự khác, có thể bao gồm một hoặc nhiều tá dược sau đây: chất pha loãng vô trùng như

nước dùng để tiêm, dung dịch nước muối, tốt hơn là nước muối sinh lý, dung dịch Ringer, natri clorua đẳng trương, tinh dầu không bay hơi như mono hoặc diglyxerit tổng hợp có thể đóng vai trò là dung môi hoặc môi trường huyền phù, polyetylen glycol, glyxerin, propylen glycol hoặc các dung môi khác; chất chống vi khuẩn như rượu benzyl hoặc metyl paraben; chất chống oxy hóa như axit ascorbic hoặc natri bisulfit; chất tạo chelat như axit etylendiamintetraaxetic; chất đệm như axetat, xitrat hoặc phosphat và chất điều biến trương lực như natri clorua hoặc dextroza. Công thức dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được chứa trong ống thuốc tiêm, xylanh dùng một lần hoặc nhiều lọ liều được làm từ thủy tinh hoặc nhựa. Nước muối sinh lý là tá dược ưu tiên. Tốt hơn là, dược phẩm là dung dịch tiêm tiệt trùng.

Dược phẩm dạng lỏng theo sáng chế được dự định để sử dụng ngoài đường tiêu hóa hoặc sử dụng qua đường miệng nên chứa lượng hợp chất theo sáng chế để thu được liều thích hợp. Thông thường, lượng hợp chất này ít nhất là 0,01% của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm. Khi được dự định sử dụng qua đường miệng, lượng hợp chất này có thể được thay đổi trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 70% khối lượng của dược phẩm. Dược phẩm qua đường miệng ưu tiên chứa khoảng từ 4% đến khoảng từ 50% của hợp chất theo sáng chế. Dược phẩm ưu tiên và việc bào chế theo sáng chế được điều chế do vậy liều đơn vị ngoài đường tiêu hóa chứa khoảng từ 0,01 đến 10% khối lượng của hợp chất trước khi pha loãng theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dự định để sử dụng khu trú, trong trường hợp chất mang có thể bao gồm dung dịch, nhũ tương, thuốc mỡ hoặc gel thích hợp. Bazơ, ví dụ, có thể chứa một hoặc nhiều chất sau: vazơlin, lanolin, polyetylen glycol, sáp ong, dầu khoáng, chất pha loãng như nước và rượu, và chất nhũ hóa và chất ổn định. Chất làm đặc có thể có trong dược phẩm để sử dụng khu trú. Khi được dự định sử dụng qua da, chế phẩm có thể bao gồm miếng dán trên da hoặc thiết bị điện di. Chế phẩm khu trú có thể chứa nồng độ của hợp chất theo sáng chế khoảng từ 0,1 đến khoảng 10% w/v (khối lượng trên đơn vị thể tích).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dự định để sử dụng qua đường trực tràng ở dạng, ví dụ, dạng thuốc đạn, sẽ được tan ra trong trực tràng và giải phóng thuốc. Chế phẩm để sử dụng qua đường trực tràng có thể chứa bazơ dầu dưới dạng tá dược không gây kích thích thích hợp. Các bazơ này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lanolin, bơ

cacao và polyetylen glycol.

Dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm các nguyên liệu khác, dạng vật lý cải biến của liều đơn vị dạng rắn hoặc dạng lỏng. Ví dụ, dược phẩm có thể bao gồm nguyên liệu tạo thành lớp vỏ bao bọc xung quanh thành phần hoạt chất. Nguyên liệu tạo thành lớp vỏ bao bọc thường trơ, và có thể được chọn từ, ví dụ, đường, shellac, và các chất bao tan trong ruột khác. Nói cách khác, thành phần hoạt chất có thể được bọc lại trong viên nang gelatin.

Dược phẩm theo sáng chế ở dạng rắn hoặc dạng lỏng có thể bao gồm chất liên kết với hợp chất theo sáng chế và nhờ đó hỗ trợ trong việc phân phối hợp chất. Chất thích hợp có thể hoạt động với khả năng này bao gồm kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng, protein hoặc liposom.

Dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm liều đơn vị có thể được sử dụng dưới dạng khí dung. Thuật ngữ khí dung được sử dụng để ký hiệu nhiều hệ khác nhau từ hệ có bản chất keo tự nhiên đến hệ bao gồm gói điều áp. Việc phân phối có thể bằng khí hóa lỏng hoặc khí nén hoặc bằng hệ bơm thích hợp phân phối thành phần hoạt chất. Khí dung chứa hợp chất theo sáng chế có thể được phân phối trong hệ một pha, hai pha, hoặc ba pha để phân phối (các) thành phần hoạt chất. Việc phân phối khí dung bao gồm đồ chứa cần thiết, chất hoạt hóa, van, đồ chứa phụ, và tương tự, chúng cùng nhau có thể tạo thành kit. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, không cần thí nghiệm quá mức, có thể xác định khí dung được ưu tiên.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng phương pháp đã được biết trong lĩnh vực dược này. Ví dụ, dược phẩm được dự định để sử dụng bằng cách tiêm có thể được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế với nước vô trùng, được chưng cất để tạo thành dung dịch. Hoạt chất bề mặt có thể được bổ sung để tạo điều kiện cho việc tạo thành dung dịch đồng nhất hoặc huyền phù. Chất hoạt động bề mặt là hợp chất tương tác không cộng hóa trị với hợp chất theo sáng chế để tạo điều kiện cho việc hòa tan hoặc đồng nhất huyền phù của hợp chất trong hệ phân phối có nước.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, được sử dụng với lượng hữu hiệu điều trị, sẽ thay đổi tùy thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt động của hợp chất cụ thể được sử dụng; độ ổn định chuyển hóa và thời gian hoạt động của hợp chất; độ tuổi, trọng lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, và chế độ ăn của

bệnh nhân; cách thức và thời gian sử dụng; tốc độ thanh thải; việc kết hợp thuốc; mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cụ thể hoặc rối loạn cụ thể; và đối tượng đang điều trị. Nói chung, liều hằng ngày hữu hiệu điều trị (cho động vật có vú 70 Kg) là khoảng từ 0,001 mg/Kg (tức là, 0,07 mg) đến khoảng 100 mg/Kg (tức là, 7,0 g); tốt hơn là liều hữu hiệu điều trị (cho động vật có vú 70 Kg) là khoảng từ 0,01 mg/Kg (tức là, 0,7 mg) đến khoảng 50 mg/Kg (tức là, 3,5 g); tốt hơn nữa là liều hữu hiệu điều trị (cho động vật có vú 70 Kg) là khoảng từ 1 mg/kg (tức là, 70 mg) đến khoảng 25 mg/Kg (tức là, 1,75 g).

Khoảng liều hữu hiệu được đề xuất trong bản mô tả này không nhằm giới hạn và thể hiện khoảng liều ưu tiên. Tuy nhiên, hầu hết liều ưu tiên sẽ được điều chỉnh cho từng đối tượng, được hiểu và có thể xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương đương (xem, ví dụ, Berkow *et al.*, eds., *The Merck Manual*, 19th edition, Merck and Co., Rahway, N.J., 2011; Brunton *et al.* eds., *Goodman and Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition, McGraw-Hill 2011; Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci al., eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, current edition, Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

Tổng liều được yêu cầu cho mỗi lần điều trị có thể được sử dụng bằng nhiều liều hoặc trong một liều duy nhất trong ngày, nếu muốn. Nói chung, việc điều trị được bắt đầu với liều nhỏ hơn, ít hơn liều tối ưu của hợp chất. Sau đó, liều được tăng dần từng bước nhỏ đến khi đạt được hiệu quả tối ưu. Chế phẩm hoặc dược phẩm chẩn đoán có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chẩn đoán khác và/hoặc dược phẩm khác hướng đến bệnh lý, hoặc hướng đến các triệu chứng khác của bệnh lý. Đối tượng tiếp nhận sử dụng hợp chất và/hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể là động vật có xương sống bất kỳ như động vật có vú. Trong số các động vật có vú, đối tượng tiếp nhận được ưu tiên là động vật có vú thuộc Bộ Linh trưởng (bao gồm người, vượn và khỉ), Bộ Guốc chẵn (bao gồm ngựa, dê, bò, cừu, lợn), Bộ Gặm nhấm (bao gồm chuột nhắt, chuột cống và chuột hang), Bộ Thỏ (bao gồm thỏ) và Bộ Ăn thịt (bao gồm mèo, và chó). Trong số các loài chim, đối tượng tiếp nhận được ưu tiên là gà tây, gà và các

thành viên khác thuộc cùng bộ này. Đối tượng được ưu tiên nhất là người.

Với việc sử dụng khu trú, ưu tiên là sử dụng lượng hữu hiệu của dược phẩm theo sáng chế để hướng đến vùng đích, ví dụ, bề mặt da, màng nhày, và tương tự, liền kề với nơron ngoại biên cần được điều trị. Lượng này thường nằm trong khoảng từ 0,0001 mg đến khoảng 1 g hợp chất theo sáng chế cho mỗi lần sử dụng, phụ thuộc vào vùng cần điều trị, cho dù việc sử dụng là chẩn đoán, phòng ngừa hay trị liệu, mức độ nghiêm trọng của triệu chứng, và bản chất của chất mang khu trú được sử dụng. Chế phẩm khu trú là thuốc mỡ, trong đó khoảng từ 0,001 đến khoảng 50 mg thành phần hoạt chất được sử dụng cho mỗi cc nền thuốc mỡ. Dược phẩm có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm qua da hoặc thiết bị phân phối qua da ("miếng"). Các chế phẩm này bao gồm, ví dụ, lớp nền, nguồn chứa hoạt chất, màng kiểm soát, chất kết dính lót và chất kết dính tiếp xúc. Các miếng dán qua da này có thể được sử dụng để tạo ra việc phân phối đều đặn liên tục, hoặc phân phối theo nhu cầu hợp chất theo sáng chế nếu muốn.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để tạo ra việc giải phóng thành phần hoạt chất nhanh chóng, duy trì hoặc trì hoãn sau khi sử dụng cho bệnh nhân bằng cách thực hiện quy trình đã biết trong lĩnh vực này. Hệ phân phối thuốc giải phóng có kiểm soát bao gồm hệ bơm thẩm thấu và hệ có thể hòa tan chứa bể chứa được bọc polyme hoặc công thức nền thuốc polyme. Các ví dụ về hệ giải phóng có kiểm soát được nêu trong các patent Mỹ số 3,845,770 và 4,326,525 và trong P. J. Kuzma *et al.*, *Regional Anesthesia* 22 (6): 543-551 (1997), tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được phân phối qua hệ phân phối thuốc trong mũi để dùng khu trú, nội hấp, và liệu pháp y tế từ mũi đến não. Công nghệ phân tán hạt có kiểm soát (CPD: Controlled Particle Dispersion)™, chai xịt mũi truyền thống, ống hít hoặc bình khí dung đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để tạo ra sự phân phối thuốc khu trú và nội hấp một cách hiệu quả bằng cách nhắm đích vùng khứu giác và vùng xoang cạnh mũi.

Sáng chế cũng đề xuất hệ phân phối lớp vỏ trong âm đạo hoặc lõi thuốc để sử dụng cho người hoặc động vật cái. Thiết bị có thể chứa thành phần dược hoạt tính trong nền polyme, được bao quanh bởi vỏ bọc, và có khả năng giải phóng hợp chất

theo mẫu bậc không về cơ bản tương tự với thiết bị được dùng để sử dụng testosteron như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 98/50016.

Phương pháp phân phối vào mắt bao gồm việc sử dụng khu trú (thuốc nhỏ mắt), tiêm dưới kết mạc, tiêm quanh mắt, tiêm vào dịch kính, cấy ghép phẫu thuật và điện di (sử dụng dòng điện nhỏ để vận chuyển thuốc được ion hóa vào và qua các mô trong cơ thể). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ kết hợp tá dược phù hợp nhất với hợp chất để sử dụng trong mắt an toàn và hiệu quả.

Con đường thích hợp nhất sẽ phụ thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng đã biết việc xác định phương pháp sử dụng (ví dụ, miệng, trong tĩnh mạch, xông, tiêm dưới da, trực tràng v.v.), dạng liều, tá dược thích hợp và các chất khác liên quan đến việc phân phối hợp chất cho đối tượng cần chúng.

Liệu pháp kết hợp

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc một hoặc nhiều chất trị liệu khác hoặc là hỗn hợp bất kỳ của chúng, trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến kênh natri có cổng điện áp hoạt động. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời, lần lượt hoặc riêng biệt kết hợp với chất trị liệu khác, bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

- chất giảm đau opiat, ví dụ, morphin, heroin, cocain, oxymorphin, levorphanol, levallorphan, oxycodon, codein, dihydrocodein, propoxyphen, nalmefen, fentanyl, hydrocodon, hydromorphon, meripidin, methadon, nalorphin, naloxon, naltrexon, buprenorphin, butorphanol, nalbuphin và pentazoxin;
- chất giảm đau không opiat, ví dụ, axetaminophen, salixylat (ví dụ, aspirin);
- Thuốc chống viêm không chứa steroit (NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug), ví dụ, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, ketoprofen, celecoxib, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethaxin, ketoprofen, ketorolac, axit meclofenamic, axit mefenamic, meloxicam, nabumeton, naproxen, nimesulit, nitroflurbiprofen, olsalazin, oxaprozin, phenylbutazon, piroxicam, sulfasalazin, sulindac, tolmetin và zomepirac;

- thuốc chống co giật, ví dụ, carbamazepin, oxcarbazepin, lamotrigin, valproat, topiramat, gabapentin và pregabalin;
- thuốc chống trầm cảm như thuốc chống trầm cảm ba vòng, ví dụ, amitriptylin, clomipramin, despramin, imipramin và nortriptylin;
- chất ức chế lựa chọn COX-2, ví dụ, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, và lumiracoxib;
- thuốc alpha-adrenalin, ví dụ, doxazosin, tamsulosin, clonidin, guanfacin, dexmetatomidin, modafinil, và 4-amino-6,7-dimetoxy-2-(5-metan sulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl) quinazolin;
- thuốc an thần barbiturat, ví dụ, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mephobarbital, metharbital, methohexital, pentobarbital, phenobartital, secobarbital, talbutal, theamylal và thiopental;
- chất đối vận tachykinin (NK), cụ thể là chất đối vận NK-3, NK-2 hoặc NK-1, ví dụ, (αR, 9R)-7-[3,5-bis(triflometyl)benzyl)]-8,9,10,11-tetrahydro-9-metyl-5-(4-metylphenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naphthyridin-6-13-dion (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(triflometylphenyl]etoxy-3-(4-flophenyl)-4-morpholinyl]-metyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant hoặc 3-[[2-metoxy5-(triflometoxy)phenyl]-metylamino]-2-phenylpiperidin (2S,3S);
- chất giảm đau từ nhựa than đá, cụ thể là paraxetamol;
- chất ức chế tái hấp thu seretonin, ví dụ, paroxetin, sertralin, norfluoxetin (sản phẩm chuyển hóa của fluoxetin desmetyl), sản phẩm chuyển hóa của demetylsertralin, '3 fluvoxamin, paroxetin, xitalopram, sản phẩm chuyển hóa xitalopram desmetylxitalopram, esxitalopram, d,l-fenfluramin, femoxetin, ifoxetin, xyanodothiepin, litoxetin, dapoxetin, nefazodon, xericlamin, trazodon và fluoxetin;
- chất ức chế tái hấp thu noradrenalin (norepinephrin), ví dụ, maprotilin, lofepramin, mirtazepin, oxaprotilin, fezolamin, tomoxetin, mianserin, buproprion, sản phẩm chuyển hóa buproprion hydroxybuproprion, nomifensin

và viloxazin (Vivalan®)), đặc biệt là chất ức chế tái hấp thu noradrenalin chọn lọc như reboxetin, cụ thể là (S,S)-reboxetin, và thuốc an thần giảm đau/chống lo âu venlafaxin duloxetin;

- chất ức chế tái hấp thu kép serotonin-noradrenalin, như venlafaxin, sản phẩm chuyển hóa venlafaxin *O*-desmetylvenlafaxin, clomipramin, sản phẩm chuyển hóa clomipramin desmetylclomipramin, duloxetin, milnacipran và imipramin;
- chất ức chế axetylcholinsteraza như donepezil;
- chất đối vận $5\text{-}HT_3$ như ondansetron;
- chất đối vận thụ thể hướng chuyển hóa glutamat (mGluR);
- thuốc gây tê khu trú như mexiletin và lidocain;
- corticosteroit như dexamethason;
- thuốc chống loạn nhịp tim, ví dụ, mexiletin và phenytoin;
- chất đối vận muscarinic, ví dụ, tolterodin, propiverin, tropsium clorua, darifenacin, solifenacin, temiverin và ipratropium;
- cannabinoit;
- chất chủ vận thụ thể vanilloit (ví dụ, resinferatoxin) hoặc chất đối vận (ví dụ, capsazepin);
- thuốc an thần, ví dụ, glutethimit, meprobamat, methaqualon, và dicloralphenazon;
- chất chống lo âu như benzodiazepin,
- thuốc chống trầm cảm như mirtazapin,
- thuốc bôi ngoài da (ví dụ, lidocain, capsacin và resiniferotoxin);
- chất giãn cơ như benzodiazepin, baclofen, carisoprodol, clorzoxazon, xyclobenzaprin, methocarbamol và orphrenadin;
- chất kháng histamin hoặc chất đối vận H1;
- chất đối vận NMDA;

- chất chủ vận/chất đối vận thụ thể 5-HT;
- chất ức chế PDEV;
- Tramadol®;
- chất giảm đau cholinrgic (nicotinic);
- phối tử alpha-2-delta;
- chất đối vận prostaglandin typ phụ E2;
- chất đối vận leukotriene B4;
- chất ức chế 5-lipoxyaza; và
- chất đối vận 5-HT_3.

Như được sử dụng trong bản mô tả này "việc kết hợp" để chỉ hỗn hợp bất kỳ hoặc hoán vị bất kỳ của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Trừ khi có quy định rõ ràng khác, "việc kết hợp" có thể bao gồm phân phối đồng thời hoặc lần lượt hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều chất trị liệu. Trừ khi có quy định rõ ràng khác, "việc kết hợp" có thể bao gồm dạng liều của hợp chất theo sáng chế với chất trị liệu khác. Trừ khi có quy định rõ ràng khác, "việc kết hợp" có thể bao gồm các con đường sử dụng hợp chất theo sáng chế với chất trị liệu khác. Trừ khi có quy định rõ ràng khác, "việc kết hợp" có thể bao gồm các chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế với chất trị liệu khác. Dạng liều, con đường sử dụng và dược phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các đối tượng được mô tả trong bản mô tả này.

Các bộ phận của kit

Sáng chế cũng đề xuất kit chứa dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Kit cũng bao gồm hướng dẫn sử dụng dược phẩm cho việc ức chế hoạt động của kênh natri có cổng điện áp, tốt hơn là $Na_V1.6$, để điều trị động kinh, cũng như các công dụng khác như được mô tả trong bản mô tả này. Tốt hơn là, gói thương mại sẽ chứa một hoặc nhiều liều đơn vị dược phẩm. Ví dụ, liều đơn vị này có thể là lượng đủ để cho việc tiêm tĩnh mạch. Nó sẽ là bằng chứng để người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thấy rằng hợp chất nhạy cảm với ánh sáng và/hoặc không khí có thể yêu cầu bao bì đặc biệt và/hoặc công thức đặc biệt. Ví dụ, bao bì có

thể được sử dụng là mờ đục với ánh sáng, và/hoặc được bọc kín để tránh tiếp xúc với không khí xung quanh, và/hoặc được bào chế với chất bọc hoặc tá dược thích hợp.

Điều chế hợp chất theo sáng chế

Sơ đồ phản ứng sau đây minh họa phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, ví dụ, các hợp chất có công thức (I), dưới dạng chất đồng phân lập thể riêng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến của chúng hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc dưới dạng muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng

Cũng cần hiểu rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể tạo ra hợp chất theo sáng chế bằng phương pháp tương tự hoặc bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Cũng cần hiểu rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể tạo ra theo cách tương tự như được mô tả ở dưới các hợp chất khác theo sáng chế mà không được minh họa cụ thể ở dưới bằng cách sử dụng các thành phần ban đầu thích hợp và sửa đổi các tham số của quá trình tổng hợp khi cần thiết. Cũng cần hiểu rằng việc biến đổi nhóm chức đơn giản (xem, ví dụ, Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd edition (Wiley, 1999) có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Nói chung, thành phần ban đầu có thể thu được từ các nguồn như Sigma Aldrich, Combi-Blocks, Oakwood Chemicals, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, and Fluorochem USA, *v.v.* hoặc được tổng hợp theo các nguồn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Smith, M.B. and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th edition (Wiley, 2007)) hoặc được điều chế như được mô tả trong bản mô tả này.

Cũng cần hiểu rằng trong phần mô tả sau đây, việc kết hợp nhóm thế và/hoặc các biến thể của công thức được mô tả chỉ cho phép nếu các đóng góp đó tạo ra hợp chất ổn định.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rõ rằng trong phần quy trình được mô tả ở dưới nhóm chức của các hợp chất trung gian có thể cần được bảo vệ bằng các nhóm bảo vệ thích hợp. Các nhóm chức này bao gồm hydroxy, amino, mercapto và axit carboxylic. Nhóm bảo vệ thích hợp cho hydroxy bao gồm trialkylsilyl hoặc diarylalkylsilyl (ví dụ, *t*-butyldimetylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl hoặc

trimetylsilyl), tetrahydropyranyl, benzyl, và tương tự. Nhóm bảo vệ thích hợp cho amino, amidino và guanidino bao gồm *t*-butoxycacbonyl, benzyloxycacbonyl, và tương tự. Nhóm bảo vệ thích hợp cho mercapto bao gồm -C(O)-R" (trong đó R" là alkyl, aryl hoặc aralkyl), *p*-metoxybenzyl, trityl và tương tự. Nhóm bảo vệ thích hợp cho axit carboxylic bao gồm alkyl, aryl hoặc arylalkyl este.

Nhóm bảo vệ có thể được bổ sung hoặc loại bỏ theo các kỹ thuật tiêu chuẩn, đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và như được mô tả trong bản mô tả này.

Việc sử dụng nhóm bảo vệ được mô tả chi tiết trong Greene, T.W. and P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (xuất bản mới nhất), Wiley. Nhóm bảo vệ cũng có thể là nhựa polyme như nhựa Wang hoặc nhựa 2-clotrityl-clorua.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rõ rằng mặc dù dẫn xuất được bảo vệ của hợp chất theo sáng chế có thể không có được dược tính do đó, chúng có thể được sử dụng cho động vật có vú và sau đó được chuyển hóa trong cơ thể để tạo ra hợp chất theo sáng chế có hoạt tính dược lý. Do vậy, các dẫn xuất này có thể được mô tả dưới dạng "tiền dược chất". Tất cả các tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

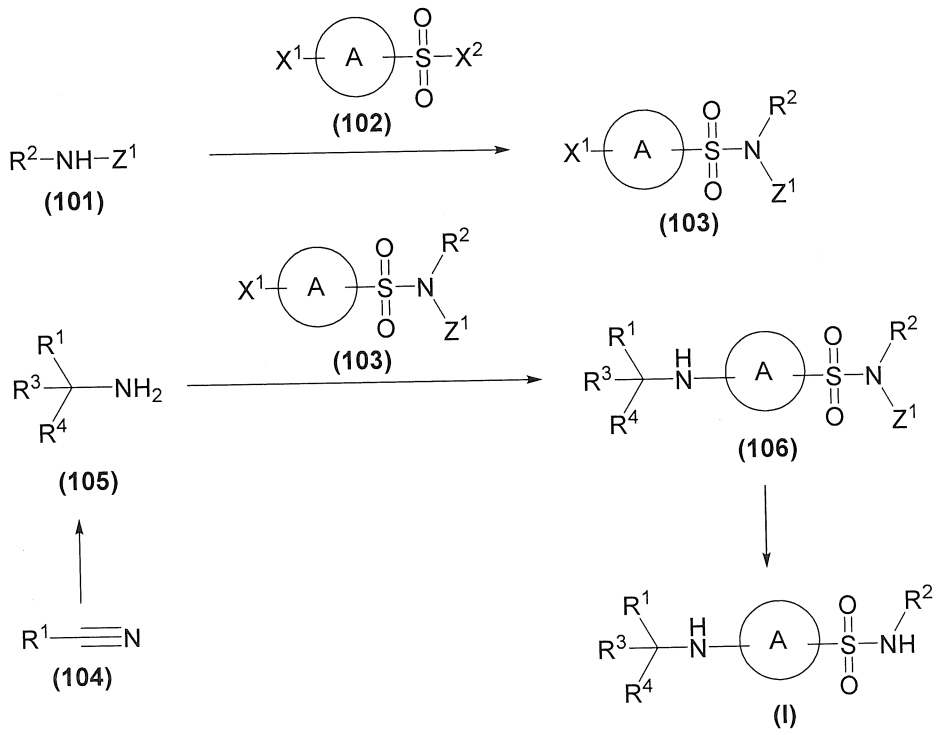
Hợp chất có công thức (I) có thể chứa ít nhất một nguyên tử cacbon bất đối xứng và do đó có thể tồn tại dưới dạng chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh và/hoặc đồng phân không đối quang. Đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang cụ thể có thể được điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu bất đối xứng thích hợp. Nói cách khác, hỗn hợp đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp triệt quang của hợp chất có công thức (I) có thể được phân giải thành chất đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang tương ứng của chúng. Phương pháp của việc phân giải hỗn hợp đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp triệt quang của hợp chất có công thức (I), như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc hợp chất trung gian được điều chế trong bản mô tả này, cũng được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, E.L. Eliel and S.H. Wilen, trong *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994; Chapter 7, và viện dẫn được trích dẫn trong bản mô tả này). Quy trình thích hợp như kết tinh (ví dụ, kết tinh ưu tiên, kết tinh ưu tiên khi có mặt

chất phụ gia), biến đổi bất đối xứng chất triệt quang, phân tách hóa học (ví dụ, tạo thành và phân tách của đồng phân không đối quang như hỗn hợp muối đồng phân không đối quang hoặc việc sử dụng các chất phân giải khác; phân tách thông qua hợp chất phức và các hợp chất kèm theo), phân giải động học (ví dụ, với xúc tác titan tartrat), phân giải enzym (ví dụ, lipaza trung gian) và phân tách sắc ký (ví dụ, HPLC với pha tĩnh bất đối xứng và/hoặc với công nghệ giường di chuyển mô phỏng, hoặc kỹ thuật sắc ký lỏng siêu tới hạn và kỹ thuật liên quan) là một số ví dụ có thể được áp dụng (xem, ví dụ, T.J. Ward, *Analytical Chemistry*, 2002, 2863-2872).

Điều chế hợp chất có công thức (I)

Nói chung, các hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, có thể được tổng hợp theo quy trình chung đã được mô tả ở dưới trong sơ đồ phản ứng 1 trong đó , R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I), X^1 và X^2, ở mỗi trường hợp, độc lập là brom, clo, hoặc flo và Z^1 là hydro hoặc nhóm bảo vệ nitơ, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, *tert*-butyloxycacbonyl, 2,4-dimetoxybenzyl, hoặc 4-metoxybenzyl:

Sơ đồ phản ứng 1



Hợp chất có công thức (101), (102), (103), (104), (105) và (106) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (I) được điều chế như được mô tả ở trên trong sơ đồ phản ứng 1 như sau:

Hợp chất có công thức (101) được phản ứng với hợp chất sulfonyl halua có công thức (102) trong điều kiện phản ứng tiêu chuẩn như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, tetrahydrofuran hoặc *N*,*N*-dimetylformamit, khi có mặt bazơ như, nhưng không giới hạn ở, lithi bis(trimetylsilyl)amit hoặc natri hydrua, ở nhiệt độ trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ xung quanh, trong khoảng từ 30 phút đến 18 giờ để thu được hợp chất có công thức (103).

Ngoài ra, trong trường hợp mà Z^1 là nhóm bảo vệ amin (ví dụ, *tert*-butyloxycacbonyl) và nhóm bảo vệ khác được mong muốn, Z^1 có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng axit như, nhưng không giới hạn ở, axit trifloaxetic trong dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, diclometan ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh trong khoảng từ 30 phút đến 5 giờ. Nhóm bảo vệ khác sau đó có thể bổ sung vào hợp chất tạo thành bằng cách bổ sung dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, *N*,*N*-dimetylformamit hoặc dimetyl sulfoxit khi có mặt bazơ như, nhưng không giới hạn ở, natri bicacbonat và tiền chất nhóm bảo vệ thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, 4-metoxybenzyl clorua ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 65°C trong khoảng từ 30 phút đến 5 giờ. Hợp chất tạo thành có công thức (103) có thể được sử dụng trong bước kế tiếp của quá trình tổng hợp.

Hợp chất có công thức (103) sau đó được kết hợp với hợp chất amin (105) sử dụng dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, dimetyl sulfoxit hoặc *N*,*N*-dimetylformamit, sử dụng bazơ như, nhưng không giới hạn ở, trietylamin, *N*,*N*-diisopropyletylamin hoặc kali bis(trimetylsilyl)amit hoặc kali cacbonat, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 130°C, trong khoảng từ 30 phút đến 24 giờ để thu được hợp chất có công thức (106).

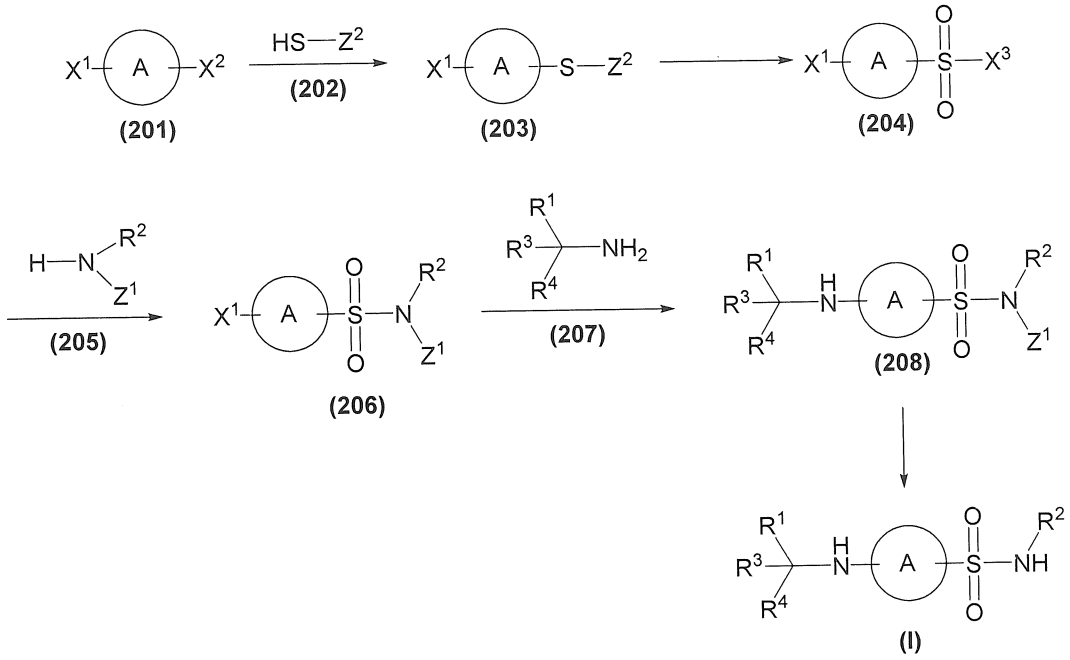
Đồng thời, và nếu cần thiết để tổng hợp hợp chất có công thức (105), hợp chất

nitril (104) được chuyển hóa thành hợp chất amin có công thức (105) trong điều kiện phản ứng hydro hóa xúc tác tiêu chuẩn như, nhưng không giới hạn ở, sử dụng dung môi phân cực như, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol và/hoặc nước, khi có mặt dung dịch bazơ như, nhưng không giới hạn ở, dung dịch amoni hydroxit đặc, sử dụng chất xúc tác như, nhưng không giới hạn ở, niken Raney, khi có mặt của chất khử như, nhưng không giới hạn ở, khí H_2 ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh trong khoảng từ 30 phút đến 72 giờ. Theo cách khác, trong một số trường hợp, quá trình hydro hóa xúc tác có thể được thực hiện khi vắng mặt bazơ.

Hợp chất có công thức (106) được xử lý với axit như, nhưng không giới hạn ở, axit trifloaxetic hoặc axit clohydric, trong dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, diclometan ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh để tạo ra hợp chất có công thức (I), có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng kỹ thuật tiêu chuẩn (ví dụ, HPLC, sắc ký cột).

Theo cách khác, hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, có thể được tổng hợp theo quy trình chung đã được mô tả ở dưới trong sơ đồ phản ứng 2 trong đó (A) R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I), X^1 là brom, clo, hoặc iot, , X^2 và X^3, ở mỗi trường hợp, độc lập là brom, clo, hoặc flo, Z^1 là hydro hoặc nhóm bảo vệ nitơ, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, *tert*-butyloxycacbonyl, 2,4-dimetoxybenzyl, hoặc 4-metoxybenzyl và Z^2 là nhóm bảo vệ thiol, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, benzyl:

Sơ đồ phản ứng 2



Hợp chất có công thức (201), (202), (203), (204), (205), (206), (207) và (208) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (I) được điều chế như được mô tả ở trên trong sơ đồ phản ứng 2 như sau:

Hợp chất có công thức (201) được phản ứng với hợp chất thiol có công thức (202) trong điều kiện phản ứng kết hợp thiol tiêu chuẩn như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, tetrahydrofuran, khi có mặt bazơ như, nhưng không giới hạn ở, natri hydrua, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh, trong khoảng từ 30 phút đến 12 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (203).

Hợp chất có công thức (203) sau đó có thể được xử lý trong hệ dung môi proton phân cực hoặc dung môi như, nhưng không giới hạn ở, axetonitril / nước / axit axetic, sử dụng chất oxy hóa như, nhưng giới hạn ở, 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (hoặc 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin) ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh để tạo ra hợp chất có công thức (204).

