



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 417/14; A61P 13/02; A61P 43/00; (13) B
A61K 31/497; A61P 13/10



1-0051221

-
- (21) 1-2016-04766 (22) 05/06/2015
(86) PCT/JP2015/066321 05/06/2015 (87) WO/2015/186821 A1 10/12/2015
(30) 2014-118046 06/06/2014 JP
(45) 25/09/2025 450 (43) 27/03/2017 348A
(73) ASAHI PHARMA CO., LTD. (JP)
5-1, Azuma 2-chome, Tsukuba City, Ibaraki 305-0031, Japan
(72) TAKAHASHI, Taisuke (JP); KOIKE, Takanori (JP); NEGORO, Kenji (JP);
TANAKA, Hiroaki (JP); MAEDA, Jun (JP); YOKOYAMA, Kazuhiro (JP);
TAKAMATSU, Hajime (JP).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

- (54) HỢP CHẤT 2-AXYLAMINOTHIAZOL HOẶC MUỐI CỦA CHÚNG VÀ DƯỢC
PHẨM BAO GỒM HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2016-04766

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mà hữu dụng làm thành phần hoạt tính dùng cho dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh rối loạn phân lưu trữ nước tiểu, rối loạn tiểu tiện, rối loạn đường tiểu dưới, và tương tự. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của chúng nêu trên. Dược phẩm bao gồm hợp chất đã nêu hoặc muối của chúng cũng được đề xuất. Các tác giả sáng chế đã thấy rằng dẫn xuất thiazol được thế bởi pyrazinylcarbonylamin ở vị trí 2 là chất điều biến dị thể thụ thể dương M3 muscarinic ưu việt và được kỳ vọng làm tác nhân để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về các bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M3 muscarinic, nhờ đó hoàn thành sáng chế. Dẫn xuất 2-axylaminthiazol hoặc muối của chúng theo sáng chế được kỳ vọng là chất để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M3 muscarinic, ví dụ rối loạn tiểu tiện như bàng quang kém hoạt động.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-axylaminothiazol hoặc muối của nó mà hữu dụng là thành phần hoạt tính dùng làm dược phẩm, cụ thể là, đề cập đến dược phẩm để điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu liên quan đến sự co thắt bàng quang qua thụ thể M_3 muscarinic.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vai trò quan trọng của đường tiểu dưới là lưu trữ nước tiểu và bài tiết, mà được điều tiết bởi sự hoạt động phối hợp của bàng quang và niệu đạo. Có nghĩa là, trong khi lưu trữ nước tiểu, cơ trơn của bàng quang được giãn ra và cơ vòng của niệu đạo được co lại, nhờ đó trạng thái mà trong đó duy trì sự kháng niệu đạo cao và sự đi tiểu có kiểm soát được duy trì. Mặt khác, trong khi bài tiết, cơ trơn của bàng quang được co lại, cơ trơn của niệu đạo được giãn ra, và sự co lại của cơ vòng của niệu đạo bên ngoài cũng được ngăn lại. Các ví dụ về chứng rối loạn đường tiểu dưới bao gồm bệnh rối loạn phần lưu trữ nước tiểu như bàng quang tăng hoạt, mà trong đó nước tiểu không thể được giữ trong khi lưu trữ nước tiểu, và bệnh rối loạn tiểu tiện, mà trong đó nước tiểu không thể được dẫn lưu đủ trong khi bài tiết do sự tăng lên về sự kháng niệu đạo hoặc sự giảm xuống về lực co lại của bàng quang. Hai chứng rối loạn này có thể phát triển đồng thời trong một số trường hợp.

Bệnh rối loạn tiểu tiện là do sự giảm lực co lại của bàng quang hoặc sự tăng lên về sự kháng niệu đạo trong khi bài tiết, và khó làm cho bài tiết, gắng sức trong khi bài tiết, làm yếu dòng nước tiểu, kéo dài thời gian bài tiết, sự tăng nước tiểu còn dư, sự giảm hiệu quả bài tiết, hoặc tương tự. Sự giảm về lực co lại của bàng quang trong khi bài tiết được gọi là bàng quang kém hoạt động, bàng quang co bóp, hoặc tương tự. Như yếu tố gây ra việc giảm sự co lại của bàng quang trong khi bài tiết, ví dụ, sự lão hóa, đái tháo đường, bệnh sung tiền liệt tuyến, bệnh hệ thần kinh như bệnh Parkinson và bệnh đa xơ cứng, tổn thương tủy sống, rối loạn thần kinh do phẫu thuật chậu hông và các bệnh đã được biết đến (Xem trong Urology, 15: pp. 11-22 (2013)).

Như cơ chế gây ra sự co thắt bàng quang trong khi bài tiết, bao gồm sự kích thích thụ thể muscarinic đã được biết đến. Có nghĩa là, trong khi bài niệu, thần kinh vùng chậu mà là thần kinh đối giao cảm chi phối bàng quang được kích thích để giải phóng axetylcolin từ các đầu cuối dây thần kinh. Các axetylcolin được giải phóng liên kết với thụ thể muscarinic có trong cơ trơn của bàng quang gây ra sự co lại của cơ trơn của bàng quang (Journal of Pharmacological Sciences, 112: pp. 121-127 (2010)). Các thụ thể muscarinic hiện nay được phân loại thành năm kiểu phụ, M₁, M₂, M₃, M₄, và M₅, và nó được biết là các kiểu phụ bao gồm sự co lại trong cơ trơn của bàng quang chủ yếu là M₃ (Pharmacological Reviews, 50: pp.279-290 (1998); The Journal of Neuroscience, 22: pp. 10627-10632 (2002)).

Thuốc điều trị dùng cho việc làm giảm lực co lại của bàng quang trong khi bài tiết, betancol clorua mà là chất chủ vận muscarinic không chọn lọc và distigmin bromua mà là chất ức chế colinesteraza đã được biết đến. Tuy nhiên, đã được biết đến rằng thuốc này có tác dụng phụ kiểu colin như tiêu chảy, đau bụng, và ra mồ hôi. Ngoài ra, có thể có các trường hợp mà cơn cường colin xảy ra là tác dụng phụ nghiêm trọng, mà đòi hỏi sự chú ý trong khi sử dụng (Ubretid (Nhãn hiệu đã được đăng ký), viên nén 5 mg, quảng cáo cài trong thùng hàng, Torii Pharmaceutical Co., Ltd., và Besacholine (nhãn hiệu đã được đăng ký) thuốc bột 5%, quảng cáo cài trong thùng hàng, Eisai Co., Ltd.).

Mặt khác, là nguyên nhân làm tăng sự kháng niệu đạo, bệnh rối loạn tiểu tiện kết hợp với bệnh sung tiền liệt tuyến đã được biết đến rộng rãi, mà khác biệt ở chỗ niệu đạo được bít một phần bằng sự phát triển của các hạch nhỏ của mô tuyến tiền liệt. Hiện nay, chất đối kháng thụ thể α_1 adrenergic được sử dụng làm thuốc điều trị cho bệnh rối loạn tiểu tiện kết hợp với bệnh sung tiền liệt tuyến (Pharmacology, 65: pp. 119-128 (2002)). Mặt khác, tác dụng của chất đối kháng thụ thể α_1 adrenergic đối với bệnh rối loạn tiểu tiện mà không được kết hợp với bệnh sung tiền liệt tuyến là không rõ, khi kết hợp với tác dụng chống lại bệnh rối loạn tiểu tiện mà được kết hợp với bệnh sung tiền liệt tuyến (Journal of Pharmacological Sciences, 112: pp. 121-127 (2010)).

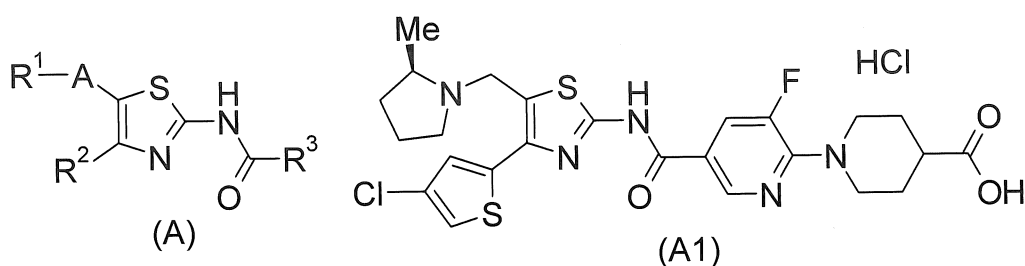
Hơn nữa, đối với bệnh rối loạn tiểu tiện do việc giảm lực co lại của bàng quang hoặc việc tăng sự kháng niệu đạo, nước tiểu còn dư sau khi bài tiết có thể

được quan sát trong một số trường hợp. Nước tiểu còn dư được tăng lên có thể làm giảm dung tích bàng quang hữu hiệu, và do đó làm cho các triệu chứng bàng quang tăng hoạt như tiểu nhiều lần hoặc các triệu chứng nặng như chứng thận ứ nước trong một số trường hợp.

Có nhu cầu về thuốc điều trị có hiệu quả hơn đối với các bệnh về bàng quang/niệu đạo do sự giảm lực co lại bàng quang hoặc việc tăng sự kháng niệu đạo trong khi bài tiết, hoặc các triệu chứng của nó (Reviews in Urology, 15: pp. 11-22 (2013)).

Tài liệu sáng chế 1 bộc lộ hợp chất được biểu diễn bởi công thức chung (A) sau đây bao gồm hợp chất có công thức (A1) dưới đây, mà được bộc lộ trong Ví dụ 315, có hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 thông qua virus bạch cầu tăng sinh tủy xương mã c kiểu P ở người (c-Mpl), và có hoạt tính tăng tiểu cầu.

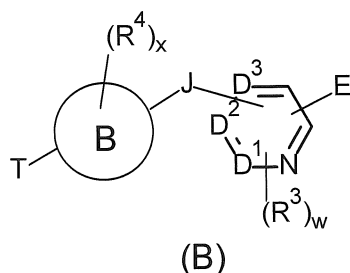
(Công thức 1)



(trong đó R^3 biểu diễn dị vòng thơm mà có thể được thế, hoặc tương tự. Đối với các ký tự khác, tham khảo đến công bố sáng chế).

Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ rằng hợp chất được biểu diễn bởi công thức chung (B) sau đây có hoạt tính hoạt hóa đường AMPK.

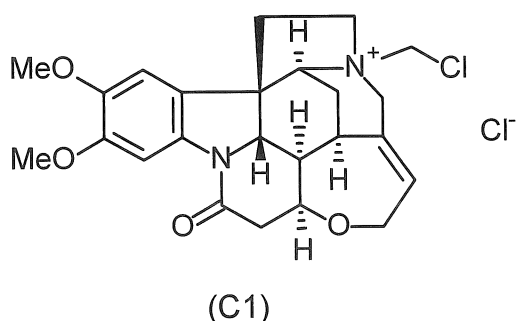
(Công thức 2)



(trong đó Vòng B là heteroarylen hoặc tương tự, J là $-NR^{13}C(O)-$ hoặc tương tự, mỗi D^1 , D^2 và D^3 là N, CH, hoặc tương tự, E là $-NR^1R^2$ hoặc tương tự, và R^1 và R^2 có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ gần kề để tạo ra heteroxycloalkyl mà có thể được thế. Đối với các ký hiệu khác, tham khảo đến công bố đơn này).

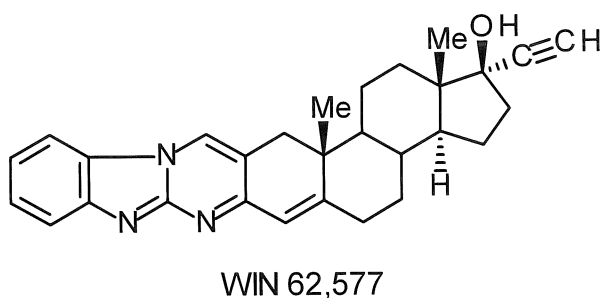
Tài liệu không phải sáng chế 1 bộc lộ là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (C1) sau đây là hợp chất tăng cường dị lập thể của thụ thể M3 muscarinic.

(Công thức 3)



Tài liệu không phải sáng chế 2 bộc lộ là WIN 62,577 được biểu diễn bởi công thức sau đây là chất đối kháng thụ thể NK1 ở chuột và, cũng là, chất tăng cường dị lập thể của thụ thể muscarinic.

(Công thức 4)



Tài liệu sáng chế

(Tài liệu sáng chế 1) WO 2005/007651

(Tài liệu sáng chế 2) WO 2012/016217

(Tài liệu không phải sáng chế 1) Molecular Pharmacology, 55: pp 778-786 (1999)

(Tài liệu không phải sáng chế 2) Molecular Pharmacology, 62: pp 1492-1505 (2002)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

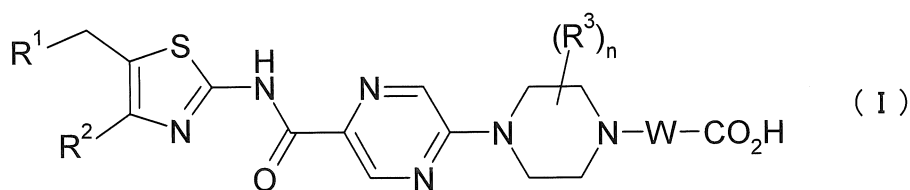
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới mà được kỳ vọng làm thành phần hoạt tính dùng làm dược phẩm, cụ thể là, dùng làm dược phẩm để ngăn ngừa và trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M₃ muscarinic, mà có hoạt động như là chất điều biến dị lập thể dương tính - thụ thể M₃ muscarinic.

Giải pháp cho vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tìm rằng dẫn xuất thiazol được thế bởi pyrazinylcarbonylamin ở vị trí 2 là chất điều biến dị thể thụ thể dương M₃ muscarinic ưu việt và được kỳ vọng làm tác nhân để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về các bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M₃ muscarinic, nhờ đó hoàn thành sáng chế.

Có nghĩa là, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, và dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng và tá dược.

(Công thức 5)



(trong đó

R¹ là -N(-R¹¹)(-R¹²), hoặc amin vòng mà có thể được thế,

R¹¹ là C₁₋₆ alkyl,

R¹² là C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế, hoặc C₃₋₈ xycloalkyl mà có thể được thế,

R² là aryl mà có thể được thế, dị vòng thơm đơn vòng mà có thể được thế, hoặc dị vòng thơm hai vòng mà có thể được thế,

các R³ là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi R³ là C₁₋₆ alkyl,

W là C₁₋₆ alkylen, và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4).

Hơn nữa, trừ khi được mô tả khác đi, khi các ký hiệu trong một công thức theo sáng chế cũng được sử dụng trong công thức khác, các ký hiệu giống nhau có ý nghĩa như nhau.

Hơn nữa, Tài liệu sáng chế 1 không bộc lộ hợp chất cụ thể mà là hợp chất có công thức (A) trong đó R³ là pyrazinyl, và hoặc là bộc lộ hoặc là đề xuất hoạt tính ở thụ thể muscatin hoặc hoạt tính ở các bệnh về bàng quang/niệu đạo.

Hơn nữa, Tài liệu sáng chế 2 không bộc lộ hợp chất cụ thể mà là hợp chất có công thức (B) trong đó vòng B là thiazol, và hoặc cũng không bộc lộ hay đề xuất hoạt tính ở thụ thể muscatin hoặc hoạt tính ở các bệnh về bàng quang/niệu đạo.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, và tá dược được dụng. Hơn nữa, sáng chế đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M₃ muscarinic, bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng. Hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M₃ muscarinic, bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng để sử dụng trong sản xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu liên quan đến sự co thắt bàng quang qua thụ thể M₃ muscarinic; hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu liên quan đến sự co thắt bàng quang qua thụ thể M₃ muscarinic; và hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng được đưa vào đối tượng với lượng có hiệu quả trong phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu liên quan đến sự co thắt bàng quang qua thụ thể M₃ muscarinic. Hơn nữa, “đối tượng” là người hoặc động vật không phải người cần ngăn ngừa hoặc điều trị, và theo một phương án, người cần ngăn ngừa hoặc điều trị.

Hiệu quả có lợi sáng chế

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng là chất điều biến dị thể dương tính-thụ thể M_3 muscarinic, và do đó có thể được sử dụng làm thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M_3 muscarinic.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Thông thường, chất điều biến dị thể dương tính là hợp chất mà liên kết với vị trí dị lập thể khác với vị trí gắn phối tử, và có tác dụng làm tăng ái lực của cơ chủ vận đối với thụ thể chủ yếu do nguyên nhân thay đổi cấu trúc trong thụ thể, và do đó thay đổi mức tín hiệu của hoạt tính chủ vận. Trong cơ thể sống, bản thân chất điều biến dị thể dương tính không bộc lộ hiệu quả cơ chủ vận, và làm tăng hiệu quả cơ chủ vận nội sinh. Các ví dụ về ưu điểm của chất điều biến dị thể dương tính đối với các cơ chủ vận bao gồm (1) tránh tác dụng phụ do chất điều biến dị thể dương tính thể hiện sự tăng trong việc kích thích chủ vận nội sinh một cách độc lập, (2) có khả năng thu được sự chọn lọc kiểu phụ cao do chất điều biến dị thể dương tính liên kết với vị trí mà khác với vị trí gắn phối tử, và (3) giảm khả năng gây ra sự khử nhạy, mà có thể thấy trong các cơ chủ vận (Pharmacological Reviews, 63: pp. 59-126 (2011)).

Theo sáng chế, chất điều biến dị thể dương tính- thụ thể M_3 muscarinic có nghĩa là hợp chất mà làm tăng hiệu quả qua thụ thể M_3 muscarinic bằng cách phụ thuộc - kích thích thụ thể hoặc phụ thuộc - kích thích dây thần kinh. Do đó, chỉ trong khi bài tiết, tác dụng về sự tăng sự co thắt bàng quang được kỳ vọng và chất điều biến dị thể dương tính - thụ thể M_3 muscarinic có thể hữu dụng làm thuốc để cải thiện các triệu chứng khác nhau kết hợp với bệnh rối loạn tiểu tiện. Hơn nữa, do hoạt tính cụ thể trong khi bài tiết, được kỳ vọng là có thể tránh tác dụng phụ kiểu colin, đã được biết đến gây ra với betancol clorua và distigmin bromua. Ngoài ra, do chất điều biến dị thể dương tính - thụ thể M_3 muscarinic làm tăng lực co lại của bàng quang trong khi bài tiết, tác dụng đối với bệnh rối loạn tiểu tiện mà gây ra do việc tăng kháng niệu đạo cũng có thể được kỳ vọng. Việc giảm nước tiểu còn dư do sự cải thiện này của bệnh rối loạn tiểu tiện dẫn đến làm tăng dung tích bàng quang hiệu quả, và do đó, có thể kỳ vọng cải thiện tác dụng lưu trữ nước tiểu cũng như tránh rối loạn thận. Do đó, chất điều biến dị thể dương tính-thụ thể M_3 muscarinic được kỳ

vọng là hữu dụng làm thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu liên quan đến sự co thắt bàng quang qua thụ thể M_3 muscarinic. Các tác giả sáng chế đã mới phát hiện ra hợp chất mà có tác dụng làm chất điều biến, nhờ đó hoàn thành sáng chế.

Theo sáng chế, các ví dụ về “các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M_3 muscarinic” bao gồm bệnh rối loạn tiểu tiện hoặc bệnh rối loạn phần lưu trữ nước tiểu trong bàng quang kém hoạt động, bàng quang nhược trương, bàng quang co bóp, cơ thành bàng quang kém hoạt động, bàng quang thần kinh, suy giãn niệu đạo, loạn đồng vận cơ thắt niệu đạo bên ngoài-bàng quang, bàng quang tăng hoạt, tiểu nhiều lần, chứng tiểu đêm, tiểu không tự chủ, bệnh sung tiền liệt tuyến, viêm bàng quang kẽ, viêm tuyến tiền liệt mạn, sỏi niệu đạo, hoặc tương tự, tốt hơn là, bệnh rối loạn tiểu tiện hoặc bệnh rối loạn phần lưu trữ nước tiểu trong bàng quang kém hoạt động, bàng quang nhược trương, bàng quang co bóp, cơ thành bàng quang kém hoạt động, và bàng quang thần kinh.

“Alkyl” là alkyl mạch thẳng và alkyl mạch nhánh. Do đó, “ C_{1-6} alkyl” là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, hoặc n-hexyl; theo một phương án, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl, mỗi nhóm mà là của C_{1-4} alkyl; theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, isopropyl, và isobutyl; và theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl.

“Alkylen” là alkylen mạch thẳng hoặc alkylen mạch nhánh. Do đó, “ C_{1-6} alkylen” là alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và các ví dụ của chúng bao gồm metylen, etylen, trimetylen, tetrametylen, pentametylen, hexametylen, propylene, metylmetylen, etyletylen, 1,2-dimetyletylen, hoặc 1,1,2,2-tetrametyletylen; theo một phương án, C_{1-3} alkylen; theo một phương án, metylen hoặc etylen; theo một phương án, metylen; và theo phương án khác, etylen.

“Halogeno- C_{1-6} alkyl” là C_{1-6} alkyl được thế ít nhất một nguyên tử halogen; theo một phương án, C_{1-6} alkyl được thế từ 1 đến 5 nguyên tử halogen; theo một phương án, diflometyl hoặc triflometyl; và theo một phương án, triflometyl.

“Xycloalkyl” là nhóm vòng hydrocacbon no. Do đó, “ C_{3-8} xycloalkyl” là nhóm vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 8 vòng, và các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, hoặc xyclooctyl; theo một phương án, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm mà là của C_{3-6} xycloalkyl; và theo một phương án, xyclopropyl.

“Aryl” là nhóm vòng hydrocarbon thơm từ đơn vòng đến ba vòng C_{6-14} và bao gồm nhóm vòng được hydro hóa một phần của chúng, và các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, indanyl, hoặc indenyl; và theo một phương án, phenyl.

“Vòng dị vòng thơm đơn vòng” là nhóm vòng dị vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 7 vòng, mà có từ 1 đến 4 nguyên tử dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh làm nguyên tử cấu tạo vòng, và các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc azepanyl; theo một phương án, thienyl hoặc pyridyl; và theo một phương án, thienyl.

“Vòng dị vòng thơm hai vòng” là nhóm vòng dị vòng thơm hai vòng mà trong đó vòng dị vòng thơm đơn vòng được nung chảy có vòng benzen hoặc vòng dị vòng thơm đơn vòng và bao gồm nhóm vòng được hydro hóa một phần của chúng, và các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzooxazolyl, benzothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, xinnolyl, quinazolyl, quinoxalyl, naphthyridyl, furopyridyl, thienopyridyl, indolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, dihydrofuropyridyl, hoặc dihydrothienopyridyl; và theo một phương án, benzothienyl.

“Vòng dị vòng no” là nhóm vòng no từ 3 đến 8 vòng, mà có từ 1 đến 4 nguyên tử dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và

nguyên tử lưu huỳnh làm nguyên tử cấu tạo vòng, và có thể được liên kết với C₁₋₆ alkylen, trong đó nguyên tử lưu huỳnh làm nguyên tử cấu tạo vòng có thể được oxy hóa. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm azepanyl, diazepanyl, oxazepanyl, thiazepanyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, pyrazolidinyl, piperazinyl, azocanyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, oxazolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrothiopyranyl, oxathioranyl, oxiranyl, oxetanyl, dioxiranyl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydropyranyl, và 1,4-dioxanyl.

“Amin vòng” là từ 4 đến 7 nhóm có liên kết nguyên tử nitơ cấu tạo vòng trong vòng dị vòng no. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azepan-1-yl, azocan-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,4-diazepan-1-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, hoặc 1,4-thiazepan-4-yl; theo một phương án, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, hoặc piperazin-1-yl; và theo một phương án, pyrrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl.

“Halogen” là flo, clo, brom, hoặc iot; theo một phương án, flo, clo, hoặc brom; theo một phương án, flo hoặc clo; theo một phương án, flo; và theo phương án khác, clo.

Theo sáng chế, cụm từ "mà có thể được thế" có nghĩa là “mà có thể không được thế” hoặc "mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế". Hơn nữa, nếu nó có nhiều nhóm thế, nhóm thế có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Các ví dụ về nhóm thế chấp nhận được trong “amin vòng mà có thể được thế”, “C₃₋₈ xycloalkyl mà có thể được thế”, “aryl mà có thể được thế”, “vòng dị vòng thơm đơn vòng mà có thể được thế”, và “vòng dị vòng thơm hai vòng mà có thể được thế” bao gồm nhóm thế trong nhóm G sau đây.

Nhóm G

(a) C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bởi ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -O-(C₁₋₆ alkyl), -CN, -SO₂-(C₁₋₆ alkyl), và halogen,

(b) -OH,

(c) -O-(C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bởi ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -O-(C₁₋₆ alkyl), -CN, -SO₂-(C₁₋₆ alkyl), và halogen),

(d) C₃₋₈ xycloalkyl,

(e) -O-(C₃₋₈ xycloalkyl),

(f) halogen,

(g) -CN,

(h) -SO₂-(C₁₋₆ alkyl),

(i) -CO₂-(C₁₋₆ alkyl) và -COOH,

(j) -CO-N(C₁₋₆ alkyl)₂, -CO-NH(C₁₋₆ alkyl), và -CONH₂,

(k) -CO-(C₁₋₆ alkyl),

(l) -SO₂-N(C₁₋₆ alkyl)₂, -SO₂-NH(C₁₋₆ alkyl), và -SO₂NH₂,

(m) -N(C₁₋₆ alkyl)₂, -NH(C₁₋₆ alkyl), và -NH₂,

(n) dị vòng no, và

(o) dị vòng no -O- .

Các ví dụ về nhóm thế trong “amin vòng mà có thể được thế” còn bao gồm oxo (=O).

Ngoài ra, nhóm thế tốt hơn là trong “C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế” là nhóm thế được nêu trong mục từ (b) đến (o) của Nhóm G trên.

Các ví dụ về nhóm thế tốt hơn là đối với “amin vòng mà có thể được thế” trong R¹ bao gồm, theo một phương án, nhóm thế được nêu trong các mục từ (a) đến (c), (f), và (g) của Nhóm G trên; theo một phương án, C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -O-(C₁₋₆ alkyl), -CN, -SO₂-(C₁₋₆ alkyl), và halogen; theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl và halogeno-C₁₋₆ alkyl; và theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm methyl và ethyl.

Các ví dụ về nhóm thế tốt hơn là đối với “alkyl C₁₋₆ mà có thể được thế” trong R¹² bao gồm, theo một phương án, nhóm thế được nêu trong các mục từ (b)

đến (g), và (n) của Nhóm G trên; theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₃₋₈ xycloalkyl, -O-(C₁₋₆ alkyl), -CN, -O-(C₃₋₈ xycloalkyl), halogen, -CN, và amin vòng; theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₃₋₈ xycloalkyl và -O-(C₁₋₆ alkyl); và theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm xyclopropyl và metoxy.

Các ví dụ về nhóm thế tốt hơn là đối với “C₃₋₈ xycloalkyl mà có thể được thế” trong R¹² bao gồm, theo một phương án, nhóm thế được nêu trong các mục từ (a) đến (c), (f), và (g) của nhóm G trên; và theo một phương án, C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bởi -O-(C₁₋₆ alkyl).

Các ví dụ về nhóm thế tốt hơn là đối với “aryl mà có thể được thế” trong R² bao gồm, theo một phương án, nhóm thế được nêu trong các mục từ (a) đến (d), (f), (g), và (n) của Nhóm G trên; theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, halogen-C₁₋₆ alkyl, -O-(C₁₋₆ alkyl), -O-(halogen-C₁₋₆ alkyl), halogen, C₃₋₈ cycloalkyl, và -CN; theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl và halogen; và theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl và flo.

Các ví dụ về nhóm thế tốt hơn là đối với “vòng dị vòng thơm đơn vòng mà có thể được thế” và “vòng dị vòng thơm hai vòng mà có thể được thế” trong R² bao gồm, theo một phương án, nhóm thế được nêu trong các mục từ (a) đến (d), (f), (g), và (n) của nhóm G trên; theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, halogen-C₁₋₆ alkyl, -O-(C₁₋₆ alkyl), -O-(halogen-C₁₋₆ alkyl), halogen, C₃₋₈ xycloalkyl, và -CN; theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, halogen-C₁₋₆ alkyl, -O-(C₁₋₆ alkyl), C₃₋₈ xycloalkyl, và halogen; theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen-C₁₋₆ alkyl, -O-(C₁₋₆ alkyl), và halogen; và theo một phương án, nhóm được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl, metoxy, và clo.

Một phương án của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng được thể hiện dưới đây.

(1-1)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R^1 là

i. amin vòng mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm Nhóm G và oxo, hoặc

ii. $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} là C_{1-6} alkyl, và

R^{12} là C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ các nhóm thế được nêu trong các mục từ (b) đến (o) của Group G, hoặc C_{3-8} xycloalkyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ Nhóm G.

(1-2)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R^1 là

i. amin vòng mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm Nhóm G và oxo, hoặc

ii. $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} là C_{1-6} alkyl, và

R^{12} là C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm thế được nêu trong mục từ (b) đến (g), và (n) của Nhóm G.

(1-3)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R^1 là

i. pyrrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, trong đó mỗi pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl được thế bởi từ 1 đến 2 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và halogeno- C_{1-6} alkyl, hoặc

ii. $-N(-R^{11})(-R^{12})$, trong đó

R^{11} là C_{1-6} alkyl, và

R^{12} là C_{1-6} alkyl mà có thể được thế một lần bởi được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl và $-O-(C_{1-6}$ alkyl).

(1-4)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng mà có thể được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và halogeno- C_{1-6} alkyl.

(1-5)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là pyrrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, trong đó pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhóm G.

(1-6)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là pyrrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, trong đó mỗi pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl được thế bởi từ 1 đến 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và halogeno- C_{1-6} alkyl.

(1-7)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là pyrrolidin-1-yl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm methyl và ethyl.

(1-8)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R^1 là $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} là C_{1-6} alkyl, và

R^{12} là C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bởi nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl và $-O-(C_{1-6}$ alkyl).

(1-9)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R^1 là $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} là methyl, ethyl, hoặc isopropyl, và

R^{12} là methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, xyclopropylmethyl, hoặc metoxyethyl.

(2-1)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R^2 là

- i. aryl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ Nhóm G,
- ii. dị vòng thơm đơn vòng mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ Nhóm G, hoặc
- iii. dị vòng thơm hai vòng mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ Nhóm G.

(2-2)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R^2 là

- i. phenyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ Nhóm G,
- ii. thienyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ Nhóm G.
- iii. pyridyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ Nhóm G, hoặc
- iv. benzothienyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ Nhóm G.

(2-3)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R^2 là

- i. phenyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, halogeno- C_{1-6} alkyl, -O-(C_{1-6} alkyl), -O-(halogeno- C_{1-6} alkyl), halogen, C_{3-8} xycloalkyl, và -CN,
- ii. mỗi thienyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, halogeno- C_{1-6} alkyl, -O-(C_{1-6} alkyl), C_{3-8} xycloalkyl, và halogen,
- iii. mỗi pyridyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, halogeno- C_{1-6} alkyl, -O-(C_{1-6} alkyl), C_{3-8} xycloalkyl, và halogen, hoặc

iv. benzothienyl.

(2-4)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R^2 là

- i. phenyl được thế hai lần bởi triflometyl và flo,
- ii. thienyl được thế một lần bởi triflometyl hoặc clo, hoặc
- iii. pyridyl được thế hai lần bởi triflometyl và metoxy.

(2-5)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là vòng dị vòng thơm đơn vòng mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, halogen- C_{1-6} alkyl, -O-(C_{1-6} alkyl), C_{3-8} xycloalkyl, và halogen.

(2-6)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R^2 là

- i. thienyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, halogeno- C_{1-6} alkyl, -O-(C_{1-6} alkyl), C_{3-8} xycloalkyl, và halogen, hoặc
- ii. pyridyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, halogeno- C_{1-6} alkyl, -O-(C_{1-6} alkyl), C_{3-8} xycloalkyl, và halogen.

(2-7)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là thienyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, halogeno- C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, và halogen.

(2-8)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là thienyl mà có thể được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogeno- C_{1-6} alkyl, và halogen.

(2-9)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R² là thienyl mà có thể được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl và clo.

(2-10)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R² được thế một thienyl bởi triflometyl và clo.

(2-11)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R² là pyridyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen-C₁₋₆ alkyl và -O-(C₁₋₆ alkyl).

(2-12)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R² là phenyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, halogeno-C₁₋₆ alkyl, -O-(C₁₋₆ alkyl), -O-(halogeno-C₁₋₆ alkyl), halogen, C₃₋₈ xycloalkyl, và -CN.

(2-13)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R² là phenyl mà có thể được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogeno-C₁₋₆ alkyl, và halogen.

(2-14)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R² là

i. thienyl mà có thể được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogeno-C₁₋₆ alkyl và halogen, hoặc

ii. phenyl mà có thể được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogeno-C₁₋₆ alkyl và halogen.