Hợp chất có công thức (204) được phản ứng với hợp chất amin có công thức (205) trong dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, *N*,*N*-

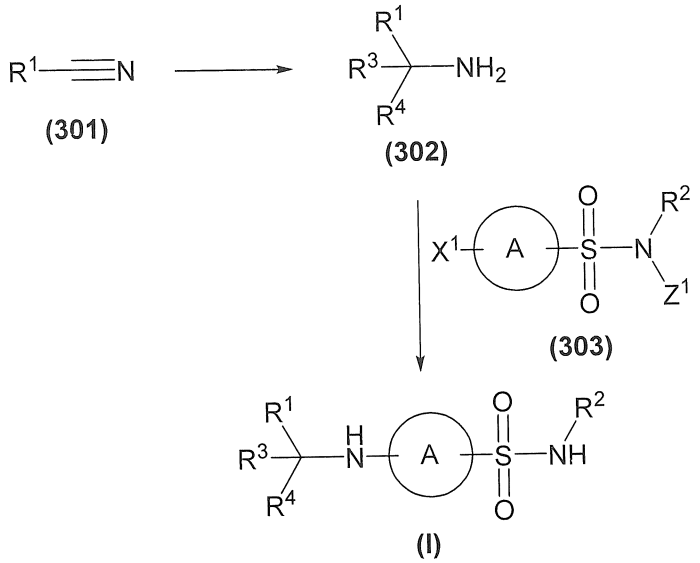
dimetylformamit, sử dụng bazơ như, nhưng không giới hạn ở, natri hydrua, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh trong khoảng từ 30 phút đến 2 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (206).

Hợp chất có công thức (206) được phản ứng với hợp chất amin có công thức (207) sử dụng dung môi như, nhưng không giới hạn ở, toluen, bazơ như, nhưng không giới hạn ở, xesi cacbonat, xúc tác paladi như, nhưng không giới hạn ở, bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), và hợp chất phospho hữu cơ như, nhưng không giới hạn ở, 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen ở nhiệt độ trong khoảng từ nhiệt độ xung quanh đến 100°C trong khoảng từ 30 phút đến 12 giờ.

Hợp chất có công thức (208) được xử lý với axit như, nhưng không giới hạn ở, hydro clorua hoặc axit trifloaxetic trong dung môi như, nhưng không giới hạn ở, etyl axetat hoặc diclometan ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh để tạo ra hợp chất có công thức (I), có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng kỹ thuật tiêu chuẩn (ví dụ, HPLC, sắc ký cột).

Theo cách khác, các hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, có thể được tổng hợp theo quy trình chung đã được mô tả ở dưới trong sơ đồ phản ứng 3 trong đó , R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I), X^1 là brom, clo, hoặc iot, và Z^1 là hydro hoặc nhóm bảo vệ nitơ, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, *tert*-butyloxycacbonyl, 2,4-dimetoxybenzyl, hoặc 4-metoxybenzyl:

Sơ đồ phản ứng 3



Hợp chất có công thức (301), (302) và (303) có thể được điều chế theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (I) được điều chế như được mô tả ở trên trong sơ đồ phản ứng 3 như sau:

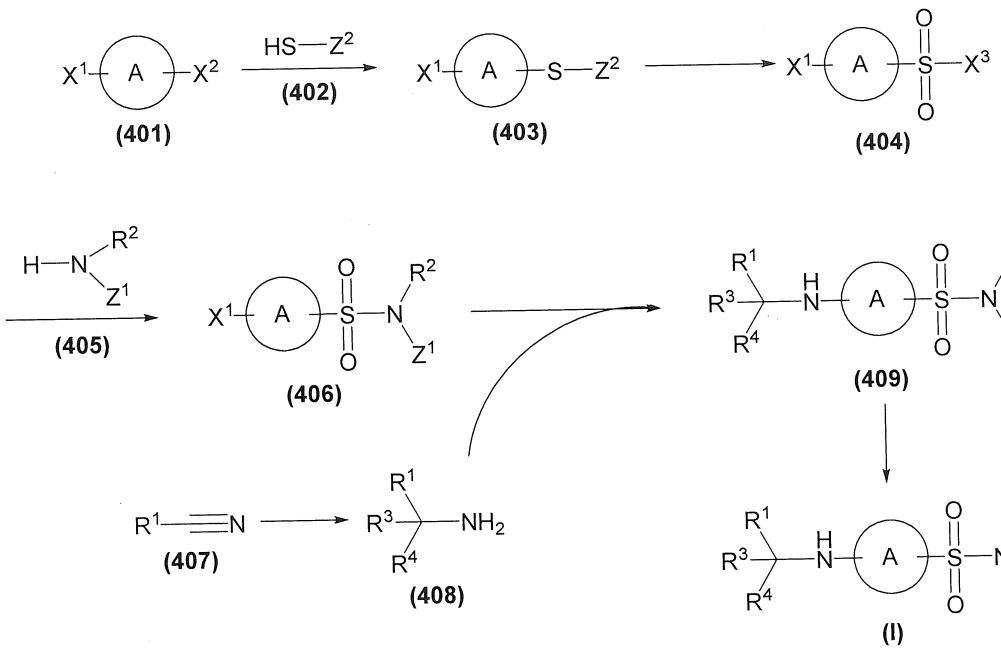
Hợp chất nitril có công thức (301) được chuyển hóa thành hợp chất amin có công thức (302) trong điều kiện phản ứng hydro hóa xúc tác tiêu chuẩn như, nhưng không giới hạn ở, sử dụng dung môi phân cực như, nhưng không giới hạn ở, metanol, khi có mặt dung dịch bazơ như, nhưng không giới hạn ở, dung dịch amoni hydroxit đặc, sử dụng chất xúc tác như, nhưng không giới hạn ở, niken Raney, khi có mặt của chất khử như, nhưng không giới hạn ở, khí H_2 ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh trong khoảng từ 1 đến 12 giờ để thu được hợp chất có công thức (302).

Hợp chất có công thức (302) được phản ứng với hợp chất sulfonamit (303) trong dung môi khan như, nhưng không giới hạn ở, dioxan, 2-metylbutan-2-ol hoặc tetrahydrofuran, sử dụng chất xúc tác như, nhưng không giới hạn ở, clo(2-dixyclohexylphosphin-2',6'-dimetoxy-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl) paladi(II) hoặc [(2-di-*tert*-butylphosphin-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat, khi có mặt bazơ như, nhưng không giới hạn ở, natri *tert*-butoxit ở nhiệt độ trong khoảng từ nhiệt độ xung quanh đến 90°C

trong khoảng từ 30 phút đến 12 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (I), có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng kỹ thuật tiêu chuẩn.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, có thể được tổng hợp theo quy trình chung đã được mô tả ở dưới trong sơ đồ phản ứng 4 trong đó , R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I), X^1 là flo, clo, hoặc brom, X^2 và X^3, ở mỗi trường hợp, độc lập là brom, clo, hoặc iot, Z^1 là hydro hoặc nhóm bảo vệ nitơ, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, *tert*-butyloxycacbonyl, 2,4-dimetoxybenzyl, hoặc 4-metoxybenzyl, và Z^2 là nhóm bảo vệ thiol, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, benzyl :

Sơ đồ phản ứng 4



Hợp chất có công thức (401), (402), (403), (404), (405), (406), (407), (408) và (409) có thể được điều chế theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (I) được điều chế như được mô tả ở trên trong sơ đồ phản ứng 4 như sau:

Hợp chất có công thức (401) được phản ứng với hợp chất thiol có công thức (402) trong điều kiện phản ứng tiêu chuẩn như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng

dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, dioxan, khi có mặt bazơ như, nhưng không giới hạn ở, *N,N*-diisopropyletylamin, sử dụng hợp chất phospho hữu cơ như, nhưng không giới hạn ở, 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen, và chất xúc tác paladi như, nhưng không giới hạn ở, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến hồi lưu, trong khoảng từ 30 phút đến 20 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (403).

Hợp chất có công thức (403) sau đó có thể được xử lý trong hệ dung môi proton phân cực hoặc dung môi như, nhưng không giới hạn ở, axetonitril / nước / axit axetic, sử dụng chất oxy hóa như, nhưng giới hạn ở, 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (hoặc 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin) ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh để tạo ra hợp chất có công thức (404).

Hợp chất có công thức (404) được phản ứng với hợp chất amin có công thức (405) trong dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, tetrahydrofuran, sử dụng bazơ như, nhưng không giới hạn ở, lithi bis(trimetylsilyl)amit, ở nhiệt độ trong khoảng từ -78°C trong khoảng từ 30 phút đến 18 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (406).

Ngoài ra, trong trường hợp Z^1 là nhóm bảo vệ amin (ví dụ, *tert*-butyloxycacbonyl) và nhóm bảo vệ khác được mong muốn, Z^1 có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng axit như, nhưng không giới hạn ở, axit trifloaxetic trong dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, diclometan ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh trong khoảng từ 30 phút đến 5 giờ. Nhóm bảo vệ khác sau đó có thể bổ sung vào hợp chất tạo thành bằng cách bổ sung dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, *N,N*-dimetylformamit hoặc dimetyl sulfoxit khi có mặt bazơ như, nhưng không giới hạn ở, natri bicacbonat và tiền chất nhóm bảo vệ thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, 4-metoxybenzyl clorua ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 65°C trong khoảng từ 30 phút đến 5 giờ. Hợp chất tạo thành có công thức (406) có thể được sử dụng trong bước kế tiếp của quá trình tổng hợp.

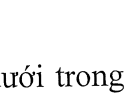
Đồng thời, và nếu cần thiết để tổng hợp hợp chất có công thức (408), hợp chất nitril có công thức (407) được chuyển hóa thành hợp chất amin có công thức (408) trong điều kiện phản ứng hydro hóa xúc tác tiêu chuẩn như, nhưng không giới hạn ở,

sử dụng dung môi phân cực như, nhưng không giới hạn ở, metanol, etanol và/hoặc nước, khi có mặt dung dịch bazơ như, nhưng không giới hạn ở, dung dịch amoni hydroxit đặc, sử dụng chất xúc tác như, nhưng không giới hạn ở, niken Raney, khi có mặt của chất khử như, nhưng không giới hạn ở, khí H_2 ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh trong khoảng từ 30 phút đến 72 giờ. Theo cách khác, trong một số trường hợp, quá trình hydro hóa xúc tác có thể được thực hiện khi vắng mặt bazơ.

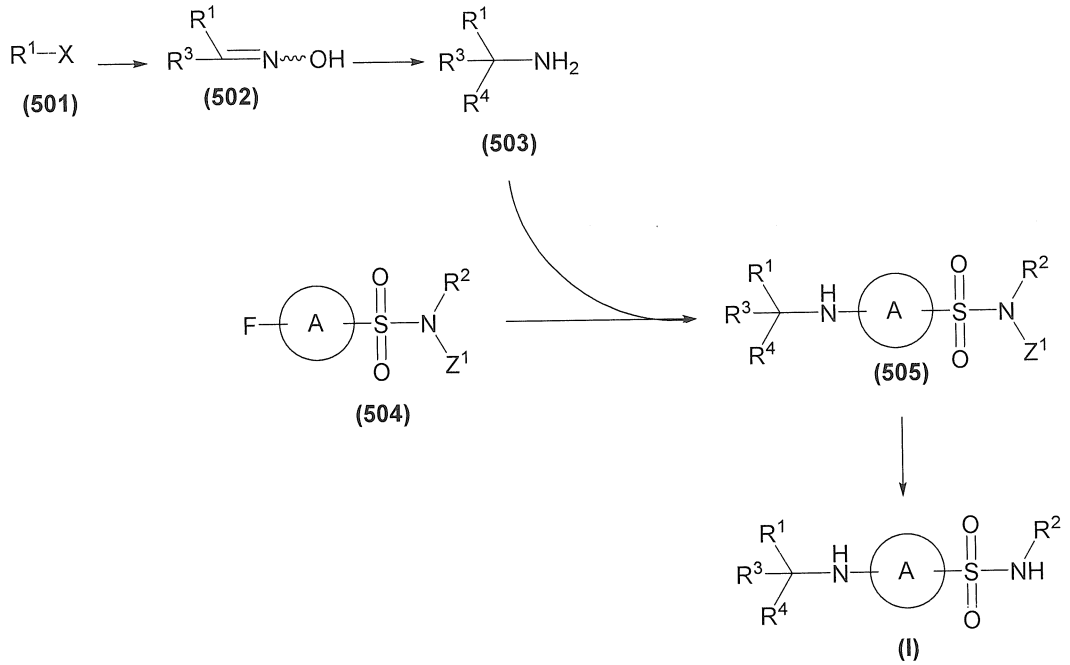
Hợp chất có công thức (406) được phản ứng với hợp chất amin có công thức (408) sử dụng dung môi như, nhưng không giới hạn ở, dimetyl sulfoxit hoặc *N,N*-dimetylformamit và bazơ như, nhưng không giới hạn ở, *N,N*-diisopropyletylamin hoặc kali cacbonat ở nhiệt độ trong khoảng từ nhiệt độ xung quanh và 130°C trong khoảng từ 30 phút đến 18 giờ để thu được hợp chất có công thức (409).

Hợp chất (409) được xử lý với axit như, nhưng không giới hạn ở, axit trifloaxetic trong dung môi như, nhưng không giới hạn ở, diclometan hoặc 1,2-dicloetan ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến hồi lưu trong khoảng từ 30 phút đến 18 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (I), có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng kỹ thuật tiêu chuẩn.

Trong một số điều kiện nhất định, việc kết hợp chéo ở trên của công thức (406) và (408) sẽ tạo thành hợp chất có công thức (I) thay vì hợp chất có công thức (409). Trong các trường hợp này, hợp chất có công thức (I) có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng kỹ thuật tiêu chuẩn.

Theo cách khác, các hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, có thể được tổng hợp theo quy trình chung đã được mô tả ở dưới trong sơ đồ phản ứng 5 trong đó  , R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I), X là brom, clo, hoặc iot và Z^1 là hydro hoặc nhóm bảo vệ nitơ, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, *tert*-butyloxycacbonyl, 2,4-dimetoxybenzyl, hoặc 4-metoxybenzyl:

Sơ đồ phản ứng 5



Hợp chất có công thức (501), (502), (503), (504) và (505) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (I) được điều chế như được mô tả ở trên trong sơ đồ phản ứng 5 như sau:

Hợp chất có công thức (501) được chuyển hóa thành hợp chất oxime có công thức (502) trong điều kiện phản ứng tiêu chuẩn như, nhưng không giới hạn ở, sử dụng dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, tetrahydrofuran, chất phản ứng Grignard như, nhưng không giới hạn ở, isopropylmagie clorua liti clorua, aldehyt thay thế như, nhưng không giới hạn ở, *N*,*N*-dimetylformamit, và amin trong dung môi proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, hydroxylamin hydroclorua trong nước ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh, trong khoảng từ 1 đến 16 giờ để thu được hợp chất có công thức (502).

Hợp chất có công thức (502) được khử bằng hydrua như, nhưng không giới hạn ở, lithi nhôm hydrua, sử dụng dung môi như, nhưng không giới hạn ở, tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh, trong khoảng từ 30 phút đến 16 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (503).

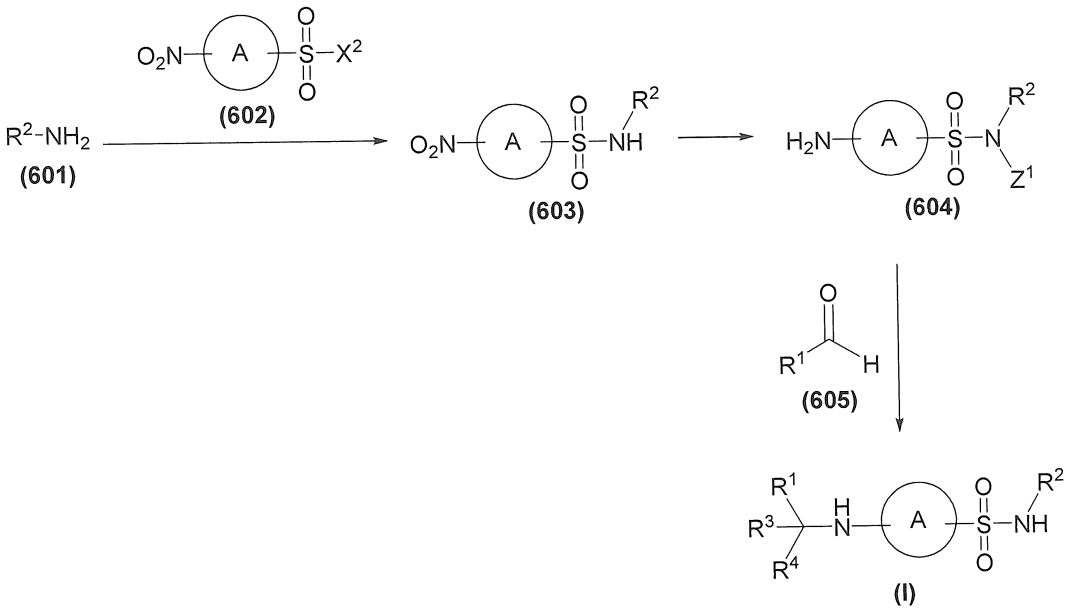
Hợp chất có công thức (503) được phản ứng với hợp chất sulfonamit (504) trong dung môi khan như, nhưng không giới hạn ở, dimetyl sulfoxit hoặc *N,N*-dimetylformamit, khi có mặt bazơ như, nhưng không giới hạn ở, *N,N*-diisopropyletylamin ở nhiệt độ trong khoảng từ nhiệt độ xung quanh đến 130°C trong khoảng từ 30 phút đến 18 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (I), có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng kỹ thuật tiêu chuẩn.

Theo cách khác, khi Z^1 là nhóm bảo vệ amin như được thể hiện trong hợp chất có công thức (505), nhóm bảo vệ amin được xử lý với axit như, nhưng không giới hạn ở, axit trifloaxetic hoặc axit clohydric, trong dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, diclometan ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh để tạo ra hợp chất có công thức (I), có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng kỹ thuật tiêu chuẩn.

Theo cách khác, các hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, có thể được tổng hợp theo quy trình chung đã được mô tả ở dưới trong sơ đồ phản ứng 6 trong đó mỗi R^3 và R^4 là hydro và

, R^1 và R^2 là như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế đối với các hợp chất có công thức (I), X^2 là brom, clo, hoặc iot, Z^1 là nhóm bảo vệ nitơ, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, *tert*-butyloxycacbonyl, 2,4-dimetoxybenzyl, hoặc 4-metoxybenzyl:

Sơ đồ phản ứng 6



Hợp chất có công thức (601), (602), (603), (604) và (605) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (I) được điều chế như được mô tả ở trên trong sơ đồ phản ứng 6 như sau:

Hợp chất có công thức (601) được phản ứng với hợp chất sulfonyl halua có công thức (602), trong điều kiện phản ứng tiêu chuẩn như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi như, nhưng không giới hạn ở, diclometan, khi có mặt bazơ như, nhưng không giới hạn ở, pyridin, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh, trong khoảng từ 30 phút đến 72 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (603).

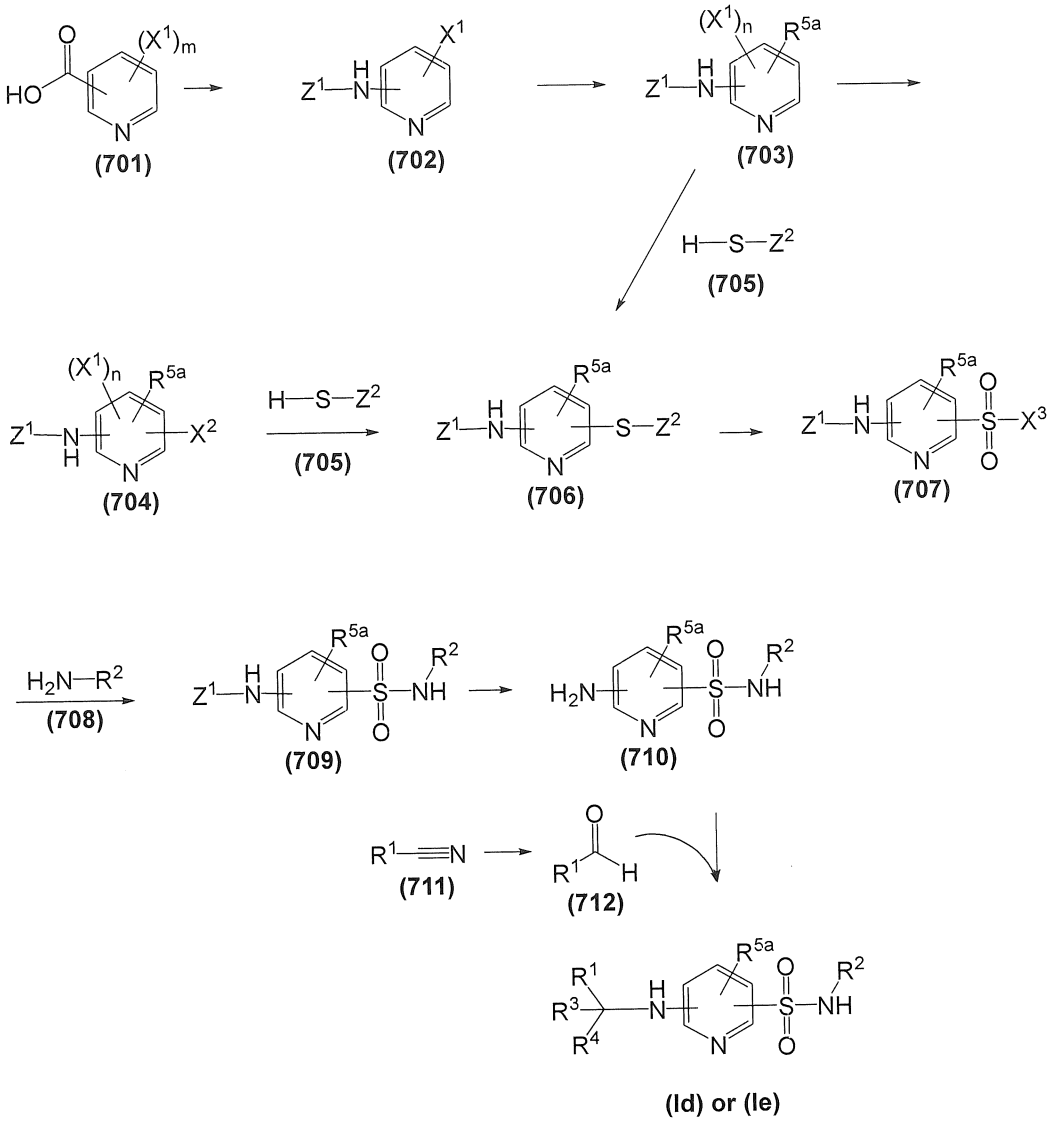
Hợp chất có công thức (603) sau đó có thể được xử lý với ví dụ, nhưng không giới hạn ở, axit như, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, và chất khử như, nhưng không giới hạn ở, bột sắt, ở nhiệt độ trong khoảng từ nhiệt độ xung quanh đến 60°C để tạo ra hợp chất có công thức (604).

Hợp chất amin tạo thành có công thức (604) được phản ứng với hợp chất aldehyt có công thức (605) trong điều kiện khử amin hóa tiêu chuẩn, như, bao gồm nhưng không giới hạn ở, sử dụng axit như, nhưng không giới hạn ở, axit trifloaxetic và hydrua như, nhưng không giới hạn ở, natri triaxetoxybohydrua ở khoảng từ 0°C đến

nhiệt độ xung quanh trong khoảng từ 30 phút đến 1 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (I), có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng kỹ thuật tiêu chuẩn.

Hợp chất có công thức (Id) và (Ie), như được mô tả ở trên trong phần Mô tả chi tiết sáng chế, là các hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, và có thể được tổng hợp theo quy trình chung đã được mô tả ở dưới trong sơ đồ phản ứng 7 trong đó n là 1 hoặc 2, m là 1, 2 hoặc 3, mỗi R^3 và R^4 là hydro, R^1 và R^2 là như được mô tả ở trên trong phần các phương án của sáng chế cho các hợp chất có công thức (Id) và (Ie), R^{5a} là alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế, X^1, X^2 và X^3, ở mỗi trường hợp, độc lập là brom, clo, hoặc iot, Z^1 là hydro hoặc nhóm bảo vệ nitơ, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, *tert*-butyloxycacbonyl, 2,4-dimetoxybenzyl, hoặc 4-metoxybenzyl, và Z^2 là nhóm bảo vệ thiol, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, benzyl:

Sơ đồ phản ứng 7



Hợp chất có công thức (701), (702), (703), (704), (705), (706), (707), (708), (709), (710), (711) và (712) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (I) được điều chế như được mô tả ở trên trong sơ đồ phản ứng 7 như sau:

Hợp chất axit carboxylic có công thức (701) được chuyển hóa thành hợp chất amin được bảo vệ có công thức (702) sử dụng hỗn hợp dung môi như, nhưng không giới hạn ở, *tert*-butanol và toluen và hợp chất azit như, nhưng không giới hạn ở, diphenylphosphoryl azit, ở nhiệt độ trong khoảng từ nhiệt độ xung quanh đến 90°C, trong khoảng từ 30 phút đến 4 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (702).

Hợp chất có công thức (702) có thể được chuyển hóa trong điều kiện kết hợp chéo Suzuki-Miyaura tiêu chuẩn thành hợp chất có công thức (703) sử dụng hỗn hợp dung môi như, nhưng không giới hạn ở, toluen và nước, hợp chất axit boronic như, nhưng không giới hạn ở, axit metylboronic và bazơ như, nhưng không giới hạn ở, kali phosphat tribazơ khi có mặt xúc tác paladi như, nhưng không giới hạn ở, sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]paladi (II) diclometan, ở nhiệt độ trong khoảng từ nhiệt độ xung quanh đến 100°C, trong khoảng từ 30 phút đến 16 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (703).

Hợp chất có công thức (703) khi n là 2 được phản ứng với hợp chất thiol có công thức (705) trong điều kiện phản ứng tiêu chuẩn như, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, dioxan, khi có mặt bazơ như, nhưng không giới hạn ở, *N,N*-diisopropyletylamin, sử dụng hợp chất phospho hữu cơ như, nhưng không giới hạn ở, 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen, và xúc tác paladi như, nhưng không giới hạn ở, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến hồi lưu, trong khoảng từ 30 phút đến 20 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (706).

Theo cách khác, hợp chất có công thức (703) khi n là 1 được halogen hóa để thu được chất phản ứng trung gian (704) sử dụng hỗn hợp dung môi như, nhưng không giới hạn ở, axetonitril và *N,N*-dimetylformamit, hợp chất brom như, nhưng không giới hạn ở, *N*-bromosuxinimit, ở nhiệt độ trong khoảng từ nhiệt độ xung quanh đến 80°C, trong khoảng từ 30 phút đến 16 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (704), khi mà sau đó có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (705) như được mô tả ở trên để tạo ra hợp chất có công thức (706).

Hợp chất có công thức (706) sau đó có thể được xử lý trong hệ dung môi proton phân cực hoặc dung môi như, nhưng không giới hạn ở, axetonitril / nước / axit axetic, sử dụng chất oxy hóa như, nhưng giới hạn ở, 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (hoặc 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin) ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh để tạo ra hợp chất có công thức (707).

Hợp chất có công thức (707) được phản ứng với hợp chất amin có công thức (708) sử dụng dung môi bazơ như, nhưng không giới hạn ở, pyridin, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh trong khoảng từ 30 phút đến 16 giờ để tạo ra

hợp chất có công thức (709).

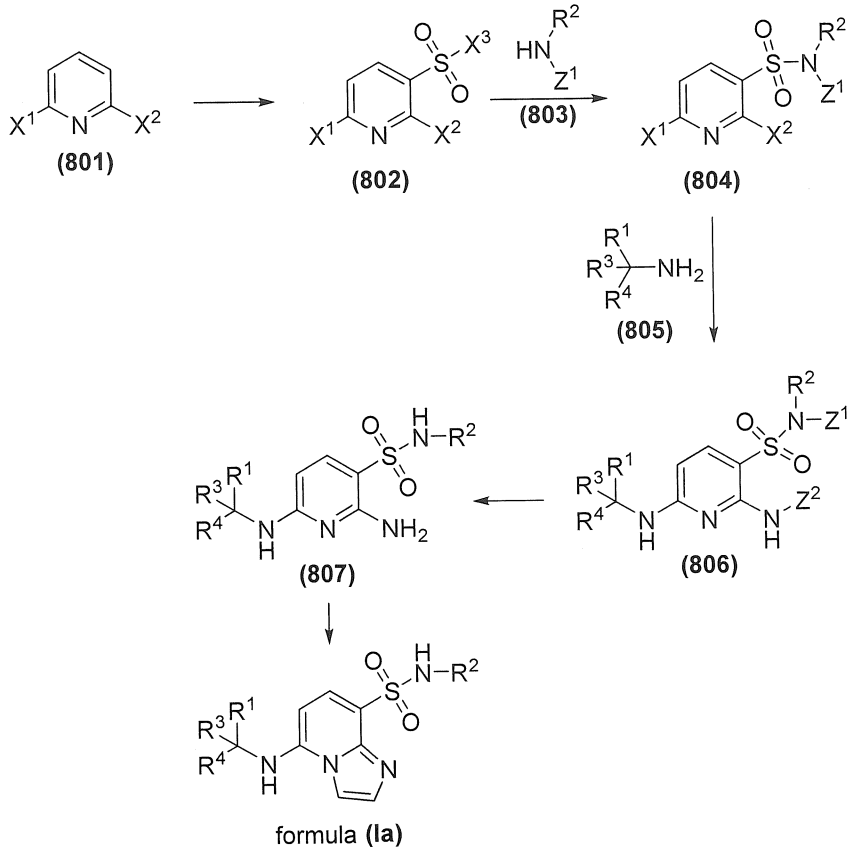
Hợp chất có công thức (709) được xử lý với axit như, nhưng không giới hạn ở, axit trifloaxetic hoặc hydro clorua trong dung môi như, nhưng không giới hạn ở, dioxan, diclometan hoặc 1,2-dicloetan ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến hồi lưu trong khoảng từ 30 phút đến 16 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (710).

Đồng thời, và nếu cần thiết để tổng hợp hợp chất có công thức (712), hợp chất nitril có công thức (711) được chuyển hóa thành hợp chất aldehyt có công thức (712) sử dụng dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, diclometan, khi có mặt hydrua như, nhưng không giới hạn ở, diisobutylnhôm hydrua, ở nhiệt độ trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ xung quanh trong khoảng từ 30 phút đến 6 giờ..

Hợp chất có công thức (710) được phản ứng với hợp chất aldehyt có công thức (712) sử dụng dung môi như, nhưng không giới hạn ở, tetrahydrofuran và chất khử như, nhưng không giới hạn ở, natri xyanobohydrua và hợp chất titan như, nhưng không giới hạn ở, titan (IV) isopropoxit ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh trong khoảng từ 30 phút đến 5 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (Id) hoặc hợp chất có công thức (Ie), cả hai hợp chất này là các hợp chất có công thức (I), có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng kỹ thuật tiêu chuẩn.

Hợp chất có công thức (Ia), như được mô tả ở trên trong phần các phương án của sáng chế, là các hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, và có thể được tổng hợp theo quy trình chung đã được mô tả ở dưới trong sơ đồ phản ứng 8 trong đó R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được mô tả ở trên trong phần các phương án của sáng chế cho các hợp chất có công thức (Ia), X^1 và X^2, ở mỗi trường hợp, độc lập là flo, brom, clo, hoặc iot, và mỗi Z^1 và Z^2, ở mỗi trường hợp, độc lập là hydro hoặc nhóm bảo vệ nitơ, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, *tert*-butyloxycacbonyl, 2,4-dimetoxybenzyl, hoặc 4-metoxybenzyl:

Sơ đồ phản ứng 8



Hợp chất có công thức (801), (802), (803), (804), (805), (806), và (807) có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Nói chung, hợp chất có công thức (Ia) được điều chế như được mô tả ở trên ở sơ đồ phản ứng 8 như sau:

Hợp chất có công thức (801) được phản ứng với chất phản ứng liti, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, *n*-butyl liti, trong dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, tetrahydrofuran và chất phản ứng lưu huỳnh như, nhưng không giới hạn ở khí lưu huỳnh dioxit và chất phản ứng halogen hóa như, nhưng không giới hạn ở, *N*-closuxinimit ở nhiệt độ đến khoảng từ -78°C đến nhiệt độ xung quanh trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, để tạo ra hợp chất có công thức (802).

Hợp chất có công thức (802) sau đó được phản ứng với hợp chất amin có công thức (803) sử dụng dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, tetrahydrofuran khi có mặt bazơ như, nhưng không giới hạn ở, lithi

bis(trimetylsilyl)amit ở nhiệt độ trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ xung quanh trong khoảng từ 30 phút đến 16 giờ để thu được hợp chất có công thức (804).

Hợp chất có công thức (804) được phản ứng với hợp chất amin có công thức (805) sử dụng dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, dimetyl sulfoxit, sử dụng bazơ như, nhưng không giới hạn ở, trietylamin cũng như hợp chất amin như, nhưng không giới hạn ở, 2,4-dimetoxybenzylamin ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh, trong khoảng từ 30 phút đến 16 giờ để thu được hợp chất có công thức (806).

Hợp chất có công thức (806) sau đó có thể được xử lý với ví dụ, nhưng không giới hạn ở, axit như, nhưng không giới hạn ở, axit trifloaxetic, trong dung môi không proton phân cực như, nhưng không giới hạn ở, diclometan, ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ xung quanh để tạo ra hợp chất có công thức (807).

Hợp chất có công thức (807) được phản ứng với aldehyt như, nhưng không giới hạn ở, cloaxetaldehyt trong dung môi như, nhưng không giới hạn ở, etanol ở nhiệt độ trong khoảng từ nhiệt độ xung quanh đến 90°C trong khoảng từ 30 phút đến 16 giờ để thu được hợp chất có công thức (Ia), có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng kỹ thuật tiêu chuẩn.

Cần hiểu rằng các sửa đổi thêm với hợp chất có công thức (I), (Ia), (Id) và (Ie), như được điều chế ở trên trong sơ đồ phản ứng từ 1-8, có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này để thu được các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Id) và (Ie) trong đó , R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 và R^{10} được mô tả đầy đủ ở trên với các hợp chất có công thức (I) trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, hoặc được mô tả đầy đủ ở trên với các hợp chất có công thức (Ia), (Id) và (Ie) trong phần các phương án của sáng chế. Ví dụ, nhưng không giới hạn ở, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 2-bromo-6-flophenyl, cớ thể được xử lý với muối kali trifloborat được thế thích hợp trong điều kiện Suzuki-Miyaura tiêu chuẩn để thu được hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl).