(3-1)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó các $R^{3'}$ là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm là C_{1-6} alkyl.

(3-2)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó R^3 là methyl.

(4-1)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó W là C_{1-6} alkylen.

(4-2)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó W là C_{1-3} alkylen.

(4-3)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó W là metylen hoặc etylen.

(4-4)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó W là metylen.

(4-5)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó W là etylen.

(5-1)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4.

(5-2)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2.

(5-3)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó n là 0 hoặc 1.

(6) Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, mà là tổ hợp của hai hoặc nhiều nhóm bất kỳ, mà thích hợp với nhau, trong số mỗi phương án của nhóm được nêu trong các mục từ (1-1) đến (5-3) trên. Các ví dụ của chúng bao gồm các hợp chất hoặc muối của chúng được thể hiện dưới đây.

(6-1)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, trong đó

R^1 như được nêu trong mục (1-2) trên,

R^2 như được nêu trong mục (2-2) trên,

R^3 như được nêu trong mục (3-1) trên,

W như được nêu trong mục (4-1) trên, và

n như được nêu trong mục (5-1) trên.

(6-2)

Hợp chất hoặc muối của chúng như được nêu trong mục (6-1) trên, trong đó

R^1 như được nêu trong mục (1-3) trên,

R^2 như được nêu trong mục (2-3) trên,

W như được nêu trong mục (4-2) trên, và

n như được nêu trong mục (5-3) trên.

(6-3)

Hợp chất hoặc muối của chúng như được nêu trong mục (6-2) trên, trong đó

R^2 như được nêu trong mục (2-4) trên, và

W như được nêu trong mục (4-3) trên.

(6-4)

Hợp chất hoặc muối của chúng như được nêu trong mục (6-2) trên, trong đó

R^1 như được nêu trong mục (1-6) trên,

R^2 như được nêu trong mục (2-14) trên, và

W như được nêu trong mục (4-3) trên.

Các ví dụ về hợp chất cụ thể bao gồm theo sáng chế bao gồm các hợp chất hoặc muối của chúng sau đây:

axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoic,

axit 3-[(3R)-4-{5-[(4-[3-flu-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-methylpiperazin-1-yl]propanoic,

axit [(3R)-4-{5-[(4-[3-flu-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-methylpiperazin-1-yl]axetic,

axit 3-(4-{5-[(4-[3-flu-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl)propanoic,

axit 3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-etylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoic,

axit 3-[(3R)-3-methyl-4-{5-[(5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-4-[4-(triflometyl)thiophen-2-yl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl]propanoic,

axit 3-(4-{5-[(5-{[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]methyl}-4-[3-flu-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl)propanoic, và

axit 3-{(2R)-4-[5-[(5-{[(diethylamino)methyl]-4-[3-flu-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyl]pyrazin-2-yl]-2-methylpiperazin-1-yl}propanoic.

Theo phương án khác, các ví dụ về hợp chất cụ thể bao gồm theo sáng chế bao gồm các hợp chất hoặc muối của chúng sau đây:

axit 3-[(3S)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-etylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoic,

axit 3-(4-{5-[(4-[6-metoxi-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl)propanoic,

axit 3-[(4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyle}pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]propanoic,

axit [(3R)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyle}pyrazin-2-yl)-3-methylpiperazin-1-yl]axetic,

axit 3-[(4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-etylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyle}pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]propanoic,

axit 3-(4-{5-[(4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[isobutyl(metyl)amino]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyle}pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]propanoic,

axit 3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyle}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoic,

axit 3-(4-{5-[(5-{[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-(triflometyl)-thiophen-2-yl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyle}pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]propanoic,

axit {(3R)-4-[5-({5-[(dietyl(amino)metyl]-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyle}pyrazin-2-yl)-3-methylpiperazin-1-yl]axetic, và

axit (4-{5-[(5-{[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyle}pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)axetic.

Về hợp chất có công thức (I), chất hỗn biến hoặc các đồng phân hình học của chúng có thể có sẵn, phụ thuộc vào kiểu nhóm thế. Theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) có thể được nêu trong chỉ một dạng của các đồng phân trong một số trường hợp, nhưng sáng chế bao gồm các đồng phân khác, các dạng đồng phân của đồng phân, hoặc hỗn hợp của chúng.

Hơn nữa, một số hợp chất có công thức (I) có thể có nguyên tử bất đối xứng hoặc bất đối xứng trong một số trường hợp, và tương ứng, các đồng phân quang học của chúng có thể có sẵn. Sáng chế bao gồm dạng đồng phân của đồng phân quang học của hợp chất có công thức (I) hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, tiền dược chất được dụng có hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) cũng bao gồm trong sáng chế. Tiền dược chất được dụng đề xuất hợp chất có nhóm mà có thể được chuyển thành nhóm amino, nhóm hydroxyl, nhóm carboxyl, hoặc tương tự, bằng sự phân ly trong dung môi hoặc dưới điều kiện sinh lý. Các ví dụ về các nhóm tạo ra tiền dược chất bao gồm các nhóm này như được nêu trong Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) hoặc "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, Drug Design, 163-198.

Hơn nữa, muối của hợp chất có công thức (I) là muối được dụng của hợp chất có công thức (I), và các hợp chất có công thức (I) có thể tạo ra muối cộng axit hoặc muối có bazơ, phụ thuộc vào loại nhóm thế trong một số trường hợp. Cụ thể, các ví dụ của chúng bao gồm muối cộng axit với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit iohydric, axit sulfuric, axit nitric, và axit phosphoric, và bằng các axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propanoic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit ditolyl tartaric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic, và axit glutamic, và muối có các anion kim loại như natri, kali, magie, canxi, và nhôm, và bằng các gốc hữu cơ như metylamin, etylamin, và etanolamin, các muối có axit amin khác nhau như axetyl leuxin, lyzin, và ornithin, hoặc các dẫn xuất của axit amin, muối amoni, và các hợp chất khác.

Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm các hydrat hoặc solvat khác nhau, và chất đa tinh thể của hợp chất có công thức (I) và muối của chúng. Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị phóng xạ hoặc chất đồng vị không phóng xạ khác nhau.

(Quy trình sản xuất)

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng có thể được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tổng hợp đã được biết đến khác nhau, sử dụng các đặc điểm dựa trên cấu trúc cơ bản của chúng hoặc các loại nhóm thế. Ở thời gian này, phụ thuộc vào các kiểu nhóm chức, trong một số trường hợp hữu hiệu từ quan điểm về kỹ thuật điều chế để bảo vệ nhóm chức có nhóm bảo vệ thích hợp (nhóm mà có khả năng chuyển dễ dàng thành nhóm chức), trong các bước từ vật liệu đầu đến

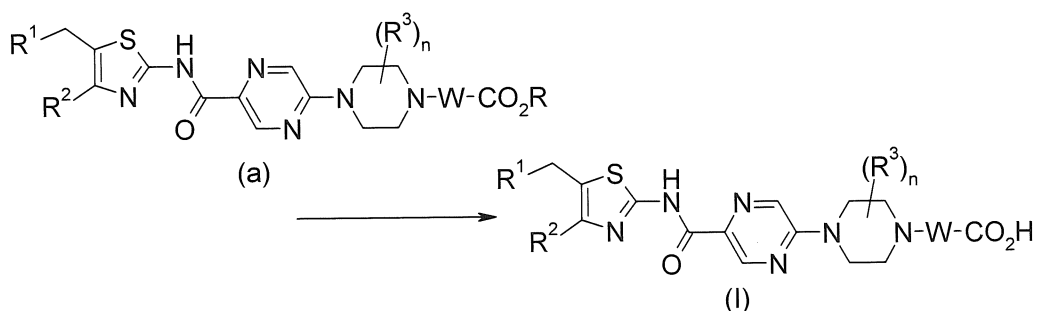
bán thành phẩm. Các ví dụ về nhóm bảo vệ bao gồm nhóm bảo vệ như được nêu trong “Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (xuất bản lần thứ 4, 2006)”, được viết bởi P. G. M. Wuts và T. W. Greene, và tương tự, mà có thể được chọn thích hợp và được sử dụng phụ thuộc vào phản ứng. Theo các phương pháp này, hợp chất mong muốn có thể thu được bằng cách đưa nhóm bảo vệ vào phản ứng, và sau đó, nếu muốn, loại bỏ nhóm bảo vệ.

Ngoài ra, tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách đưa nhóm cụ thể trong các bước từ vật liệu đầu đến bán thành phẩm, theo cùng cách như đối với các nhóm bảo vệ nêu trên, hoặc còn bằng cách thực hiện phản ứng sử dụng hợp chất thu được có công thức (I). Phản ứng có thể được thực hiện bằng cách áp dụng phương pháp đã được biết đến đối với những người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật, như este hóa, amit hóa, và khử nước thông thường.

Dưới đây, các phương pháp điều chế điển hình có hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức (a) mà là hợp chất đầu sẽ được nêu. Mỗi quy trình sản xuất cũng có thể được thực hiện có viện dẫn đến các tài liệu được gắn vào bản mô tả ở đây. Hơn nữa, các phương pháp điều chế theo sáng chế không được giới hạn đối với các ví dụ được thể hiện dưới đây.

(Quy trình sản xuất 1)

(Công thức 6)



(trong đó, R là C₁₋₆ alkyl, mà sẽ được áp dụng ở đây).

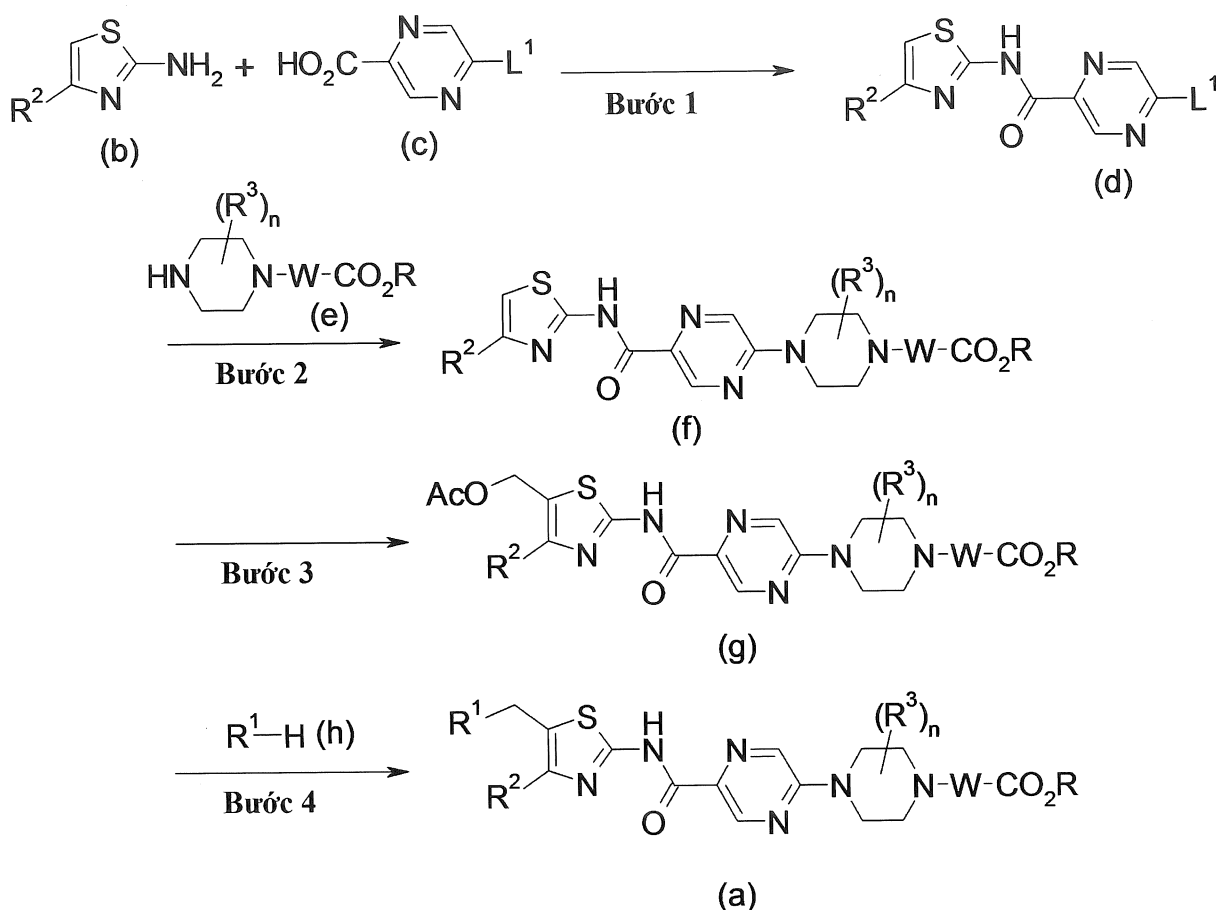
Phản ứng này là phương pháp để sản xuất hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất theo sáng chế, bằng cách khử bảo vệ hợp chất có công thức (a).

Phản ứng được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (a) và thuốc thử khử bảo vệ với lượng tương đương, hoặc một trong hai với lượng dư, bằng cách khuấy

hỗn hợp dưới điều kiện nhiệt độ trong khoảng từ làm mát đến làm nóng đến hồi lưu, thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, với dung môi mà trợ đối với phản ứng hoặc không có dung môi. Các ví dụ về dung môi được sử dụng ở đây không được giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm rượu như metanol, etanol, n-propanol và tương tự, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, và tương tự. Hơn nữa, có một số trường hợp mà dung môi hỗn hợp của dung môi và nước rất thích hợp đối với phản ứng. Các ví dụ về thuốc thử khử bảo vệ không được giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm các bazơ như dung dịch hydroxit natri chứa nước, dung dịch hydroxit kali chứa nước và tương tự, và các axit như axit clohydric, axit trifloaxetic và tương tự.

(Quy trình sản xuất 2)

(Công thức 7)



(trong đó, L^1 là nhóm rời chuyển, mà sẽ được áp dụng sau đây).

Quy trình sản xuất là phương pháp để sản xuất hợp chất có công thức (a) mà là vật liệu đầu của hợp chất có công thức (I). Ở đây, các ví dụ về L^1 bao gồm clo và tương tự.

(Bước 1)

Bước này là bước điều chế hợp chất có công thức (d) bằng cách đưa hợp chất có công thức (b) và hợp chất có công thức (c) vào phản ứng amit hóa.

Phản ứng được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (a) và thuốc thử khử bảo vệ với lượng tương đương, hoặc một trong hai với lượng dư, bằng cách khuấy hỗn hợp dưới điều kiện nhiệt độ trong khoảng từ dưới sự làm mát đến làm nóng, tốt hơn là ở nhiệt độ từ -20°C đến 60°C , thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, với dung môi mà trở đối với phản ứng, có mặt chất làm ngưng tụ. Các ví dụ về dung môi được sử dụng ở đây không được giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen và tương tự, hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, cloform và tương tự, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentylmetyl ete và tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, etyl axetat, axetonitril, nước, và hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về thuốc thử làm ngưng tụ bao gồm 1-(3-dimetylamin propyl)-3-ethylcarbodiimit hoặc hydrochlorua của chúng, dixyclohexylcarbodiimit, 1,1'-carbonyldiimidazol, diphenylphosphoric azit, phosphoric oxyclorea, N-[(1Z)-1-xyan-2-etoxy-2-oxoethylidene]amin}oxy)(morpholin-4-yl)metylen]-N-metylmethanaminium hexaflophosphat (COMU), và tương tự, nhưng không được giới hạn bởi chúng. Có thể tốt hơn là trong một số trường hợp đối với phản ứng sử dụng chất phụ gia (ví dụ, 1-hydroxybenzotriazol), và có thể thuận lợi trong một số trường hợp đối với tiến độ trộn mượt của phản ứng để thực hiện phản ứng trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorpholin và tương tự, hoặc bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit và tương tự.

Hơn nữa, phương pháp mà trong đó axit carboxylic (c) được chuyển thành dẫn xuất phản ứng của chúng, và sau đó dẫn xuất phản ứng được phản ứng với amin (b) cũng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dẫn xuất phản ứng của axit carboxylic bao gồm axit halogenua thu được bằng cách phản ứng với chất halogen hóa như phosphorus oxyclorea, thionyl chlorua hoặc tương tự, hỗn hợp axit anhydrit thu được bằng cách phản ứng với isobutyl cloformat hoặc tương tự, và este hoạt tính thu được bằng sự ngưng tụ bằng 1-hydroxybenzotriazol hoặc tương tự. Phản ứng these dẫn

xuất phản ứng và hợp chất (b) có thể được thực hiện dưới điều kiện nhiệt độ từ dưới sự làm mát đến làm nóng, tốt hơn là từ -20°C đến 60°C , trong dung môi mà trơ đối với phản ứng, như các hydrocarbon được halogen hóa, hydrocacbon thơm, ete và tương tự.

(Tài liệu viện dẫn)

“Organic Functional Group Preparations” được viết bởi S. R. Sandler và W. Karo, xuất bản lần thứ 2, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

“Courses in Experimental Chemistry (xuất bản lần thứ 5)” biên tập bởi The Chemical Society of Japan, Vol. 16 (2005) (Maruzen).

(Bước 2)

Bước này là bước điều chế hợp chất có công thức (f) bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (d) và hợp chất có công thức (e).

Phản ứng được thực hiện sử dụng công thức (d) và hợp chất có công thức (e) với lượng tương đương, hoặc một trong hai với lượng dư, bằng cách khuấy hỗn hợp dưới điều kiện nhiệt độ trong khoảng từ làm mát đến làm nóng đến hồi lưu, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C , thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, với dung môi mà trơ đối với phản ứng hoặc không có dung môi. Các ví dụ về dung môi được sử dụng ở đây không được giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen và tương tự, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetan và tương tự, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, cloform và tương tự, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, dimetylsulfoxit, etyl axetat, axetonitril, và hỗn hợp của chúng. Có thể thuận lợi trong một số trường hợp đối với tiến độ trộn mượt của phản ứng để thực hiện phản ứng trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorpholin và tương tự, hoặc bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit và tương tự.

(Tài liệu viện dẫn)

“Organic Functional Group Preparations” được viết bởi S. R. Sandler và W. Karo, xuất bản lần thứ 2, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

"Courses in Experimental Chemistry (xuất bản lần thứ 5)" biên tập bởi The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen).

(Bước 3)

Bước này là bước điều chế hợp chất có công thức (g) bằng cách đưa nhóm axetoxymetyl vào vị trí 5 của thiazol trong hợp chất có công thức (f). Hợp chất có công thức (f) được phản ứng với dung dịch formaldehyt chứa nước hoặc paraformaldehyt có mặt dung môi axit axetic, mà có thể được thực hiện dưới điều kiện nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến việc làm mát đến hồi lưu. Hơn nữa, phản ứng cũng có thể được thực hiện bằng cách bổ sung axit axetic vào dung môi mà trợ cho phản ứng, như hydrocacbon được halogen hóa, hydrocacbon thơm, các ete và tương tự, thay vì dung môi axit axetic. Ngoài ra, phản ứng cũng có thể được thực hiện bằng cách bổ sung axetic anhydrit.

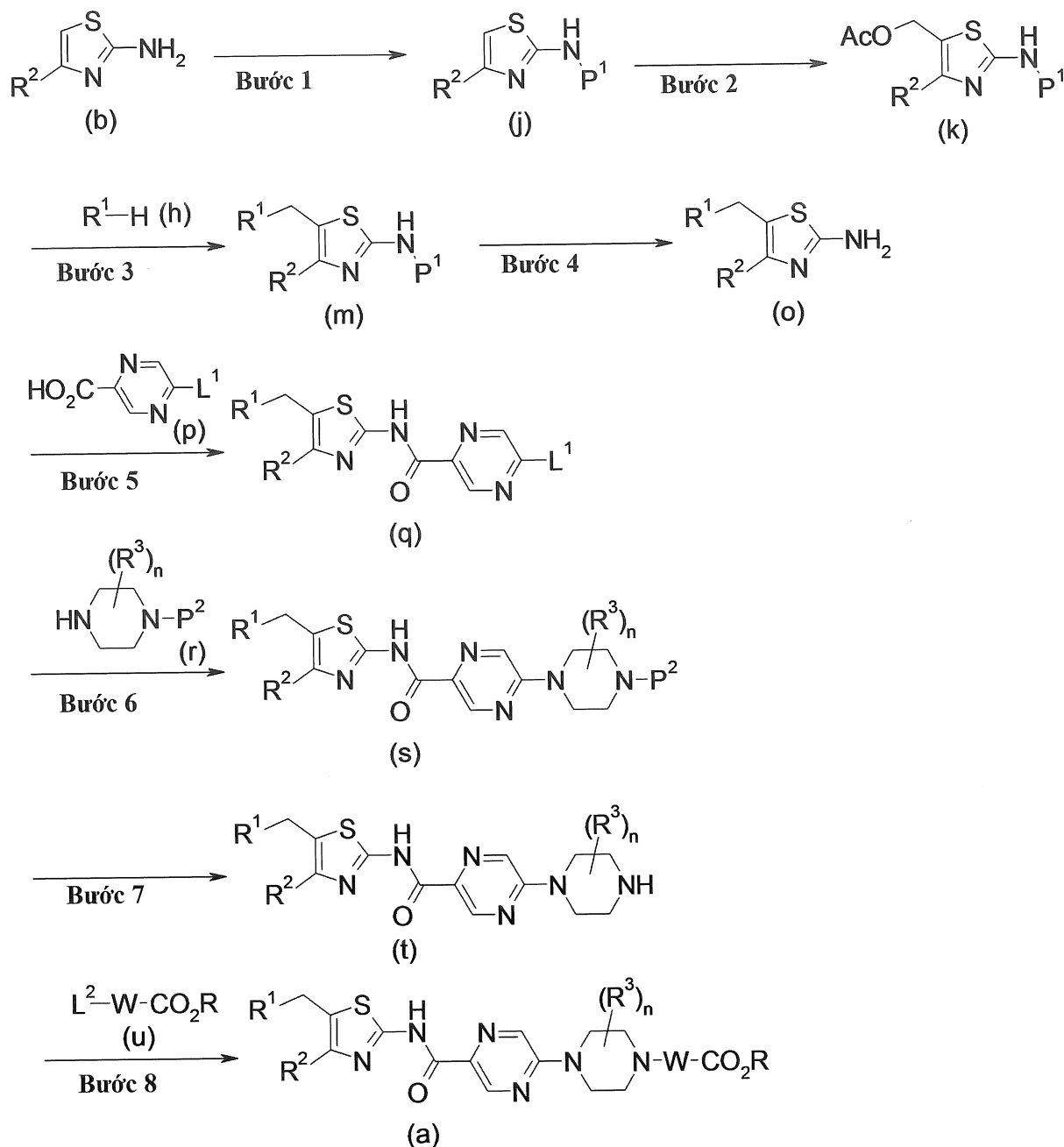
(Bước 4)

Bước này là bước điều chế hợp chất có công thức (a) bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (g) và hợp chất có công thức (h) dưới điều kiện cơ bản. Phản ứng sáng chế có thể được thực hiện bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (g) với hợp chất có công thức (h) trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như triethylamin và N,N-diisopropyletylamin, trong dung môi hữu cơ mà trợ cho phản ứng, như hydrocacbon được halogen hóa, hydrocacbon thơm, ete, este, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, N-metylpyrrolidon và tương tự. Hơn nữa, hợp chất có công thức (h) cũng có thể được sử dụng với lượng lớn thay vì bazơ hữu cơ. Phản ứng có thể được thực hiện dưới điều kiện nhiệt độ từ nhiệt độ làm mát đến nhiệt độ phòng; từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ làm nóng; hoặc từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (a) có thể thu được trực tiếp trong khi không tách hợp chất có công thức (g) bằng cách bổ sung hợp chất có công thức (h) vào hỗn hợp phản ứng của Bước 3.

(Quy trình sản xuất 3)

(Công thức 8)



(trong đó, mỗi P^1 và P^2 là nhóm bảo vệ, và L^2 là nhóm rời chuyển).

Quy trình sản xuất là phương pháp điều chế khác đối với hợp chất có công thức (a), mà là vật liệu đầu của hợp chất có công thức (I). Ở đây, như các nhóm bảo vệ được biểu diễn bởi P^1 và P^2 , các nhóm có nhóm amino được nêu trong “Protective Groups in Organic Synthesis” được viết bởi Wuts and Greene, xuất bản lần thứ 4, John Wiley & Sons Inc., 2006, và tương tự có thể được sử dụng. Các ví dụ về P^1 bao gồm axetyl, trifloaxetyl và tương tự, các ví dụ về P^2 bao gồm t-butoxycarbonyl và tương tự, và các ví dụ L^2 bao gồm brom và tương tự.

(Bước 1)

Bước này là bước bảo vệ nhóm amino của hợp chất (b). Ở đây, phản ứng sáng chế có thể được thực hiện có viện dẫn đến “Protective Groups in Organic Synthesis” được viết bởi Wuts và Greene, được xuất bản lần thứ 4, John Wiley & Sons Inc., 2006.

(Bước 2)

Bước này là bước điều chế hợp chất có công thức (k) bằng cách đưa nhóm axetoxymetyl vào vị trí 5 của thiazol trong hợp chất có công thức (j). Các điều kiện phản ứng là tương tự như trong Bước 3 của quy trình sản xuất 2.

(Bước 3)

Bước này là bước điều chế hợp chất có công thức (m) bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (h) và hợp chất có công thức (k) dưới điều kiện cơ bản. Các điều kiện phản ứng là tương tự như trong Bước 4 của quy trình sản xuất 2.

(Bước 4)

Bước này là bước khử bảo vệ nhóm bảo vệ P¹ của nhóm amino của hợp chất (m). Ở đây, phản ứng sáng chế có thể được thực hiện có viện dẫn đến “Protective Groups in Organic Synthesis” được viết bởi Wuts và Greene, được xuất bản lần thứ 4, John Wiley & Sons Inc., 2006.

(Bước 5)

Bước này là bước thu được hợp chất có công thức (q) bằng cách đưa hợp chất có công thức (o) và hợp chất có công thức (p) vào phản ứng amit hóa. Các điều kiện phản ứng là tương tự như trong Bước 1 của quy trình sản xuất 2.

(Bước 6)

Bước này là bước điều chế hợp chất có công thức (s) bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (q) và hợp chất có công thức (r). Các điều kiện phản ứng là tương tự như trong Bước 2 của quy trình sản xuất 2.

(Bước 7)

Bước này là bước khử bảo vệ nhóm bảo vệ P² của hợp chất có công thức (s).

Bước này có thể được thực hiện có viện dẫn đến “Protective Groups in Organic Synthesis” được viết bởi Wuts và Greene, được xuất bản lần thứ 4, John Wiley & Sons Inc., 2006”.

(Bước 8)

Bước này là bước thu được hợp chất có công thức (a) bằng cách phản ứng hợp chất có công thức (t) và hợp chất có công thức (u). Phản ứng sáng chế được thực hiện sử dụng hợp chất (t) và hợp chất (u) với lượng tương đương, hoặc một trong hai với lượng dư, và khuấy hỗn hợp dưới điều kiện nhiệt độ trong khoảng từ làm mát đến làm nóng đến hồi lưu, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C, thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, với dung môi mà trợ đối với phản ứng, hoặc không có dung môi. Các ví dụ về dung môi được sử dụng ở đây không được giới hạn cụ thể, nhưng bao gồm hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen và tương tự, các ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetan và tương tự, các hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, cloform và tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, N-metylpyrrolidon, etyl axetat, axetonitril, và hỗn hợp của chúng. Có thể thuận lợi trong một số trường hợp đối với tiến độ trộn mướt của phản ứng để thực hiện phản ứng trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như triethylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorpholin và tương tự, hoặc bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit và tương tự.

(Tài liệu viện dẫn)

“Organic Functional Group Preparations” được viết bởi S. R. Sandler và W. Karo, xuất bản lần thứ 2, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

“Courses in Experimental Chemistry (xuất bản lần thứ 5)” biên tập bởi The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen).

Hợp chất có công thức (I) được tách và được tinh chế làm hợp chất tự do, hoặc muối, hydrat, solvat, hoặc chất đa tinh thể của nó. Muối của hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường.

Việc tách và tinh chế được thực hiện bằng cách dùng các công đoạn hóa học thông thường như chiết tách, kết tinh phân đoạn, và các kiểu sắc ký phân đoạn khác nhau.

Các đồng phân khác nhau có thể được điều chế bằng cách chọn hợp chất đầu thích hợp, hoặc được phân tách bằng sự phân tách sử dụng sự khác biệt trong các đặc tính lý hóa trong các đồng phân. Ví dụ, các đồng phân quang học có thể thu được bằng các phương pháp phân tích quang học thông thường của các hợp chất triet quang ví dụ, sự kết tinh phân đoạn đưa hợp chất vào muối đồng phân không đối quang có bazơ hoặc axit quang hoạt; sắc ký sử dụng cột phi đối xứng hoặc tương tự; và phương pháp khác), hoặc cũng có thể được điều chế từ hợp chất đầu quang hoạt thích hợp.

Hoạt tính dược lý của hợp chất có công thức (I) được xác nhận bằng thử nghiệm sau đây.

Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá hoạt tính chất điều biến dị thể dương tính thụ thể M_3 muscarinic

a) Thiết kế Vector biểu hiện thụ thể M_3 muscarinic ở người

Gen thụ thể M_3 muscarinic ở người (Truy cập ngân hàng gen số: NM_000740.2) được đưa vào vector biểu hiện pcDNA3.1™ (Life Technologies).

b) Thiết kế các tế bào biểu hiện ổn định thụ thể M_3 muscarinic ở người

Vector biểu hiện thụ thể M_3 muscarinic ở người được đưa vào tế bào CHO-K1 (ATCC No.: CCL-61). Việc đưa vào được thực hiện theo sự thiết kế đi kèm, sử dụng thuốc thử chuyển nhiễm, Lipofectoamin (nhãn hiệu đã được đăng ký) 2000 Reagent (Life Technologies). Các tế bào được ủ trong môi trường cần thiết tối thiểu Eagle được biến đổi alpha (alpha Modified Eagle Minimum Essential Medium, α -MEM) bao gồm 2 mM glutamin, 10% huyết thanh bào thai bò, và 2,0 mg/mL Geneticin (nhãn hiệu đã được đăng ký) (Life Technologies) trong thời gian 4 tuần để có được dòng sinh sản vô tính kháng thuốc.

c) Phép đo nồng độ Ca^{2+} trong tế bào

Các tế bào thu được ở b) nêu trên được tạo huyền phù trong α -MEM bao gồm 2 mM glutamin, 10% huyết thanh bào thai bò, và 0,2 mg/mL Genetixin (nhãn hiệu đã được đăng ký) thành lượng từ $1,2$ đến $1,5 \times 10^4$ tế bào/giếng ngày trước khi thử nghiệm, được phân phối vào tấm có 384 giếng (Model No. 355962, BD

Biosciences), và được ủ qua đêm ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂. Môi trường được lắp lại với dung dịch đệm tải (dung dịch đệm thử nghiệm (dung dịch muối được cân bằng của Hank (Hank's balanced salt solution, HBSS), 1 g/L BSA, 20 mM HEPES (pH 7,5), và 2,5 mM probenexin), bao gồm 3,1 µM Fluo 4-AM (Dojindo Laboratories) và được ủ trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, các tế bào được làm sạch bằng tấm đệm ELx405™ (BIO-TEK Instrument, Inc.) được thiết lập có dung dịch đệm thử nghiệm, và được thiết lập trong hệ thống đo nồng độ Ca²⁺ trong tế bào (FLIPR^{tetra} (nhãn hiệu đã được đăng ký), Molecular Device Co.). Hợp chất thử nghiệm (nồng độ cuối là 1 µM hoặc 10 µM) và carbachol (Sigma, nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 0,0024 nM đến 10 µM) mà mỗi hợp chất được hòa tan trong dung dịch đệm thử nghiệm trước khi được thiết lập trong FLIPR^{tetra} (nhãn hiệu đã được đăng ký). Hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào các tế bào trong thiết bị và sau thời gian 5 phút, carbachol được bổ sung vào tế bào. Tỷ lệ tăng lên của nồng độ Ca²⁺ trong tế bào do carbachol được đo (bước sóng kích thích nằm trong khoảng từ 470 nm đến 495 nm và bước sóng huỳnh quang nằm trong khoảng từ 515 nm đến 575 nm).