Tất cả các hợp chất được mô tả ở dưới được điều chế có thể tồn tại trong dạng bazơ tự do hoặc axit tự do có thể được chuyển thành muối dược dụng của chúng bằng

cách xử lý với bazơ hoặc axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp. Muối của hợp chất được điều chế ở dưới có thể được chuyển thành dạng bazơ tự do hoặc dạng axit tự do của chúng bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn. Ngoài ra, tất cả các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm axit hoặc nhóm este có thể được chuyển thành este tương ứng hoặc axit tương ứng, bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

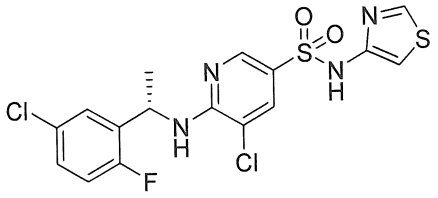
Các ví dụ sau, hướng đến việc tổng hợp hợp chất theo sáng chế, và các ví dụ sinh học sau cũng được đề xuất dưới dạng hướng dẫn để hỗ trợ trong thực hiện sáng chế, và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi sáng chế.

Theo ví dụ ở dưới, trừ khi có quy định khác, tất cả các giá trị nhiệt độ đều được thể hiện ở độ C. Chất phản ứng đã có trên thị trường được mua từ nhà cung cấp như công ty Aldrich Chemical, Combi-Blocks, TCI hoặc Oakwood Chemicals và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm, trừ khi có quy định khác. Các phản ứng ở dưới thường được thực hiện trong áp suất dương của nitơ hoặc argon hoặc với ống sấy khô (trừ khi có quy định khác) trong dung môi khan, và bình phản ứng thường được lắp màng ngăn cao su để đưa cơ chất và chất phản ứng vào bằng xylanh. Đồ thủy tinh được sấy khô bằng lò và/hoặc được sấy bằng nhiệt. Hiệu suất chưa được tối ưu. Điểm nóng chảy (m.p.) được xác định trên thiết bị làm nóng theo từng giai đoạn Büchi và không được điều biến. Dữ liệu ^{1}H NMR, ^{19}F và ^{13}C NMR thu được trong dung dịch dung môi $CDCl_3$, DMSO-d_6, CD_3OD, CD_3CN, hoặc axeton-d_6 được đoteri hóa với độ dịch chuyển hóa học (δ) được báo cáo theo phần triệu (ppm: part-per-million) so với trimetylsilan (TMS: trimetylsilane) hoặc đỉnh dung môi ko được đoteri hóa còn lại dưới dạng viện dẫn tiêu chuẩn. Dự liệu được báo cáo như sau, nếu có: độ dịch chuyển hóa học, độ bội, hằng số cặp đôi theo Hz, và số proton, nguyên tử flo hoặc cacbon. Khi độ bội đỉnh được báo cáo, các từ viết tắt sau được sử dụng: s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), m (nhiều vạch, br (được mở rộng), dd (vạch đôi của nhiều vạch đôi), dt (vạch đôi của nhiều vạch ba). Hằng số cặp đôi, khi được đưa ra, được báo cáo theo Hz (Hertz).

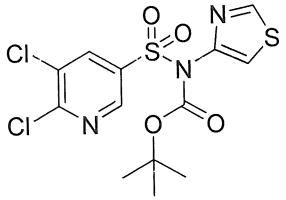
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Tổng hợp (*S*)-5-clo-6-((1-(5-clo-2-flophenyl)etyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

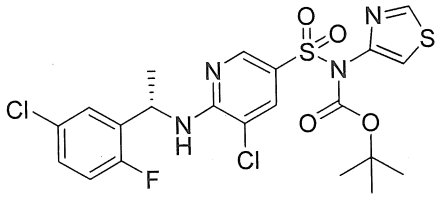


Bước 1. Điều chế *tert*-butyl ((5,6-diclopyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



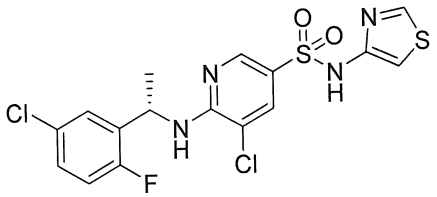
Dung dịch *tert*-butyl thiazol-4-ylcarbamat (1,000 g, 4,06 mmol) trong tetrahydrofuran khan (13 mL) được bổ sung dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1 M trong tetrahydrofuran (4,5 mL, 4,5 mmol) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút, được làm ấm đến nhiệt độ xung quanh và được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến -78°C, và dung dịch 5,6-diclopyridin-3-sulfonyl clorua (0,894 g, 3,63 mmol) trong tetrahydrofuran khan (9 mL) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút, được làm ấm đến nhiệt độ xung quanh, và được khuấy trong 4 giờ. Sau khi bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (20 mL), hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 20 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm tạo ra cặn, cặn này được nghiền nhỏ bằng metanol (20 mL) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu be (1,13 g, hiệu suất 76%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Bước 2. Điều chế *tert*-butyl (*S*)-((5-clo-6-((1-(5-clo-2-flophenyl)etyl)amino)-pyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Dung dịch *tert*-butyl ((5,6-diclopyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,20 g, 0,49 mmol) dimetyl sulfoxit khan (5 mL) được bổ sung (*S*)-1-(5-clo-2-flophenyl)etan-1-amin hydroclorua (0,102 g, 0,49 mmol) và trietylamin (0,27 mL, 1,9 mmol) và hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ xung quanh trong 24 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 5 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 5 đến 60% trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (0,102 g, hiệu suất 38%): MS (ES+) *m/z* 447,1 (M - 99), 449,3 (M - 99).

Bước 3. Điều chế (*S*)-5-clo-6-((1-(5-clo-2-flophenyl)etyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

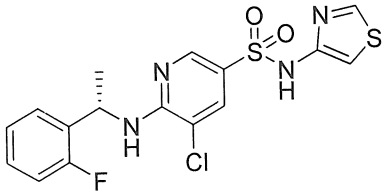


Dung dịch *tert*-butyl (*S*)-((5-clo-6-((1-(5-clo-2-flophenyl)etyl)amino)pyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,102 g, 0,186 mmol) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 1 giờ. Metanol (5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 20 đến 80% (chứa isopropanol 10% và trietylamin 10%) trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,028 g, hiệu suất 33%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s rộng, 1H), 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 6,5, 2,5 Hz, 1H),

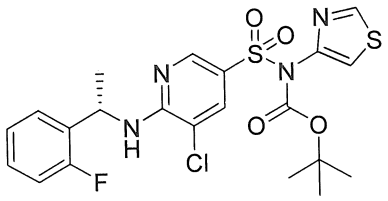
7,35-7,29 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 9,3, 9,2 Hz, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 1,51-1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 447,0 (M+1), 449,0 (M+1).

Ví dụ 2

Tổng hợp (*S*)-5-clo-6-((1-(2-flophenyl)etyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

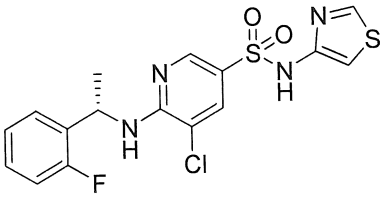


Bước 1. Điều chế *tert*-butyl (*S*)-((5-clo-6-((1-(2-flophenyl)etyl)amino)pyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Quy trình tiếp theo được mô tả trong ví dụ 1, bước 2 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế (*S*)-1-(5-clo-2-flophenyl)etan-1-amin hydroclorua bằng (*S*)-1-(2-flophenyl)etan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,233 g, hiệu suất 47%): MS (ES+) *m/z* 513,1 (M + 1), 515,1 (M + 1).

Bước 2. Điều chế (*S*)-5-clo-6-((1-(2-flophenyl)etyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

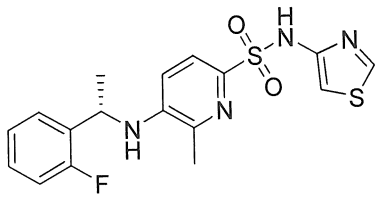


Quy trình tiếp theo được mô tả trong ví dụ 1, bước 3 và thực hiện các biến đổi không quan trọng nếu được yêu cầu để thay thế *tert*-butyl (*S*)-((5-clo-6-((1-(5-clo-2-flophenyl)etyl)amino)pyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat bằng *tert*-butyl (*S*)-((5-clo-6-((1-(2-flophenyl)etyl)amino)pyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat,

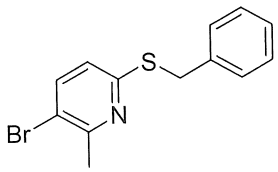
thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,168 g, hiệu suất 90%): ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,59-5,52 (m, 1H), 1,50 (d, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 413,1 (M + 1), 415,1 (M + 1).

Ví dụ 3

Tổng hợp (*S*)-5-((1-(2-flophenyl)etyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit

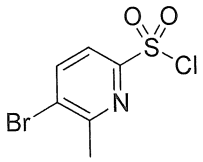


Bước 1. Điều chế 6-(benzylthio)-3-bromo-2-metylpyridin



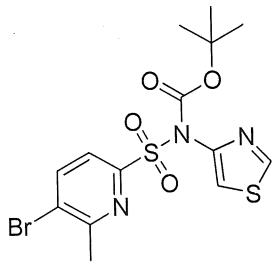
Dung dịch benzyl mercaptan (3,69 g, 29,7 mmol) trong tetrahydrofuran khan (50 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 1,48 g, 37,1 mmol) từng phần ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và bổ sung từng giọt dung dịch 3-bromo-6-flo-2-metylpyridin (4,70 g, 24,7 mmol) trong tetrahydrofuran khan (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 12 giờ. Sau khi bổ sung nước (200 mL), hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 200 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu đỏ (7,0 g, hiệu suất 96%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,06 (7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,66 (s, 3 H); MS (ES+) m/z 294,0 (M + 1), 296,0 (M + 1).

Bước 2. Điều chế 5-bromo-6-metylpyridin-2-sulfonyl clorua



Dung dịch 6-(benzylthio)-3-bromo-2-metylpyridin (5,20 g, 17,7 mmol) trong hỗn hợp axetonitril (50 mL), nước (10 mL) và axit axetic (10 mL) được bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (6,96 g, 35,3 mmol) thành từng phần ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa (80 mL) được bổ sung vào hỗn hợp cho đến khi đạt đến pH 7, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 60 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 1% trong ete dầu mỏ, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (1,70 g, hiệu suất 36%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,83 (s, 3 H); MS (ES+) m/z 269,8 (M + 1), 271,9 (M + 1).

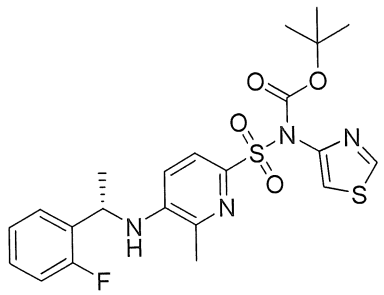
Bước 3. Điều chế *tert*-butyl ((5-bromo-6-metylpyridin-2-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Dung dịch tert-butyl thiazol-4-ylcarbamat (0,85 g, 4,24 mmol) trong N khaN,N-dimetylformamit (20 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,20 g, 5,09 mmol) thành từng phần ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó dung dịch 5-bromo-6-metylpyridin-2-sulfonyl clorua (1,26 g, 4,66 mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (8 mL) được bổ sung vào nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (100 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 80 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan,

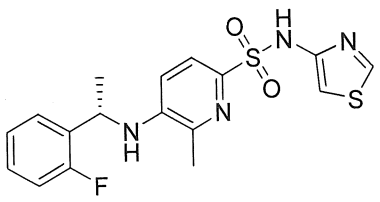
và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký bản mỏng điều chế, rửa giải bằng etyl axetat 30% trong ete dầu hỏa, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,35 g, hiệu suất 19%): ^{1}H NMR (400 MHz , $CDCl_3$) δ 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); MS (ES+) m/z 434.0 (M + 1), 436.0 (M + 1).

Bước 4. Điều chế *tert*-butyl (S)-((5-((1-(2-flophenyl)etyl)amino)-6-metylpyridin-2-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Dung dịch tert-butyl (5-bromo-6-metylpyridin-2-yl) sulfonyl (thiazol-4-yl)carbamat (0,15 g, 0,345 mmol), (S)-1-(2-flophenyl)etanamin (0,096 g, 0,691 mmol) và xesi cacbonat (0,45 g, 1,38 mmol) trong toluen khan (5 mL) được bổ sung bis(dibenzylidenaxeton) paladi (0) (0,040 g, 0,069 mmol) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,040 g, 0,069 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 100°C trong 12 giờ. Sau khi bổ sung nước (30 mL), hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa sạch bằng nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký lớp mỏng điều chế, rửa giải bằng etyl axetat 50% trong ete dầu hỏa, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,020 g, hiệu suất 12%): MS (ES+) m/z 493,2 (M + 1).

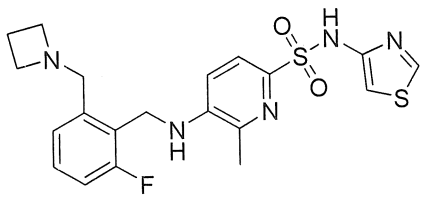
Bước 5. Điều chế (*S*)-5-((1-(2-flophenyl)etyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit



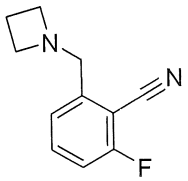
(S)-tert-butyl (5-((1-(2-flophenyl)etyl)amin)-6-metylpyridin-2-yl) sulfonyl (thiazol-4-yl)carbamat (0,035 g, 0,071 mmol) được bổ sung dung dịch hydro clorua 4 M trong etyl axetat (14 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Cô đặc trong chân không và tinh chế cặn bằng HPLC pha đảo điều chế sử dụng axetonitril trong nước chứa axit formic 0,2% làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,023 g, hiệu suất 73%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (quin, J = 6,4 Hz, 1H), 4,38 (br d, J = 6,0 Hz, 1H) , 2,43 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,8 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 393,1 (M + 1).

Ví dụ 4

Tổng hợp 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit



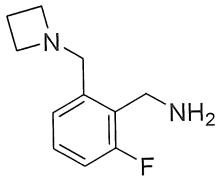
Bước 1. Điều chế 2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzonitril



Dung dịch 2-(bromometyl)-6-flobenzonitril (11,50 g, 53,7 mmol) trong diclometan khan (150 mL) được bổ sung azetidin hydroclorua (6,03 g, 64,5 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (20,83 g, 161,2 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Sau khi bổ sung nước (100 mL), hỗn hợp được chiết bằng diclometan (2 × 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 17-33% trong ete dầu mỏ, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu hơi vàng (6,00 g, hiệu suất 59%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (dt, J = 5,8, 8,0 Hz, 1H), 7,25

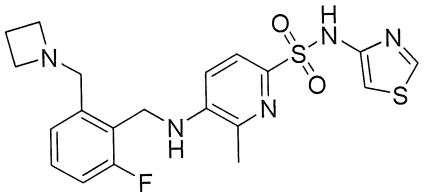
(d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,24 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 2,06 (quin, J = 7,0 Hz, 2H).

Bước 2. Điều chế (2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flophenyl)metanamin



Hỗn hợp 2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzonitril (6,00 g, 31,5 mmol) trong metanol (100,00 mL) và dung dịch amoni hydroxit đậm đặc (20 mL) được bổ sung niken Raney (0,594 g, 6,94 mmol). Huyền phù được khử khí và làm sạch bằng hydro ba lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro (50 psi) ở nhiệt độ môi trường xung quanh 12 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (6,00 g, 30,9 mmol, hiệu suất 98%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (dt, J = 5,8, 7,8 Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 3,88 (br s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,19 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 2,11 (br s, 2H), 2,07 - 2,03 (m, 2H).

Bước 3. Điều chế 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit

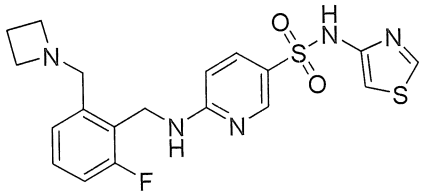


Dung dịch tert-butyl (5-bromo-6-metylpyridin-2-yl)sulfonyl(thiazol-4-yl)carbamat (0,20 g, 0,46 mmol) và (2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flophenyl)metanamin (0,178 g, 0,92 mmol) ở dạng khan 2-metylbutan-2-ol (5 mL) được bổ sung clo (2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxy-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl) paladi (II) (0,033 g, 0,046 mmol) và natri tert-butoxit (0,132 g, 1,38 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và đun nóng đến 90°C trong 12 giờ. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm tạo ra cặn, cặn này được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế bằng cách sử dụng axetonitril trong nước chứa 0,2% axit formic làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,022 g, hiệu

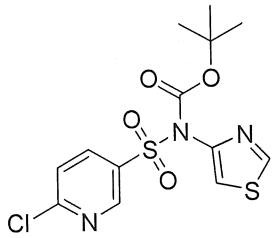
suất 10%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 3H), 7,00 (br s, 1H), 6,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,40 (br s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,17 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,99 (quin, J = 7,0 Hz, 2H), không quan sát được sulfonamit NH; MS (ES+) m/z 448,3 (M + 1).

Ví dụ 5

Tổng hợp 6-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

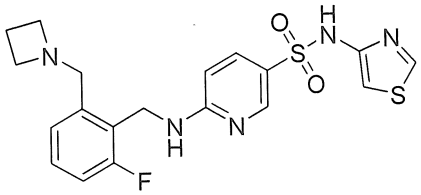


Bước 1. Điều chế *tert*-butyl ((6-clopyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Dung dịch tert-butyl thiazol-4-ylcarbamat (2,00 g, 9,99 mmol) trong N khaN,N-dimetylformamit (30 mL) được bổ sung natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,40 g, 9,99 mmol) ở -10°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -10°C và bổ sung vào đó 6-clopyridin-3-sulfonyl clorua (2,54 g, 11,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 2 giờ. Sau khi bổ sung nước (50 mL), hỗn hợp được chiết bằng diclometan (3 × 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 × 50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 25% trong ete dầu mỏ, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (0,65 g, hiệu suất 17%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 2,6, 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H); MS (ES+) m/z 275,5 (M - 99).

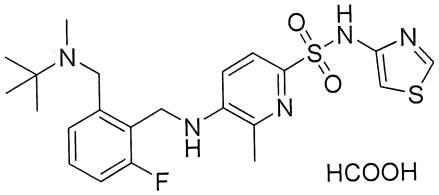
Bước 2. Điều chế 6-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit



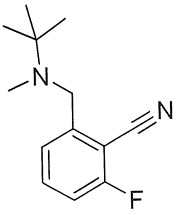
Hỗn hợp tert-butyl (6-cloropyridin-3-yl) sulfonyl (thiazol-4-yl)carbamat (0,10 g, 0,266 mmol), (2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flophenyl) methanamin (0,051 g, 0,266 mmol), natri tert-butoxit (0,051 g, 0,532 mmol) trong rượu tert-amyl (5 mL) được bổ sung BrettPhos-Pd-G3 (0,048 g, 0,053 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 90°C trong 12 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm tạo ra cặn, cặn này được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế bằng cách sử dụng axetonitril trong nước chứa 0,2% axit formic làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (0,026 g, hiệu suất 21%): ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4 , 8,8 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 6,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,94 (s, 2H) , 3,51 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,24 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), không quan sát được sulfonamit NH; MS (ES+) m/z 433,9 (M + 1).

Ví dụ 6

Tổng hợp muối của axit 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit formic

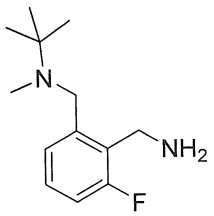


Bước 1. Điều chế 2-((*tert*-Butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzonitril



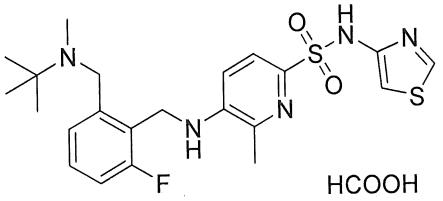
Huyền phù chứa 2-(bromometyl)-6-flobenzonitril (5,93 g, 27,7 mmol) và kali cacbonat (41,5 mmol, 5,73 g) trong axetonitril khan (30 mL) được bổ sung N,2-dimetylpropan-2-amin (3,31 mL, 27,7 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc trên đất điatomit và phần cặn lọc được tráng bằng axetonitril (3 × 15 mL). Dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (5,95 g, hiệu suất 98%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58-7,48 (m, 2H), 7,07 (td, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,18 (s, 9H); MS (ES+) m/z 221,3 (M + 1).

Bước 2. Điều chế *N*-(2-(aminometyl)-3-flobenzyl)-*N*,2-dimetylpropan-2-amin



Dung dịch 2-((tert-butyl (metyl)amino)metyl)-6-flobenzonitril (10,6 g, 48,8 mmol) trong metanol (60,0 ml) được bổ sung Raney-niken (3 g, 50 mmol), đã được rửa trước đó với metanol (3 × 5 mL). Huyền phù được khử khí và làm sạch bằng hydro ba lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro (1 atm) ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đất điatomit và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (10,7 g, hiệu suất 99%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18-6,95 (m, 3H) , 3,91 (dd, J = 17,4, 1,9 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,31 (br s, 2H), 2,03 (d, J = 11,2 Hz, 3H), 1,18 (d , J = 14,2 Hz, 9H); MS (ES+) m/z 225,3 (M + 1).

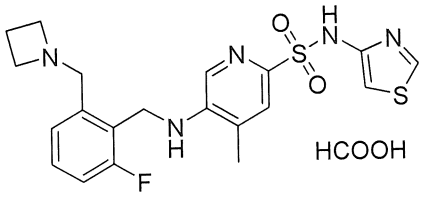
Bước 3. Điều chế 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit format



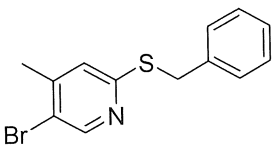
Dung dịch tert-butyl (5-bromo-6-metylpyridin-2-yl)sulfonyl(thiazol-4-yl)carbamat (0,30 g, 0,691 mmol) và N-(2-(aminometyl)-3-flobenzyl)-N,2-dimetylpropan-2-amin (0,310 g, 1,38 mmol) trong 2-metyl-2-butanol (2,0 mL) được bổ sung dung dịch natri tert-butoxit 2M trong tetrahydrofuran (1,04 mL, 2,08 mmol) và clo (2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi (II) (0,050 g, 0,069 mmol). Hỗn hợp được khử khí và đun nóng đến 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (100 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 × 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn bằng HPLC pha đảo điều chế sử dụng axetonitril trong nước chứa axit formic 0,2% làm chất rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,016 g, hiệu suất 5%): ^{1}H NMR (400 MHz , DMSO-d6) δ 8,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,09 (br s, 1H), 4,43 (br s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,06 (s, 9H), không quan sát được NH và COOH; MS (ES+) m/z 478,1 (M + 1).

Ví dụ 7

Tổng hợp muối của axit 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-4-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit formic



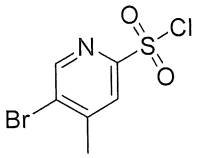
Bước 1. Điều chế 2-(benzylthio)-5-bromo-4-metylpyridin



Dung dịch benzyl mercaptan (2,88 g, 23,1 mmol) trong tetrahydrofuran khan (100 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 1,68 g, 42,1 mmol) và 5-bromo-2-flo-4-metyl-pyridin (4,00 g, 21,0 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 12 giờ. Sau khi

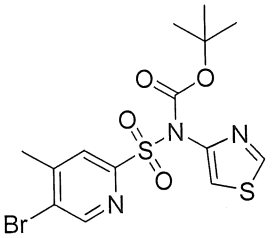
bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (20 mL) và nước (100 mL), hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (3 × 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 × 50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 1% trong ete dầu mỏ, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (6,0 g, hiệu suất 96%): ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (br d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35-7,24 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 4,44 (d, J = 2,6 Hz , 2H), 2,33 (s, 3H); MS (ES+) m/z 294.0 (M + 1), 296.0 (M + 3).

Bước 2. Điều chế 5-bromo-4-metylpyridin-2-sulfonyl clorua.



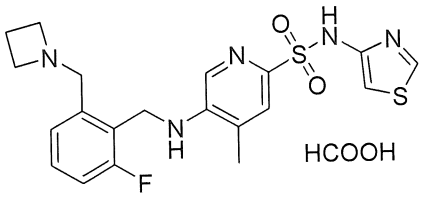
Dung dịch 2-benzylsulfanyl-5-bromo-4-metyl-pyridin (5,00 g, 16,9 mmol) trong hỗn hợp axetonitril (40 mL) và nước (6 mL) được bổ sung axit axetic (6,30 g, 104,8 mmol) ở 0°C, tiếp theo là 1,3-diclo-5,5-dimetyl-imidazolidin-2,4-dion (6,70 g, 33,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và sau đó được làm lạnh nhanh bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa cho đến khi đạt đến pH 7. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và làm sạch cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 1% trong ete dầu mỏ, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (4,20 g, hiệu suất 91%): ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 2,58 (s, 3H).

Bước 3. Điều chế *tert*-butyl ((5-bromo-4-metylpyridin-2-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Dung dịch tert-butyl N-thiazol-4-ylcarbamat (2,07 g, 10,3 mmol) trong N khaN,N-dimetylformamit (20 mL) được bổ sung natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,496 g, 12,4 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và sau đó 5-bromo-4-metyl-pyridin-2-sulfonyl clorua (4,20 g, 15,5 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 1 giờ. Sau khi bổ sung nước (50 mL), hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 25% trong ete dầu mỏ, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (0,370 g, hiệu suất 8%): ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,24 (s , 9H); MS (ES+) m/z 333,9 (M - 99) 335,9 (M - 99).

Bước 4. Muối của axit 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-4-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit formic

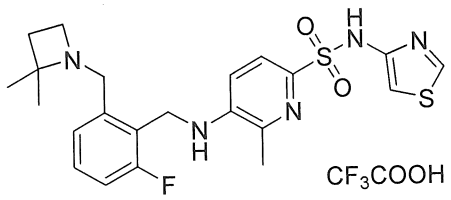


Hỗn hợp của (2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flophenyl)metanamin (0,268 g, 1,38 mmol), tert-butyl (5-bromo-4-metylpyridin-2-yl) sulfonyl (thiazol-4)yl)carbamat (0,30 g, 0,690 mmol) và clo (2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxy-1,1′- biphenyl) [2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi (II) (0,049 g, 0,069 mmol) trong 2-metylbutan-2-ol khan (5 mL) được bổ sung dung dịch natri tert-butoxit 2 M trong tetrahydrofuran (1,04 mL, 2,08 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và đun nóng đến 90°C trong 12 giờ. Sau khi bổ sung nước (10 mL), hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 × 10 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc và tinh chế cặn bằng HPLC pha đảo điều chế bằng cách sử dụng axetonitril trong nước chứa axit formic 0,2% làm chất rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,037 g, 0,070 mmol, hiệu suất 10%): ^{1}H NMR (400MHz, CD3OD) δ 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (br s,

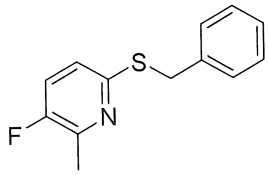
1H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,77 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,32 (quin, J = 7,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), NH và COOH không quan sát được; MS (ES+) m/z 448,1 (M + 1).

Ví dụ 8

Tổng hợp muối của axit 5-((2-((2,2-dimetylazetidin-1-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic

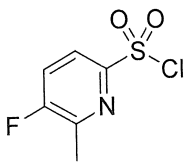


Bước 1. Điều chế 6-(benzylthio)-3-flo-2-metylpyridin



Dung dịch đã khử khí của 6-bromo-3-flo-2-metylpyridin (5,79 g, 30,47 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (10,6 mL, 60,9 mmol) trong dioxan khan (250 mL) được bổ sung 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (1,41 g, 2,44 mmol), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (0) (1,11 g, 1,22 mmol) và benzyl mercaptan (3,22 ml, 27,4 mmol). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong điều kiện nitơ trong 18 giờ và sau đó được cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 15% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu hơi vàng (6,20 g, hiệu suất 87%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 -7,40 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,16 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (đ, J = 8,5, 3,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,54 (d, J = 3,0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 234,1 (M + 1).

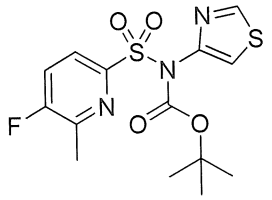
Bước 2. Điều chế 5-flo-6-metylpyridin-2-sulfonyl clorua



Dung dịch 6-(benzylthio)-3-flo-2-metylpyridin (6,20 g, 26,57 mmol) trong

axetonitril (110 mL), axit axetic (7,60 mL) và nước (6,22 mL) được bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin (10,47 g, 53,15 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (550 mL). Hỗn hợp được rửa bằng nước muối đá lạnh (4 × 100 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 40% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (4,29 g, hiệu suất 77%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (ddd, J = 8,5, 3,5, 0,5 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 3,0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 210.0 (M + 1), 212.0 (M + 1).

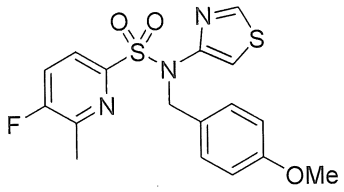
Bước 3. Điều chế *tert*-butyl ((5-flo-6-metylpyridin-2-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Dung dịch tert-butyl thiazol-4-ylcarbamat (4,51 g, 22,51 mmol) tetrahydrofuran khan (125 mL) được bổ sung dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong tetrahydrofuran (22,5 mL, 22,5 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, làm lạnh đến -78°C và dung dịch 5-flo-6-metylpyridin-2-sulfonyl clorua (4,29 g, 20,47 mmol) trong tetrahydrofuran khan (60 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1,5 giờ, để ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và phần dư được hòa tan trong etyl axetat (100 mL). Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (2 × 60 mL), nước muối (60 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 10 đến 65% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (7,46 g, hiệu suất 98%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,5, 3,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H); MS (ES+) m/z 374,2 (M + 1).

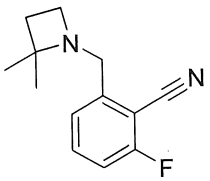
Bước 4. Điều chế 5-flo-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-

sulfonamit



Dung dịch tert-butyl ((5-flo-6-metylpyridin-2-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (7,46 g, 19,98 mmol) trong diclometan (40 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ và sau đó được cô đặc trong chân không. N,N-dimetylformamit (60 mL) khan, natri bicacbonat (8,39 g, 99,9 mmol), và 4-metoxybenzyl clorua (5,42 mL, 39,96 mmol) vào phần cặn. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 65°C trong 3 giờ và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (120 mL). Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (3 × 75 mL), nước muối (2 × 75 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 10 đến 50% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (7,86 g, hiệu suất định lượng): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 8,4, 3,6, 0,5 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m , 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,59 (d, J = 3,0 Hz, 3H) ; MS (ES+) m/z 394,2 (M + 1).

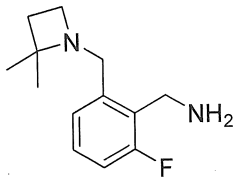
Bước 5. Điều chế 2-((2,2-dimetylazetidin-1-yl)metyl)-6-flobenzonitril



Dung dịch 2,2-dimetylazetidin (4,29 g, 50,38 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (13,16 mL, 75,57 mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (100 mL) được bổ sung 2-(bromometyl)-6-flobenzonitril (9,80 g, 45,80 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (170 mL). Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (2 × 100 mL), nước muối (100 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Cô dịch lọc trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (9,97 g, hiệu

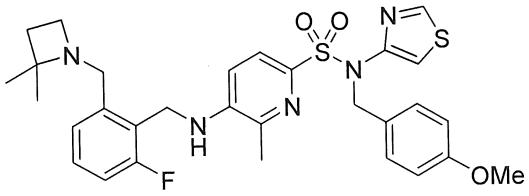
suất định lượng): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (td, J = 8,1, 5,7 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m , 1H), 7.10-7,04 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,18 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H) ; MS (ES+) m/z 219,3 (M + 1).

Bước 6. Điều chế (2-((2,2-dimetylazetidin-1-yl)metyl)-6-flophenyl)metanamin



Huyền phù đặc chứa niken Raney (1,7 g, 28,9 mmol) trong nước (1,7 mL) được bổ sung etanol (20 mL), tiếp theo là hỗn hợp chứa 2-((2,2-dimetylazetidin-1-yl)metyl)-6-flobenzonitril (9,00 g, 41,23 mmol) và amoni hydroxit đậm đặc (25 mL) trong etanol (230 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện áp suất 1 atm hydro trong 24 giờ. Hỗn hợp được lọc qua đất điatomit và được rửa bằng metanol (200 mL). Cô dịch lọc trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu (8,08 g, hiệu suất 88%): MS (ES+) m/z 223.3 (M+1).

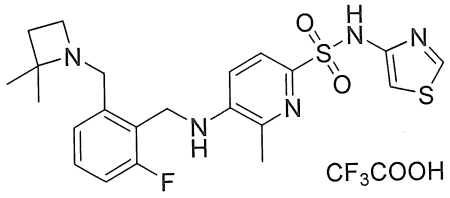
Bước 7. Điều chế 5-((2-((2,2-dimetylazetidin-1-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit



Dung dịch 5-flo-N-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-N-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit (1,80 g, 4,57 mmol) và (2-((2,2-dimetylazetidin-1-yl)metyl)-6-flophenyl) metanamin (1,02 g, 4,57 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (20 mL) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,59 mL, 9,14 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 110°C trong 16 giờ và sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Sau khi pha loãng bằng etyl axetat (80 mL), hỗn hợp được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (2 × 40 mL), nước muối (40 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradient etyl axetat từ 10 đến 55% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 0,2%) trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (0,90 g, hiệu suất 33%): ^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27-7,19 (m, 4H)), 7,12-7,00 (m, 3H), 6,79-6,74 (m, 2H), 6,27-6,23 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,91 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H); MS (ES+) m/z 596,3 (M + 1).

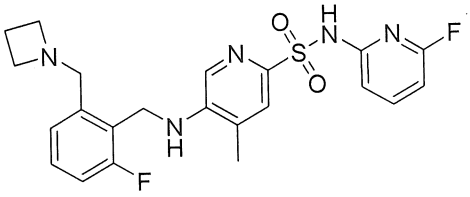
Bước 7. Điều chế muối của axit 5-((2-((2,2-dimetylazetidin-1-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



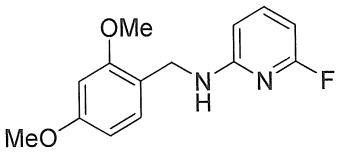
Dung dịch 5-((2-((2,2-dimetylazetidin-1-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-N-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-N(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trong diclometan (8 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (8 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng hồi lưu trong 2 giờ và sau đó được cô đặc trong chân không. Sau khi bổ sung metanol (30 mL), hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Làm sạch cặn bằng HPLC pha đảo điều chế, sử dụng axetonitril trong nước chứa axit trifloaxetic 0,1% làm chất rửa giải, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,16 g, hiệu suất 20%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,98 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,30-6,24 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 2H), 4,36-4,16 (m, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 2,32 (d, J = 14,3 Hz, 4H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,46 (s, 3H) ; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -74,1 (s, 3F), -115,2 (s, 1F); MS (ES+) m/z 476,3 (M + 1).