Đối với hoạt tính chất điều biến dị thể dương tính - thụ thể M₃ muscarinic, sự dịch chuyển về phía nồng độ thấp hơn của đường cong độ nhạy - nồng độ carbachol do hợp chất thử nghiệm được sử dụng làm chỉ số. Có nghĩa là, trị số tối thiểu về độ nhạy carbachol được tạo là 0%; trị số tối đa về độ nhạy carbachol được tạo là 100% từ đường cong độ nhạy-nồng độ của carbachol; nồng độ carbachol biểu hiện độ nhạy 50% được tính là trị số EC₅₀, sử dụng phương pháp hồi quy không thẳng hàng hệ Sigmoid-Emax, và do đó, hoạt tính chất điều biến dị thể dương tính - thụ thể M₃ muscarinic được xác định bằng cách chia trị số EC₅₀ của carbachol trong sự có mặt của hợp chất thử nghiệm cho trị số EC₅₀ của carbachol trong sự có mặt của hợp chất thử nghiệm. Ví dụ, khi trị số EC₅₀ của carbachol trong sự có mặt của hợp chất thử nghiệm là 0,1 µM và trị số EC₅₀ của carbachol trong sự có mặt của hợp chất thử nghiệm là 0,01 µM, trị số của hoạt tính chất điều biến dị thể dương tính - thụ thể M₃ muscarinic đạt 10, thể hiện là hợp chất thử nghiệm gây ra sự dịch chuyển gấp 10 lần trị số EC₅₀ về phía nồng độ thấp. Trong các bảng dưới đây, các cột 10µM (lần dịch chuyển) thể hiện các trị số trong trường hợp mà hợp chất thử nghiệm được bổ sung

với nồng độ cuối là $10\mu\text{M}$ và các cột $1\mu\text{M}$ (lần dịch chuyển) thể hiện các trị số trong trường hợp mà hợp chất thử nghiệm được bổ sung với nồng độ cuối là $1\mu\text{M}$.

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 được đưa vào c-Mpl ở người

Hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 được đưa vào c-Mpl ở người được đo bằng phương pháp sau đây.

Như đối chứng dương tính, 1-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}-3-flopyridin-2-yl)piperidin-4-axit carboxylic hydroclorua được nêu trong ví dụ 315 trong Tài liệu sáng chế 1, được biểu diễn bởi công thức (A1) nêu trên, được sử dụng. Hơn nữa, biết rằng hợp chất có hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 được đưa vào c-Mpl ở người được nêu trong Bảng 1 trong Tài liệu sáng chế 1.

a) Thiết kế Vector biểu hiện thụ thể c-Mpl ở người

Gen thụ thể c-Mpl ở người (truy cập ngân hàng gen số: M90102,1) được chuyển nhiễm thành vector biểu hiện pEF-BOS (Nucleic Acids Research, 18: pp 5322 (1990)).

b) Thiết kế các tế bào biểu hiện ổn định thụ thể c-Mpl ở người

Vector biểu hiện thụ thể c-Mpl ở người được đưa vào tế bào Ba/F3 (RIKEN BRC: RCB0805). Đối với việc đưa vào, phương pháp biến nạp bằng điện được sử dụng. pEF-BOS-c-mpl ($10\mu\text{g}$), pSV2bsr ($1\mu\text{g}$, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.) và 1×10^7 tế bào Ba/F3 được đưa vào các ống cuvet có chiều rộng khe là 0,4 cm được biến nạp bằng điện dưới điều kiện 1,5 kV ($25\mu\text{F}$) trong Gene Pulser (nhãn hiệu đã được đăng ký) (BioRad). Các tế bào được ủ trong môi trường RPMI-1640 được bổ sung với môi trường điều kiện WEHI 0,5% (BD Biosciences) và 10% huyết thanh bào thai bò trong thời gian 3 ngày, và sau đó, và các tế bào được ủ trong thời gian 30 ngày trong môi trường RPMI-1640, mà $10\mu\text{g/mL}$ blasticidin được bổ sung vào đó, nhờ đó có được dòng sinh sản vô tính kháng thuốc.

c) Phép đo hoạt tính tăng sinh tế bào

Các tế bào thu được trong mục b) nêu trên được phân phối vào môi trường RPMI-1640 được bổ sung với môi trường điều kiện WEHI 0,5% và 10% huyết thanh bào thai bò, và được sử dụng. Ngày trước khi thử nghiệm, hợp chất thử nghiệm (nồng độ cuối là từ 100 nM đến 10 μ M) mà được hòa tan trong môi trường để thử nghiệm (môi trường RPMI-1640 được bổ sung với 10% huyết thanh bào thai bò) được bổ sung vào tấm có 384 (Model No. 781185, Greiner bio-one). Các tế bào sau khi môi trường được lắp lại với môi trường để phân tích được phân phối vào tấm có 384 giếng mà hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào đó, với 1×10^4 tế bào/giếng, và được ủ qua đêm ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂. Ở ngày thử nghiệm, dung dịch của bộ kit đếm tế bào (Dojindo Laboratories) được bổ sung vào mỗi giếng trong tấm có 384 giếng, và các tế bào được ủ trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂. Sau đó, khả năng hấp thụ (bước sóng hấp thụ là 450 nm) của mỗi giếng được đo sử dụng Safire² (nhãn hiệu đã được đăng ký) (TECAN), và được sử dụng làm chỉ số cho số tế bào. Hơn nữa, như đối chứng âm tính, giếng mà hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào đó được tạo ra.

Bằng cách tạo khả năng hấp thụ của giếng mà hợp chất thử nghiệm không được bổ sung là 0% vào đó và tạo khả năng hấp thụ trong trường hợp đối chứng dương tính được bổ sung với nồng độ cuối 1 μ M là 100%, tỷ lệ tăng sinh tế bào (%) được tính từ khả năng hấp thụ của giếng mà hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào đó. Từ các kết quả thu được, nồng độ hợp chất thử nghiệm biểu hiện sự tăng sinh 30% bằng phương pháp hồi quy không thẳng hàng hệ Sigmoid-Emax được tính là trị số EC₃₀.

Sự kết hợp của hoạt tính chất điều biến dị thể dương tính - thụ thể M₃ muscarinic (lần dịch chuyển) và hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 được đưa vào c-Mpl ở người (trị số EC₃₀, nM) của một số hợp chất ví dụ theo sáng chế được thể hiện trên Bảng 1 và 2. Tuy nhiên, Ví dụ là hợp chất ví dụ được nêu sau (việc này sẽ được áp dụng sau đây).

(Bảng 1)

Ví dụ	Ví dụ thử nghiệm 1		Ví dụ thử nghiệm 2
	10 μ M (lần di chuyển)	1 μ M (lần di chuyển)	EC ₃₀ (nM)
3	253	101	780
4	200	25	>3000
10	87	21	>10000
11	226	33	>10000
12	178	33	>10000
13	326	43	>10000
15	159	31	>10000
17	109	15	>10000
21	149	25	>10000
27	330	31	>10000
28	108	36	5300
33	182	40	>10000
34	116	18	>10000
41	160	43	>10000
42	141	39	>10000
43	224	76	>10000
46	199	29	>10000
48	113	27	>10000
49	224	67	>10000
50	190	108	2300
51	287	102	2600
52	196	36	>10000
54	134	36	>10000
60	235	33	9700
61	229	35	1300
62	195	37	>10000
63	186	39	>10000
64	128	23	>10000
65	90	24	>10000
67	114	40	>10000
69	177	27	>10000

(Bảng 2)

Ví dụ	Ví dụ thử nghiệm 1		Ví dụ thử nghiệm 2
	10 μ M (lần di chuyển)	1 μ M (lần di chuyển)	EC ₃₀ (nM)
71	151	28	>10000
72	152	31	>10000
79	171	60	1800
81	94	89	500
82	43	11	>10000
91	139	19	>10000
92	203	30	>10000
95	233	91	3000
97	121	55	2800
100	229	82	3200
101	112	64	2700
103	307	202	1700
104	195	75	>10000
106	270	41	>10000
107	318	73	>10000
108	169	56	>10000
109	191	30	>10000
111	627	203	5000
118	167	57	>10000
119	503	110	>10000
124	101	28	>10000
126	318	79	>10000
128	192	73	8000
129	148	67	>10000
130	151	95	>10000
132	41	15	>10000
133	164	30	>10000
135	204	25	>10000
140	158	28	>10000
141	159	45	>10000
142	160	52	4700
143	81	65	7800

Trong Ví dụ thử nghiệm 1, số thực chất của các hợp chất ví dụ mà được đưa vào thử nghiệm sáng chế được dịch chuyển các trị số EC_{50} lên gấp 100 lần hoặc về phía nồng độ thấp hơn khi được bổ sung 10 μM , và được dịch chuyển các trị số EC_{50} lên đến 10 lần hoặc lớn hơn về phía nồng độ thấp hơn khi được bổ sung 1 μM . Ngoài ra, đối với một hợp chất ví dụ theo sáng chế, từ quan điểm về các hợp chất độc lập không thay đổi nồng độ Ca^{2+} trong tế bào, đã thấy rằng các hợp chất này không có hoạt tính chủ vận thụ thể M_3 muscarinic.

Hơn nữa, trong Ví dụ thử nghiệm 2, đã thấy rằng số thực chất của các hợp chất ví dụ mà được đưa vào thử nghiệm sáng chế có hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 được đưa vào c-Mpl ở người yếu hoặc không có.

Hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M_3 muscarinic, làm chất điều biến dị thể dương tính- thụ thể M_3 muscarinic, và do đó tốt hơn là có hoạt động của tiểu huyết cầu tăng yếu hoặc không tăng dựa vào hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 được đưa vào c-Mpl.

Mặt khác, Bảng 1 trong Tài liệu sáng chế 1 nêu trên bộc lộ rằng hợp chất trong Ví dụ 315 được biểu diễn bởi công thức (A1) nêu trên có 3,2 nM là trị số EC_{30} của hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 được đưa vào c-Mpl.

Ví dụ thử nghiệm 3: Hiệu ứng co lại do cảm ứng - kích thích điện trường trong bàng quang được tách rời ở chuột.

Khi hiệu quả ở sự co thắt bàng quang phụ thuộc - kích thích dây thần kinh *in vitro*, hiệu quả của các hợp chất ví dụ theo sáng chế về sự co lại do cảm ứng - kích thích điện trường của bàng quang được tách ra ở chuột được đo bằng phương pháp sau đây. Có nghĩa là, mẫu bàng quang có chiều rộng là 2mm và chiều dài là 10mm theo hướng chiều dọc từ bàng quang được tách ra khỏi chuột cái Sprague-Dawley (SD) được đo. Mẫu bàng quang được tạo ra được tạo huyền phù trong bể nội tạng được làm đầy bằng 10ml dung dịch Krebs-Henseleite. Dung dịch Krebs-Henseleite được nạp khí 95% O_2 và 5% CO_2 , và được giữ ở nhiệt độ 37°C. Sau khi thực hiện sự ổn định ở áp lực ban đầu là 1g, sự co lại gây ra gấp hai lần so với 60mM KCl. Sau sự

ổn định của mẫu có dung dịch Krebs-Henseleite, sự co lại gây ra bằng cách thực hiện kích thích điện trường ở 20V bằng thiết bị kích thích điện (Nihon Kohden) (tần số kích thích là 8Hz, chiều rộng của xung là 0,3ms, và thời gian kích thích là 10 giây). Bằng cách lặp lại sự kích thích điện xuyên thành ở các khoảng thời gian là 2 phút, điện áp được điều chỉnh để thu được chiều cao của sự co lại gần bằng 50% độ nhảy co lại ở 20V. Sau khi co lại do sự kích thích điện trường được làm ổn định, 10 μ L hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong 100% dimethyl sulfoxid trước đó (nồng độ cuối là 3 μ M, 10 μ M, và 30 μ M) được bổ sung vào đó. Hợp chất thử nghiệm được dồn lại ở các nồng độ sau đây sau khi độ nhảy co lại ở nồng độ thấp được làm ổn định. Độ nhảy được tạo thành trong máy tính cá nhân nhờ PowerLab (nhãn hiệu đã được đăng ký) (AD Instruments, Inc.), và được phân tích bằng LabChart (nhãn hiệu đã được đăng ký) (AD Instruments, Inc.). Khi vùng dưới độ nhảy (vùng dưới đường cong, AUC) trong mỗi độ nhảy co lại được tính toán và trị số trước khi xử lý có hợp chất thử nghiệm được tạo ra là 100%, tỷ lệ tăng lên (% trước) của sự co thất bại quang được tách ra sau khi xử lý có hợp chất thử nghiệm được tính.

Tỷ lệ tăng lên của sự co thất bại quang được tách ra là 10 μ M một số hợp chất ví dụ được thể hiện trên Bảng 3.

Hơn nữa, được xác định là tất cả các hợp chất ví dụ mà được đưa vào thử nghiệm sáng chế không gây ra sự co lại ở trạng thái mà trong đó không có sự kích thích điện và các hợp chất độc lập không thể hiện hoạt động co thất bại quang.

(Bảng 3)

Ví dụ	Tỷ lệ tăng lên (% trước) của sự co thắt bằng quang được tách ra.
3	152
10	161
11	123
13	126
15	124
21	141
28	123
34	137
42	158
43	179
46	132
48	143
49	153
50	183
51	151
52	132
60	144
61	176
64	162
65	127
67	116
72	157
82	158
95	150
109	183
119	154
124	132
133	151
135	139
140	161
141	121
142	196
143	140

Từ trên, được xác định là các hợp chất ví dụ độc lập, mà được đưa vào thử nghiệm sáng chế, không gây ra hoạt động co lại trong bàng quang của chuột được tách ra, nhưng có hoạt động co lại cảm ứng - kích thích điện trường tăng lên.

Ví dụ thử nghiệm 4: Tác dụng về việc nâng cảm ứng - kích thích thần kinh vùng chậu của áp lực trong bàng quang ở chuột bị gây mê.

Tác dụng của các hợp chất ví dụ theo sáng chế trong việc nâng cảm ứng - kích thích điện vào thần kinh vùng chậu có áp lực trong bàng quang sử dụng chuột làm tác động của sự co thắt bàng quang phụ thuộc - kích thích dây thần kinh *in vivo* được đo bằng phương pháp sau đây. Có nghĩa là, các con chuột cái SD (Japan SLC, Inc.) được sử dụng và bụng dưới của chúng được cắt ra ở giữa đang được gây mê bằng pentobarbital (50 mg/kg ip). Sau khi nối và cắt niệu quản ở cả hai phía, ống thông dò (PE-50) để đo áp lực trong bàng quang được đặt vào bàng quang từ phần hở niệu đạo bên ngoài và được cố định bằng cái kẹp. Sau khi phun khoảng 200 μ L nước muối nhờ ống thông dò mà được đặt vào bàng quang, phía kia được nối với bộ chuyển đổi áp suất để đo áp lực trong bàng quang. Bằng việc quan sát bằng kính hiển vi lập thể, thần kinh vùng chậu ở các vùng lân cận của bàng quang được bóc ra và điện cực để kích thích thần kinh (y học duy nhất) được đặt vào. Khoang bụng được làm đầy bằng dầu vô cơ (MP BIOMEDICALS). Sau khi đặt trong chu kỳ ổn định sau phẫu thuật, thần kinh vùng chậu được đưa vào kích thích điện (điện áp kích thích: 10 V, tần số kích thích: 8 Hz, chiều rộng xung: 0,3 mgiây, và thời gian kích thích: 10 giây) để suy ra sự nâng cao áp lực trong bàng quang, sử dụng thiết bị kích thích điện (Nihon Kohden). Bằng cách lặp lại sự kích thích ở khoảng thời gian 2 phút trong khi điều chỉnh điện áp, điện áp được đưa vào suy ra khoảng từ 50% đến 70% sự nâng cao áp lực trong bàng quang được suy ra ở 10V. Sau đó, bằng cách lặp lại sự kích thích điện ở khoảng thời gian 10 phút, việc tăng áp lực trong bàng quang do sự kích thích điện được làm ổn định ba lần hoặc nhiều hơn, và hợp chất thử nghiệm (lượng dùng là 3mg/kg) sau đó được đưa vào từ ống thông được giữ trong tĩnh mạch ở khối lượng 1mL/kg, do đó đó hiệu quả nâng cao áp lực trong bàng quang của hợp chất thử nghiệm trong thời gian 1 giờ. Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong nước được tạo huyền phù với dimetylsulfoxit 10% và Cremophor 10%.

Độ nhạy áp dùng đối với máy tính cá nhân nhờ PowerLab (nhãn hiệu đã được đăng ký) và được phân tích bằng LabChart (nhãn hiệu đã được đăng ký). AUC của mỗi sự nâng áp lực trong bàng quang được tính, tỷ lệ nâng áp lực trong bàng quang (% trước) sau khi xử lý bằng hợp chất thử nghiệm được tính bằng cách lấy trị số trung bình có trị số được đo ba lần trước khi xử lý với hợp chất thử nghiệm là 100%, và hiệu quả tối ưu trong chu kỳ trong một giờ sau khi đưa vào hợp chất được được coi là hiệu quả của hợp chất thử nghiệm.

Tỷ lệ nâng cao (% trước) của áp lực trong bàng quang khi một số hợp chất ví dụ được đưa vào với lượng là 3mg/kg được thể hiện trên bảng 4.

(Bảng 4)

Ví dụ	Tỷ lệ tăng lên (% trước) của áp lực trong bàng quang
3	251
10	145
11	132
13	132
15	142
21	155
28	184
34	134
42	149
43	125
46	126
48	121
49	172
50	207
51	223
52	129
60	130
61	129
64	135
65	128
67	126
72	155
82	138
95	239
109	180
119	173
124	143
133	150
135	168
140	148
141	175
142	199
143	172

Ngoài ra, được xác nhận là các hợp chất ví dụ được tính theo thử nghiệm sáng chế không gây ra sự nâng lên của áp lực trong bàng quang ở trạng thái mà trong

đó sự kích thích điện không được đưa ra, và hợp chất độc lập không thể hiện sự nâng lên của áp lực trong bàng quang.

Từ việc nêu trên, được xác nhận là các hợp chất ví dụ được liệt kê trên Bảng 4 độc lập không thể hiện sự nâng lên của áp lực trong bàng quang nhưng có hoạt động nâng cao hiệu quả ở sự nâng cảm ứng - kích thích điện thần kinh vùng chậu của áp lực trong bàng quang ở chuột bị gây mê.

Như được thể hiện ở các kết quả của mỗi thử nghiệm nêu trên, được xác nhận rằng hợp chất có công thức (I) có hoạt tính chất điều biến dị thể dương tính - thụ thể M₃ muscarinic, và hơn nữa, tăng sự co thắt bàng quang theo cách độc lập - kích thích thần kinh *in vitro*, cũng như tăng sự nâng áp lực trong bàng quang theo cách độc lập - kích thích thần kinh *in vivo*. Do đó, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M₃ muscarinic, đặc biệt, bệnh rối loạn tiểu tiện hoặc bệnh rối loạn lưu trữ nước tiểu trong các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu. Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị, ví dụ, bệnh rối loạn tiểu tiện hoặc bệnh rối loạn lưu trữ nước tiểu trong bàng quang kém hoạt động, bàng quang nhược trương, bàng quang co bóp, cơ thành bàng quang kém hoạt động, bàng quang thần kinh, suy giãn niệu đạo, loạn đồng vận cơ thắt niệu đạo bên ngoài-bàng quang, suy giãn niệu đạo, bàng quang tăng hoạt, tiểu nhiều lần, chứng tiểu đêm, tiểu không tự chủ, bệnh sung tiền liệt tuyến, viêm bàng quang kẽ, viêm tuyến tiền liệt mạn, và sỏi đường tiết niệu. Đặc biệt, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh rối loạn tiểu tiện hoặc bệnh rối loạn lưu trữ nước tiểu trong bàng quang kém hoạt động, bàng quang nhược trương, bàng quang co bóp, cơ thành bàng quang kém hoạt động và bàng quang thần kinh.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể trở thành thuốc điều trị mà ưu việt hơn về an toàn từ quan điểm mà hợp chất độc lập không thể hiện tác dụng cơ chủ vận ở thụ thể M₃ muscarinic, nhưng thể hiện tác dụng tăng sự co thắt bàng quang độc lập - kích thích thần kinh, và do đó, tác dụng phụ kiểu colin mà được báo cáo trong thuốc có sẵn có thể được tránh.

Dược phẩm bao gồm một hoặc hai hoặc nhiều loại hợp chất có công thức (I) là thành phần hoạt tính có thể được điều chế sử dụng tá dược mà thường được sử

dùng trong lĩnh vực kỹ thuật, có nghĩa là, tác được dùng làm được phẩm, chất màng dùng làm được phẩm, và tương tự, theo phương pháp sử dụng thông thường.

Việc đưa vào có thể thu được hoặc là bằng cách đưa vào qua đường miệng qua viên nén, viên tròn, viên nang, hạt nhỏ, thuốc bột, dung dịch, và tương tự, hoặc đưa vào theo đường ngoài đường tiêu hóa qua việc tiêm, như trong khớp, truyền tĩnh mạch, và tiêm bắp, thuốc đạn, chế phẩm lỏng thẩm thấu qua da, thuốc mỡ, miếng dán thẩm qua da, chế phẩm lỏng thẩm thấu qua niêm mạc, miếng dán thẩm qua niêm mạc, việc hít, và tương tự.

Như chế phẩm rắn dùng để đưa vào qua đường miệng, viên nén, thuốc bột, hạt nhỏ, và tương tự được sử dụng. Trong chế phẩm rắn này, một loại hoặc hai hoặc nhiều loại thành phần hoạt tính được trộn với ít nhất một tá dược bất hoạt. Theo phương pháp thông thường, chế phẩm có thể chứa các phụ gia bất hoạt như chất bôi trơn, chất phân hủy, chất làm ổn định, hoặc chất trợ hòa tan. Nếu cần thiết, viên nén hoặc viên tròn có thể được phủ đường hoặc có màng là hợp chất phủ dạ dày hoặc đường ruột.

Chế phẩm lỏng dùng để đưa vào theo đường miệng bao gồm các nhũ tương được dụng, dung dịch, chất tạo huyền phù, sirô, cồn ngọt, hoặc tương tự, và cũng bao gồm được sử dụng chất pha loãng trợ thông thường, ví dụ nước được làm sạch hoặc etanol. Chế phẩm lỏng cũng có thể bao gồm chất hỗ trợ như chất trợ hòa tan, chất làm ẩm, và chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, tạo hương, chất thơm, và chất khử trùng, ngoài ra đối với chất pha loãng trợ.

Việc tiêm dùng để đưa vào theo đường ngoài đường ruột bao gồm chế phẩm dung dịch không chứa nước hoặc chứa nước khô, chất tạo huyền phù, nhũ tương. Dung môi chứa nước bao gồm, ví dụ, nước cất dùng để tiêm và nước muối. Các ví dụ về dung môi không chứa nước bao gồm các rượu như etanol. Chế phẩm này còn có thể bao gồm chất trương lực, chất khử trùng, chất làm ẩm, chất nhũ hóa, chất gây phân tán, chất làm ổn định, hoặc chất trợ hòa tan. Các chất này được vô trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua bộ lọc giữ vi khuẩn, phối liệu của thuốc diệt vi khuẩn, hoặc sự bức xạ. Ngoài ra, các chất này cũng có thể được sử dụng bằng cách điều chế chế phẩm rắn vô trùng, và hòa tan hoặc tạo huyền phù nó trong nước vô trùng hoặc dung môi vô trùng để tiêm trước khi sử dụng.

Các ví dụ về thuốc để sử dụng bên ngoài bao gồm thuốc mỡ, thạch cao cứng, kem, chất đông, thuốc đắp, thuốc xịt, và thuốc xúc ngoài da. Các dạng chứa thuốc thường còn được sử dụng cơ sở dạng thuốc mỡ, cơ sở dạng thuốc xúc ngoài da, chế phẩm lỏng chứa nước hoặc không chứa nước, chất tạo huyền phù, nhũ tương, hoặc tương tự.

Như các thuốc thấm qua chất nhầy như thiết bị hô hấp và thuốc thấm qua da, thuốc này ở dạng rắn, lỏng, hoặc ở trạng thái bán rắn được sử dụng, và có thể được điều chế theo phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Ví dụ, tá dược đã được biết đến, và còn chất điều chỉnh pH, chất khử trùng, chất hoạt động bề mặt, chất bôi trơn, chất làm ổn định, chất làm dày, hoặc tương tự có thể được bổ sung thích hợp vào đó. Đối với việc đưa vào, thiết bị thích hợp dùng để hít hoặc thổi có thể được sử dụng. Ví dụ, hợp chất có thể được đưa vào độc lập hoặc là thuốc bột của hỗn hợp tạo ra, hoặc dung dịch hoặc dạng huyền phù kết hợp với chất mang được dùng, sử dụng thiết bị đã được biết đến hoặc thiết bị phun như thiết bị hít có định lượng liều dùng. Thiết bị hít thuốc bột khô hoặc tương tự có thể sử dụng đưa vào một hoặc nhiều, và thuốc bột khô hoặc viên nang chứa thuốc bột có thể được sử dụng. Ngoài ra, việc này có thể là ở dạng như sự phun sol khi có áp lực mà sử dụng thuốc đẩy thích hợp, ví dụ, khí thích hợp như clofloalkan, và cacbon dioxit, hoặc các dạng khác.

Thông thường, trong trường hợp đưa vào qua đường miệng, liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 100 mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 30 mg/kg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 10 mg/kg, trên trọng lượng cơ thể, được đưa vào một phần hoặc từ 2 đến 4 phần được chia. Trong trường hợp đưa vào qua đường truyền tĩnh mạch, liều dùng hàng ngày thích hợp được đưa vào nằm trong khoảng từ 0,0001 mg/kg đến 10 mg/kg trên trọng lượng cơ thể, một lần một ngày hoặc hai hoặc nhiều lần một ngày. Ngoài ra, thuốc qua niêm mạc được đưa vào với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 100 mg/kg trên trọng lượng cơ thể, một lần hoặc nhiều lần một ngày. Liều lượng được chia thích hợp đáp ứng trường hợp cá nhân bằng cách dựa vào các triệu chứng, tuổi, và giới tính, và tương tự để xem xét.

Mặc dù có sự khác nhau phụ thuộc vào đường đưa vào, dạng liều lượng, vị trí đưa vào, và loại tá dược hoặc phụ gia, dược phẩm theo sáng chế bao gồm từ 0,01% theo trọng lượng đến 100% theo trọng lượng, theo phương án, từ 0,01% theo trọng lượng đến 50% theo trọng lượng, của một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng mà là thành phần hoạt tính.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc khác nhau để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh mà trong đó hợp chất có công thức (I) được coi là thể hiện tác dụng. Các chế phẩm được kết hợp này có thể được đưa vào đồng thời, hoặc phân biệt và liên tục, hoặc ở khoảng thời gian mong muốn. Các chế phẩm cùng được đưa vào có thể là phối liệu, hoặc có thể được điều chế riêng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, quy trình sản xuất hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả chi tiết hơn có viện dẫn đến các ví dụ. Hơn nữa, sáng chế không bị giới hạn bởi các hợp chất được mô tả trong các ví dụ dưới đây. Hơn nữa, quy trình sản xuất các hợp chất đầu sẽ được mô tả trong các ví dụ điều chế. Ngoài ra, quy trình sản xuất đối với hợp chất có công thức (I) không bị giới hạn bởi quy trình sản xuất của các ví dụ cụ thể được thể hiện dưới đây, nhưng hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế bằng tổ hợp của các quy trình sản xuất hoặc phương pháp mà rõ ràng đối với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật.

Hơn nữa, theo phần mô tả sáng chế, phần mềm danh pháp như ACD/Name (nhãn hiệu được đăng ký, Advanced Chemistry Development, Inc.) có thể được sử dụng làm danh pháp của các hợp chất trong trường hợp này.

Nhiều xạ bột tia X được đo sử dụng RINT-TTRII dưới các điều kiện có ống: Cu, dòng điện qua ống: 300 mA, điện áp ống: 50 kV, chiều rộng mẫu: 0,020°, tốc độ quét: 4°/min, bước sóng: 1,54056 angstrom, và góc đo nhiễu xạ (2θ): từ 2,5° đến 40°. Hơn nữa, thiết bị bao gồm quá trình dữ liệu được xử lý theo phương pháp và các tiến hành được chỉ dẫn trong mỗi thiết bị.

Các trị số thu được từ quang phổ khác nhau có thể làm cho một số lỗi theo hướng phát triển tinh thể, kích cỡ hạt, điều kiện đo, và tương tự trong một số trường hợp. Do đó, xét các lỗi này, theo sáng chế, sự mô tả các góc nhiễu xạ (2θ (°)) trong

các mẫu nhiễu xạ bột tia X là trị số được đo, nhưng phụ thuộc vào các điều kiện đo, các góc nhiễu xạ này có nghĩa là các khoảng lỗi mà là chấp nhận thường có thể xảy ra và có nghĩa là chúng là các trị số gần đúng. Thông thường, khoảng lỗi của của góc nhiễu xạ (2θ (°)) trong nhiễu xạ bột tia X là $\pm 0,2^\circ$. Tuy nhiên, đối với các mẫu nhiễu xạ bột tia X, theo các đặc tính của dữ liệu, khoảng trống mạng tinh thể và các mẫu thường quan trọng trong việc xác định nhận dạng tinh thể, và góc nhiễu xạ và cường độ nhiễu xạ có thể thay đổi nhỏ phụ thuộc vào hướng phát triển tinh thể, kích cỡ hạt, và điều kiện đo, và chúng không cần hiểu một cách chặt chẽ.

Hơn nữa, các chữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng trong các ví dụ, ví dụ điều chế, và bảng dưới đây trong một số trường hợp.

Ví dụ điều chế: Số thứ tự ví dụ điều chế, Ví dụ: Số thứ tự ví dụ, Tổng hợp điều chế: Số thứ tự ví dụ điều chế được điều chế bằng cùng phương pháp, Syn: Số thứ tự ví dụ được điều chế bằng cùng phương pháp, Cấu trúc: Công thức cấu trúc hóa học (Me là methyl, Et là ethyl, Ac là acetyl, nPr là n-propyl, iPr là isopropyl, cPr là cyclopropyl, iBu là isobutyl, Boc là tert-butoxycarbonyl, Ts là 4-methylphenyl sulfonyl, COMU là N-[(1Z)-1-cyano-2-ethoxy-2-oxoethylideneamino]oxy(morpholin-4-yl)methylene-N-methylmetamin hexafluorophosphat, WSCD.HCl là N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide monohydrochlorua, và ODS là octadecylsilyl), Dữ liệu: Dữ liệu hóa lý, ESI+: trị số m/z trong quang phổ khối (phương pháp ion hóa ESI, điển hình $[M+H]^+$ trừ khi có quy định khác), ESI-: trị số m/z trong quang phổ khối (phương pháp ion hóa ESI, điển hình $[M-H]^-$ trừ khi có quy định khác), APCI/ESI+: APCI/ESI-MS (phương pháp ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển APCI, điển hình $[M+H]^+$ trừ khi có quy định khác; mà trong đó APCI/ESI là phép đo đồng bộ của APCI và ESI), EI: trị số m/z trong quang phổ khối (phương pháp ion hóa EI, điển hình $[M]^+$ trừ khi có quy định khác), CI: trị số m/z trong quang phổ khối (phương pháp ion hóa CI, điển hình $[M+H]^+$ trừ khi có quy định khác), NMR-DMSO- d_6 : δ (ppm) của các pic trên 1H -NMR trong DMSO- d_6 , s: đơn (phổ), d: đôi (phổ), t: ba (phổ), br: đường rộng (phổ) (ví dụ.: brs), m: nhiều (phổ). Hơn nữa, HCl trong công thức cấu tạo là hợp chất monohydrochlorua; 2HCl là hợp chất dihydrochlorua; 3HCl là hợp chất trihydrochlorua, và 2 axit maleic là hợp chất dimaleat.

Ngoài ra, để thuận tiện, nồng độ mol/L là M. Ví dụ, dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M là 1 mol/L dung dịch natri hydroxit chứa nước.

Ví dụ điều chế 1

Khuấy hỗn hợp 4-[3-flu-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-amin (1,0 g), axit 5-clopyrazin-2-carboxylic (685 mg), COMU (1,9 g), dioxan (10 mL), và N,N-diisopropyletylamin (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, làm sạch bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat) để thu được 5-clo-N-(4-[3-flu-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)pyrazin-2-carboxamit (800 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 2

Bổ sung axit 5-clopyrazin-2-carboxylic (1,7 g), N,N-dimetyl-4-aminopyridin (340 mg) và WSCD.HCl (2,1 g) vào hỗn hợp 5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-(triflometyl)thiophen-2-yl]-1,3-thiazol-2-amin (2,9 g) và diclometan (60 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 15 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng cloroform, và làm sạch bằng dung dịch carbonat hydro natri chứa nước bão hòa. Tách lớp nước bằng hệ cloroform/metanol và lớp hữu cơ được kết hợp và cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (cloroformetyl axetat) để thu được 5-clo-N-(5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-(triflometyl)thiophen-2-yl]-1,3-thiazol-2-yl)pyrazin-2-carboxamit (2,4 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 3

Bổ sung thionyl clorua (55 mL) và N,N-dimetylformamit (0,57 mL) vào hỗn hợp axit 5-clopyrazin-2-carboxylic (30,5 g) và etyl axetat (500 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và toluen được bổ sung vào đó, sau đó thực hiện thao tác cô đặc.