Ví dụ 9

Tổng hợp 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit

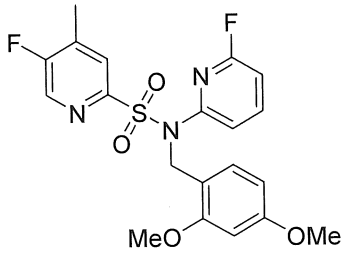


Bước 1. Điều chế *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-6-flopyridin-2-amin



Hỗn hợp (2,4-dimetoxyphenyl) metanamin (117,5 mL, 782,0 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (147,6 mL, 847,2 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (500 mL) được bổ sung 2,6-diflopyridin (75,0 g (651,7 mmol). Hỗn hợp thu được được đun nóng đến 100°C trong 5 giờ và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (600 mL), rửa bằng nước (1000 mL), dung dịch amoni clorua bão hòa (2 × 200 mL), nước muối (100 mL), và làm khô trên natri sulfat khan. Quá trình lọc và cô đặc dịch lọc trong chân không thu được cặn, cặn này được nghiền trong metanol (250 mL) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (140,0 g, hiệu suất 82%): ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,44 (đ, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 7,7, 2,3 Hz, 1H), 5,17-5,07 (m, 1H), 4,40 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); MS (ES+) m/z 263,2 (M + 1).

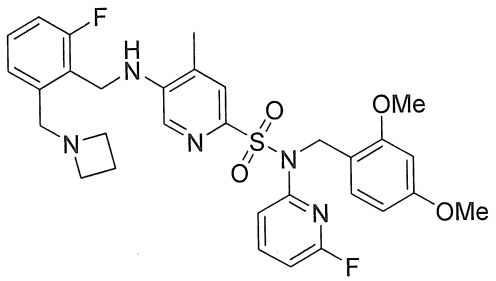
Bước 2. Điều chế N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-flo-N-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit



Dung dịch N-(2,4-dimetoxybenzyl)-6-flopyridin-2-amin (2,50 g, 9,54 mmol) trong tetrahydrofuran khan (25 mL) vào dung dịch lithi bis(trimethylsilyl)amit 1 M trong tetrahydrofuran (10,5 mL, 10,5 mmol) ở -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Sau đó, bổ sung từ từ vào hỗn hợp này dung dịch 5-flo-4-metylpyridin-2-sulfonyl clorua (2,00 g, 9,54 mmol) trong tetrahydrofuran khan (5,50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, để ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy ở nhiệt độ thích hợp trong 16 giờ. Sau khi pha loãng bằng etyl axetat (100 mL), hỗn hợp được rửa bằng nước muối (2 × 50 mL). Lớp hữu cơ

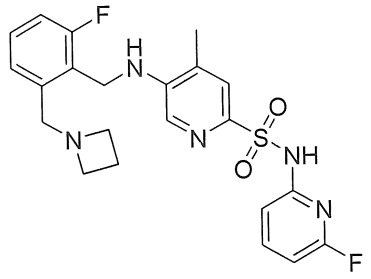
được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 15 đến 75% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (2,90 g, hiệu suất 70%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,76 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,34 (d, J = 1,3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -68,3 (1F), -125,7 (1F).

Bước 3. Điều chế 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit



Dung dịch (2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flophenyl)metanamin (0,30 g, 1,34 mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (5 mL) được bổ sung dung dịch kali bis(trimetylsilyl)amit 1 M trong tetrahydrofuran (1,47 mL, 1,47 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Sau đó, bổ sung vào hỗn hợp dung dịch N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-flo-N-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit (0,53 g, 1,22 mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (1,1 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh, khuấy trong 4 giờ, và sau đó gia nhiệt đến 90°C trong 4 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được pha loãng bằng etyl axetat (120 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (3 × 50 mL) và nước muối (50 mL), làm khô trên magie sulfat khan và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 15 đến 75% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (0,20 g, hiệu suất 27%): MS (ES+) m/z 610 (M + 1).

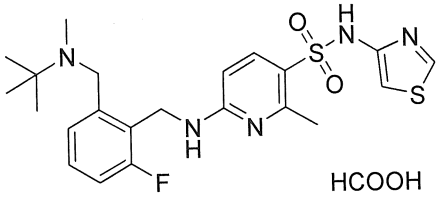
Bước 4. Điều chế 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit



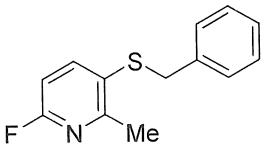
Dung dịch tert-butyl 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit (0,20 g, 0,327 mmol) trong diclometan (3 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (3 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và phần còn lại được nghiền bằng metanol (2 × 20 mL). Quá trình lọc và cô đặc dịch lọc trong chân không thu được cặn dầu. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradient etyl axetat từ 5 đến 100% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan, tiếp theo là tinh chế cặn bằng HPLC pha đảo điều chế, rửa giải bằng gradient axetonitril từ 5 đến 100% (chứa amoni hydroxit 0,1%) trong nước, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,037 g, hiệu suất 21%): ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,35 -11,04 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,32 (td, J = 7,8, 5,8 Hz, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,98 (đ , J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 4,50-4,48 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,19-3,12 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 2H); ^{19}F-NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -69,2 (1F), -116,8 (1F); MS (ES+) m/z 460,4 (M + 1).

Ví dụ 10

Tổng hợp muối của axit 6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit formic

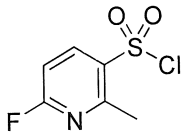


Bước 1. Điều chế 3-(benzylthio)-6-flo-2-metylpyridin



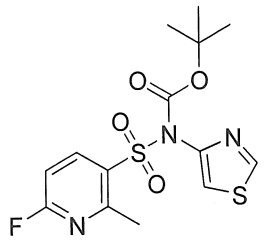
Dung dịch 3-bromo-6-flo-2-metylpyridin (10,0 g, 52,6 mmol) trong 1,4-dioxan khan (105 mL) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (11,0 mL, 63,2 mmol) và hỗn hợp được khử khí bằng argon. Sau đó, bổ sung tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (0) (1,20 g, 1,30 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (1,83 g, 3,20 mmol) và benzyl mercaptan (7,3 mL, 61,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon và sau đó được làm nóng đến 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và được lọc. Cô dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 5% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (12,3 g, hiệu suất >99%): ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 3H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,68-6,64 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); MS (ES+) m/z 234,2 (M + 1).

Bước 2. Điều chế 6-flo-2-metylpyridin-3-sulfonyl clorua



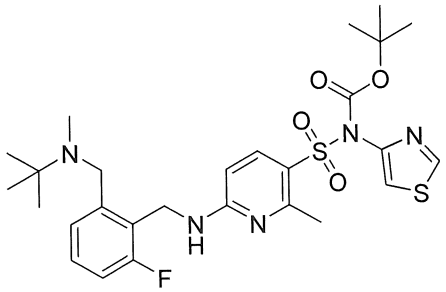
Dung dịch 3 - (benzylthio) -6-flo-2-metylpyridin (12,3 g, 52,9 mmol) trong hỗn hợp axetonitril (378 mL) và nước (13 mL) được bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (20,8 g, 106 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và bổ sung từng giọt axit axetic (18 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Nước (150 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 20% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (4,28 g, hiệu suất 39%): ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46-8,41 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 2,96 (s, 3H).

Bước 3. Điều chế *tert*-butyl ((6-flo-2-metylpyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Dung dịch tert-butyl thiazol-4-ylcarbamat (2,10 g, 10,5 mmol) trong tetrahydrofuran khan (48 mL) được bổ sung vào dung dịch lithi bis(trimethylsilyl)amit 1 M trong tetrahydrofuran (10,5 mL, 10,5 mmol) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút, để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C, và sau đó được bổ sung từng giọt dung dịch 6-flo-2-metylpyridin-3-sulfonyl clorua (2,00 g, 9,50 mmol) trong tetrahydrofuran khan (48 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút, để ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 16 giờ. Sau khi bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (50 mL), hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 25% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (0,56 g, hiệu suất 16%): ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,69-8,64 (m, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 2,82 (s, 3H) , 1,33 (s, 9H); MS (ES+) m/z 374,1 (M + 1).

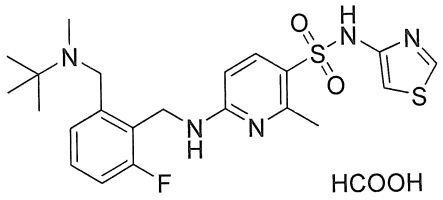
Bước 4. Điều chế *tert*-butyl ((6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2-metylpyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Dung dịch tert-butyl ((6-flo-2-metylpyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,218 g, 0,750 mmol) và N-(2-(aminometyl)-3-flobenzyl)-N,2-

dimetylpropan-2-amin (0,177 g, 0,790 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (8 mL) được bổ sung kali cacbonat (0,208 g, 1,50 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Sau khi bổ sung nước (30 mL), hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 40% (chứa trietylamin 10% và 2-propanol 10%) trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (0,395 g, hiệu suất 91%): MS (ES+) m/z 578,3 (M + 1).

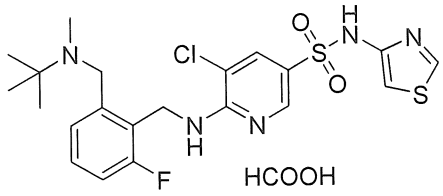
Bước 5. Điều chế muối của axit 6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit formic



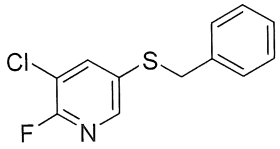
Tert-butyl ((6-((2-((tert-butyl (metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2-metylpyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,395 g, 0,684 mmol) trong diclometan (8 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1,6 mL, 21,5 mmol) và hỗn hợp keo phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Cô đặc trong chân không và tinh chế cặn bằng HPLC pha đảo điều chế, sử dụng axetonitril trong nước chứa axit formic 0,5% làm chất rửa giải, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,149 g, hiệu suất 46%): ^{1}H-NMR (300 MHz , DMSO-d6) δ 8,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H)), 6,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,00 (s , 3H), 1,06 (s, 9H), sulfonamit NH và COOH không quan sát được; MS (ES+) m/z 478,4 (M + 1); MS (ES-) m/z 476,4 (M - 1).

Ví dụ 11

Tổng hợp muối của axit 6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-clo-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit formic

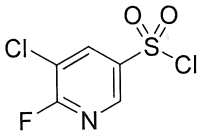


Bước 1. Điều chế 5-(benzylthio)-3-clo-2-flopyridin



Dung dịch 5-bromo-3-clo-2-flopyridin (10,0 g, 47,5 mmol) trong 1,4-dioxan khan (95 mL) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (10,0 mL, 57,0 mmol) và hỗn hợp đã được khử khí bằng argon. Hỗn hợp thu được được bổ sung tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (0) (1,09 g, 1,20 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (1,65 g, 2,90 mmol) và benzyl mercaptan (6,6 mL, 55,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng argon và sau đó được làm nóng đến 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 5% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (9,54 g, hiệu suất 79%): ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (dd, J = 2,2, 1,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,19-7,16 (m, 2H), 4,02 (s, 2H); MS (ES+) m/z 254,1 (M + 1).

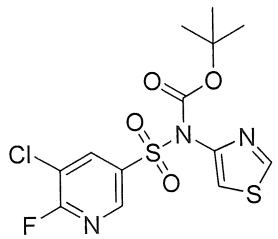
Bước 2. Điều chế 5-clo-6-flopyridin-3-sulfonyl clorua



Dung dịch 5 - (benzylthio)-3-clo-2-flopyridin (9,54 g, 37,6 mmol) trong hỗn hợp axetonitril (269 mL) và nước (9 mL) được bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (20,8 g, 106 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh

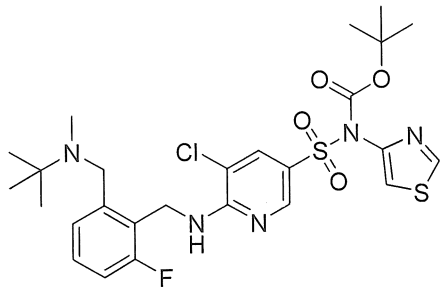
đến 0°C và bổ sung từng giọt axit axetic (13 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Nước (130 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 80 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 10% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (3,29 g, hiệu suất 38%): ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (dd, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 7,7, 2,4 Hz, 1H).

Bước 3. Điều chế *tert*-butyl ((5-clo-6-flopyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



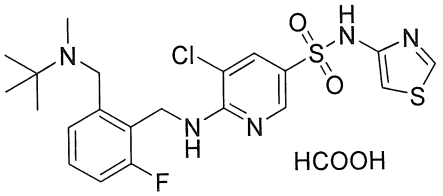
Dung dịch tert-butyl thiazol-4-ylcarbamat (3,15 g, 15,7 mmol) trong tetrahydrofuran khan (72 mL) được bổ sung dung dịch lithi bis(trimethylsilyl)amit 1 M trong tetrahydrofuran (15,7 mL, 15,7 mmol) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút, để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C, và sau đó được bổ sung từng giọt dung dịch 5-clo-6-flopyridin-3-sulfonyl clorua (3,29 g, 14,3 mmol) trong tetrahydrofuran khan (72 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút, để ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 16 giờ. Sau khi bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (50 mL), hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 20% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (1,40 g, hiệu suất 25%): ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (dd, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H); MS (ES+) m/z 394,0, 396,1 (M + 1).

Bước 4. Điều chế *tert*-butyl ((6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-clopyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Dung dịch tert-butyl ((5-clo-6-flopyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,836 g, 2,12 mmol) và N-(2-(aminometyl)-3-flobenzyl)-N,2-dimetylpropan-2-amin (0,500 g, 2,23 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (21 mL) được bổ sung kali cacbonat (0,587 g, 4,25 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Sau khi bổ sung nước (50 mL), hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 25% (chứa trietylamin 10% và 2-propanol 10%) trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (1,02 g, hiệu suất 80%): ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 4,94 (đ, J = 5,7, 1,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,23 (s, 9H); MS (ES+) m/z 598,2 (M + 1), 600,2 (M + 1).

Bước 5. Điều chế muối của axit 6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-clo-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit formic

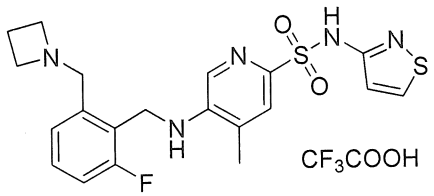


Tert-butyl ((6-((2-((tert-butyl (metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-clopyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,205 g, 0,343 mmol) trong diclometan (4 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (0,9 mL, 11,9 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Cô đặc trong chân không và

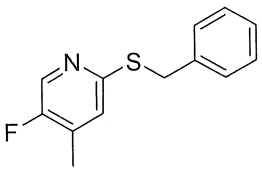
tinh chế cặn bằng HPLC pha đảo điều chế, sử dụng axetonitril trong nước chứa axit formic 0,5% làm chất rửa giải, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,130 g, hiệu suất 76%): ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,13 (s, 9H), sulfonamit NH và COOH không quan sát được; MS (ES+) m/z 498,4 (M + 1), 500,4 (M + 1); MS (ES-) m/z 496,3 (M - 1), 498,3 (M - 1).

Ví dụ 12

Tổng hợp muối của axit 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



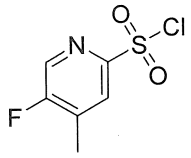
Bước 1. Điều chế 2-(benzylthio)-5-flo-4-metylpyridin



Hỗn hợp của 2-bromo-5-flo-4-metylpyridin (25,0 g, 131,5 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,0 g, 3,3 mmol) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (3,8 g, 6,6 mmol) trong 1,4-dioxan khan (260 mL) được bổ sung *N*,*N*-diisopropyletylamin (34,4 mL, 197 mmol) và benzyl mercaptan (14,6 mL, 125 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí cẩn thận với nitơ và sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sau khi bổ sung nước (50 mL) vào phần cặn, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2 × 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 30% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (28,0 g, hiệu suất 91%): ^{1}H NMR (300MHz,

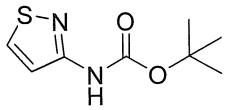
DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,27-7,22 (m, 4H), 4,38 (s, 2H), 2,22 (d, J = 0,9 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 234,2 (M + 1).

Bước 2. Điều chế 5-flo-4-metylpyridin-2-sulfonyl clorua



Dung dịch chứa 2-(benzylthio)-5-flo-4-metylpyridin (26,6 g, 114 mmol) trong hỗn hợp của axetonitril (325 mL) và nước (10 mL) được bổ sung axit axetic (13 mL, 228 mmol) ở nhiệt độ 0°C, sau đó là 1,3-diclo-5,5-dimetyl-imidazolidin-2,4-dion (44,9 g, 228 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa cho đến khi độ pH đạt 7. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 70 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 30% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (11,5 g, hiệu suất 48%): ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 5,5, 0,2 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 3H).

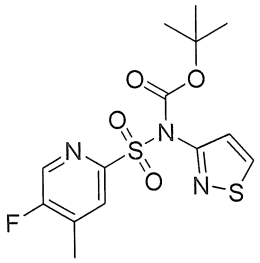
Bước 3. Điều chế *tert*-butyl isothiazol-3-ylcarbamat



Huyền phù đặc chứa axit isothiazol-3-carboxylic (5,0 g, 38,7 mmol) trong *tert*-butanol (194 mL) được bổ sung trietylamin (4,3 g, 42,6 mmol), sau đó là diphenyl phosphoryl azit (11,9 g, 43,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 9 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (300 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100 mL), dung dịch natri hydroxit 1N (50 mL), nước (100 mL), nước muối (50 mL), và được làm khô trên magie sulfat khan. Lọc và cô dịch lọc trong môi trường chân không để thu được phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 10% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (6,16 g, hiệu suất

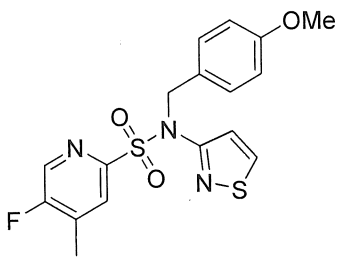
79%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03-8,98 (m, 1H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 0,7 Hz, 9H).

Bước 4. Điều chế *tert*-butyl ((5-flo-4-metylpyridin-2-yl)sulfonyl)(isothiazol-3 yl)carbamat



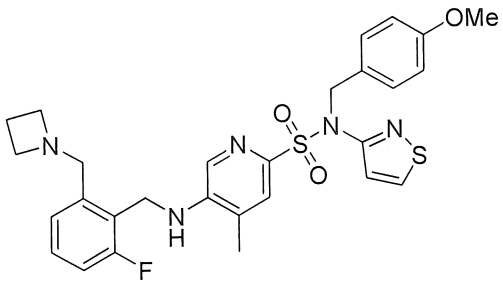
Dung dịch chứa *tert*-butyl isothiazol-3-ylcarbamat (0,95 g, 4,78 mmol) trong tetrahydrofuran khan (16 mL) được bổ sung dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong tetrahydrofuran (5,25 mL, 5,25 mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 10 phút, để ấm đến 0°C, và được khuấy ở nhiệt độ này trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống -78°C, và dung dịch chứa 5-flo-4-metylpyridin-2-sulfonyl clorua (1,00 g, 4,78 mmol) tetrahydrofuran khan (5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ, để ấm đến nhiệt độ môi trường, và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi bổ sung nước (10 mL), hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2 × 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Sau khi cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được nghiền với metanol (5 mL). Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng metanol (3 × 5 mL) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,73 g, hiệu suất 41%): MS (ES+) *m/z* 274,2 (M - 99).

Bước 5. Điều chế 5-flo-*N*-(isothiazol-3-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit



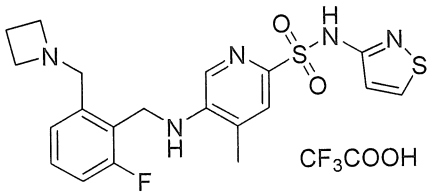
Dung dịch chứa *tert*-butyl ((5-flo-4-metylpyridin-2-yl)sulfonyl)(isothiazol-3-yl)carbamat (0,73 g, 1,95 mmol) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được bổ sung dimetyl sulfoxit khan (6 mL), natri bicacbonat (0,82 g, 9,78 mmol) và 4-metoxybenzyl clorua (0,46 g, 2,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung nước (10 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 20 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 60% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (0,77 g, hiệu suất định lượng): MS (ES+) *m/z* 394,2 (M + 1).

Bước 6. Điều chế 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit



Hỗn hợp của (2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flophenyl)metanamin (0,39 g, 1,3 mmol) và 5-flo-*N*-(isothiazol-3-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit (0,40 g, 1,02 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (5 mL) được bổ sung *N*,*N*-diisopropyletylamin (0,26 g, 2,04 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để mát đến nhiệt độ môi trường, nước (10 mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 × 10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien metanol từ 0 đến 8% trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (0,40 g, hiệu suất 69%): MS (ES+) *m/z* 568,2 (M + 1).

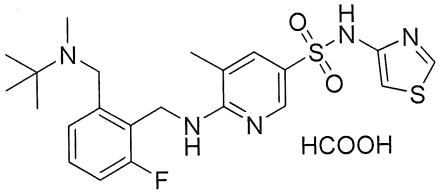
Bước 7. Điều chế muối của axit 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



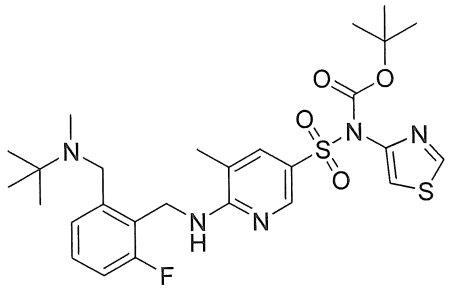
Dung dịch chứa 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit (0,40 g, 0,70 mmol) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien metanol từ 0 đến 10% trong diclometan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,31 g, hiệu suất 79%): ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,52-11,39 (br s, 1H), 10,70-10,53 (br s, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,31 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,60-4,44 (m, 4H), 4,19-3,96 (m, 4H), 2,47-2,22 (m, 2H), 2,17 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 448,2 (M + 1).

Ví dụ 13

Tổng hợp muối của axit 6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit formic

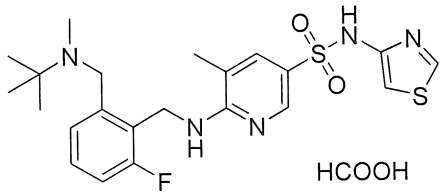


Bước 1. Điều chế *tert*-butyl ((6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-metylpyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Dung dịch chứa *tert*-butyl ((6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-clopyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,40 g, 0,670 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan khan (13 mL) được bổ sung axit metyl boric (0,32 g, 5,35 mmol) và kali phosphat (0,430 g, 2,01 mmol) và hỗn hợp được khử khí bằng khí argon. Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung paladi (II) axetat (0,023 g, 0,100 mmol) và trixyclohexyl phosphoni tetrafloborat (0,074 g, 0,200 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng khí argon và sau đó được gia nhiệt đến 85°C trong 2 giờ trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được để mát đến nhiệt độ môi trường và được lọc qua đất điatomit. Cô dịch lọc trong môi trường chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 40% (chứa trietylamin 10% và 2-propanol 10%) trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu (0,294 g, hiệu suất 76%): ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76-7,75 (m, 1H), 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 6,48-6,43 (m, 1H), 4,95-4,93 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,21 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 578,3 (M + 1).

Bước 2. Điều chế muối của axit 6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit formic

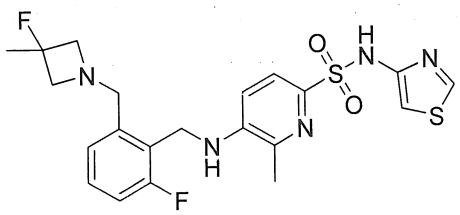


tert-butyl ((6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-metylpyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,294 g, 0,510 mmol) trong

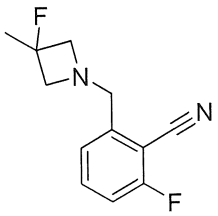
diclometan (10 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (0,8 mL, 10,2 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Cô trong môi trường chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo, bằng cách sử dụng axetonitril trong nước chứa axit formic 0,5% làm chất rửa giải, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,090 g, hiệu suất 37%): ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 7,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,02-2,01 (m, 6H), 1,07 (s, 9H), sulfonamit NH và COOH không quan sát được; MS (ES+) *m/z* 478,4 (M + 1); MS (ES-) *m/z* 476,3 (M - 1).

Ví dụ 14

Tổng hợp 5-((2-flo-6-((3-flo-3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit



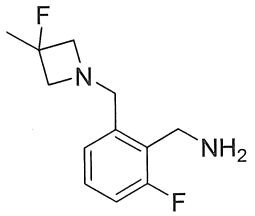
Bước 1. Điều chế 2-flo-6-((3-flo-3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzonitril



Dung dịch chứa 2-(bromometyl)-6-flobenzonitril (0,35 g, 1,64 mmol) và 3-flo-3-metylazetidin hydroclorua (0,27 g, 2,13 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit khan (10 mL) được bổ sung kali cacbonat (0,90 g, 6,54 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ, và sau đó được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong môi trường chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 20 đến 35% trong ete dầu mỏ, thu được 2-flo-6-((3-flo-3-metylazetidin-

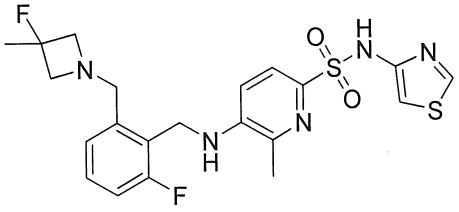
1-yl)metyl)benzonitril dưới dạng dầu không màu (0,36 g, hiệu suất 99%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (td, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,40-3,23 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 3H); MS (ES+) *m/z* 223,3 (M + 1).

Bước 2. Điều chế (2-flo-6-((3-flo-3-metylazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-metanamin



Dung dịch chứa 2-flo-6-((3-flo-3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzonitril (0,31 g, 1,39 mmol) trong metanol (20 mL) và amoni hydroxit (4 mL) được bổ sung Raney-Nicken (0,024 g, 0,28 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong khí quyển hydro (50 psi - 0,34 MPa) ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo, bằng cách sử dụng gradien của axetonitril trong nước (chứa amoni cacbonat, 0,010M), để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (0,11 g, hiệu suất 35%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14-7,07 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 3,84 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,31-3,13 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 3H), NH không quan sát được; MS (ES+) *m/z* 227,3 (M + 1).

Bước 3. Điều chế 5-((2-flo-6-((3-flo-3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit

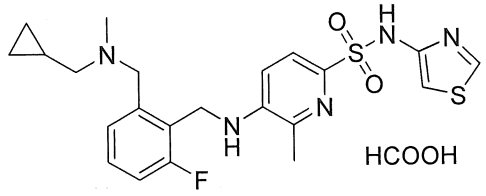


Dung dịch chứa *tert*-butyl (5-bromo-6-metylpyridin-2-yl)sulfonyl(thiazol-4-yl)carbamat (0,15 g, 0,35 mmol) và (2-flo-6-((3-flo-3-metylazetidin-1-yl)metyl)phenyl)metanamin (0,101 g, 0,45 mmol) trong dioxan khan (2 mL) được bổ sung [(2-di-*tert*-butylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-

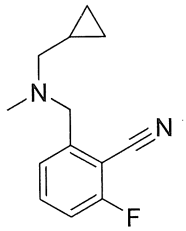
biphenyl)]paladi(II)metansulfonat (0,027 g, 0,035 mmol) và dung dịch natri *tert*-butoxit 2M trong tetrahydrofuran (0,52 mL, 1,04 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 40 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo bằng cách sử dụng axetonitril trong nước chứa axit formic 0,23% làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,051 g, hiệu suất 29%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 14,0, 8,0 Hz, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 1 H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,84 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,50 - 3,35 (m, 4 H), 2,38 (s, 3H), 1,53 (d, J = 22 Hz, 3H), NH không quan sát được; MS (ES+) *m/z* 479,9 (M + 1).

Ví dụ 15

Tổng hợp muối của axit 5-((2-(((xyclopropylmetyl)(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit formic



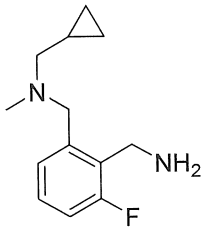
Bước 1. Điều chế 2-(((xyclopropylmetyl)(metyl)amino)metyl)-6-flobenzonitril



Dung dịch chứa 2-(bromometyl)-6-flobenzonitril (0,97 g, 4,52 mmol) trong diclometan khan (1 mL) được bổ sung 1-xyclopropyl-*N*-metyl-metanamin hydroclorua (0,5 g, 4,11 mmol) và trietylamin (0,83 g, 8,22 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng amoni clorua bão hòa (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 20 mL). Pha hữu cơ

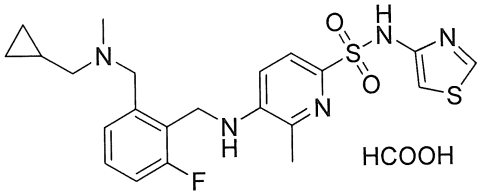
kết hợp được rửa bằng nước muối (3 × 20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong môi trường chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat 10-30% trong ete dầu mỏ, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (0,4 g, hiệu suất 44%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (dt, J = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,37 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 0,98-0,89 (m, 1H), 0,58-0,51 (m, 2H), 0,16-0,11 (m, 2H).

Bước 2. Điều chế *N*-(2-(aminometyl)-3-flobenzyl)-1-xyclopropyl-*N*-metylmetanamin



Hỗn hợp của 2-(((xyclopropylmetyl)(metyl)amino)metyl)-6-flobenzonitril (0,4 g, 1,83 mmol) trong metanol (10 mL) và amoni hydroxit đậm đặc (2 mL) được bổ sung Raney-Nicken (0,16 g, 1,83 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khí quyển hydro (50 psi - 0,34 MPa) ở nhiệt độ môi trường 12 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (0,35 g, hiệu suất 85%).

Bước 3. Điều chế muối của axit 5-((2-(((xyclopropylmetyl)(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit formic

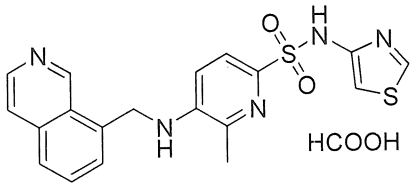


Tuân theo quy trình như được mô tả đối với ví dụ 14, bước 3 và tạo các biến không tới hạn như được yêu cầu để thay thế (2-flo-6-((3-flo-3-metylazetidin-1-yl)metyl)phenyl)metanamin bằng *N*-(2-(aminometyl)-3-flobenzyl)-1-xyclopropyl-*N*-metylmetanamin, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu

(0,012 g, hiệu suất 6%): ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (br s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 7,8, 5,8 Hz, 1H), 7,27-7,14 (m, 3H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,60 (br d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,01-0,87 (m, 1H), 0,56-0,44 (m, 2H), 0,15 (q, J = 5,0 Hz, 2H), NH và COOH không quan sát được; MS (ES+) *m/z* 476,3 (M + 1).

Ví dụ 16

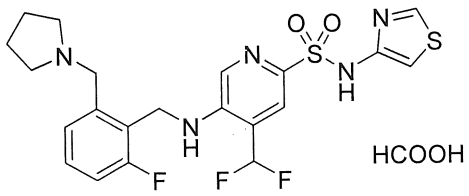
Tổng hợp muối của axit 5-((isoquinolin-8-ylmetyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit formic



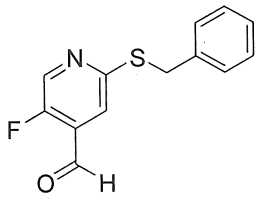
Tuân theo quy trình như được mô tả đối với ví dụ 14, bước 3 và tạo các biến không tới hạn như được yêu cầu để thay thế (2-flo-6-((3-flo-3-metylazetidin-1-yl)metyl)phenyl)metanamin bằng isoquinolin-8-ylmetanamin, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (0,038 g, hiệu suất 23%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,58 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,26 (br s, 1 H), 7,93-7,86 (m, 2 H), 7,72 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,65-7,58 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H), NH và COOH không quan sát được; MS (ES+) *m/z* 411,9 (M + 1).

Ví dụ 17

Tổng hợp muối của axit 4-(diflometyl)-5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit formic

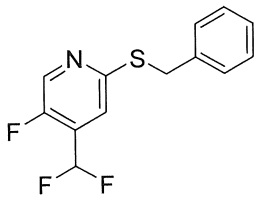


Bước 1. Điều chế 2-(benzylthio)-5-floisonicotinaldehyt



Hỗn hợp của 2-bromo-5-floisonicotinaldehyt (5,04 g, 24,7 mmol) trong dioxan khan (100 mL) được bổ sung *N*,*N*-diisopropyletylamin (8,62 mL, 49,4 mmol), benzyl mercaptan (2,76 mL, 23,5 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (1,43 g, 2,47 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (1,13 g, 1,24 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 20 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (100 mL). Cô dịch lọc kết hợp trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 40% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu hơi nâu (5,23 g, hiệu suất 90%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,33 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 1,5, 0,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 3H), 4,43 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 248,2 (M + 1).

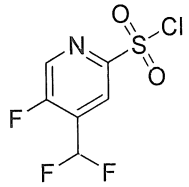
Bước 2. Điều chế 2-(benzylthio)-4-(diflometyl)-5-flopyridin



Hỗn hợp của 2-(benzylthio)-5-floisonicotinaldehyt (3,67 g, 14,8 mmol) trong diclometan khan (50 ml) được bổ sung (dietylamino)lưu huỳnh triflorua (3,92 mL, 29,7 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung từ từ natri cacbonat 2M cho đến khi đạt được độ pH = 9. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (100 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng natri cacbonat 2M (50 mL), dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL), nước muối (50 mL), và được làm khô trên natri sulfat khan. Lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 20% trong heptan, để thu được hợp chất

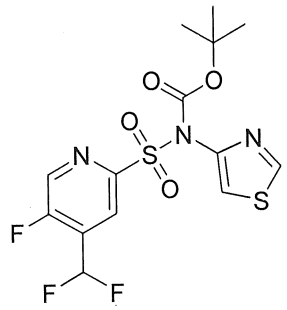
nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu cam (3,04 g, hiệu suất 71%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45-8,44 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 4H), 6,82 (t, J = 54,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 270,2 (M + 1).

Bước 3. Điều chế 4-(diflometyl)-5-flopyridin-2-sulfonyl clorua



Hỗn hợp của 2-(benzylthio)-4-(diflometyl)-5-flopyridin (3,04 g, 11,2 mmol) trong axetonitril (60 mL) được bổ sung nước (2,6 mL) và axit axetic (3,2 mL). Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C, và 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin (4,44 g, 22,6 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL). Hỗn hợp được rửa bằng nước muối lạnh (4 × 75 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 30% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (2,39 g, hiệu suất 87%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79-8,77 (m, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 53,6 Hz, 1H).

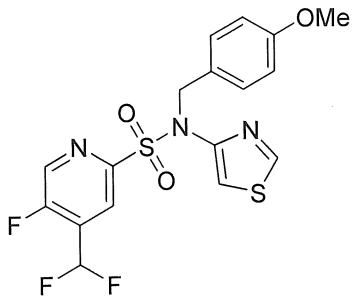
Bước 4. Điều chế *tert*-butyl ((4-(diflometyl)-5-flopyridin-2-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Hỗn hợp của *tert*-butyl thiazol-4-ylcarbamat (2,14 g, 10,7 mmol) trong tetrahydrofuran khan (50 mL) được bổ sung dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong tetrahydrofuran (10,7 mL, 10,7 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và sau đó được làm lạnh xuống -78°C. Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung dung dịch chứa 4-(diflometyl)-5-flopyridin-2-sulfonyl clorua

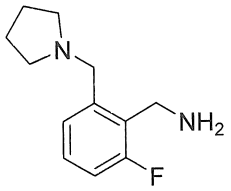
(2,39 g, 9,73 mmol) trong tetrahydrofuran khan (25 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường, được khuấy trong 2 giờ, và sau đó được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được bổ sung etyl axetat (80 mL), và hỗn hợp được rửa bằng được cô amoni clorua (2 × 50 mL), và nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 80% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (2,82 g, hiệu suất 71%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 53,7 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 410,3 (M + 1).

Bước 5. Điều chế 4-(diflometyl)-5-flo-*N*-(4-metoxybenzyl)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit



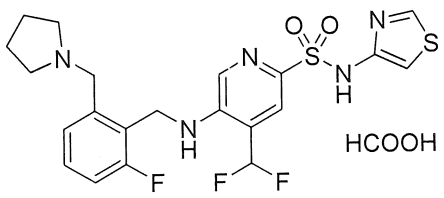
Dung dịch chứa *tert*-butyl ((4-(diflometyl)-5-flopyridin-2-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (2,11 g, 6,84 mmol) trong diclometan (10 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được bổ sung dimetyl sulfoxit khan (20 mL), natri bicacbonat (2,8 g, 34,2 mmol) và 4-metoxybenzyl clorua (1,60 g, 10,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung nước (20 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2×20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 60% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (2,80 g, hiệu suất 95%): MS (ES+) *m/z* 430,2 (M + 1).

Bước 6. Điều chế (2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)metanamin



Dung dịch chứa 2-(bromometyl)-6-flobenzonitril (10,0 g, 46,7 mmol) trong diclometan (234 mL) được bổ sung pyrolidin (4,29 mL), 51,4 mmol), và *N,N*-diisopropyletylamin (10,6 mL, 60,7 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (100 mL) và lớp nước được chiết bằng diclometan (75 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được cô trong môi trường chân không và phần cặn được hòa tan trong metanol (234 mL). Dung dịch này được bổ sung amoni hydroxit đậm đặc (30 mL) và Raney-Nicken (3,0 g, 51,1 mmol). Hỗn hợp này được phun khí hydro trong 20 phút, sau đó được giữ trong 1 atm khí hydro trong 3 ngày. Hỗn hợp được lọc qua đất điatomit và dịch lọc được cô trong môi trường chân không đến tổng thể tích bằng 50 mL. Hỗn hợp được chiết bằng diclometan (3 × 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (30 mL), và nước muối (30 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong môi trường chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (9,73 g, hiệu suất định lượng): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20-7,12 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,90 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,47-3,47 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 4H), 1,77-1,73 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 209,2 (M + 1).

Bước 7. Điều chế muối của axit 4-(diflometyl)-5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit formic

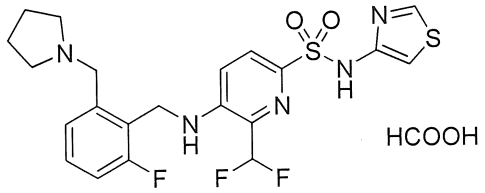


Dung dịch chứa 4-(diflometyl)-5-flo-*N*-(4-metoxybenzyl)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit (0,38 g, 0,89 mmol), (2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-

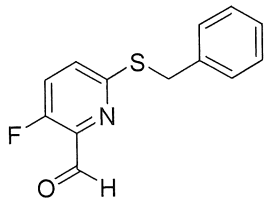
metanamin (0,19 g, 0,89 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (6 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (0,16 mL, 0,89 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL). Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (2 × 30 mL), nước muối (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được cô trong môi trường chân không và phần cặn được hòa tan trong diclometan (10 mL). Hỗn hợp này được bổ sung axit trifloaxetic và hỗn hợp này được hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung metanol (20 mL), được lọc, và dịch lọc được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (50 mL), được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (35 mL), dung dịch amoni clorua bão hòa (30 mL), nước muối (30 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được cô trong môi trường chân không và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo, bằng cách sử dụng axetonitril trong nước chứa axit formic 0,5% làm chất rửa giải, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,122 g, hiệu suất 25%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37-7,09 (m, 4H), 6,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,65 (d, J = 0,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,44-2,35 (m, 4H), 1,71-1,55 (m, 4H), sulfonamit NH và COOH không quan sát được; MS (ES+) *m/z* 498,2 (M + 1).

Ví dụ 18

Tổng hợp muối của axit 6-(diflometyl)-5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)-benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit formic

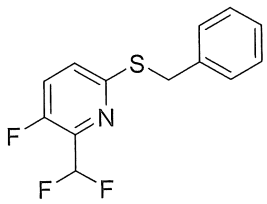


Bước 1. Điều chế 6-(benzylthio)-3-flopicolinaldehyt



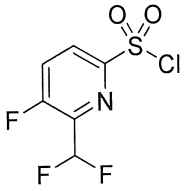
Tuân theo quy trình như được mô tả đối với ví dụ 17, bước 1 và tạo các biến không tới hạn như được yêu cầu để thay thế 2-bromo-5-floisonicotinaldehyt bằng 6-bromo-3-flopicolinaldehyt, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (3,77 g, hiệu suất 95%): MS (ES+) *m/z* 248,2 (M + 1).

Bước 2. Điều chế 6-(benzylthio)-2-(diflometyl)-3-flopyridin



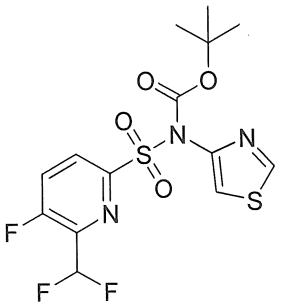
Tuân theo quy trình như được mô tả đối với ví dụ 17, bước 2 và tạo các biến không tới hạn như được yêu cầu để thay thế 2-(benzylthio)-5-floisonicotinaldehyt bằng 6-(benzylthio)-3-flopicolinaldehyt, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu cam (2,53 g, hiệu suất 71%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,38-7,24 (m, 5H), 6,81 (t, J = 53,7 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 270,2 (M + 1).

Bước 3. Điều chế 6-(diflometyl)-5-flopyridin-2-sulfonyl clorua



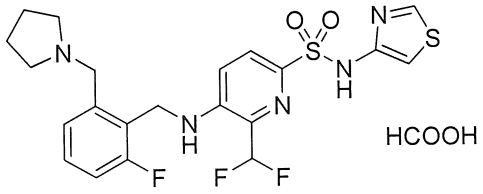
Tuân theo quy trình như được mô tả đối với ví dụ 17, bước 3 và tạo các biến không tới hạn như được yêu cầu để thay thế 2-(benzylthio)-4-(diflometyl)-5-flopyridin bằng 6-(benzylthio)-2-(diflometyl)-3-flopyridin, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (2,31 g, hiệu suất định lượng): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dd, J = 8,7, 3,4 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 52,9 Hz, 1H).

Bước 4. Điều chế *tert*-butyl ((6-(diflometyl)-5-flopyridin-2-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



Tuân theo quy trình như được mô tả đối với ví dụ 17, bước 4 và tạo các biến không tới hạn như được yêu cầu để thay thế 4-(diflometyl)-5-flopyridin-2-sulfonyl clorua bằng 6-(diflometyl)-5-flopyridin-2-sulfonyl clorua, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,40 g, hiệu suất 50%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,7, 3,5 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 52,9 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 410,2 (M + 1).

Bước 5. Điều chế muối của axit 6-(diflometyl)-5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit formic

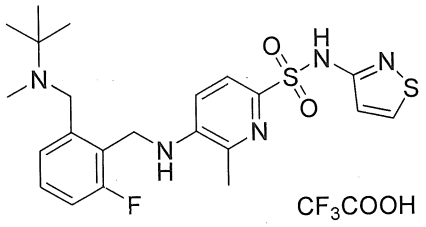


Dung dịch chứa *tert*-butyl ((6-(diflometyl)-5-flopyridin-2-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,40 g, 0,98 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (6 mL) được bổ sung (2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)metanamin (0,20 g, 0,98 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL). Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (30 mL), nước muối (30 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được cô trong môi trường chân không và phần cặn được hòa tan trong diclometan (10 mL). Dung dịch này được bổ sung axit trifloaxetic và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (50 mL). Hỗn hợp được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (30 mL), dung

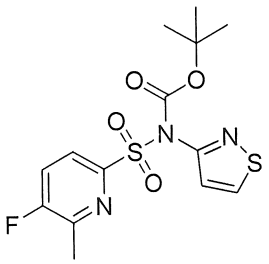
dịch amoni clorua bão hòa (30 mL), nước muối (30 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được cô trong môi trường chân không và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo, bằng cách sử dụng axetonitril trong nước chứa axit formic 0,5% làm chất rửa giải, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,147 g, hiệu suất 28%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 2H), 7,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 53,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,55-4,51 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 4H), 1,76-1,62 (m, 4H), sulfonamit NH và COOH không quan sát được; MS (ES+) m/z 498,2 (M + 1).

Ví dụ 19

Tổng hợp muối của axit 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)-amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



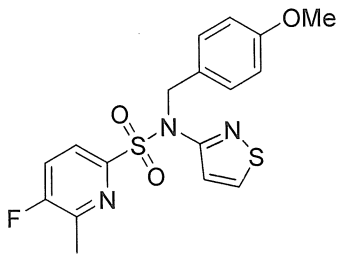
Bước 1. Điều chế *tert*-butyl ((5-flo-6-metylpyridin-2-yl)sulfonyl)(isothiazol-3-yl)carbamat



Dung dịch chứa *tert*-butyl isothiazol-3-ylcarbamat (1,99 g, 10,0 mmol) trong tetrahydrofuran khan (20 mL) được bổ sung dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong tetrahydrofuran (10,5 mL, 10,5 mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ -78°C, và sau đó để ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -78°C, dung dịch chứa 5-flo-6-metylpyridin-2-sulfonyl clorua (1,89 g, 10,0 mmol) trong tetrahydrofuran

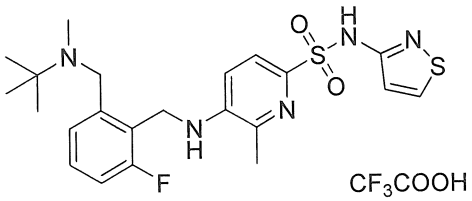
khan (5 mL) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (30 mL), và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô trên natri sulfat, và được lọc. Cô dịch lọc trong môi trường chân không và nghiền phần cặn trong metanol (15 mL) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (1,95 g, hiệu suất 52%): MS (ES+) *m/z* 274,2 (M - 99).

Bước 2. Điều chế 5-flo-*N*-(isothiazol-3-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit



Dung dịch chứa *tert*-butyl ((5-flo-6-metylpyridin-2-yl)sulfonyl)(isothiazol-3-yl)carbamat (1,95 g, 5,2 mmol) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được bổ sung dimetyl sulfoxit khan (10 mL), natri bicacbonat (2,18 g, 26,0 mmol) và 4-metoxybenzyl clorua (1,22 g, 7,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung nước (20 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 60% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (2,0 g, hiệu suất định lượng): MS (ES+) *m/z* 394,2 (M + 1).

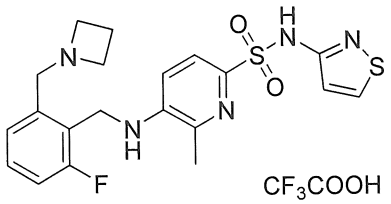
Bước 3. Điều chế muối của axit -((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



Hỗn hợp của 5-flo-*N*-(isothiazol-3-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit (0,66 g, 1,68 mmol) và *N*-(2-(aminometyl)-3-flobenzyl)-*N*,2-dimetylpropan-2-amin (0,37 mg, 1,68 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (6 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (0,88 mL, 5,04 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để mát đến nhiệt độ môi trường, được pha loãng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3 × 20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (30 mL), nước muối (30 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô trong môi trường chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0% đến 60% trong heptan, để thu được chất rắn không màu (0,24 g), mà được hòa tan trong hỗn hợp của 1,2-dicloetan (2,5 mL) và axit trifloaxetic (2,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong môi trường chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien metanol từ 0 đến 15% trong diclometan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn ko màu (0,50 g, hiệu suất 50%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,44 (s, 1H), 9,16-9,14 (br s, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,13-4,05 (m, 1H), 2,61 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 478,2 (M + 1).

Ví dụ 20

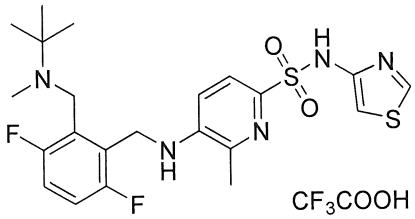
Tổng hợp muối của axit 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



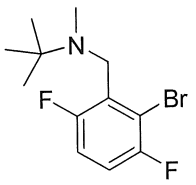
Tuân theo quy trình như được mô tả đối với ví dụ 19, bước 3 và tạo các biến không tới hạn như được yêu cầu để thay thế *N*-(2-(aminometyl)-3-flobenzyl)-*N*,2-dimetylpropan-2-amin bằng (2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flophenyl)metanamin, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,26 g, hiệu suất 25%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,46-11,40 (m, 1H), 10,25-10,14 (m, 1H), 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,32 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,41 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 4,19-3,98 (m, 4H), 2,46-2,20 (m, 5H); MS (ES+) *m/z* 448,0 (M+1).

Ví dụ 21

Tổng hợp muối của axit 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-3,6-diflobenzyl)-amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



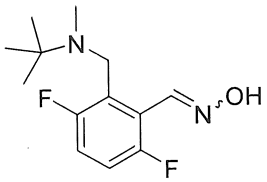
Bước 1. Điều chế *N*-(2-bromo-3,6-diflobenzyl)-*N*,2-dimetylpropan-2-amin



Dung dịch chứa 2-bromo-3,6-diflobenzaldehyt (4,42 g, 20,1 mmol) trong diclometan (100 mL) được bổ sung *N*,2-dimetylpropan-2-amin (2,40 mL, 20,1 mmol), sau đó là natri triaxetoxyborohydrua (11,0 g, 52,0 mmol) và hỗn hợp phản ứng được

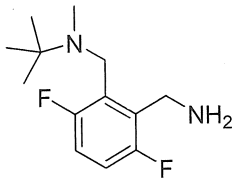
khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung natri hydroxit 2M (100 mL) và được khuấy trong 20 phút. Lớp nước được chiết bằng diclometan (2 × 100 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40 mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Cô dịch lọc trong môi trường chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 30% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (3,70 g, hiệu suất 63%): MS (ES+) *m/z* 292,1 (M + 1), 294,1 (M+1).

Bước 2. Điều chế 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-3,6-diflobenzaldehyt oxime



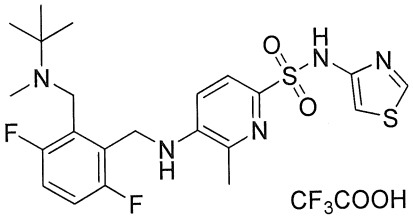
Dung dịch chứa *N*-(2-bromo-3,6-diflobenzyl)-*N*,2-dimetylpropan-2-amin (1,60 g, 5,50 mmol) trong tetrahydrofuran khan (30 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch isopropylmagie clorua lithi clorua 1,3M trong tetrahydrofuran (12,7 mL, 16,5 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và sau đó *N*,*N*-dimetylformamit (0,85 mL, 11,0 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và sau đó để ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung dung dịch chứa hydroxylamin hydroclorua (1,90 g, 27,5 mmol) trong nước (3 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và nước (30 mL) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng diclometan (2 × 20 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Cô dịch lọc trong môi trường chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (1,70 g, hiệu suất định lượng): MS (ES+) *m/z* 257,2 (M + 1).

Bước 3. Điều chế *N*-(2-(aminometyl)-3,6-diflobenzyl)-*N*,2-dimetylpropan-2-amin



Dung dịch chứa 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-3,6-diflobenzaldehyt oxim (1,70 g, 6,6 mmol) trong tetrahydrofuran khan (25 mL) được bổ sung dung dịch lithi nhôm hydrua 1M trong tetrahydrofuran (13,2 mL, 13,2 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C, natri sulfat decahydrat (13 g) được bổ sung vào đó với các phần nhỏ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, để ấm đến nhiệt độ môi trường, và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được làm khô trên magie sulfat khan. Lọc và cô dịch lọc trong môi trường chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu nhạt (1,10 g, hiệu suất 68%): MS (ES+) *m/z* 243,3 (M + 1).

Bước 4. Điều chế muối của axit 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic

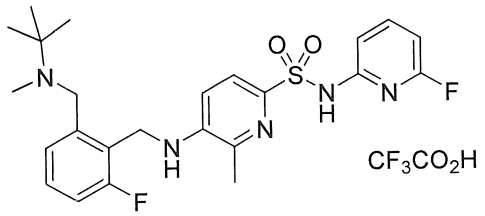


Hỗn hợp của 5-flo-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit (0,48 g, 2,00 mmol) và *N*-(2-(aminometyl)-3,6-diflobenzyl)-*N*,2-dimetylpropan-2-amin (0,52 g, 1,32 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (4 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (0,70 mL, 3,96 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để mát đến nhiệt độ môi trường, được pha loãng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (20 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (40 mL), nước muối (40 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô trong môi trường chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải

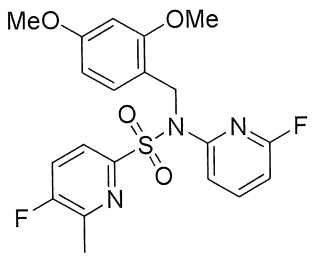
bằng gradien etyl axetat từ 0% đến 60% trong heptan, để thu được chất rắn không màu (0,24 g), mà được hòa tan trong hỗn hợp của 1,2-dicloetan (2,5 mL) và axit trifloaxetic (2,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong môi trường chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien metanol từ 0 đến 15% trong diclometan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn ko màu (0,192 g, hiệu suất 20%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,12-9,00 (m, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54-7,41 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,41-6,35 (m, 1H), 4,72 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,56-4,38 (m, 2H), 4,19-4,08 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 4,4, 0,5 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS(ES+) *m/z* 496,2 (M + 1).

Ví dụ 22

Tổng hợp muối của axit 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)-amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



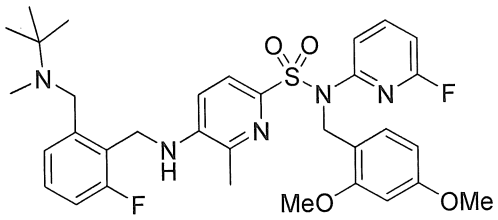
Bước 1. Điều chế *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-flo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit



Dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-6-flopyridin-2-amin (1,26 g, 4,77 mmol) trong tetrahydrofuran khan (12,6 mL) được bổ sung dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong tetrahydrofuran (5,24 mL, 5,24 mmol) ở nhiệt độ -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung từng giọt dung dịch chứa 5-flo-6-metylpyridin-2-sulfonyl clorua (1,00 g, 4,77 mmol) trong tetrahydrofuran khan (2,7 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp

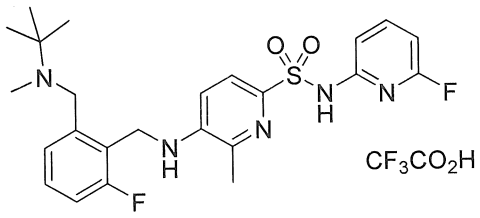
phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (150 mL), và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (3 × 50 mL), được làm khô trên magie sulfat, và được lọc. Cô dịch lọc trong môi trường chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 5 đến 50% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (1,1 g, hiệu suất 53%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (dd, J = 8,5, 3,7 Hz, 1H), 7,71 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3,77-3,76 (m, 3H), 3,65 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,55 (t, J = 3,4 Hz, 3H).

Bước 2. Điều chế 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit



Dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-flo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit (0,45 g, 1,05 mmol) và *N*-(2-(aminometyl)-3-flobenzyl)-*N*,2-dimetylpropan-2-amin (0,24 g, 1,05 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (6,0 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (0,36 mL, 2,10 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 120°C trong 18 giờ, được làm mát đến nhiệt độ môi trường, và được pha loãng bằng etyl axetat (80 mL). Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (2 × 40 mL), nước muối (30 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được cô trong môi trường chân không và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 55% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 0,1%) trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (0,67 g, hiệu suất định lượng): MS (ES+) *m/z* 640,6 (M + 1).

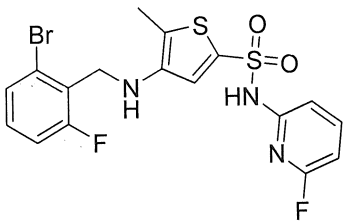
Bước 3. Điều chế muối của axit 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



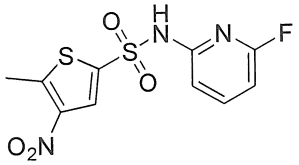
Dung dịch chứa 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit (0,67 g, 1,05 mmol) trong diclometan (30 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ và sau đó được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được bổ sung metanol (20 mL), hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo, bằng cách sử dụng axetonitril trong nước chứa axit trifloaxetic 0,1% làm chất rửa giải, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,10 g, hiệu suất 16%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,13-4,05 (m, 1H), 2,61 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), COOH không quan sát được; MS (ES+) *m/z* 490,2 (M + 1).

Ví dụ 23

Tổng hợp 4-((2-bromo-6-flobenzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-5-metylthiophen-2-sulfonamit

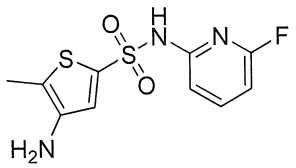


Bước 1. Điều chế *N*-(6-flopyridin-2-yl)-5-metyl-4-nitrothiophen-2-sulfonamit



Dung dịch chứa 5-metyl-4-nitrothiophen-2-sulfonyl clorua (0,500 g, 2,07 mmol) và 2-amino 6-flopyridin (0,256 g, 2,28 mmol) trong diclometan (11 mL) được bổ sung pyridin (0,25 mL, 3,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (10 mL) và nước (10 mL). Các lớp được tách và pha nước được chiết bằng diclometan (3 × 10 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch chứa axit clohydric 5% (3 × 10 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong môi trường chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 10 đến 80% trong hexan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (0,465 g, hiệu suất 71%): MS (ES-) *m/z* 316,0 (M - 1).

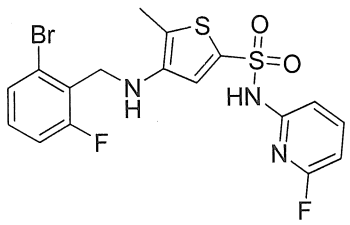
Bước 2. Điều chế 4-amino-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-5-metylthiophen-2-sulfonamit



Dung dịch chứa *N*-(6-flopyridin-2-yl)-5-metyl-4-nitrothiophen-2-sulfonamit (0,465 g, 1,47 mmol) trong axit axetic (5 mL) được bổ sung bột sắt (0,412 g, 7,35 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Sau đó, axit axetic được loại bỏ trong môi trường chân không. Natri bicacbonat bão hòa được bổ sung cho đến khi độ pH đạt 8 và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong môi trường chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 10 đến 80% trong hexan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (0,260 g, hiệu suất 62%): ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,65 (ddd, J = 8,0, 2,5, 0,5 Hz, 1H), 3,42 (bội đơn rộng, 2H), 2,23 (s, 3H), một

proton dễ trao đổi không quan sát được; MS (ES-) *m/z* 286,0 (M - 1).

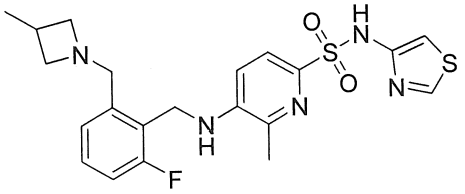
Bước 3. Điều chế 4-((2-bromo-6-flobenzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-5-metylthiophen-2-sulfonamit



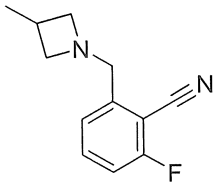
Dung dịch chứa 4-amino-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-5-metylthiophen-2-sulfonamit (0,266 g, 0,931 mmol) và 2-bromo-3-flobenzaldehyt (0,188 g, 0,933 mmol) trong axit trifloaxetic (5 mL) được bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (0,589 g, 2,79 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong môi trường chân không. Sau khi pha loãng bằng etyl axetat (10 mL), dung dịch được rửa bằng dung dịch chứa natri hydroxit 5,0N cho đến khi độ pH đạt 10. Các lớp được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 × 10 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong môi trường chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 10 đến 80% trong hexan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,265 g, hiệu suất 60%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1H), 7,88 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33-7,20 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 3H); MS (ES+) *m/z* 473,9 (M + 1), 475,9 (M + 1).

Ví dụ 24

Tổng hợp 5-((2-flo-6-((3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit

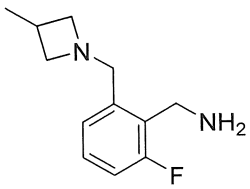


Bước 1. Điều chế 2-flo-6-((3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzonitril



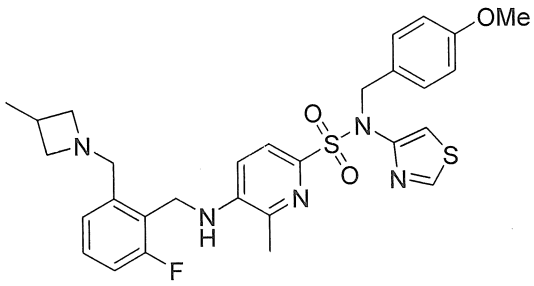
Dung dịch chứa 2-(bromometyl)-6-flobenzonitril (4,50 g21,0 mmol) trong diclometan khan (50 mL) được bổ sung 3-metylazetidin hydroclorua (2,26 g, 21,0 mol) và *N,N*-diisopropyletylamin (8,15 g, 62,1 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được nghiền trong hỗn hợp của heptan và etyl axetat (tỷ lệ 2:1, 150 mL). Sau khi lọc, dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu thô màu hơi vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: MS (ES+) *m/z* 205,0 (M + 1).

Bước 2. Điều chế (2-flo-6-((3-metylazetidin-1-yl)metyl)phenyl)metanamin



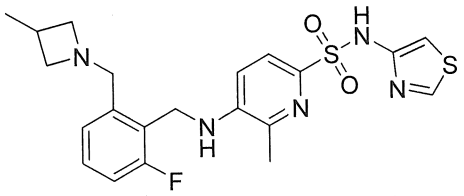
Hỗn hợp của 2-flo-6-((3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzonitril (sản phẩm thô từ bước 1) trong metanol (100 mL) và dung dịch nhôm hydroxit đậm đặc (15 mL) được bổ sung Raney-Nicken (0,594 g). Huyền phù được khử khí và dẫn lọc bằng hydro ba lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 16 giờ trong khí quyển hydro ở nhiệt độ môi trường. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu hơi vàng (4,20 g, hiệu suất 96% trong hai bước): ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20-7,08 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 4,74-4,52 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,75 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,56-2,45 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 209,2 (M + 1).

Bước 3. Điều chế 5-((2-flo-6-((3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzyl)amino)-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit



Dung dịch chứa (2-flo-6-((3-metylazetidin-1-yl)metyl)phenyl)metanamin (0,08 g, 0,37 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (3 mL) được bổ sung *N*,*N*-diisopropyletylamin (0,3 mL, 1,92 mmol) và 5-flo-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit (0,15 g, 0,37 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 125°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (70 mL) và được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (20 mL), nước muối (20 mL), và được làm khô trên natri sulfat khan. Lọc và cô dịch lọc trong môi trường chân không tạo ra phần cặn, cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 10 đến 100% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 0,2%) trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (hiệu suất không được xác định): MS (ES+) *m/z* 582 (M + 1); MS (ES-) *m/z* 580 (M - 1).

Bước 4. Điều chế 5-((2-flo-6-((3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit

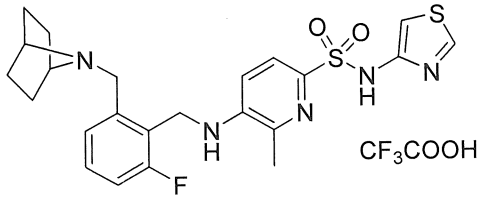


Hỗn hợp của 5-((2-flo-6-((3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzyl)amino)-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit (từ bước trước đó) trong 1,2-dicloetan khan (2 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 16 giờ và sau đó được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng gradien axetonitril từ 15% đến 60% trong nước chứa axit formic 0,5%, để thu

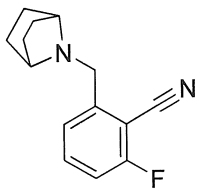
được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,09 g, hiệu suất 50% trong 2 bước): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 3H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,78-6,65 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,58 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 462,1 (M + 1); MS (ES-) *m/z* 460,1 (M - 1).

Ví dụ 25

Tổng hợp muối của axit 5-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic

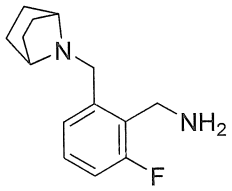


Bước 1. Điều chế 2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzonitril



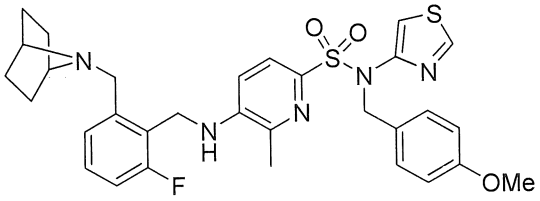
Dung dịch chứa 2-(bromometyl)-6-flobenzonitril (13,90 g, 65,4 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit khan (120 mL) được bổ sung 7-azabixyclo[2.2.1]heptan hydroclorua (8,70 g, 65,4 mmol) và kali cacbonat (18,0 g, 130,8 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Sau khi bổ sung nước (100 mL), hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2 × 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien metanol từ 0 đến 5% trong diclometan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu hơi vàng (5,30 g, hiệu suất 35%): MS (ES+) *m/z* 231,0 (M + 1).

Bước 2. Điều chế (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flophenyl)-metanamin



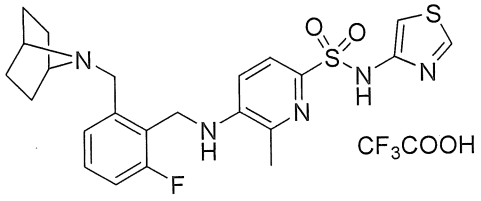
Hỗn hợp của 2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzonitril (5,30 g, 23,0 mmol) trong metanol (100 mL) và được bổ sung Raney-Nicken (4,0 g, 46,7 mmol). Huyền phù được khử khí và dẫn lọc bằng hydro ba lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khí quyển hydro (50 psi - 0,34 MPa) ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (5,30 g, hiệu suất 98%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15-7,07 (m, 1H), 6,95 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,18 (dt, J = 4,5, 2,3 Hz, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,73-1,65 (m, 4H), 1,29-1,23 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 235,0 (M + 1).

Bước 3. Điều chế 5-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)-amino)-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit



Tuân theo quy trình như được mô tả trong ví dụ 24, bước 2 và tạo các biến như được yêu cầu để thay thế (2-flo-6-((3-metylazetidin-1-yl)metyl)phenyl)metanamin bằng (2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flophenyl)metanamin, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,5 g, hiệu suất 90%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 4H), 7,09-7,03 (m, 3H), 6,79-6,75 (m, 2H), 5,40 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,52-4,51 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,84-1,76 (m, 4H), 1,41-1,33 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 608,3 (M + 1), MS (ES-) *m/z* 606,3 (M - 1).

Bước 4. Điều chế muối của axit 5-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



Tuân theo quy trình như được mô tả trong ví dụ 24, bước 3, và tạo các biến như được yêu cầu để thay thế 5-((2-flo-6-((3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzyl)amino)-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit bằng 5-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,27 g, hiệu suất 54%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,57-9,50 (m, 1H), 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55-7,33 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,32-6,25 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,35 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,18-4,13 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 488 (M + 1), MS (ES-) *m/z* 486,2 (M - 1).

Các ví dụ từ 26 đến 30

Theo cách tương tự như được mô tả trong các ví dụ 21, 24 và 25, sử dụng các nguyên liệu được thế thích hợp và các hợp chất trung gian, các hợp chất sau được điều chế:

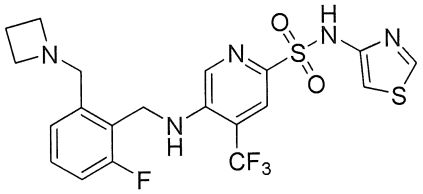
Ví dụ số	Tên hợp chất	MS (ES+) *m/z*	^{1}H NMR
26	Muối của axit 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic	430,1 (M + 1)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (br s, 1H), 10,12 (br s, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,75-6,67 (m, 2H), 4,58-4,42 (m, 4H), 4,09 (s, 4H), 2,45-2,27 (m, 5H).