Làm mát bằng nước đá 4-(4-clothiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-amin (32,0 g) và xyclopentylmetyl ete (500 mL), trietylamin (62 mL), và bổ sung chậm vào đó hỗn

hợp hợp chất thu được trước đó và xyclopentylmetyl ete (100 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết tách bằng etyl axetat/tetrahydrofuran. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất giảm. Trộn phần còn lại với diisopropyl ete và thu chất rắn bằng việc lọc để thu được 5-clo-N-[4-(4-clothiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]pyrazin-2-carboxamit (46,6 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 4

Bổ sung N,O-dimetylhydroxylaminhydroclorua (4,3 g), WSCD.HCl (9,5 g), và N,N-diisopropyletylamin (30 mL) vào hỗn hợp axit 6-metoxi-5-(triflometyl)nicotinic (7,8 g) và diclometan (80 mL) dưới điều kiện làm mát bằng nước đá. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung etyl axetat và nước vào phần còn lại, sau đó khuấy trong thời gian 30 phút. Tách lớp hữu cơ, chiết tách lớp chứa nước bằng etyl axetat, và kết hợp với lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat) để thu được N,6-dimetoxi-N-metyl-5-(triflometyl)nicotinamide (5,0 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 5

Khuấy hỗn hợp N-(4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)axetamit (1,4 g), ethanol (10 mL), và dung dịch natri hydroxit chứa nước 6M (5 mL) ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 phút dưới sự bức xạ sóng cực ngắn. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat) để thu được 4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-amin (10 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 6

Khuấy hỗn hợp N-(5-{[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]methyl}-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)axetamit (916 mg) và 80% axit sulfuric (10 mL) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ 5°C và kiểm hóa bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit chứa nước 5M và dung dịch cacbonat hydro natri chứa nước bão hòa. Chiết tách hỗn hợp bằng cloroform, và làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel cơ bản (hexanetyl axetat) để thu được 5-{[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]methyl}-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (685 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 7

Bổ sung dung dịch natri hydroxit chứa nước 6M (2 mL) vào hỗn hợp N-{5-[(diethylamino)methyl]-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}axetamit (392 mg) và etanol (4 mL), sau đó làm nóng hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung nước vào đó, sau đó chiết tách bằng cloroform. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel cơ bản (hexanetyl axetat) để thu được 5-[(diethylamino)methyl]-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (264 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 8

Bổ sung hydrogen clorua (dung dịch dioxan 4M, 180 mL) vào hỗn hợp tert-butyl (3R)-4-{5-[(4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-methylpiperazine-1-carboxylat (19,9 g) và metanol (60 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat (250 mL) vào phần còn lại, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Thu được chất rắn bằng cách lọc để thu được N-(4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-2-methylpiperazin-1-yl]pyrazin-2-carboxamit trihydroclorua (20,1 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 9

Bổ sung hydrogen clorua (dung dịch etyl axetat 4M, 6 mL) vào hỗn hợp tert-butyl (3S)-4-(3-etoxy-3-oxopropyl)-3-metylpiperazine-1-carboxylate (1,2 g) và etanol (6 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. Thu chất rắn bằng cách lọc để thu được etyl 3-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]propanoat dihydroclorua (995 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 10

Bổ sung hydrogen clorua (dung dịch dioxan 4M, 25 mL) vào hỗn hợp tert-butyl (2R)-2-etylpyrrolidin-1-carboxylat (3,4 g) và dioxan(25 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung diethyl ete vào phần còn lại, sau đó khuấy. Thu được chất rắn bằng cách lọc để thu được (2R)-2-etylpyrrolidin hydroclorua (2,1 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 11

Khuấy hỗn hợp {2-axetamido-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}metyl axetat (500 mg), diethylamin(0,3 mL), N,N-diisopropyletylamin(0,7 mL), và N-metylpyrrolidon (5 mL) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, sau đó làm sạch bằng nước và nước muối bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat) để thu được N-5-[(diethylamino)metyl]-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}axetamit (397 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 12

Bổ sung (2R)-2-metylpyrrolidin (293 mg) và N,N-diisopropyletylamin (0,78 mL) vào hỗn hợp {2-axetamido-4-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}metyl axetat (900 mg) và N,N-dimetylformamit (4 mL) , sau đó khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 30 phút dưới sự bức xạ bước sóng cực ngắn. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel cơ bản (hexanetyl

axetat) để thu được N-(4-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-5-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)axetamit (896 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 13

Khuấy hỗn hợp N-{4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}axetamit (6,0 g), axit axetic (30ml), dung dịch formaldehit chứa nước 36% (7,5ml), và axetic anhydrit (9ml) ở nhiệt độ 170°C trong thời gian 15 phút dưới sự bức xạ sóng cực ngắn. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung etyl axetat vào phần còn lại. Làm sạch hỗn hợp bằng dung dịch carbonat hydro natri chứa nước bão hòa, nước, và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (cloroform - metanol) và trộn chất rắn thu được với diisopropyl ete. Thu chất rắn bằng cách lọc để thu được {2-axetamido-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}metyl axetat (2,6 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 14

Khuấy hỗn hợp etyl 3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-yl]propanoat (1,0 g), axit axetic (10 mL), dung dịch formaldehit chứa nước 37% (1,5 mL), và axetic anhydrit (1,8 mL) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 7 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung vào phần còn lại nước và dung dịch carbonat hydro natri chứa nước bão hòa, sau đó chiết tách với cloroform/isopropanol. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (cloroform - metanol).

Trộn hợp chất thu được và pyridin (10 mL), và bổ sung vào đó axetic anhydrit (0,9 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch carbonat hydro natri chứa nước bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat) để thu được etyl 3-[(2R)-4-(5-{[5-

(axetoxymetyl)-4-(4-clothiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoat (566 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 15

Khuấy hỗn hợp N-{4-[4-metoxyl-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}axetamit (3,0 g), dung dịch formaldehit chứa nước 37% (7,2ml), axetic anhydrit (9ml), và axit axetic (30ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung diisopropyl ete vào phần còn lại. Thu chất rắn bằng cách lọc để thu được {2-axetamido-4-[4-metoxyl-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}metyl axetat (2,0 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 16

Khuấy hỗn hợp N-{4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}axetamit (2,8 g), axit axetic (20ml), dung dịch formaldehit chứa nước 36% (3,6ml), và axetic anhydrit (4,4ml) ở nhiệt độ 170°C trong thời gian 30 phút dưới sự bức xạ sóng cực ngắn. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó làm sạch chất rắn thu được bằng metanol và thu được bằng cách lọc.

Trộn chất rắn thu được (1,8 g) với N-metylpyrrolidon (20 mL), (2R)-2-metylpyrrolidin (608 mg), và N,N-diisopropyletylamin (2,5 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung nước vào đó, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat) để thu được N-(4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)axetamit (1,4g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 17

Trộn hỗn hợp N-[4-(4-clothiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-2,2,2-trifloaxetamit (5,0 g), (2R)-2-etylpyrrolidin hydroclorua (4,8 g), N,N-diisopropyletylamin (5,5 mL), axit axetic (50 mL), và dung dịch formaldehit chứa nước 36% (2,5 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và pha loãng với etyl axetat. Làm sạch hỗn hợp bằng dung dịch carbonat hydro natri chứa nước bão hòa, và nước muối bão hòa,

làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Khuấy hỗn hợp của hợp chất thu được, etanol (50 mL), và dung dịch natri hydroxit chứa nước 6M (14 mL) ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung nước vào đó, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel cơ bản (hexanetyl axetat) để thu được 4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-amin (2,7 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 18

Bổ sung paraformaldehyt (3,5 g) và (2R)-2-methylpyrrolidin (6,6 g) vào hỗn hợp etyl 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoat (20 g) và axit axetic (200 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung vào phần còn lại etyl axetat (250 mL), toluen (125 mL), và nước (200 mL), sau đó trung hòa bằng cách bổ sung natri carbonat. Lớp hữu cơ được tách ra, lớp chứa nước được chiết tách bằng etyl axetat/toluen, lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat khan, và sau đó bổ sung vào đó amino silica gel (40g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, vật liệu không hòa tan được tách ra bằng cách lọc và phần nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel cơ bản (hexanetyl axetat) để thu được etyl 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoat (19,5 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 19

Trộn hỗn hợp 4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (2,8 g), pyridin (10 mL), và axetic anhydrit (4 mL), bằng cách khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về nhiệt độ trong phòng, bổ sung vào đó nước, và chất rắn tạo ra thu được bằng cách lọc. Làm sạch chất rắn thu được bằng metanol và thu chất rắn bằng cách lọc để thu được N-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}axetamit (2,9 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 20

Khuấy hỗn hợp 4-(4-clothiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-amin(5,0 g), diclometan (100 mL), và triethylamin (5,0 mL) và làm mát bằng nước đá, và bổ sung trifloaxetic anhydrit (5 mL) vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng cloroform, làm sạch bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat). Làm sạch chất rắn thu được bằng hexan và thu chất rắn bằng cách lọc để thu được N-[4-(4-clothiophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2,2,2-trifloaxetamit (6,0 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 21

Khuấy hỗn hợp hydrogen clorua (dung dịch dioxan 4M, 4 mL), tert-butyl (3S)-4-{5-[(4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-metyl piperazine-1-carboxylat (410 mg), và metanol (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Khuấy hỗn hợp hợp chất thu được, N-metylpyrolidon (6 mL), etyl 3-brompropanoat (0,4 mL), và kali carbonat (683 mg) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với etyl axetat. Làm sạch hỗn hợp bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat) để thu được etyl 3-[(3S)-4-{5-[(4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-metyl piperazin-1-yl]propanoat (205 mg).

Ví dụ điều chế 22

Khuấy hỗn hợp hydrogen clorua (dung dịch dioxan 4M, 4 mL), tert-butyl (3R)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-3-metyl piperazin-1-carboxylat (410 mg), và metanol (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Khuấy hỗn hợp còn lại, N,N-dimetylformamit (4 mL), etyl bromaxetat (0,05 mL), và N,N-

diisopropyletylamin(0,3 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, làm sạch bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat) và làm sạch bằng sắc ký cột silica gel cơ bản để thu được (hexanetyl axetat) để thu được etyl [(3R)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-3-metyl piperazin-1-yl]axetat (154 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 23

Khuấy hỗn hợp 1-[4-hydroxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (1 g), iodoetan (1,2 mL), xesi carbonat (1,9 g), và N,N-dimetylformamit (15 mL) ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó nước, sau đó chiết tách với etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl-axetat) để thu được 1-[4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (1,1 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 24

Bổ sung axit 5-clopyrazin-2-carboxylic (530 mg), WSCD.HCl (730 mg), và N,N-dimetyl-4-aminopyridin (100 mg) vào hỗn hợp 4-(4,5-dimetylthiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-amin (500 mg) và diclometan (10 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 15 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung vào đó etyl axetat, nước, và dung dịch cacbonat hydro natri chứa nước bão hòa. Vật liệu không hòa tan được tách bằng cách lọc qua Celit và phần nước lọc được chiết với etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung etyl 3-(piperazin-1-yl)propanoat dihydroclorua (1,0 g) và N,N-diisopropyletylamin(3 mL) vào hỗn hợp hợp chất thu được và N-metylpyrolidon (16 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó nước và etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (cloroformetyl axetat). Làm sạch hợp chất thu được bằng diisopropyl ete (4 mL) và hexan (20 mL), và thu chất rắn bằng cách lọc

để thu được ethyl 3-[4-(5-{[4-(4,5-dimethylthiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]propanoat (954 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 25

Bổ sung kali cacbonat (11,5g) vào hỗn hợp N-(4-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl)-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-2-methylpiperazin-1-yl]pyrazin-2-carboxamid trihydroclorua (16,1 g) và N,N-dimethylformamid (400 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Bổ sung ethyl bromaxetat (2,65 mL) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung ethyl bromaxetat (0,8 mL) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Đổ nước hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết tách bằng ethyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, và bổ sung vào đó magie sulfat khan và than hoạt tính. Vật liệu không hòa tan được tách ra bằng cách lọc và phần nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel cơ bản (hexanethyl axetat) để thu được ethyl [(3R)-4-{5-[(4-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl}-3-methylpiperazin-1-yl]axetat (11,0 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 26

Bổ sung 1-bromopropan (0,9 mL), kali carbonat (1,7 g), và tetrabutylammonium iodid (180 mg) vào hỗn hợp 1-[4-hydroxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]etanon (1g) và axetonitril (10 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Vật liệu không hòa tan được tách ra bằng cách lọc và phần nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanethyl-axetat) để thu được 1-[4-propoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]etanon (1,2 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 27

Bổ sung từng giọt metylliti (khoảng dung dịch diethyl ete 1M, 100 mL) vào hỗn hợp đồng iodua (I) (9,4 g) và diethyl ete (180 mL) ở nhiệt độ trong từ 0°C đến 5°C qua 30 phút, sau đó khuấy trong thời gian 15 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch tert-butyl (2S)-2-({[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (7,0

g) trong diclometan (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ bên trong là 5°C hoặc thấp hơn qua 20 phút, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl (2R)-2-ethylpyrrolidin-1-carboxylat (3,5 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 28

Khuấy hỗn hợp tert-butyl (2R)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (3,0 g), N,N-dimethylformamit (30 mL), etyl bromaxetat (2 mL), và kali carbonat (5,0 g) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, sau đó làm sạch bằng nước và nước muối bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (cloformmetanol) để thu được tert-butyl (2R)-4-(2-etoxy-2-oxoethyl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (4,0 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 29

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (50 mL) và etyl 3-[(2S)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoat dihydroclorua (21,2 g) vào hỗn hợp 5-clo-N-[4-(4-clothiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]pyrazin-2-carboxamit (25,0 g) và N-methylpyrrolidon (150 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung nước etyl axetat vào đó, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, và bổ sung vào đó magie sulfat khan và than hoạt tính. Vật liệu không hòa tan được tách ra bằng cách lọc và phần nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (cloroformetyl axetat). Trộn hợp chất thu được với diisopropyl ete (40 mL) và hexan (120 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Thu chất rắn bằng cách lọc để thu được etyl 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoat (29,7 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 30

Bổ sung phenyltrimethylamoni tribromiua (143 g) vào hỗn hợp 1-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]etanon (78g) và tetrahydrofuran (625 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Vật liệu không hòa tan được tách ra bằng cách lọc và phần nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm.