Ví dụ số	Tên hợp chất	MS (ES+) *m/z*	^{1}H NMR
27	Muối của axit 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-3-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic	448,2 (M + 1)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,07 (br s, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,29-7,14 (m, 2H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,79-6,70 (m, 2H), 4,64-4,49 (m, 4H), 4,29-4,01 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,36-2,20 (m, 2H).
28	Muối của axit 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)-metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic	460,2 (M + 1)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (br s, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,46-7,12 (m, 4H), 6,92-6,66 (m, 3H), 4,88-4,68 (m, 1H), 4,64-4,48 (m, 2H), 4,16-3,93 (m, 1H), 3,72-3,54 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,52-1,06 (m, 9H).
29	Muối của axit 5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)-amino)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic	464,3 (M + 1)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,22 (br s, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57-7,43 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 4,59-4,19 (m, 4H), 3,68-3,57 (m, 1H), 2,62 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

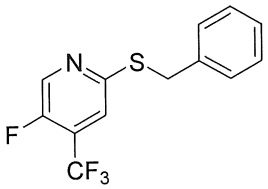
Ví dụ số	Tên hợp chất	MS (ES+) *m/z*	^{1}H NMR
30	Muối của axit 5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic	462,2 (M + 1)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,97-9,96 (m, 1H), 8,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 0,9, 0,7 Hz, 1H), 4,53-4,51 (m, 2H), 4,43-4,42 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

Ví dụ 31

Tổng hợp 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)-4-(triflometyl)pyridin-2-sulfonamit



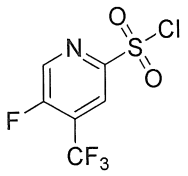
Bước 1. Điều chế 2-(benzylthio)-5-flo-4-(triflometyl)pyridin



Dung dịch chứa 2-clo-5-flo-4-(triflometyl)pyridin (2,90 g, 14,5 mmol) trong dioxan khan (10 mL) và *N,N*-diisopropyletylamin (5,1 mL, 29,1 mmol) được bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,40 g, 0,44 mmol), Xantphos (0,40 g, 0,73 mmol) và benzyl mercaptan (1,71 g, 13,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng nitơ và được gia nhiệt đến 103°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL), được rửa bằng

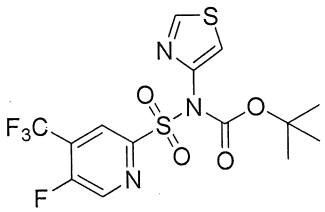
dung dịch amoni clorua bão hòa (3 × 30 mL), và được làm khô trên natri sulfat khan. Lọc và cô dịch lọc trong môi trường chân không tạo ra phần cặn, cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 5 đến 40% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất lỏng không màu (2,40 g, hiệu suất 60%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (t, J = 0,5 Hz, 1H), 7,43-7,25 (m, 6H), 4,45 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 288,0 (M + 1).

Bước 2. Điều chế 5-flo-4-(triflometyl)pyridin-2-sulfonyl clorua



Dung dịch đã được làm lạnh chứa 2-(benzylthio)-5-flo-4-(triflometyl)pyridin (2,40 g, 8,35 mmol) trong axetonitril (40 mL), axit axetic (10 mL), và nước (10 mL) được bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin (3,29 g, 67%, 16,7 mmol) với các phần nhỏ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ, và được cô trong môi trường chân không trong khi duy trì nhiệt độ dưới 30°C. Phần cặn được nghiền trong dietyl ete (100 mL), và chất rắn được lọc ra và được rửa bằng dietyl ete (50 mL). Lớp dietyl ete kết hợp được cô trong môi trường chân không. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 5 đến 40% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất lỏng không màu (1,00 g, hiệu suất 45%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 5,1, 0,3 Hz, 1H).

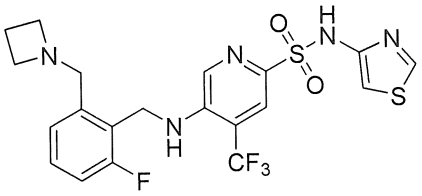
Bước 3. Điều chế *tert*-butyl ((5-flo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)sulfonyl)-(thiazol-4-yl)carbamat



Dung dịch chứa *tert*-butyl thiazol-4-ylcarbamat (1,09 g, 5,46 mmol) trong tetrahydrofuran khan (40 mL) được bổ sung dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong tetrahydrofuran (5,5 mL, 5,5 mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 20 phút, để ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống -78°C, và sau đó dung dịch chứa 5-flo-4-(triflometyl)pyridin-2-sulfonyl clorua (1,20 g, 4,55 mmol) trong tetrahydrofuran khan (5 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, để ấm đến nhiệt độ môi trường, và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (50 mL), hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô dịch lọc trong môi trường chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 5% đến 50% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,90 g, hiệu suất 46%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 328,0 (M - 99).

Bước 4. Điều chế 5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)-4-(triflometyl)pyridin-2-sulfonamit

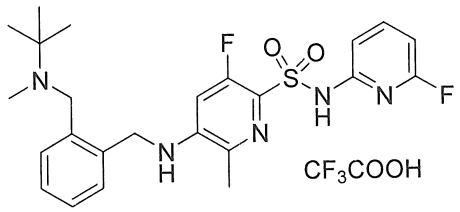


Hỗn hợp của (2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flophenyl)metanamin (0,08 g, 0,39 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit khan (3 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (0,2 mL, 1,4 mmol) và *tert*-butyl ((5-flo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,15 g, 0,35 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (70 mL), được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (20 mL) và nước muối (20 mL), và được làm khô trên natri sulfat khan. Lọc và cô dịch lọc trong môi trường chân không tạo ra phần cặn,cặn này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng gradien axetonitril từ 10% đến 60% trong nước chứa axit formic 0,4%, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,01 g, hiệu suất 4%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,14 (br s, 1H), 8,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59-8,54 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53-7,18

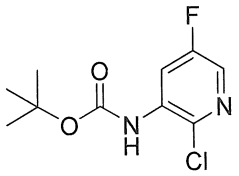
(m, 4H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,76-4,70 (m, 2H), 4,08-3,92 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 4H), 2,18-2,06 (m, 2H); MS(ES+) *m/z* 502,0 (M + 1), MS(ES-) *m/z* 500,1 (M - 1).

Ví dụ 32

Tổng hợp muối của axit 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-3-flo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit trifloaxetic

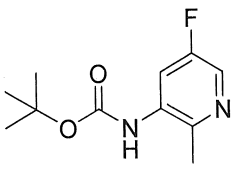


Bước 1. Điều chế *tert*-butyl (2-clo-5-flopyridin-3-yl)carbamat



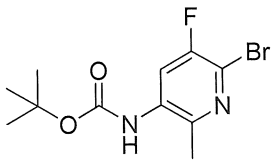
Dung dịch chứa axit 2-clo-5-flonicotinic (35,11 g, 0,20 mol) trong *tert*-butanol (100 mL) và toluen (100 mL) được bổ sung trietylamin (30,0 mL, 0,21 mol) và diphenylphosphoryl azit (48,0 mL, 0,22 mol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (400 mL), và được rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat 10% (3 × 100 mL) và nước muối (100 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô trong môi trường chân không và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 5 đến 15% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (47,0 g, hiệu suất 85%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42-8,36 (m, 1H), 7,91(d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 1,53 (s, 9H).

Bước 2. Điều chế *tert*-butyl (5-flo-2-metylpyridin-3-yl)carbamat



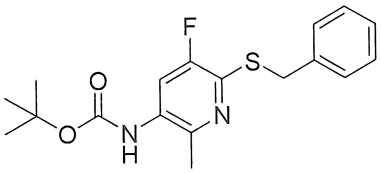
Hỗn hợp của *tert*-butyl (2-clo-5-flopyridin-3-yl)carbamat (24,67 g, 0,10 mol), axit metylboronic (12,0 g, 0,20 mmol) và kali phosphat triaxit (89,8 g, 0,40 mol) trong toluen (250 mL) được bổ sung nước (25 mL). Hỗn hợp được phun nitơ trong 10 phút và sau đó sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]paladi (II) diclometan (4,0 g, 4,89 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, nước (150 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 ×100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được cô trong môi trường chân không và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 5 đến 20% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (16,9 g, hiệu suất 74%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19-8,15 (m,1H), 8,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,47 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 9H).

Bước 3. Điều chế *tert*-butyl (6-bromo-5-flo-2-metylpyridin-3-yl)carbamat



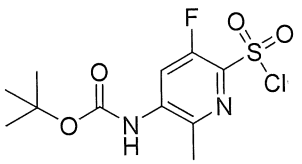
Dung dịch chứa *tert*-butyl (5-flo-2-metylpyridin-3-yl)carbamat (14,5 g, 64,1 mmol) trong axetonitril (300 mL) được bổ sung *N,N*-dimetylformamit khan (0,5 mL) và *N*-bromosuxinimit (13,7 g, 76,9 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (3 × 40 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được cô trong môi trường chân không và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 10 đến 50% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (14,0 g, hiệu suất 72%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 2,46 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,54 (s, 9H).

Bước 4. Điều chế *tert*-butyl (6-(benzylthio)-5-flo-2-metylpyridin-3-yl)carbamat



Dung dịch chứa *tert*-butyl (6-bromo-5-flo-2-metylpyridin-3-yl)carbamat (14,0 g, 45,9 mmol) trong dioxan khan (125 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (16 mL, 91,8 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (1,26 g, 1,38 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,80 g, 1,38 mmol) và benzyl mercaptan (5,44 g, 43,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng nitơ và được gia nhiệt đến 103°C trong 16 giờ trong ống bịt kín. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (150 mL), được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (3 × 50 mL), và được làm khô trên natri sulfat khan. Lọc và cô dịch lọc trong môi trường chân không tạo ra phần cặn, cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 10 đến 50% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (15,1 g, hiệu suất 94%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99-7,95 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,47 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,55 (s, 9H); MS(ES+) *m/z* 349,2 (M + 1), MS(ES-) *m/z* 347,1 (M - 1).

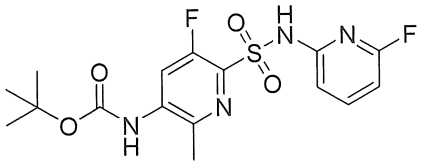
Bước 5. Điều chế *tert*-butyl (6-(closulfonyl)-5-flo-2-metylpyridin-3-yl)carbamat



Dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa *tert*-butyl (6-(benzylthio)-5-flo-2-metylpyridin-3-yl)carbamat (40,0 g, 0,114 mol) trong axetonitril (1000 mL), axit axetic (250 mL) và nước (250 mL) được bổ sung từng phần 2,4-diclo-5,5-dimetylhydantoin (74,0 g, 0,255 mol) trong 30 phút. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C trong 1 giờ, và được cô trong môi trường chân không dưới 30°C để loại bỏ axetonitril. Chất rắn được gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước (3 × 200 mL); được làm khô trong môi trường chân không để thu

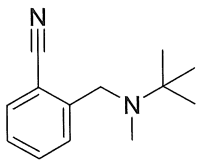
được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (28,0 g, hiệu suất 75%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,58 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,57 (s, 9H).

Bước 6. Điều chế *tert*-butyl (5-flo-6-(*N*-(6-flopyridin-2-yl)sulfamoyl)-2-metylpyridin-3-yl)carbamat



Hỗn hợp của *tert*-butyl (6-(closulfonyl)-5-flo-2-metylpyridin-3-yl)carbamat (2,0 g, 6,16 mmol) trong pyridin khan (5 mL) được bổ sung 6-flopyridin-2-amin (0,70 g, 6,16 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL). Hỗn hợp được rửa bằng axit clohydric 1N (2 × 20 mL), dung dịch amoni clorua bão hòa (2 × 30 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được cô trong môi trường chân không và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 10 đến 70% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu be (0,45 g, hiệu suất 18%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,70 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,64-6,60 (m, 2H), 2,45 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,54 (s, 9H); MS(ES+) *m/z* 401 (M + 1), MS(ES-) *m/z* 399 (M - 1).

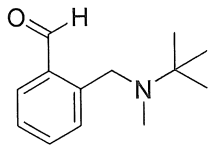
Bước 7. Điều chế 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzonitril



Dung dịch chứa 2-(bromometyl)benzonitril (19,6 g, 100 mmol) trong dimetyl sulfoxit (80 mL) được bổ sung kali cacbonat (27,64 g, 200 mmol) và *tert*-butylmetylamin (15,6 mL, 130 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete (400 mL), được rửa bằng nước (3 × 100 mL), nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được cô trong môi trường chân không để thu được

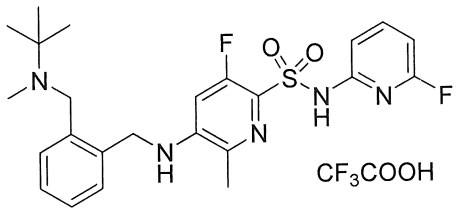
hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (20,0 g, hiệu suất 98%): ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69-7,51 (m, 3H), 7,33-7,27 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

Bước 8. Điều chế 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzaldehyt



Dung dịch chứa 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzonitril (9,50 g, 46,95 mmol) trong diclometan khan (100 mL) được bổ sung dung dịch 1,0M chứa diisobutylnhôm hydrua trong toluen (60 mL, 60 mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm lên từ từ đến -30°C trong thời gian 4 giờ và được khuấy ở nhiệt độ từ -30°C đến -20°C trong 5 gười. Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat (50 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng dietyl ete (2 × 200 mL), được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), và được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dịch lọc được cô trong môi trường chân không và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 10 đến 40% (chứa trietylamin 1,0%) trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (2,96 g, hiệu suất 30%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).

Bước 9. Điều chế muối của axit 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-benzyl)amino)-3-flo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit trifloaxetic

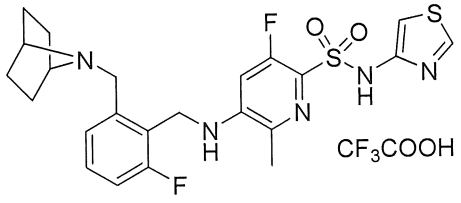


Dung dịch chứa *tert*-butyl (5-flo-6-(*N*-(6-flopyridin-2-yl)sulfamoyl)-2-metylpyridin-3-yl)carbamat (0,35 g, 0,88 mmol) trong diclometan khan (5 mL) được bổ sung dung dịch 4M chứa hydro clorua trong dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô

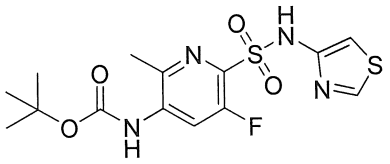
trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (5 mL) và hỗn hợp này được bổ sung 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzaldehyt (0,25 g, 1,14 mmol) và titan (IV) isopropoxit (0,70 g, 2,46 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ, sau đó dung dịch 1M chứa natri xyanobohydrua trong tetrahydrofuran (2,32 mL, 2,32 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (40 mL), được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (10 mL), nước muối (10 mL), và được làm khô trên natri sulfat khan. Lọc và cô dịch lọc trong môi trường chân không tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng gradien axetonitril từ 10% đến 60% trong nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,01 g, hiệu suất 1%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,98-8,83 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,84-4,72 (m, 1H), 4,63-4,54 (m, 2H), 4,11-3,98 (m, 1H), 2,65 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 490 (M + 1), MS (ES-) *m/z* 488,2 (M - 1).

Ví dụ 33

Tổng hợp muối của axit 5-((2-((azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic

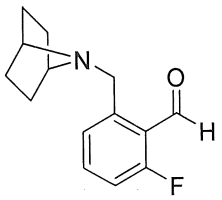


Bước 1. Điều chế *tert*-butyl (5-flo-2-metyl-6-(*N*-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-pyridin-3-yl)carbamat



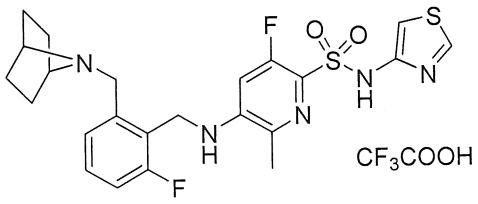
Bổ sung thiazol-4-amin hydroclorua (1,24g, 9,05 mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl (6-(closulfonyl)-5-flo-2-metylpyridin-3-yl)carbamat (2,45 g, 7,54 mmol) trong pyridin khan (5 mL) tại nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 16 giờ, và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL). Hỗn hợp được rửa bằng axit clohydric 1N (2 × 20 mL) và amoni clorua bão hòa (2 × 30 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 10 đến 100% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu be (0,95 g, hiệu suất 32%): ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,48-11,45 (m, 1H), 8,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,52 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 389 (M + 1).

Bước 2. Điều chế 2-((7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzaldehyt



Làm theo quy trình như được mô tả trong ví dụ 32, bước 7 và tạo ra các biến thể như được yêu cầu để thay thế 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzonitril bằng 2-((7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzonitril, hợp chất nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,30 g, hiệu suất 21%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,49 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,14-6,89 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,24-3,19 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,34-1,20 (m, 4H).

Bước 2. Điều chế muối của axit 5-((2-((azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



Bổ sung dung dịch 4M chứa hydro clorua trong dioxan (5 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (5-flo-2-metyl-6-(*N*-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)pyridin-3-yl)carbamat (0,55 g, 1,91 mmol) trong diclometan khan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại

nhiệt độ xung quanh trong 16 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (5 mL). 2-((7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzaldehyt (0,58 g, 2,48 mmol)) và titan(IV) isopropoxit (1,08 g, 3,82 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 16 giờ, và dung dịch 1M chứa natri xyanobohydrua trong tetrahydrofuran (6,0 mL, 6,00 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 16 giờ và hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (40 mL), được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (10 mL) và nước muối (10 mL), và được làm khô trên natri sulfat khan. Lọc và cô đặc phần lọc trong chân không tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế, rửa giải bằng gradien axetonitril từ 10% đến 60% trong nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,17 g, hiệu suất 54%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 10,22-10,14 (m, 1H), 8,87 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,83-6,77 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,40-4,29 (m, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,80-1,57 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 506,2 (M + 1), MS (ES-) *m/z* 504,2 (M - 1).

Ví dụ 34-37

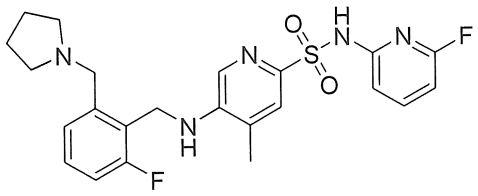
Trong cách thức như được mô tả trong ví dụ 32 và 33, sử dụng các nguyên liệu ban đầu và hợp chất trung gian được thế tương ứng, các hợp chất sau được điều chế:

Ví dụ số	Tên hợp chất	MS (ES+) *m/z*	^{1}H NMR
34	Muối axit 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzyl) amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit formic	478,0 (M + 1)	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (br s, 2H), 8,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,35-7,19 (m, 4H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 4,61-4,58 (m, 2H), 3,89-3,62 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19-2,02 (m, 3H), 1,20 (s, 9H).

Ví dụ số	Tên hợp chất	MS (ES+) *m/z*	^{1}H NMR
35	Muối axit 3-flo-5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)-amino)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic	482,1 (M + 1)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 9,43-9,36 (m, 1H), 8,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58-7,46 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 13,9, 2,4 Hz, 2H), 6,58-6,54 (m, 1H), 4,56-4,20 (m, 4H), 3,67-3,61 (m, 1H), 2,62 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,31-1,21 (m, 6H).
36	Muối axit 5-((2-bromo-3,6-diflobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic	492,8 (M + 1), 494,8 (M + 1)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 6,98 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,62-6,57 (m, 2H), 4,43-4,42 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).
37	Muối axit 5-((2-((7-azabixyclo[2,2,1]-heptan-7-yl)metyl)-3-(triflometyl)-benzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic	556,0 (M + 1)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19-10,98 (m, 1H), 8,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 19,8, 7,6 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,39-3,28 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,33-1,27 (m, 4H).

Ví dụ 38

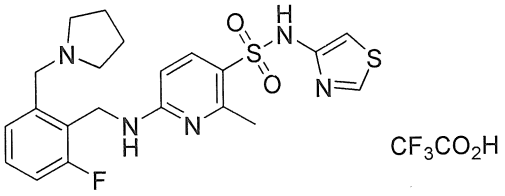
Tổng hợp 5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit



Bổ sung kali bis(trimetylsilyl)amit rắn (0,24 g, 1,22 mmol) vào dung dịch chứa (2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)metanamin (0,24 g, 1,17 mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (3,0 mL) tại nhiệt độ xung quanh. Huyền phù được khuấy trong 20 phút trước khi dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-flo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit (0,42 g, 0,97 mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (1,86 mL) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 6 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ xung quanh, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (150 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (3 × 50 mL), nước muối (50 mL), được làm khô trên magie sulfat, và được lọc. Cô phần lọc trong chân không và tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 0-50% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan, thu được hỗn hợp chứa chất đồng phân vùng dưới dạng dầu màu đỏ. Phần cặn được hòa tan trong diclometan (2 mL) và axit trifloaxetic (2 mL) và được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 20-90% (chứa trietylamin 5%) trong heptan, sau đó bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 1-15% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,014 g, hiệu suất 3%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20-11,15 (m, 1H), 8,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 6,32-6,26 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 4H), 2,11-2,09 (m, 3H), 1,71-1,63 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -69,3 (1F), -116,9 (1F); MS (ES+) *m/z* 474,1 (M + 1).

Ví dụ 39

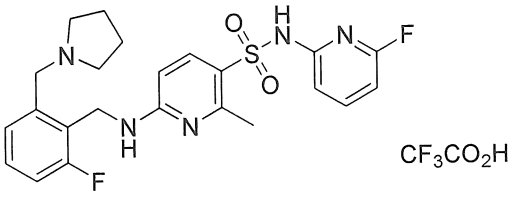
Tổng hợp muối của axit 5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



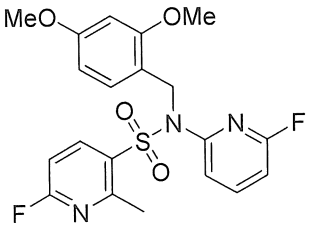
Bổ sung (2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)metanamin (0,19 g, 0,89 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,15 g, 1,12 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl ((6-flo-2-metylpyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,21 g, 0,56 mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (3,0 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL), được rửa bằng nước (3 × 50 mL) và nước muối (50 mL), và được làm khô trên magie sulfat. Lọc và cô đặc phần lọc trong chân không thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 5-60% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan. Phần cặn đã tinh chế được hòa tan trong diclometan (3 mL) và axit trifloaxetic (0,5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 18 giờ. Cô trong chân không và tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 10-75% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,091 g, hiệu suất 24%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04-11,00 (m, 1H), 10,09-9,87 (m, 1H), 8,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,46-7,26 (m, 4H), 6,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,72-4,55 (m, 4H), 3,49-3,31 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,03-1,78 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 462,1 (M + 1).

Ví dụ 40

Tổng hợp muối của axit 6-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-2-metylpyridin-3-sulfonamit trifloaxetic

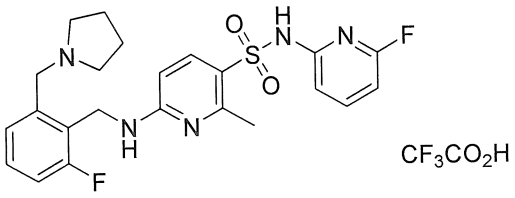


Bước 1. Điều chế *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-6-flo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-2-metylpyridin-3-sulfonamit



Bổ sung dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong tetrahydrofuran (5,24 mL, 5,24 mmol) vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-6-flopyridin-2-amin (1,26 g, 4,77 mmol) trong tetrahydrofuran khan (12,6 mL) tại nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại -78°C trong 30 phút. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 6-flo-2-metylpyridin-3-sulfonyl clorua (1,0 g, 4,8 mmol) trong tetrahydrofuran khan (2,7 mL) vào hỗn hợp trên tại nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ xung quanh và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (150 mL), và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (3 × 50 mL), được làm khô trên magie sulfat, và được lọc. Cô phần lọc trong chân không và tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 5-50% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (1,2 g, hiệu suất 57%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (dd, J = 8,5, 3,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,55 (d, J = 3,0 Hz, 3H).

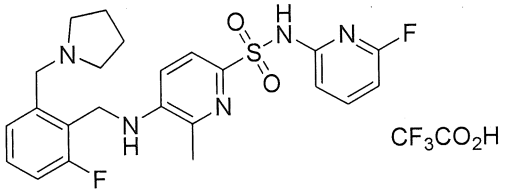
Bước 2. Điều chế muối của axit 6-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)-amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-2-metylpyridin-3-sulfonamit trifloaxetic



Bổ sung (2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)metanamin (0,10 g, 0,48 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,10 g, 0,74 mmol) vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-6-flo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-2-metylpyridin-3-sulfonamit (0,16 g, 0,37 mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (2,0 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (150 mL), được rửa bằng nước (3 × 50 mL), nước muối (50 mL), và được làm khô trên magie sulfat khan. Lọc và cô đặc phần lọc trong chân không thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 15-25% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan. Phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp chứa diclometan (2 mL) và axit trifloaxetic (2 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong metanol (25 mL), hỗn hợp được lọc, và phần lọc được cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 25-100% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,091 g, hiệu suất 36%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1H), 9,92-9,85 (m, 1H), 7,91-7,76 (m, 3H), 7,49-7,29 (m, 3H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,72-4,64 (m, 2H), 4,61-4,55 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 3H), 2,04-1,79 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 474,1 (M + 1).

Ví dụ 41

Tổng hợp muối của axit 5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit trifloaxetic

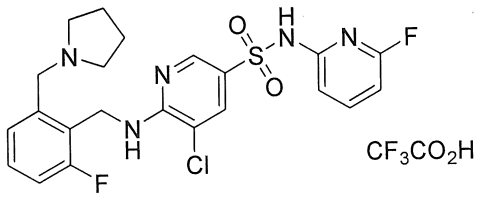


Bổ sung (2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)metanamin (0,42 g, 2,0 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,33 g, 2,5 mmol) vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-flo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit (0,55 g, 1,26 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (6,3 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt

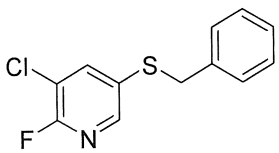
đến nhiệt độ 130°C trong 18 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ xung quanh, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL), được rửa bằng nước (3 × 50 mL), nước muối (50 mL), và được làm khô trên magie sulfat khan. Lọc và cô đặc phần lọc trong chân không thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 25-75% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan. Phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp chứa diclometan (5 mL) và axit trifloaxetic (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong metanol (25 mL), được lọc, và phần lọc được cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 25-100% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,17 g, hiệu suất 21%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,41-11,05 (m, 1H), 10,24-9,71 (m, 1H), 7,95-7,70 (m, 2H), 7,62-7,23 (m, 3H), 7,21-7,06 (m, 1H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,75-6,60 (m, 1H), 6,41-6,25 (m, 1H), 4,69-4,20 (m, 4H), 3,62-2,82 (m, 4H), 2,32-2,21 (m, 3H), 2,06-1,70 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 474,1 (M + 1).

Ví dụ 42

Tổng hợp muối của axit 5-clo-6-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)pyridin-3-sulfonamit trifloaxetic



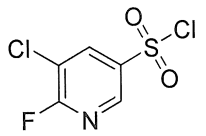
Bước 1. Điều chế 5-(benzylthio)-3-clo-2-flopyridin



Bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (14 mL, 79,3 mmol) và benzylthiol (10,34 mL, 66,1 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-3-clo-2-flopyridin (13,9 g, 66,1 mmol) trong 1,4-dioxan khan (132 mL). Hỗn hợp phản ứng được phun bằng argon trong 20 phút. Sau đó, bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)bispaladi (0,91 g, 3,61 mmol), và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (2,30 g, 3,97 mmol) vào hỗn hợp đó và

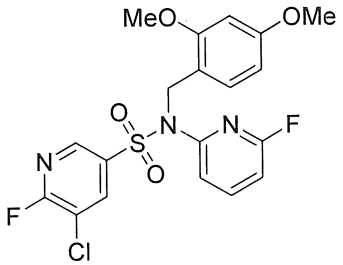
hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ xung quanh, hỗn hợp phản ứng được lọc qua một tầng đất tảo silic. Tầng lọc được rửa bằng etyl axetat (2 × 75 mL), và phần lọc đã kết hợp được cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu cam (16,1 g, hiệu suất 97%): MS (ES+) *m/z* 254 (M + 1).

Bước 2. Điều chế 5-clo-6-flopyridin-3-sulfonyl clorua



Bổ sung nước (22 mL) và axit axetic (28 mL) vào dung dịch chứa 5-(benzylthio)-3-clo-2-flopyridin (16,1 g, 64 mmol) trong axetonitril (391 mL) và hỗn hợp được làm mát xuống 0°C. Sau đó, bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin (25,2 g, 128 mmol) vào hỗn hợp đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm xuống nhiệt độ xung quanh và được khuấy trong 18 giờ. Sau khi pha loãng bằng etyl axetat (500 mL), hỗn hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (3 × 100 mL), nước (3 × 100 mL), và nước muối (100 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và phần lọc được cô trong chân không. Phần cặn không màu được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (10,2 g, hiệu suất 69%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82-8,79 (m, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H).

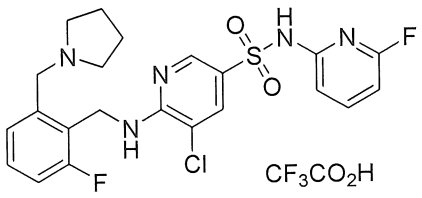
Bước 3. Điều chế 5-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-6-flo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)pyridin-3-sulfonamit



Bổ sung dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong tetrahydrofuran (9,6 mL, 9,6 mmol) vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-6-flopyridin-2-amin (2,0 g, 8,69 mmol) trong tetrahydrofuran khan (23 mL) tại nhiệt độ -78°C và hỗn hợp phản

ứng được khuấy tại -78°C trong 1 giờ. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 5-clo-6-flopyridin-3-sulfonyl clorua (1,0 g, 4,8 mmol) trong tetrahydrofuran khan (5,0 mL) vào hỗn hợp này tại nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ xung quanh và được khuấy trong 18 giờ. Bổ sung nước (60 mL) vào hỗn hợp phản ứng được và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2 × 100 mL). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3 × 50 mL), nước muối (50 mL), và được làm khô trên magie sulfat khan. Lọc và cô đặc phần lọc trong chân không thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 5-60% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu cam (0,40 g, hiệu suất 10%): MS (ES+) *m/z* 478,2 (M + 23), 480,2 (M + 23).

Bước 4. Điều chế muối của axit 5-clo-6-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)-benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)pyridin-3-sulfonamit trifloaxetic

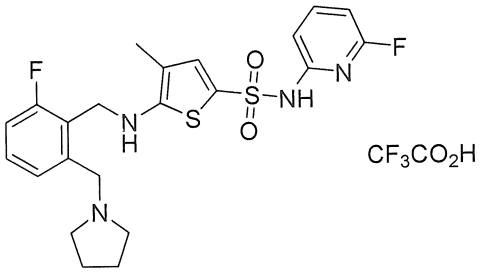


Bổ sung (2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)metanamin (0,29 g, 1,4 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,23 g, 1,75 mmol) vào dung dịch chứa 5-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-6-flo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)pyridin-3-sulfonamit (0,4 g, 0,88 mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (4,3 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (125 mL), được rửa bằng nước (3 × 50 mL) nước muối (50 mL), và được làm khô trên magie sulfat khan. Lọc và cô đặc phần lọc trong chân không thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 10-60% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan. Sau đó, phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp chứa diclometan (4 mL) và axit trifloaxetic (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tán bột bằng metanol (3 × 25 mL), hỗn hợp được lọc, và phần lọc được cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 10-80% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 1%) trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,27 g, hiệu suất 46%):

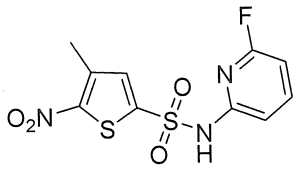
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,63-11,08 (m, 1H), 10,18-9,64 (m, 1H), 8,54-8,52 (m, 1H), 8,03-7,82 (m, 3H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 4,78-4,52 (m, 4H), 3,37-3,03 (m, 4H), 2,08-1,79 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 494,0 (M + 1), 496,0 (M + 1).

Ví dụ 43

Tổng hợp muối của axit 5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylthiophen-2-sulfonamit trifloaxetic



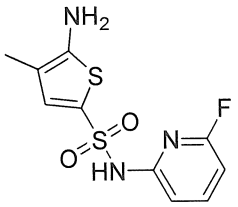
Bước 1. Điều chế *N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metyl-5-nitrothiophen-2-sulfonamit



Bổ sung cẩn thận axit nitric đặc (5,5 mL) và axit sulfuric đặc (0,5 mL) vào dung dịch chứa 4-metylthiophen-2-sulfonyl clorua (13,9 g, 66,1 mmol) trong diclometan khan (5,5 mL) tại nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ xung quanh và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (25 mL), và làm trung hòa cẩn thận bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 × 50 mL), và các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL), nước (50 mL), và nước muối (50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và phần lọc được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong diclometan khan (20 mL) và bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 6-flopyridin-2-amin (1,5 g, 13,5 mmol) trong pyridin (20 mL) tại nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ 0°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL) và được rửa bằng axit clohydric 1M (3 × 50 mL), nước (50 mL), và nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và

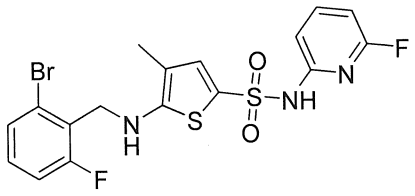
phần lọc được cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat (chứa 2-propanol 10% và trietylamin 10%) trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu cam (1,75 g, hiệu suất 45%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (dt, J = 9,1, 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J = 8,0, 2,7, 0,5 Hz, 1H), 6,28 (ddd, J = 7,8, 2,7, 0,5 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 0,4 Hz, 3H), NH không được quan sát.

Bước 2. Điều chế 5-amino-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylthiophen-2-sulfonamit



Bổ sung axit axetic băng (11 mL) và bột sắt (1,5 g, 27,6 mmol) vào dung dịch chứa *N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metyl-5-nitrothiophen-2-sulfonamit (1,75 g, 5,5 mmol) trong etyl axetat (11 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL) và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat 10% (50 mL), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 × 100 mL), nước (50 mL), và nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và phần lọc được cô trong chân không. Phần rắn hơi nâu thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (1,2 g, hiệu suất 76%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,72 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,63 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), NH không được quan sát.

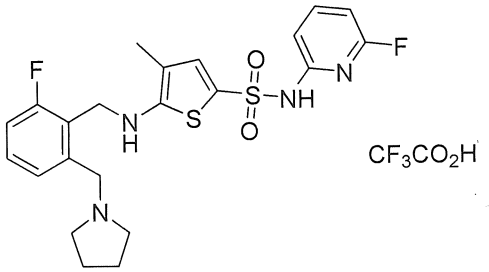
Bước 3. Điều chế 5-((2-bromo-6-flobenzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylthiophen-2-sulfonamit



Bổ sung 2-bromo-6-flobenzaldehyt (0,66 g, 3,24 mmol) vào dung dịch chứa 5-amino-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylthiophen-2-sulfonamit (0,62 g, 2,16 mmol) trong axit trifloaxetic (5,5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 5 phút. Sau đó, bổ sung từng phần natri triaxetoxyborohydrua (0,82 g, 3,89

mmol) trong 20 phút vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút tiếp trước khi được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (3 × 75 mL), nước (50 mL) nước muối (50 mL), và được làm khô trên magie sulfat. Lọc và cô đặc phần lọc trong chân không thu được phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat (chứa 2-propanol 10% và trietylamin 10%) trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu cam (0,37 g, hiệu suất 36%): MS (ES+) *m/z* 474,0 (M + 1), 476,0 (M + 1).

Bước 4. Điều chế muối của axit 5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)-amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylthiophen-2-sulfonamit trifloaxetic

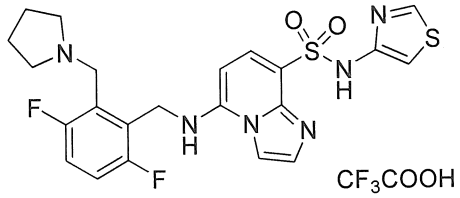


Bổ sung nước (1,2 mL) vào dung dịch chứa 5-((2-bromo-6-flobenzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylthiophen-2-sulfonamit (0,37 g, 0,79 mmol) trong 1,4-dioxan khan (6 mL) và hỗn hợp được phun bằng argon trong 10 phút. Sau đó, bổ sung kali triflo[(pyrolidin-1-yl)metyl]borat (0,30 g, 1,57 mmol), xesi cacbonat (0,77 g, 2,35 mmol), paladi axetat (0,018 g, 0,078 mmol), và di(1-adamantyl)-*n*-butylphosphin (0,055 g, 0,16 mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được phun bằng argon trong 5 phút và sau đó gia nhiệt đến 90°C trong 18 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ xung quanh, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (3 ×50 mL), nước (50 mL), nước muối (50 mL), và được làm khô trên magie sulfat khan. Lọc và cô đặc phần lọc trong chân không thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế, rửa giải bằng gradien axetonitril 5 đến 95% trong nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,062 g, hiệu suất 13%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 9,80-9,74 (m, 1H), 7,86 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,9, 5,7 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 4,51-4,47 (m, 2H), 4,36-4,31 (m, 2H),

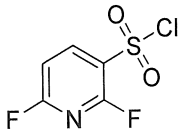
3,49-3,39 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 3H), 1,91-1,81 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 479,0 (M + 1).

Ví dụ 44

Tổng hợp muối của axit 5-((3,6-diflo-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-sulfonamit trifloaxetic

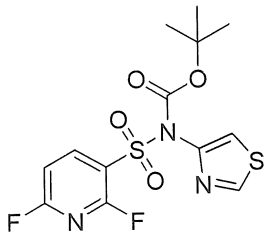


Bước 1. Điều chế 2,6-diflopyridin-3-sulfonyl clorua.



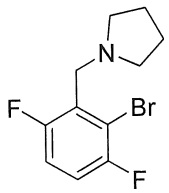
Bổ sung dung dịch 1,6M chứa *n*-butyllithi trong hexan (18,7 mL, 30 mmol) vào dung dịch chứa 2,6-diflopyridin (3,45 g, 30 mmol) trong tetrahydrofuran (60 mL) tại nhiệt độ -78°C và hỗn hợp thu được được khuấy tại -78°C trong 45 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng khí lưu huỳnh dioxit bằng cách tạo bọt qua hỗn hợp trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại -78°C trong 2 giờ, và *N*-closuxinimit (4,40 g, 33 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ xung quanh, được khuấy trong 16 giờ, và sau đó được dừng bằng cách bổ sung nước (75 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2 × 100 mL) và các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL) và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 0-60% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (2,51 g, hiệu suất 39%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (td, J = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H); ^{19}F-NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -53,6 (d, J = 4,4 Hz), -55,2 (d, J = 4,3 Hz).

Bước 2. Điều chế *tert*-butyl ((2,6-diflopyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



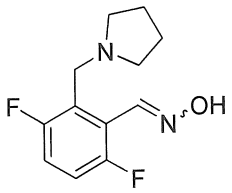
Bổ sung dung dịch 1,0M chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit trong tetrhydrofuran (2,50 mL, 2,50 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl thiazol-4-ylcarbamat (0,46 g, 2,3 mmol) trong tetrahydrofuran khan (8 mL) tại nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp thu được được khuấy tại -78°C trong 10 phút và sau đó được làm ấm tối đa đến 10°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống -78°C lần nữa và dung dịch chứa 2,6-diflopyridin-3-sulfonyl clorua (0,49 g, 2,3 mmol) trong tetrahydrofuran khan (5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ xung quanh, được khuấy trong 16 giờ, và sau đó được dừng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (15 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2 × 20 mL) và các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL) và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 0-80% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,16 g, hiệu suất 18%): MS (ES+) *m/z* 378,0 (M + 1).

Bước 3. Điều chế 1-(2-bromo-3,6-diflobenzyl)pyrolidin



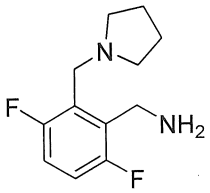
Làm theo quy trình như được mô tả trong ví dụ 21, bước 1 và thực hiện các biến thể không quan trọng như được yêu cầu để thay thế *N*,2-dimetylpropan-2-amin bằng pyrolidin, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn không màu (1,30 g, hiệu suất 45%): MS (ES+) *m/z* 276,1 (M + 1), 278,1 (M + 1).

Bước 4. Điều chế 3,6-diflo-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzaldehyt oxim



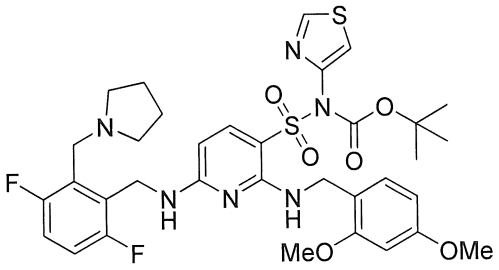
Làm theo quy trình như được mô tả trong ví dụ 21, bước 2 và thực hiện các biến thể không quan trọng như được yêu cầu để thay thế *N*-(2-bromo-3,6-diflobenzyl)-*N*,2-dimetylpropan-2-amin bằng 1-(2-bromo-3,6-diflobenzyl)pyrolidin, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn không màu (1,30 g, hiệu suất định lượng): MS (ES+) *m/z* 241,2 (M + 1).

Bước 5. Điều chế (3,6-diflo-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)metanamin



Làm theo quy trình như được mô tả trong ví dụ 21, bước 3 và thực hiện các biến thể không quan trọng như được yêu cầu để thay thế 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-3,6-diflobenzaldehyt oxim bằng 3,6-diflo-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzaldehyt oxim, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng dầu không màu (1,10 g, hiệu suất 90%): MS (ES+) *m/z* 227,2 (M + 1).

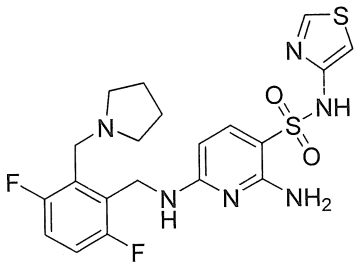
Bước 6. Điều chế *tert*-butyl ((6-((3,6-diflo-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)-amino)-2-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)pyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat.



Bổ sung trietylamin (0,20 mL, 1,45 mmol), sau đó là 2,4-dimetoxybenzylamin (0,07 g, 0,42 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl ((2,6-diflopyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,16 g, 0,42 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (2

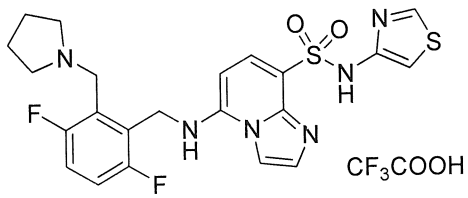
mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 1 giờ và (3,6-diflo-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)metanamin (0,09 g, 0,42 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 16 giờ và sau đó được dừng bằng cách bổ sung nước (10 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2 × 10 mL) và các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 mL) và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 0-100% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,18 g, hiệu suất 62%): MS (ES+) *m/z* 731,2 (M + 1).

Bước 7. Điều chế 2-amino-6-((3,6-diflo-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit.



Bổ sung axit trifloaxetic (1,5 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl ((6-((3,6-diflo-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-2-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)pyridin-3-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,18 g, 0,25 mmol) trong diclometan (1,5 mL) và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien metanol 0-15% trong diclometan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,09 g, hiệu suất 75%): MS (ES+) *m/z* 481,1 (M + 1).

Bước 8. Điều chế muối của axit 5-((3,6-diflo-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)-benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-sulfonamit trifloaxetic

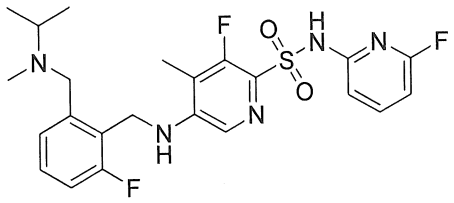


Dung dịch chứa 2-amino-6-((3,6-diflo-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit (0,09 g, 0,21 mmol) trong etanol (4 mL) được bổ sung 2-cloaxetaldehyt (50% dung dịch trong nước, 0,2 mL, 1,8 mmol) và hỗn hợp

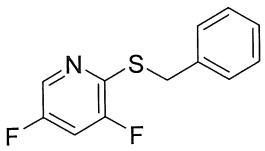
được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ xung quanh, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế, sử dụng axetonitril trong nước chứa axit trifloaxetic 0,1% dưới dạng dung môi rửa giải. Hợp chất nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn không màu (0,025 g, hiệu suất 24%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98-9,95 (br s, 1H), 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33-8,31 (m, 2H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,93-7,92 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,54-6,51 (m, 1H), 4,75-4,73 (m, 2H), 4,61-4,56 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 4H), COOH không được quan sát; MS (ES+) m/z 505,2 (M + 1).

Ví dụ 45

Tổng hợp 3-flo-5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit

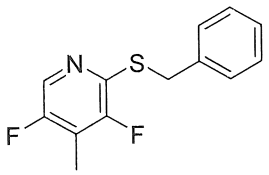


Bước 1. Điều chế 2-(benzylthio)-3,5-diflopyridin



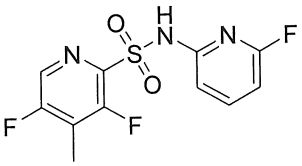
Bổ sung *N*,*N*-diisopropyletylamin (1,9 g, 15,45 mmol), benzylthiol (0,64 g, 5,15 mmol), tris(benzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,12 g, 0,13 mmol), và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,15 g, 0,26 mmol) vào dung dịch đã loại khí chứa 2-bromo-3,5-diflopyridin (1,0 g, 5,15 mmol) trong 1,4-dioxan khan (21 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 18 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ xung quanh, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tầng đất tảo silic và phần lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 5 đến 70% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (0,68 g, hiệu suất 55%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 1H), 4,46 (s, 2H).

Bước 2. Điều chế 2-(benzylthio)-3,5-diflo-4-metylpyridin



Bổ sung dung dịch 1,6M chứa *n*-butyl lithi (7,9 mL, 12,6 mmol) vào dung dịch chứa *N*,*N*-diisopropylamin khan (1,27 g, 12,6 mmol) trong tetrahydrofuran khan (36 mL) tại nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ 0°C trong 30 phút, được làm mát xuống -78°C, và sau đó được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 2-(benzylthio)-3,5-diflopyridin (2,0 g, 8,4 mmol) trong tetrahydrofuran khan (10 mL) tại nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại -78°C trong 30 phút, và iodometan (1,252 g, 8,82 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại -78°C trong 30 phút, và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ xung quanh trong suốt 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được đổ vào hỗn hợp 1:1 chứa amoni clorua bão hòa và nước muối (50 mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và phần lọc được cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 0 đến 10% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (2,08 g, hiệu suất 98%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 2,25 (t, J = 1,7 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 252,0 (M + 1).

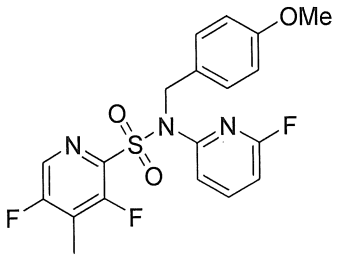
Bước 3. Điều chế 3,5-diflo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit



Bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (5,69 g, 28,9 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(benzylthio)-3,5-diflo-4-metylpyridin (3,83 g, 15,2 mmol) trong axetonitril (76 mL), nước (4,2 mL), và axit axetic (5,4 mL) tại nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút tại nhiệt độ 0°C và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (250 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (4 × 50 mL), nước (50 mL), nước muối (50 mL), và được làm khô trên magie sulfat khan. Lọc và cô

đặc phần lọc dưới điều kiện áp suất giảm thu được dầu màu vàng, được hòa tan trong diclometan (25 mL). Hỗn hợp được làm mát xuống 0°C và được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp chứa 6-flopyridin-2-amin (1,87 g, 16,72 mmol) trong pyridin (25 mL) tại nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 2 giờ và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (250 mL). Hỗn hợp được rửa bằng axit clohydric 1M (4 × 75 mL), nước (75 mL), nước muối (50 mL), và được làm khô trên magie sulfat khan. Lọc và cô đặc phần lọc dưới điều kiện áp suất giảm thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 10 đến 100% (chứa etanol 10% và trietylamin 10%) trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (2,91 g, hiệu suất 63%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (s, 1H), 7,40 (dt, J = 9,2, 7,9 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 8,0, 2,8, 0,5 Hz, 1H), 6,21 (ddd, J = 7,8, 2,8, 0,5 Hz, 1H), 2,27 (t, J = 1,7 Hz, 3H), NH không được quan sát; MS (ES+) *m/z* 304,0 (M + 1).

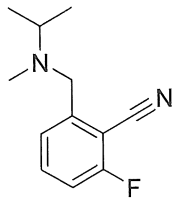
Bước 4. Điều chế 3,5-diflo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit



Bổ sung *para*-metoxybenzyl clorua (4,07 g, 25,98 mmol) vào hỗn hợp chứa 3,5-diflo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit (6,56 g, 21,65 mmol), và natri bicacbonat (4,36 g, 51,96 mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (72 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 5 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ xung quanh, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (300 mL), và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (100 mL), nước (3 × 75 mL), và nước muối (100 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 10-70% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (5,02 g, hiệu suất 55%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s, 1H), 7,69 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 6,82-6,79 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 8,0,

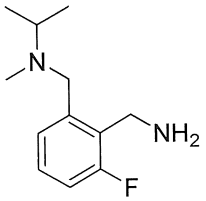
3,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,32 (t, J = 1,8 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 424,0 (M + 1).

Bước 5. Điều chế 2-flo-6-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzonitril



Bổ sung N-metylpropan-2-amin (40,2 mL. 385 mmol) vào dung dịch chứa 2-(bromometyl)-6-flobenzonitril (75,0 g, 350 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (73,2 mL, 421 mmol) trong tetrahydrofuran khan (1000 mL) ở nhiệt độ -42°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ -42°C trong 4 giờ và sau đó tại nhiệt độ xung quanh trong 60 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete (500 mL) và được lọc. Phần lọc được cô trong chân không và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (250 mL). Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (2 ×100 mL), nước muối (100 mL), và được làm khô trên natri sulfat khan. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu hơi đỏ (72,3 g, hiệu suất định lượng): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (td, J = 8,1, 5,7 Hz, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,96 (7, J = 6,6 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H); MS (ES+) m/z 207,1 (M + 1).

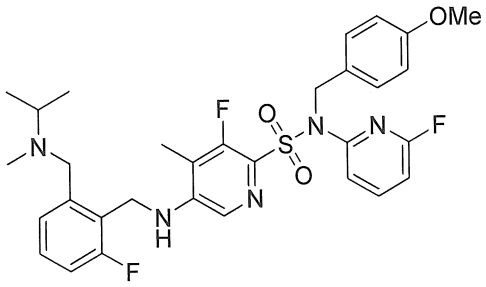
Bước 6. Điều chế N-(2-(aminometyl)-3-flobenzyl)-N-metylpropan-2-amin



Bổ sung dung dịch chứa 2-flo-6-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzonitril (72,3 g, 350 mmol) trong metanol (600 mL) và amoni hydroxit chứa nước được cô (50 mL) vào bình chứa niken Raney (10 g). Hỗn hợp phản ứng được phun nitơ trong 10 phút và sau đó bằng hydro trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 atm hydro trong 72 giờ. Hỗn hợp được phun nitơ trong 10 phút và được lọc qua đất tảo silic. Phần lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu đỏ (68,0 g, hiệu suất 92%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17-7,10 (m,

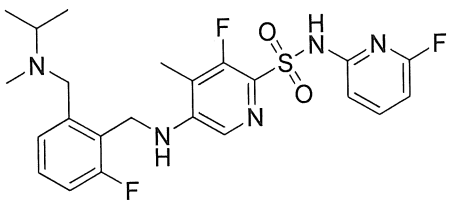
1H), 7,06-6,91 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 211,1 (M + 1).

Bước 7. Điều chế 3-flo-5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)amino)metyl)-benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit



Bổ sung *N*-(2-(aminometyl)-3-flobenzyl)-*N*-metylpropan-2-amin (0,74 g, 3,54 mmol) vào hỗn hợp chứa 3,5-diflo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit (1,0 g, 2,36 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,98 g, 7,55 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (11,8 mL). Hỗn hợp phản ứng được phun bằng khí nitơ trong 5 phút và gia nhiệt đến 130°C trong 18 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ xung quanh, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (4 × 75 mL), dung dịch amoni clorua bão hòa (2 × 75 mL), nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô phần lọc trong chân không và tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 5-65% (với isopropanol 10% và trietylamin 10%) trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (1,09 g, hiệu suất 75%): MS (ES+) *m/z* 614,0 (M + 1).

Bước 8. Điều chế 3-flo-5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzyl)-amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit

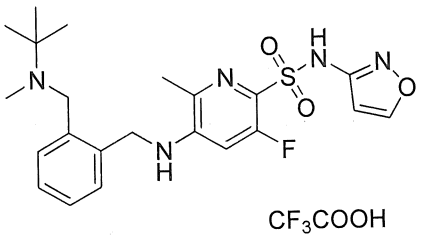


Bổ sung axit trifloaxetic (10 mL) vào dung dịch chứa 3-flo-5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzyl)-amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-*N*-(4-metoxybenzyl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit (1,09 g, 1,78 mmol) trong 1,2-dicloetan

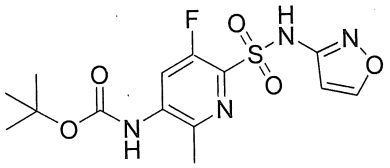
(10 mL) được và dung dịch được khuấy tại 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong metanol (50 mL). Dung dịch metanol được lọc qua tầng đất tảo silic và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 20-100% (với isopropanol 10% và trietylamin 10%) trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,42 g, hiệu suất 48%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49-10,85 (m, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,82 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 4,55 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,83-3,69 (m, 2H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,19-2,04 (m, 3H), 2,04-1,96 (m, 3H), 1,06-0,93 (m, 6H); MS (ES+) 494,1 *m/z* (M + 1).

Ví dụ 46

Tổng hợp muối của axit 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-3-flo-*N*-(isoxazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit trifloaxetic



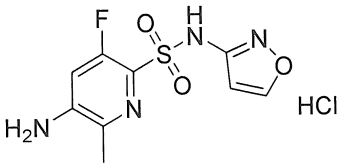
Bước 1. Điều chế *tert*-butyl (5-flo-6-(*N*-(isoxazol-3-yl)sulfamoyl)-2-metylpyridin-3-yl)carbamat



Bổ sung 3-aminoisoxazol (0,39 g, 4,62 mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl (6-(closulfonyl)-5-flo-2-metylpyridin-3-yl)carbamat (1,0 g, 3,08 mmol) trong pyridin khan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 16 giờ, và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL). Hỗn hợp được rửa bằng axit clohydric 1N (2 × 20 mL) và amoni clorua bão hòa (2 × 30 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong chân không, và phần cặn được

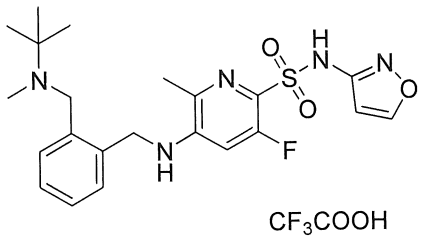
tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 10 đến 100% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu be (hiệu suất không xác định): MS (ES+) *m/z* 373 (M + 1).

Bước 2. Điều chế 5-amino-3-flo-*N*-(isoxazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit hydroclorua



Bổ sung hydro clorua 4 N trong dioxan (30 mL) vào *tert*-butyl (5-flo-6-(N-(isoxazol-3-yl)sulfamoyl)-2-metylpyridin-3-yl)carbamat và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn hơi nâu (0,40 g, hiệu suất 42% trong 2 bước): MS (ES+) *m/z* 273 (M + 1).

Bước 3. Điều chế muối của axit 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-benzyl)amino)-3-flo-*N*-(isoxazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit trifloaxetic

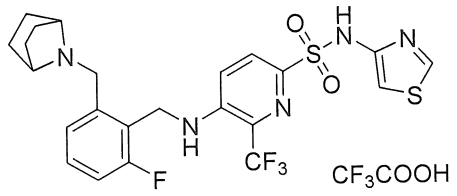


Bổ sung titan(IV) isopropoxit (5,0 mL) vào hỗn hợp chứa 5-amino-3-flo-*N*-(isoxazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit hydroclorua (0,40 g, 1,29 mmol) và 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzaldehyt trong tetrahydrofuran (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 18 giờ. Sau đó bổ sung dung dịch 1M chứa natri xyanobohydrua trong tetrahydrofuran (5,0 mL, 5,0 mmol) vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat (50 mL) và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc qua tấm đất tảo silic và được rửa bằng etyl axetat (100 mL). Phần lọc được rửa bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL), và được làm khô trên natri sulfat khan. Lọc và cô đặc phần lọc trong chân không thu được phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế, rửa giải bằng

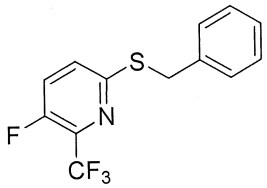
gradien axetonitril 10% đến 60% trong nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,20 g, hiệu suất 27%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 9,05-8,94 (m, 1H), 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,61 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 1,8Hz, 1H), 4,78 (d, J = 13,5Hz, 1H), 4,67-4,51 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,46 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 462,1 (M + 1).

Ví dụ 47

Tổng hợp muối của axit 5-((2-((7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic

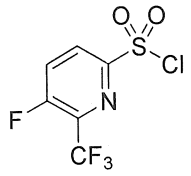


Bước 1. Điều chế 6-(benzylthio)-3-flo-2-(triflometyl)pyridin



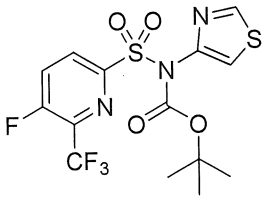
Bổ sung 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,361 g, 0,625 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,286 g, 0,312 mmol), và benzyl mercaptan (1,46 ml, 12,5 mmol) vào dung dịch đã loại khí chứa 6-clo-3-flo-2-(triflometyl)pyridin (2,50 g, 12,5 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (1,71 mL, 18,8 mmol) trong dioxan khan (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ, làm mát đến nhiệt độ xung quanh, và sau đó được cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 0 đến 30% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu hơi vàng (3,10 g, 86% hiệu suất): MS (ES+) *m/z* 288,0 (M + 1).

Bước 2. Điều chế 5-flo-6-(triflometyl)pyridin-2-sulfonyl clorua



Bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin (3,08 g, 15,7 mmol) vào dung dịch chứa 6-(benzylthio)-3-flo-2-(triflometyl)pyridin (1,50 g, 5,22 mmol) trong axetonitril (20 mL), axit axetic (2,0 mL), và nước (2,0 mL) tại nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (550 mL). Hỗn hợp được rửa bằng nước muối rất lạnh (4 × 100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô phần lọc trong chân không và tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 0 đến 15% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (1,40 g, hiệu suất định lượng): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (dd, J = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 8,6 Hz, 1H).

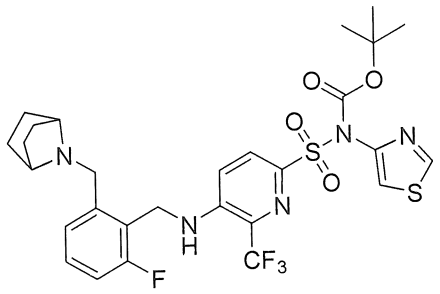
Bước 3. Điều chế *tert*-butyl ((5-flo-6-(triflometyl)pyridin-2-yl)sulfonyl)-(thiazol-4-yl)carbamat



Dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong tetrahydrofuran (5,90 mL, 5,90 mmol) được bổ sung dung dịch 5-flo-6-(triflometyl)pyridin-2-sulfonyl clorua (1,30 g, 4,94 mmol) trong tetrahydrofuran khan (25 mL) tại nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C, được khuấy tại nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, và được làm mát xuống -78°C. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 5-flo-6-metylpyridin-2-sulfonyl clorua (0,98 g, 4,94 mmol) trong tetrahydrofuran khan (10 mL) vào hỗn hợp này tại nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ, làm ấm đến nhiệt độ xung quanh, và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (50 mL). Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (2 × 30 mL), nước muối (30 mL), được làm

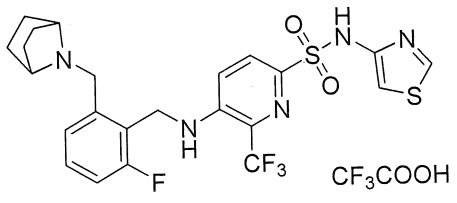
khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô phần lọc trong chân không và tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 0 đến 50% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (1,30 g, hiệu suất 61%): MS (ES+) *m/z* 428,0 (M + 1).

Bước 4. Điều chế *tert*-butyl ((5-((2-((7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-(triflometyl)pyridin-2-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat



N,N-diisopropyletylamin (304 µL, 1,75 mmol) được bổ sung dung dịch chứa *tert*-butyl ((5-flo-6-(triflometyl)pyridin-2-yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,30 g, 0,70 mmol) và (2-((7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)metyl)-6-flophenyl)metanamin (0,197 g, 0,84 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (6 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 16 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ xung quanh. Sau khi pha loãng bằng etyl axetat (20 mL), hỗn hợp được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (2 × 20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Cô phần lọc trong chân không và tinh chế phần cặn bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 10 đến 80% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 0,2%) trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (0,15 g, hiệu suất 33%): MS (ES+) *m/z* 642,1 (M + 1).

Bước 5. Điều chế muối của axit 5-((2-((7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-sulfonamit trifloaxetic

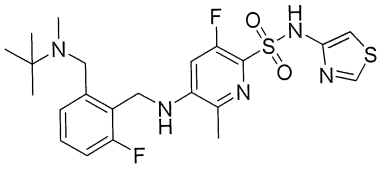


Bổ sung axit triflroaxetic (2 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl ((5-((2-((7-azabixyclo[2,2,1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-(triflometyl)pyridin-2-

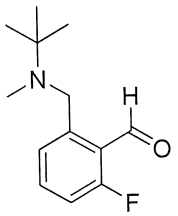
yl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamat (0,15 g, 0,23 mmol) trong diclometan (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 0,5 giờ và sau đó được cô trong chân không. Sau khi bổ sung metanol (30 mL), hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo điều chế, rửa giải bằng gradien axetonitril 10 đến 50% trong nước (chứa axit trifloaxetic 0,1%), thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (0,056 g, hiệu suất 42%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,53-7,32 (m, 4H), 7,02 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,63-4,61 (m, 2H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,16-4,15 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 4H); MS (ES+) m/z 542,1 (M + 1).

Ví dụ 48

Tổng hợp 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)-metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit



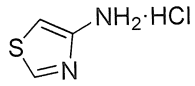
Bước 1. Điều chế 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzaldehyt



Dung dịch chứa 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzonitril (26 g, 0,118 mol) trong axit formic (120 mL) và nước (120 mL) được bổ sung niken Raney (50 g, 0,85 mol). Phản ứng được gia nhiệt tại nhiệt độ 45°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ xung quanh, được lọc qua đất tảo silic, và được rửa bằng 2-propanol (3 × 50 mL). Phần lọc được cô trong chân không. Phần cặn được làm trung hòa bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa đến pH 10 và được chiết bằng dietyl ete (3 × 500 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và được cô trong chân không. Khi để tại -25°C trong 16 giờ, dầu màu vàng nhạt được hóa cứng và chất rắn thu được được tán bột trong

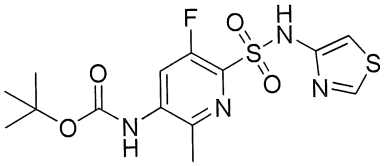
heptan (50 mL) và được lọc để thu được 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzaldehyt dưới dạng chất rắn không màu (8,7 g, hiệu suất 33%). Dịch cái được cô và được tinh chế bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng etyl axetat 10 đến 20% (chứa etanol 20% và amoni hydroxit 0,2%) trong heptan, để tạo ra 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzaldehyt dưới dạng chất rắn không màu bổ sung (4,5 g, hiệu suất 17%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,53 (s, 1H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).

Bước 2. Điều chế muối thiazol-4-amin hydro clorua



Bổ sung hydro clorua 4,0 M trong dioxan (550 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl thiazol-4-ylcarbamat (100 g, 0,50 mol) trong diclometan (700 mL). Sau khi khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 18 giờ, phần rắn được lọc ra và được rửa bằng diclometan (5 × 100ml) để thu được thiazol-4-amin hydro clorua dưới dạng chất rắn không màu (64,6 g, hiệu suất 94%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,57-11,40 (m, 3H), 9,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

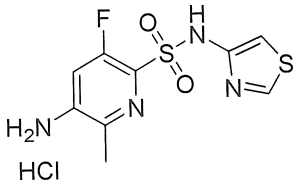
Bước 3. Điều chế *tert*-butyl (5-flo-2-metyl-6-(*N*-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-pyridin-3-yl)carbamat



Bổ sung từng phần muối thiazol-4-amin hydro clorua (15,3 g, 112,0 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (6-(closulfonyl)-5-flo-2-metylpyridin-3-yl)carbamat (28,0 g, 86,22 mmol) trong pyridin khan (180 mL) trong 30 phút tại nhiệt độ xung quanh. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 17 giờ tại nhiệt độ xung quanh. Sau khi cô trong chân không, phần cặn được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (100 mL) và được bổ sung từ từ vào dung dịch amoni clorua 10% (1000 mL) bằng cách khuấy. Phần rắn được lọc ra và được rửa bằng nước (3 × 200 mL). Sau đó, phần rắn được tán bột trong metanol (200 mL) để thu được *tert*-butyl (5-flo-2-metyl-6-(*N*-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)pyridin-3-yl)carbamat dưới dạng chất rắn màu nâu (21,1 g, hiệu suất

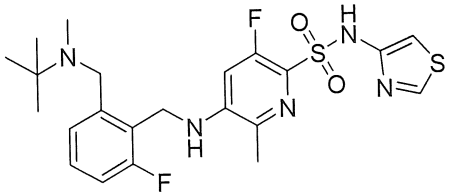
63%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H); NH không được quan sát.

Bước 4. Điều chế muối 5-amino-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit hydro clorua



Bổ sung hydro clorua 4,0 M trong dioxan (230 mL) vào *tert*-butyl (5-flo-2-metyl-6-(*N*-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)pyridin-3-yl)carbamat (35,6 g, 91,65 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 18 giờ. Sau khi cô trong chân không, phần cặn được tán bột trong toluen (200 mL) để thu được muối 5-amino-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit hydro clorua dưới dạng chất rắn màu nâu (29,2 g, hiệu suất 98%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s br, 1H), 8,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,94 (s br, 3H), 6,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H).

Bước 5. Điều chế 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit

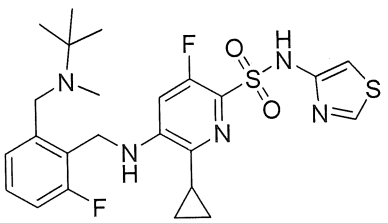


Bổ sung 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzaldehyt (31,9 g, 142,86 mmol) và titan(IV) isopropoxit (132 mL, 445,85 mmol) vào huyền phù chứa muối 5-amino-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit hydro clorua (29,0 g, 89,27 mmol) trong tetrahydrofuran khan (140 mL). Sau khi khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 18 giờ, natri xyanobohydrua (dung dịch trong tetrahydrofuran 1 M, 270 mL, 270 mmol,) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 5 giờ, và sau đó được dừng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp

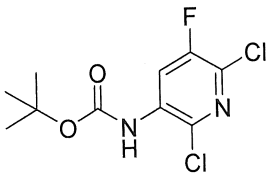
được lọc và phần rắn được rửa bằng etyl axetat (5 × 300 mL). Phần lọc được kết hợp được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (200 mL), nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong chân không và phần cặn được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (100 mL) và được bổ sung từ từ vào nước (2000 mL) bằng cách khuấy. Sau khi lọc, chất rắn và than thu được (~12g) được gia nhiệt trong etanol khan (2200 mL) tại nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần cặn được rửa bằng etanol nóng (200 mL). Phần lọc được kết hợp được giữ tại nhiệt độ xung quanh trong 20 giờ, và sau đó được lọc. Phần rắn thu được được gia nhiệt tại nhiệt độ hồi lưu trong etanol khan (450 mL) trong 16 giờ, sau khi hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ xung quanh và được lọc. Hợp chất nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn không màu (11,0 g, hiệu suất 25%): điiểm nóng chảy. 188-190 (etanol); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,32-7,11 (m, 4H), 6,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,07 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz {^{1}H, ^{19}F}, DMSO-d_6,) δ161,4, 157,4, 153,1, 148,6, 147,8, 142,6, 139,5, 129,4, 127,7, 127,1, 124,0, 114,7, 103,3, 102,1, 55,0, 53,1, 37,7, 34,8, 26,1, 20,7; MS (ES+) *m/z* 496,1 (M + 1); MS (ES-) *m/z* 494,2 (M - 1).

Ví dụ 49

Tổng hợp 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-xyclopropyl-3-flo-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit



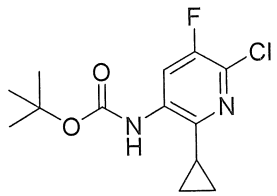
Bước 1. Điều chế *tert*-butyl (2,6-diclo-5-flopyridin-3-yl)carbamat



Bổ sung trietylamin (67,0 mL, 0,48 mol) và diphenylphosphoryl azit (88,0 mL, 0,40 mmol) vào dung dịch chứa axit 2,6-diclo-5-flonicotinic (78,0 g, 0,37 mol) trong

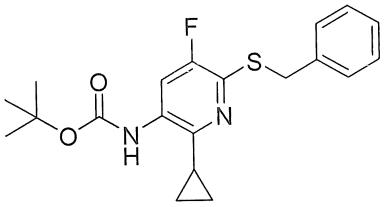
tert-butanol (300 mL) và toluen (200 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ xung quanh, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete (800 mL), được rửa bằng dung dịch natri cacbonat 10% chứa nước (3 × 100 mL), và nước muối (100 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Phần lọc được cô trong chân không và phần cặn được tái kết tinh từ metanol (200 mL) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (71,0 g, hiệu suất 68%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

Bước 2. Điều chế *tert*-butyl (6-clo-2-xyclopropyl-5-flopyridin-3-yl)carbamat



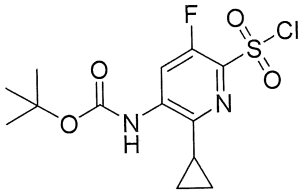
Hỗn hợp chứa axit *tert*-butyl (2,6-diclo-5-flopyridin-3-yl)carbamat (24,2 g, 0,086 mol), xyclopropylboronic (8,9 g, 0,104 mmol) và kali phosphat ba lần (58,4 g, 0,26 mol) trong toluen (400 mL) và nước (40 mL) được thổi bằng nitơ trong 10 phút, sau khi sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]paladi(II) diclometan (3,5 g, 4,2 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ xung quanh, nước (150 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 ×150 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Phần lọc được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, rửa giải bằng gradien etyl axetat 5 đến 10% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (15,7 g, hiệu suất 63%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,05-0,86 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 287,1 (M + 1), 289,1 (M + 1).

Bước 3. Điều chế *tert*-butyl (6-(benzylthio)-2-xyclopropyl-5-flopyridin-3-yl)carbamat



Bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (2,5 g, 2,73 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (3,16 g, 5,46 mmol) và benzyl mercaptan (6,2 mL, 0,052 mol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (6-clo-2-xyclopropyl-5-flopyridin-3-yl)carbamat (15,7 g, 0,0547 mol) trong dioxan khan (100 mL) và *N,N*-diisopropyletylamin (19,1 mL, 0,109 mol). Hỗn hợp phản ứng được phun nitơ trong 10 phút, và sau đó gia nhiệt đến 110°C trong 50 giờ trong ống bịt kín. Sau khi làm mát đến nhiệt độ xung quanh, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (400 mL), được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (3 × 100 mL), và được làm khô trên natri sulfat khan. Lọc và cô đặc phần lọc trong chân không thu được phần cặn, cặn này được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ etyl axetat và heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (14,6 g, hiệu suất 71%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01-7,86 (m, 1H), 7,41-7,21 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,08-0,95 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 375,1 (M + 1).

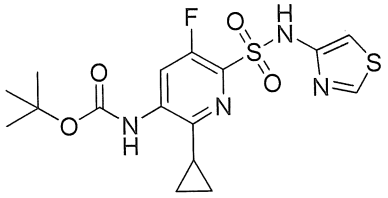
Bước 4. Điều chế *tert*-butyl (6-(closulfonyl)-2-xyclopropyl-5-flopyridin-3-yl)carbamat



Bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin (23,0 g, độ tinh khiết 67%, 78,2 mmol) theo phần nhỏ vào dung dịch đã làm lạnh chứa *tert*-butyl (6-(benzylthio)-2-xyclopropyl-5-flopyridin-3-yl)carbamat (14,6 g, 38,9 mmol) trong axetonitril (360 mL), axit axetic (100 mL), và nước (100 mL) tại nhiệt độ 0°C trong 20 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để loại bỏ axetonitril trong khi giữ nhiệt độ dưới 30°C. Phần rắn được lọc ra, được rửa bằng nước nước (3 × 100 mL), và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (11,7 g, hiệu suất 85%): ^{1}H NMR (300 MHz,

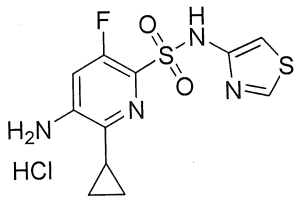
$CDCl_3$) δ 8,50 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,16-1,10 (m, 4H).

Bước 5. Điều chế *tert*-butyl (2-xyclopropyl-5-flo-6-(*N*-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-pyridin-3-yl)carbamat



Bổ sung từng phần muối thiazol-4-amin hydro clorua (6,0 g, 43,52 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (6-(closulfonyl)-2-xyclopropyl-5-flo-pyridin-3-yl)carbamat (11,7 g, 33,35 mmol) trong pyridin khan (100 mL) trong 30 phút tại nhiệt độ xung quanh. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ, và được cô trong chân không đến gần khô. Phần cặn được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (100 mL) và được bổ sung từ từ vào dung dịch amoni clorua 10% (800 mL) bằng cách khuấy. Phần rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (3 × 200 mL), và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu (11,6 g, hiệu suất 83%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,4 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,86-0,79 (m, 2H), 0,67-0,61 (m, 2H).

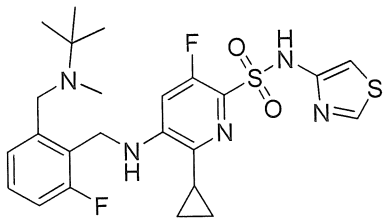
Bước 6. Điều chế muối 5-amino-6-xyclopropyl-3-flo-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit hydro clorua



Bổ sung hydro clorua 4,0 M trong dioxan (80 mL) vào *tert*-butyl (6-(closulfonyl)-2-xyclopropyl-5-flo-pyridin-3-yl)carbamat (11,6 g, 27,98 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 18 giờ. Cô trong chân không và tán bột phần cặn trong toluen (100 mL) hợp chất nêu ở đề mục đã thu được dưới dạng chất rắn màu nâu (9,8 g, hiệu suất 99%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,1

(s, 1H), 10,01-8,98 (m, 3H), 7,29-7,10 (m, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 3,55-1,94 (m, 1H), 0,96-55 (m, 4H).

Bước 7. Điều chế 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-xyclopropyl-3-flo-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit



Bổ sung 2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzaldehyt (1,87 g, 8,01 mmol) và titan(IV) isopropoxit (8,0 mL, 27,3 mmol) vào huyền phù chứa muối 5-amino-6-xyclopropyl-3-flo-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit hydro clorua (1,75 g, 4,98 mmol) trong tetrahydrofuran khan (20 mL). Sau khi khuấy tại nhiệt độ xung quanh trong 20 giờ, natri xyanobohydrua (dung dịch 1 M trong tetrahydrofuran, 16 mL, 16,0 mmol) được bổ sung trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ, và sau đó được dừng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp được lọc và phần rắn được rửa bằng etyl axetat (5 × 50 mL). Phần lọc được kết hợp được cô trong chân không. Sau đó, phần cặn được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (30 mL) và được bổ sung từ từ vào amoni clorua bão hòa (200 mL) trong khi khuấy. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc. Phần rắn được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong etanol khan (200 mL) với than (3,0 g) trong 3 giờ, sau đó được lọc. Phần cặn được rửa bằng etanol nóng (100 mL) và phần lọc được kết hợp được giữ tại nhiệt độ xung quanh trong 20 giờ. Sau khi lọc, hợp chất nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn không màu (0,86 g, hiệu suất 33%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s br, 1H), 8,87(d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36-7,08 (m, 4H), 6,81-6,72 (m, 2H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,01-1,88 (m, 4H), 1,05 (s, 9H), 0,77-0,70 (m, 2H), 0,66-0,61 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 522,2 (M + 1).

Thử nghiệm sinh học

Các kỹ thuật khác nhau là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để thử nghiệm hoạt tính của hợp chất theo sáng chế hoặc xác định độ hòa tan của chúng trong tá dược

được dụng đã biết. Để sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được hiểu đầy đủ hơn, thử nghiệm sinh học tiếp theo được nêu. Cần hiểu rằng các ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ sinh học 1

Thử nghiệm điện sinh lý (thử nghiệm *in vitro*)

Miếng kẹp điện thế cho phép đo trực tiếp và định lượng khối kênh natri có cổng điện áp (Na_V's), và cho phép xác định sự phụ thuộc vào thời gian và điện thế của khối được hiểu là liên kết khác với trạng thái nghỉ, mở, và trạng thái không hoạt động của kênh natri (Hille, B., *Journal of General Physiology* (1977), 69: 497-515).

Thử nghiệm điện sinh lý kẹp điện áp ráp nối được thực hiện trên hợp chất đại diện theo sáng chế sử dụng tế bào thận phôi thai ở người (HEK), được chuyển nhiễm vĩnh viễn bằng vectơ biểu hiện chứa cADN có chiều dài đầy đủ mã hóa cho tiểu đơn vị α kênh natri ở người mong muốn, được phát triển trong môi trường nuôi cấy chứa FBS 10%, PSG 1%, và 0,5 mg/mL G418 tại nhiệt độ 37°C với CO_2 5%. Các tế bào HEK được sử dụng để ghi điện sinh lý (EP) có số lượng lối vào ít hơn 40 đối với toàn bộ thử nghiệm và được sử dụng trong 3 ngày từ lúc phủ. cADN $Na_V1,1$, $Na_V1,5$ và $Na_V1,6$ (NM_001165964 (SCN1A), NM_000335 (SCN5A) và NM_014191 (SCN8A), tương ứng) được biểu hiện ổn định trong các tế bào HEK-293.

Dòng điện natri được đo bằng cách sử dụng kỹ thuật kẹp ráp nối trong toàn bộ cấu hình tế bào sử dụng kẹp điện áp được tự động hóa PatchXpress hoặc sử dụng thủ công máy khuếch đại Axopatch 200B (công cụ Axon) hoặc Model 2400 (hệ thống A-M). Quy trình kẹp điện áp thủ công như sau: micropipet bằng thủy tinh bosilicat được đánh bóng bằng lửa đến đường kính đầu nhọn thu được điện trở bằng 2-4 Mohm trong dung dịch làm việc. Pipet được lấp đầy bằng dung dịch bao gồm: NaCl 5 mM, CsCl 10 mM, CsF 120 mM, $CaCl_2$ 0,1 mM, $MgCl_2$ 2 mM, HEPES 10 mM, EGTA 10 mM; và được điều biến đến độ pH 7,2 bằng CsOH. Dung dịch bên ngoài có các thành phần sau: NaCl 140 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 10 mM; và được điều chỉnh đến độ pH 7,4 bằng NaOH. Trong một vài thử nghiệm, natri bên ngoài được làm giảm bằng cách thay thế đẳng mol bằng cholin. Nồng độ mol trong dung dịch trong CsF và ngoài NaCl được điều chỉnh đến 300 mOsm/kg và 310 mOsm/kg

bằng glucoza, tương ứng. Toàn bộ các bản ghi được thực hiện tại nhiệt độ xung quanh trong bể với thể tích là 150 µL. Dòng natri đối chứng được đo trong DMSO 0,5%. Các hợp chất đối chứng và hợp chất đại diện theo sáng chế được áp dụng vào hệ thống tắm truyền dịch van 4 pinch hoặc 8 pinch do ALA Scientific Instruments sản xuất.

Các dòng điện được ghi tại 40 kHz tần số lấy mẫu, được lọc tại 5 Hz, và lưu trữ bằng cách sử dụng Digidata-1322A giao diện tương tự/kỹ thuật số với phần mềm pClamp (Axon Instruments). Dòng điện trở bù được áp dụng (60-80%). Các tế bào bị từ chối nếu các dòng điện hiển thị đối chứng điện áp không đầy đủ (như được đánh giá bởi quan hệ IV trong quá trình hoạt hóa nhỏ giọt). Tất cả các số liệu thống kê trong thử nghiệm này được đưa ra dưới dạng giá trị trung bình ± SD.

Điện thế màng được duy trì ở điện áp mà tại đó sự bất hoạt của kênh được hoàn thành. Sau đó, điện áp được giảm trở lại điện áp rất âm (Vhold = -150mV) trong 20 ms và sau đó xung thử nghiệm được áp dụng để định lượng hợp chất phong bế. Thời gian tái cực ngắn 20 ms đủ dài để các kênh không có hợp chất phục hồi hoàn toàn sau quá trình bất hoạt nhanh chóng, nhưng các kênh liên kết hợp chất phục hồi chậm hơn để sự phục hồi không đáng kể có thể xảy ra trong khoảng thời gian này. Mức phần trăm giảm trong dòng điện natri rửa trôi của hợp chất được coi là phần trăm phong bế kênh natri.

Hợp chất đại diện theo sáng chế, khi được thử nghiệm trong thử nghiệm này, thể hiện IC_{50} như được trình bày bên dưới trong bảng 1 sau ví dụ sinh học 2.

Ví dụ sinh học 2

Thử nghiệm dòng natri (thử nghiệm *in vitro*)

Thử nghiệm dòng natri này sử dụng thuốc nhuộm ANG2 nhạy với natri, có thể thẩm thấu qua tế bào để định lượng dòng ion natri qua kênh natri được duy trì trong trạng thái mở bằng cách sử dụng bộ điều hòa kênh natri. Thử nghiệm dòng natri hiệu suất cao này cho phép định hình nhanh chóng và xác định đặc tính của chất phong bế kênh natri.

Nói chung, tế bào Trex HEK293 được truyền nhiễm một cách ổn định với vectơ biểu hiện cảm ứng chứa cADN có độ dài đầy đủ mã hóa cho tiểu đơn vị α kênh natri ở người mong muốn và với vectơ biểu hiện chứa cADN có độ dài đầy đủ mã hóa cho

tiểu đơn vị β1. Dòng tế bào biểu hiện kênh natri được gây cảm ứng bằng tetraxyclin (1μg/mL) và đặt trên đĩa 384 giếng phủ PDL với mật độ là 25K-30K tế bào/giếng trong môi trường nuôi cấy (DMEM, chứa FBS 10% và L-glutamin 1%). Sau khi ủ qua đêm (37°C, CO_2 5%), môi trường nuôi cấy được loại bỏ và tế bào được tải với thuốc nhuộm ANG2 5uM trong khoảng từ 1-1,5 giờ trong chất đệm 1 (NMDG 155 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 10 mM, glucoza 10 mM, được điều biến bằng Tris đến độ pH 7,4). Thuốc nhuộm tiếp cận được loại bỏ và tế bào được ủ với hợp chất thử nghiệm trong 1 giờ trong chất đệm 1 chứa (các) bộ điều hòa kênh natri ở nhiệt độ phòng. Hamamatsu FDSS μCell được sử dụng để thực hiện bổ sung chất đệm thử thách Na/K với tỷ lệ 1:1 (NaCl 140 mM, HEPES 20 mM, $CaCl_2$ 1 mM, KCl 15 mM, $MgCl_2$ 1 mM, glucoza 10 mM, được điều biến bằng Tris đến độ pH 7,4) và đồng thời đọc các tấm ở bước sóng kích thích 530 nm bước sóng phát xạ đặt ở 558 nm. Mức phần trăm ức chế dòng ion natri được tính toán cho mỗi hợp chất thử nghiệm ở mỗi nồng độ thử nghiệm để xác định giá trị IC_{50}.

Hợp chất đại diện theo sáng chế, khi được thử nghiệm trong thử nghiệm này, thể hiện ái lực đối với trạng thái bị bất hoạt của Na$_V$1,6, Na$_V$1,5 và Na$_V$1,1 như được nêu ra bên dưới trong bảng 1.

Các số ví dụ được đưa ra trong bảng 1 tương ứng với ví dụ trong bản mô tả này, "Flux" để chỉ thử nghiệm dòng vào natri và "EP" để chỉ thử nghiệm điện sinh lý.

Bảng 1: Ức chế Nav1,1, Nav1,5, và Na$_V$1,6

Ví dụ số	IC_{50} (μM) của dòng Na$_V$1,6	IC_{50} (μM) của dòng Na$_V$1,5	IC_{50} (μM) của dòng Na$_V$1,1	IC_{50} (μM) của EP Na$_V$1,6
1	2,820	5,573	5,003	
2	13,207	20,432	25,780	
3	4,743	30,000	30,000	
4	0,111	28,207	28,751	0,026
5	8,472	26,530	30,000	

6	0,398	30,000	30,000	0,069
7	5,821	30,000	30,000	
8	0,719	30,000	30,000	
9	0,917	21,134	30,000	
10	5,311	7,757	23,605	
11	8,367	8,865	11,742	
12	3,427	30,000	30,000	
13	11,325	6,019	14,879	
14	0,382	24,521	13,005	
15	0,286	21,605	30,000	
16	1,271	30,000	30,000	
17	1,460	30,000	30,000	
18	0,015	21,378	15,458	
19	0,221	30,000	30,000	0,038
20	0,067	25,020	30,000	0,023
21	0,102	30,000	30,000	0,043
22	0,221	30,000	30,000	
23	9,543	30,000	7,676	
24	0,074	30,000	30,000	
25	0,154	30,000	30,000	
26	0,242	30,000	30,000	

27	0,296	30,000	30,000	
28	0,782	30,000	30,000	
29	0,082	30,000	30,000	0,039
30	0,111	30,000	30,000	
31	1,499	30,000	30,000	
32	0,272	30,000	16,735	
33	0,037	30,000	11,803	
34	0,037	30,000	30,000	
35	0,024	30,000	10,486	
36	0,863	30,000	0,245	
37	5,922	30,000	8,696	
38	3,143	28,785	30,000	
39	2,683	6,176	8,162	
40	2,231	3,267	5,541	
41	0,056	30,000	11,085	
42	4,468	9,114	6,289	
43	2,108	10,292	8,205	
44	0,171	8,846	20,157	
45	1,925	30,000	30,000	
46	1,781	30,000	30,000	
47	0,021	30,000	13,566	

48	0,084	30,000	30,000	0,017
49	0,078	7,500	3,751	

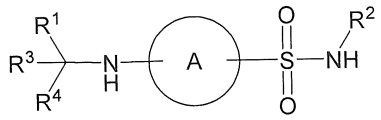
Toàn bộ các patent Mỹ, công bố đơn patent Mỹ, công bố patent Mỹ, patent nước ngoài, đơn patent nước ngoài và các ấn phẩm phi patent đề cập đến trong phần mô tả này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách tham chiếu đến toàn bộ nội dung của chúng.

Đơn này yêu cầu hưởng quyền lợi theo 35 U.S.C. § 119(e) của đơn patent Mỹ tạm thời số 62/725,956, nộp ngày 31 tháng 8, 2018, được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách tham chiếu đến toàn bộ nội dung của nó.

Mặc dù sáng chế trên đã được mô tả một số chi tiết để dễ hiểu nhưng rõ ràng là sẽ có những thay đổi và cải biến nhất định có thể được thực hành trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo. Do đó, các phương án được mô tả có thể được coi là minh họa và không mang tính hạn chế, và sáng chế không bị giới hạn ở các chi tiết nêu trong bản mô tả này, mà có thể được cải biến trong phạm vi và nội dung tương đương của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

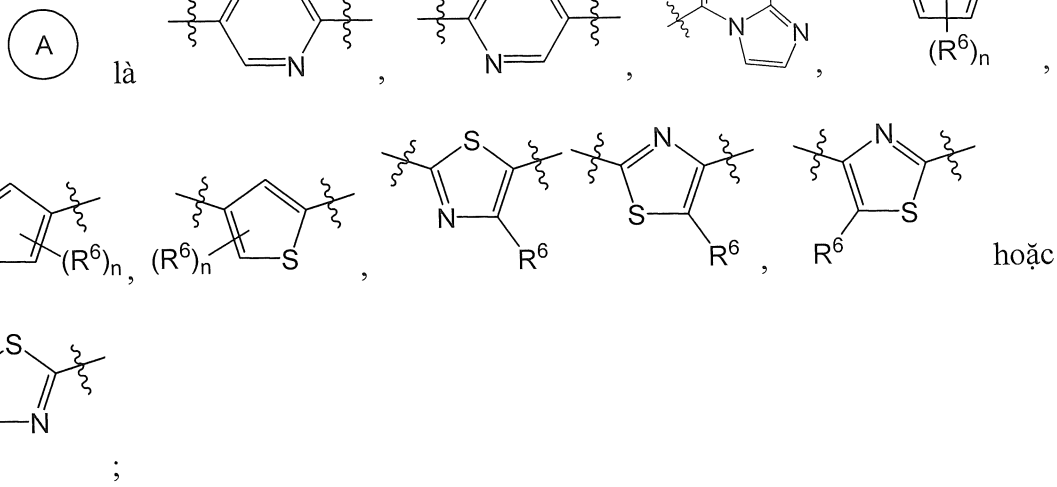
1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

;

dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó:



là , , , , , hoặc ;

mỗi n là 1 hoặc 2;

R^1 là aryl tùy ý được thế, heteroaryl một vòng tùy ý được thế hoặc heteroaryl hai vòng tùy ý được thế;

R^2 là *N*-heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế hoặc *N*-heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc alkyl;

mỗi R^5 độc lập là alkyl, halo, haloalkyl, xycloalkyl tùy ý được thế, xyano hoặc $-OR^7$;

mỗi R^6 độc lập là hydro, alkyl, halo, haloalkyl, xycloalkyl tùy ý được thế, xyano hoặc $–OR^7$; và

R^7 là hydro, alkyl hoặc haloalkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:

R^1 là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, halo, haloalkyl, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ và *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc alkyl

R^8 là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế; và

mỗi R^9 và R^{10} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl tùy ý được thế, xycloalkylalkyl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, heteroxyclylalkyl tùy ý được thế.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó:

R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

mỗi R^3 và R^4 là hydro hoặc alkyl;

R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó:

R^1 là isoquinolinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ hoặc *N*-heteroxyclylalkyl tùy ý được thế;

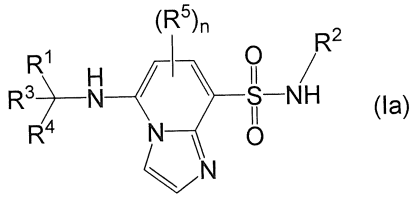
mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro hoặc alkyl;

R^8 là mạch alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý;

R^9 là hydro hoặc alkyl; và

R^{10} là hydro hoặc alkyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này có công thức (Ia) sau đây:

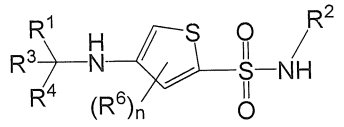


(Ia)

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó hợp chất này là 5-((3,6-diflo-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-sulfonamit, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

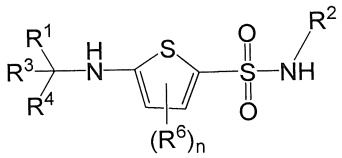
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, dưới dạng chất đồng

phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này có công thức (Ib) sau đây:


(Ib)

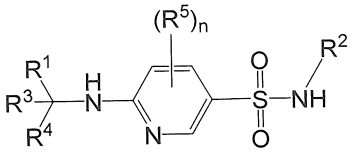
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là 4-((2-bromo-6-flobenzyl)-amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-5-metylthiophen-2-sulfonamit, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này có công thức (Ic) sau đây:


(Ic)

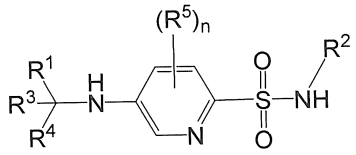
10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó hợp chất này là 5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylthiophen-2-sulfonamit, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất có công thức (Id) sau đây:



(Id)

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này có công thức (Ie) sau đây:

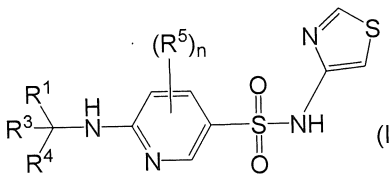


(Ie)

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó R^2 là *N*-heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó R^2 là *N*-heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, 11, và 13, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này có cấu trúc (Id1) sau đây:



(Id1)

16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(*S*)-5-clo-6-((1-(5-clo-2-flophenyl)etyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

(*S*)-5-clo-6-((1-(2-flophenyl)etyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-2-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

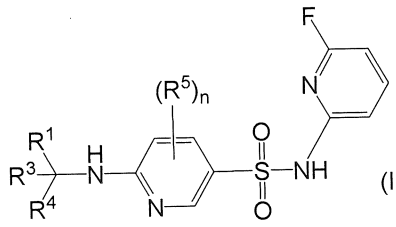
6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

6-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-5-clo-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit; và

6-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-2-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, 11, và 14, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này có cấu trúc (Id2) sau đây:



(Id2)

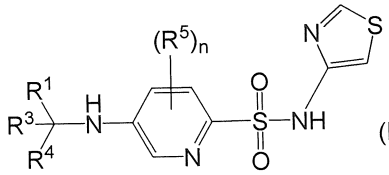
18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất này được chọn từ:

6-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-2-metylpyridin-3-sulfonamit; và

5-clo-6-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)pyridin-3-sulfonamit;

dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, 12, và 13, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này có cấu trúc (Ie1) sau đây:



(Ie1)

20. Hợp chất theo điểm 19, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(*S*)-5-((1-(2-flophenyl)etyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-4-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((2,2-dimetylazetidin-1-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-3-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

4-(diflometyl)-5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

6-(diflometyl)-5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-flo-6-((3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(((xyclopropylmetyl)(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-flo-6-((3-flo-3-metylazetidin-1-yl)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-3,6-diflobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)-4-(triflometyl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(((1s,4s)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(((1s,4s)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

3-flo-5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-bromo-3,6-diflobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-3-(triflometyl)benzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

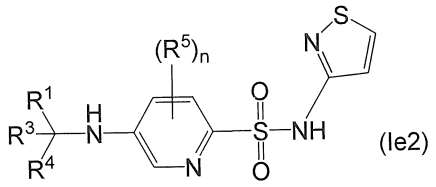
5-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(thiazol-4-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-3-flo-6-metyl-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit; và

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-6-xyclopropyl-3-flo-*N*-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit;

dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, 12, và 13, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất hỗ biến riêng của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này có cấu trúc (Ie2) sau đây:



(Ie2)

22. Hợp chất theo điểm 21, trong đó hợp chất này được chọn từ:

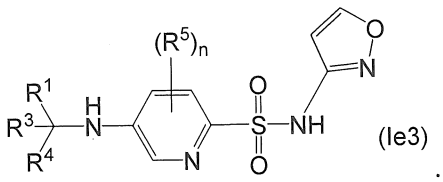
5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit;

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit; và

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(isothiazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit;

dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

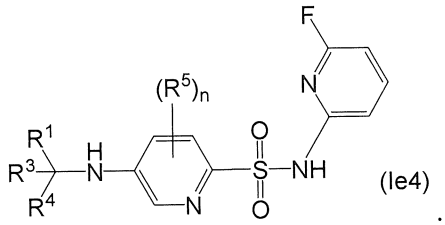
23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, 12, và 13, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó trong đó hợp chất này có cấu trúc (Ie3) sau đây:



(Ie3)

24. Hợp chất theo điểm 23, trong đó hợp chất này là 5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-3-flo-*N*-(isoxazol-3-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit; dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, 12, và 14, dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này có cấu trúc (Ie4) sau đây:



(Ie4)

26. Hợp chất theo điểm 25, trong đó hợp chất này được chọn từ:

5-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit;

5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit;

5-((2-flo-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-

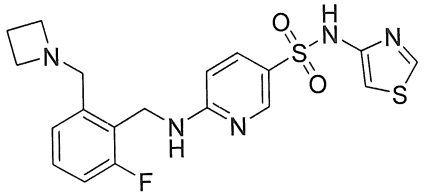
yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit ;

5-((2-((*tert*-butyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-3-flo-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit; và

3-flo-5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)amino)metyl)benzyl)amino)-*N*-(6-flopyridin-2-yl)-4-metylpyridin-2-sulfonamit;

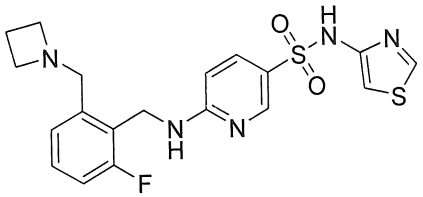
dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

27. Hợp chất là 6-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



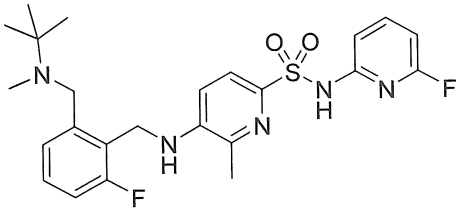
dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

28. Hợp chất là 6-((2-(azetidin-1-ylmetyl)-6-flobenzyl)amino-N-(thiazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



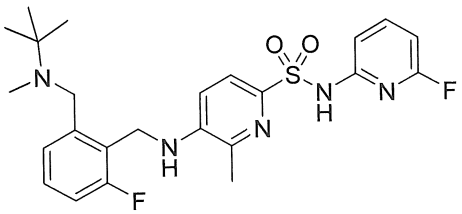
hoặc muối dược dụng của chúng.

29. Hợp chất là 5-((2-((tert-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-N-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



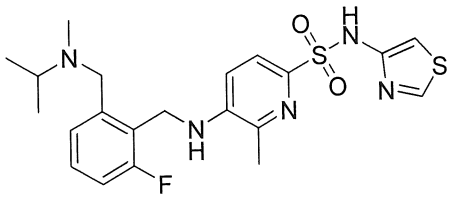
dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

30. Hợp chất là 5-((2-((tert-butyl(metyl)amino)metyl)-6-flobenzyl)amino)-N-(6-flopyridin-2-yl)-6-metylpyridin-2-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



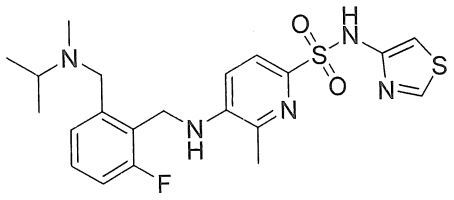
hoặc muối dược dụng của chúng.

31. Hợp chất là 5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)-amino)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-N-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



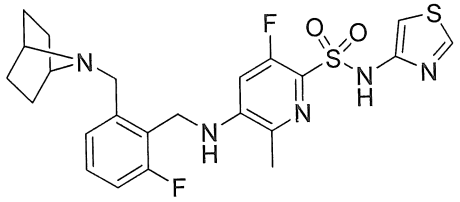
dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

32. Hợp chất là 5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)-amino)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-N-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



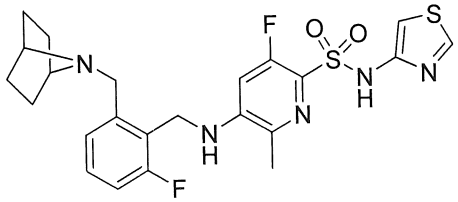
hoặc muối dược dụng của nó.

33. Hợp chất là 5-((2-((azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-N-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



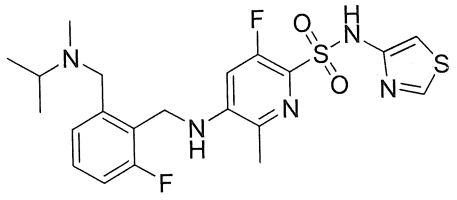
dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

34. Hợp chất là 5-((2-((azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-N-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



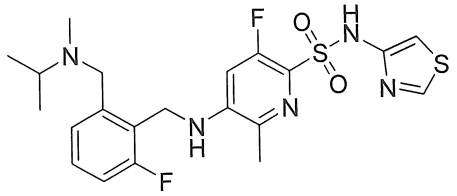
hoặc muối dược dụng của nó.

35. Hợp chất là 3-flo-5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)-amino)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-N-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



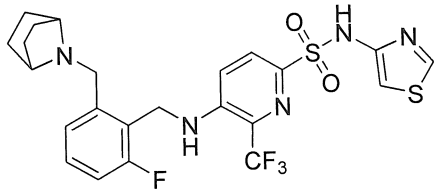
dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

36. Hợp chất là 3-flo-5-((2-flo-6-((isopropyl(metyl)-amino)metyl)benzyl)amino)-6-metyl-N-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



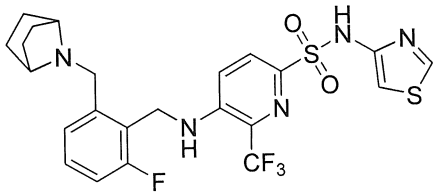
hoặc muối dược dụng của nó.

37. Hợp chất là 5-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

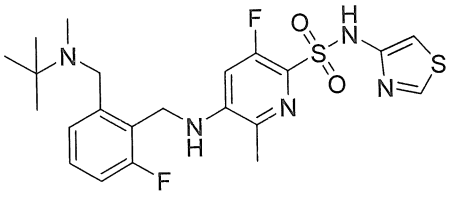
38. Hợp chất là 5-((2-((7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-yl)metyl)-6-flobenzyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)-6-(triflometyl)pyridin-2-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



hoặc muối dược dụng của nó.

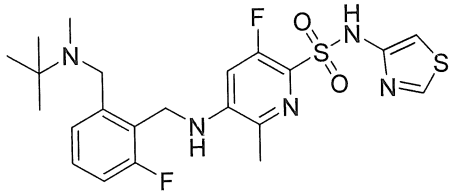
39. Hợp chất là 5-((2-((tert-butyl(metyl)amino)-metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-flo-6-

metyl-N-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



dưới dạng chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất hỗ biến riêng của nó hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó.

40. Hợp chất là 5-((2-((tert-butyl(metyl)amino)-metyl)-6-flobenzyl)amino)-3-flo-6-metyl-N-(thiazol-4-yl)pyridin-2-sulfonamit, được đại diện bởi công thức:



hoặc muối dược dụng của nó.

41. Dược phẩm chứa tá dược dược dụng và hợp chất, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 40.