Trộn hợp chất thu được và etanol (625 mL), và bổ sung thiourea (35 g) vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ từ 65°C đến 75°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát bằng nước đá hỗn hợp phản ứng, và bổ sung vào đó nước (625 mL). Bổ sung 1 M natri hydroxit (600 mL) vào hỗn hợp, sau đó khuấy trong thời gian 30 phút. Thu chất rắn bằng cách lọc, và bổ sung vào đó etanol (30% chứa nước, 600 mL) và được hòa tan ở nhiệt độ 76°C. Dung dịch thu được được làm mát về nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Làm mát bằng nước đá hỗn hợp và khuấy trong thời gian 2 giờ, và sau đó thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được 4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin(56,9 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 31

Bổ sung natri trifloaxetat (140 g) và đồng iodua (I) (100 g) vào hỗn hợp 1-(4-bromthiophen-2-yl)etanon (20 g) và N-metylpyrrolidon (400 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 2,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, bổ sung vào đó nước và etyl axetat, và tách vật liệu không hòa tan được bằng cách lọc qua Celit. Tách lớp hữu cơ của phần nước lọc, làm sạch bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat) và làm sạch bằng sắc ký cột silica gel cơ bản (hexanetyl axetat) để thu được 1-[4-(triflometyl)thiophen-2-yl]etanon (4,1 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 32

Bổ sung metylmagie bromua (dung dịch tetrahydrofuran 3M, 7 mL) dưới điều kiện làm mát bằng nước đá vào hỗn hợp N,6-dimetoxy-N-metyl-5-(triflometyl)nicotinamit (3,7 g) và tetrahydrofuran (40 mL), sau đó khuấy trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel

(hexanetylaxetat) để thu được 1-[6-metoxi-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]etanon (3,0 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 33

Khuấy hỗn hợp 1-(3,5-diclo-4-hydroxyphenyl)etanon (10,0 g), N,N-dimetylformamit (100 mL), kali carbonat (8,1 g), và metyl iodua (6,1 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ với axit clohydric 1M và nước muối bão hòa, và làm khô qua magie sulfate khan. Lọc hỗn hợp sử dụng silica gel cơ bản và phần nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 1-(3,5-diclo-4-metoxi-phenyl)etanon (7,6 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 34

Bổ sung dung dịch natri hydroxit chứa nước 3M (40 mL) vào hỗn hợp etyl 6-metoxi-5-(triflometyl)nicotinat (5,5 g) và etanol (40 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung axit clohydric 1M (120 mL) vào phần còn lại và khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được axit 6-metoxi-5-(triflometyl)nicotinic (4,4 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 35

Khuấy hỗn hợp 5-brom-2-metoxi-3-(triflometyl)pyridin (7,8 g), paladi axetat (II) (170 mg), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (840 mg), N,N-diisopropyletylamin (10 mL), etanol (80 mL), và N,N-dimetylformamit (80 mL) ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 19 giờ dưới áp suất monoxit cacbon. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và đổ vào trong nước (500 mL) và etyl axetat (500 mL), sau đó khuấy trong thời gian 30 phút. Tách lớp hữu cơ, làm sạch bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat) để thu được etyl 6-metoxi-5-(triflometyl)nicotinat (5,5 g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 36

Trộn hỗn hợp 2-metoxi-3-(triflometyl)pyridin (8 g), 1,3-dibrom-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (17 g), và trifloaxit axetic (32 mL) sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 22 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung diisopropyl ete vào phần còn lại. Chất rắn kết tủa được tách ra bằng cách lọc và phần nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetylaxetat) để thu được 5-bromo-2-metoxi-3-(triflometyl)pyridin (9,4 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 37

Bổ sung 2-propanol (0,46 mL), dung dịch diethylazodicarboxylat trong toluen 40% (2,3 mL) và triphenylphosphin (1,6 g) vào hỗn hợp 1-[4-hydroxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (1g) và tetrahydrofuran (10 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat) để thu được 1-[4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (1,0 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 38

Khuấy hỗn hợp axit 1-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]etanon (1,0 g), xyclopropylboronic (780 mg), dixyclohexyl (2',6'-dimetoxybiphenyl-2-yl)phosphin (185 mg), trikali phosphat (3,0 g), paladi axetat (II) (51 mg), toluen (10 mL), và nước (1 mL) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ dưới áp suất argon. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, bổ sung vào đó etyl axetat và nước, và tách vật liệu không hòa tan được bằng cách lọc. Chiết tách phần nước lọc với etyl axetat và làm sạch lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetylaxetat) để thu được 1-[4-xyclopropyl-3-(triflometyl)phenyl]etanon (1,0 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 39

Bổ sung axit xyclopropylboronic (12,0 g), tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0) (5,34 g), xesi carbonat (73,6 g), và tri-tert-butylphosphin (2,3 mL) vào hỗn hợp 1-(4-bromthiophen-2-yl)etanon (9,4 g), toluen (200 mL) và nước (100 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celit, và bổ

sung nước và dietyl ete vào phần nước lọc. Tách lớp hữu cơ, lọc qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetylaxetat) để thu được 1-(4-xyclopropylthiophen-2-yl)etanon (6,7 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 40

Khuấy hỗn hợp axit 3-brom-5-(triflometyl)benzoic (10,0 g), thionylclorua (40 mL), và N,N-dimetylformamit (1 giọt) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó thực hiện thao tác cô đặc bằng toluen hai lần và sau đó làm khô dưới áp suất giảm.

Bổ sung dimetyl malonat (5,1 mL) và trietylamin(12 mL) vào hỗn hợp toluen (150 mL) và magie clorua (3,6 g), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung thứ nhất từng giọt hỗn hợp hợp chất thu được và toluen (50ml) khi khuấy vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Bổ sung axit clohydric 6M (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó bổ sung vào đó nước (300 mL), tiếp theo lọc với etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Trộn phần còn lại với dimetylsulfoxit (50 mL) và nước (5 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung nước (300ml) vào đó, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 1-[3-bromo-5-(triflometyl)phenyl]etanon (10,0 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 41

Bổ sung trifloaxit axetic (0,15 mL) dưới áp suất argon vào hỗn hợp bột kẽm (2,0 g), coban bromua (II) (600 mg), và axetonitril (30 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung 5-brom-1-flo-2-metoxi-3-(triflometyl)benzen (5,0 g) và axetic anhydrit (2,1 mL) vào hỗn hợp, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Bổ sung axit clohydric 1M (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó lọc bằng dietyl ete. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, và cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký

cột silica gel (hexandietyl ete) để thu được 1-[3-flo-4-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]etanon (1,6 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 42

Bổ sung natri clo(diflo)axetat (5,8 g) và xesi carbonat (7,2 g) vào hỗn hợp 1-[4-hydroxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (3,0 g), N,N-dimetylformamit (36 mL), và nước (3,6 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, và cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl-axetat). Bổ sung phenyltrimetylammoni tribromit (5,7 g) vào hỗn hợp hợp chất thu được (3,8 g) và tetrahydrofuran (50 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Vật liệu không hòa tan được kết tủa được tách ra bằng cách lọc và phần nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung thiourea (1,5 g) vào hỗn hợp phần còn lại và etanol (50 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung nước (300ml) và dung dịch natri hydroxit 1M (30ml) vào đó, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung diisopropyl ete và hexan vào phần còn lại, và thu chất rắn tạo ra bằng cách lọc để thu được 4-[4-(diflometoxy)-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (3,5 g) làm chất rắn.

Ví dụ điều chế 43

Bổ sung tert-butyl (3R)-3-metylpiperazin-1-carboxylat (400 mg) và N,N-diisopropyletylamin (0,7 mL) vào hỗn hợp 5-clo-N-(4-[4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-metylpiprolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)pyrazin-2-carboxamit (407 mg) và N-metylpiprolidon (6 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung nước vào đó, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat).

Khuấy hỗn hợp hợp chất thu được, hydrogen clorua (dung dịch dioxan 4M, 6 mL), và metanol (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung ethyl axetat (20ml) vào hỗn hợp phản ứng, và thu chất rắn bằng cách lọc để thu được N-(4-[4-etoxy-3(triflometyl)phenyl]-5-{{(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl}metyl}-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-2-metylpipezazin-1-yl]pyrazin-2-carboxamit trihydroclorua (623 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 44

Bổ sung p-toluenesulfonyl clorua (17,7 g) dưới điều kiện làm mát bằng nước đá vào hỗn hợp tert-butyl (2S)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (17 g), triethylamin(17,7 mL), 1-metyl-1H-imidazol (10,1 mL), và diclometan (255 mL) , sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết tách bằng diclometan. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexan-ethyl axetat) để thu được tert-butyl (2S)-2-({[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy}metyl)pyrolidin-1-carboxylat (29,5 g) là dầu.

Ví dụ điều chế 45

Làm nóng và hồi lưu hỗn hợp tert-butyl (3S)-3-metylpipezazin-1-carboxylat (5 g), ethyl acrylat (7,2 mL), và etanol (15 mL) trong thời gian 24 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung diethyl ete vào phần còn lại, sau đó lọc bằng axit hydrocloric 1M. Lớp chứa nước được kiềm hóa đến pH 8 bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M và natri hydrogen carbonat, và chiết tách với ethyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (cloformmetanol) để thu được tert-butyl (3S)-4-(3-etoxy-3-oxopropyl)-3-metylpipezazin-1-carboxylat (7,5 g) là dầu.

Ví dụ 1

Bổ sung dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M (50 mL) vào hỗn hợp ethyl 3-[(2S)-4-(5-{{4-(4-cloothiophen-2-yl)-5-{{(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl}metyl}-1,3-thiazol-2-yl}carbamoil}}pyrazin-2-yl)-2-metylpipezazin-1-yl]propanoat (10,2 g), tetrahydrofuran (50 mL), và etanol (50 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời

gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó axit hydrocloric 1M (50ml) và nước (100ml), sau đó chiết tách bằng cloroform. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (cloform-metanol) để thu được (6,0g) axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-yl]propanoic.

Bổ sung hydrogen clorua (dung dịch dioxan 4M, 12 mL) vào hỗn hợp rắn thu được và tetrahydrofuran (100 mL), và cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Bổ sung axetonitril (200 mL) và nước (12 mL) vào phần còn lại, sau đó khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 15 phút, và sau đó làm mát ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung axetonitril (100 mL) vào hỗn hợp, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Thu chất rắn bằng cách lọc và làm khô để thu được dihydroclorua của axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-yl]propanoic (6,7 g) là chất rắn.

Ví dụ 2

Dưới dòng khí argon, bổ sung kẽm xyanua (160mg) và paladi trifloaxetat (II) (30 mg) vào hỗn hợp etyl 3-(4-{5-[(4-[3-brom-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2S)-2-isopropylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl)propanoat (660 mg), bột kẽm (30 mg), biphenyl-2-yl(di-tert-butyl)phosphin (60 mg), và N,N-dimetylaxetamit (13 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat).

Bổ sung dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M (3 mL) vào hỗn hợp hợp chất thu được (401 mg), etanol (5 mL), và tetrahydrofuran (5 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút. Cô đặc dưới áp suất giảm hỗn hợp phản ứng và làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột ODS (axetonitril nước). Trộn chất rắn thu được với hexan (20 mL) và dietyl ete (4 mL), và thu chất rắn bằng cách lọc để thu được natri 3-(4-{5-[(4-[3-xyano-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2S)-2-

isopropylpyrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyle]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl]propanoat (149 mg) làm chất rắn..

Ví dụ 3

Bổ sung etyl 3-[(3R)-3-metylpyperazin-1-yl]propanoat dihydroclorua (500 mg) và N,N-diisopropyletylamin (0,64 mL) vào hỗn hợp 5-clo-N-(5-{[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-(triflometyl)thiophen-2-yl]-1,3-thiazol-2-yl)pyrazin-2-carboxamit (300 mg) và N-metylpyrolidon (6 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với etyl axetat, và làm sạch với nước và nước muối bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel cơ bản (hexanetyl axetat).

Bổ sung dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M (3,5 mL) vào hỗn hợp hợp chất thu được, etanol (6 mL), và tetrahydrofuran (6 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột ODS (dung dịch axit formic chứa nước 0,1%-axetonitril) để thu được chất rắn (204 mg). Bổ sung hydro clorua (dung dịch etyl axetat 4M, 0,25 mL) vào hỗn hợp chất rắn thu được và etyl axetat. Cô đặc dưới áp suất giảm hỗn hợp phản ứng để thu được dihydroclorua của axit 3-[(3R)-3-metyl-4-{5-[(5-{[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-(triflometyl)thiophen-2-yl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyle]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl]propanoic (155 mg) là chất rắn.

Ví dụ 4

Bổ sung etyl 3-(piperazin-1-yl)propanoat dihydroclorua (250 mg) và N,N-diisopropyletylamin (0,7 mL) vào hỗn hợp 5-clo-N-(5-{[(2R)-2-metylpyperidin-1-yl]metyl}-4-[3-metyl-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)pyrazin-2-carboxamit (300 mg) và N-metylpyrolidon (6 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 8 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó nước và etyl axetat. Tách, làm sạch lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat).

Bổ sung dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M (3 mL) vào hỗn hợp phần còn lại, etanol (5 mL), và tetrahydrofuran (5 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột ODS (axetonitril nước) để thu được chất rắn (298 mg). Trộn chất rắn thu được với hexan (10 mL) và diethyl ete (2 mL), và thu chất rắn bằng cách lọc để thu được natri 3-(4-{5-[(5-{[(2R)-2-methylpiperidin-1-yl]methyl}-4-[3-methyl-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl)propanoat (284 mg) làm chất rắn.

Ví dụ 5

Khuấy hỗn hợp etyl 3-[(2R)-4-(5-{[5-(axetoxymetyl)-4-(4-clothiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoat (200 mg), dimethylamin (dung dịch tetrahydrofuran 2M, 2 mL), và N-methylpyrrolidon (4 mL) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với etyl axetat, và làm sạch với nước và nước muối bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel cơ bản (hexan-etyl axetat) và làm sạch bằng sắc ký cột silica gel (hexan-etyl axetat). Trộn hợp chất thu được với etanol (2 mL) và tetrahydrofuran (2 mL), và bổ sung vào đó dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M (1 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung axit clohydric 1M (1 mL) và nước vào hỗn hợp phản ứng, chiết tách hỗn hợp với hệ cloform/isopropanol, và làm sạch lớp hữu cơ với nước và nước muối bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung hydro clorua (dung dịch etyl axetat 4M, 1 mL) vào hỗn hợp hợp chất thu được và etyl axetat. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung etyl axetat vào phần còn lại. Thu chất rắn bằng cách lọc để thu được dihydroclorua của axit 3-{(2R)-4-[5-({4-(4-clothiophen-2-yl)-5-[(dimethylamin)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyl)pyrazin-2-yl]-2-methylpiperazin-1-yl}propanoic (33 mg) là chất rắn.

Ví dụ 6

Khuấy hỗn hợp etyl 3-[4-(5-{[4-(4,5-dimethylthiophen-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]propanoat (400 mg), (2R)-2-methylpyrrolidin (273 mg), dung dịch formaldehit chứa nước 36% (0,5 mL), và axit

axetic (8 mL) ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung vào phần còn lại dung dịch carbonat hydro natri chứa nước bão hòa, sau đó chiết tách với etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel cơ bản (hexanetyl axetat).

Bổ sung dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M (4 mL) vào hỗn hợp hợp chất thu được (452 mg), etanol (4 mL), và tetrahydrofuran (4 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó axit hydrocloric 1M (4ml) và nước. Chiết tách hỗn hợp bằng cloroform/isopropanol/tetrahydrofuran, và làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung hydro clorua (dung dịch dioxan 4M, 2 mL) vào hỗn hợp hợp chất thu được và tetrahydrofuran (20 mL). Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm, và bổ sung dietyl ete (20 mL) vào phần còn lại. Thu chất rắn bằng cách lọc để thu được trihydroclorua của axit 3-[4-(5-{[4-(4,5-dimetylthiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]propanoic (440 mg) làm chất rắn.

Ví dụ 7

Bổ sung kali cacbonat (300 mg) và etyl 3-bromopropanoat (0,25 mL) vào hỗn hợp N-(4-[4-etoxy-3-(trifometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]pyrazin-2-carboxamit trihydroclorua (300 mg) và N,N-dimetylformamit (5 mL), tiếp theo khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, bổ sung kali carbonat (300 mg) và etyl 3-bromopropanoat (0,25 mL) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1,5 giờ. Mặt khác, bổ sung kali carbonat (300 mg) và etyl 3-bromopropanoat (0,25 mL) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung nước vào đó, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel cơ bản (hexanetyl axetat).

Bổ sung dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M (1 mL) vào hỗn hợp hợp chất thu được (151 mg), tetrahydrofuran (2 mL), và etanol (2 mL), sau đó khuấy ở

nhệt độ 50°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó axit hydrocloric 1M (1ml) và nước (15ml), sau đó chiết tách bằng cloroform/isopropanol. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung hydro clorua (dung dịch dioxan 4M, 2 mL) vào hỗn hợp hợp chất thu được và tetrahydrofuran (10 mL). Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung diethyl ete vào phần còn lại. Thu chất rắn bằng cách lọc để thu được trihydroclorua của axit 3-[(3R)-4-{5-[(4-[4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl]-5-}[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-metylpiperazin-1-yl]propanoic (142 mg) làm chất rắn.

Ví dụ 8

Bổ sung kali cacbonat (390mg) vào hỗn hợp N-(4-[4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl]-5-}[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-2-metylpiperazin-1-yl]pyrazin-2-carboxamit trihydroclorua (381 mg) và N,N-dimetylformamit (8 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Bổ sung etyl bromaxetat (0,09 mL) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung etyl bromaxetat (0,09 mL) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết tách bằng etyl axetat. Làm sạch lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel cơ bản (hexanetyl axetat).

Bổ sung dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M (1,5 mL) vào hỗn hợp hợp chất thu được (211 mg), tetrahydrofuran (3 mL), và etanol (2 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó axit hydrocloric 1M (1,5ml) và nước (15ml), sau đó chiết tách bằng cloroform/isopropanol. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Trộn phần còn lại với tetrahydrofuran (10 mL), và bổ sung vào đó hydrogen clorua (dung dịch dioxan 4 M , 2 mL). Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm, và bổ sung diethyl ete vào phần còn lại. Thu chất rắn bằng cách lọc để thu được trihydroclorua của axit [(3R)-4-{5-[(4-[4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl]-5-

{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-methylpiperazin-1-yl]axetic (185 mg).

Ví dụ 9

Bổ sung 5-clopyrazin-2-carbonylclorua (590 mg) vào hỗn hợp 5-[(diethylamino)methyl]-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin(820 mg), triethylamin(2 mL), và xyclopentylmetyl ete (16 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Bổ sung nước (50ml) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết tách bằng cloroform. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch phần còn lại bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat) để thu được chất rắn (1,0). Bổ sung etyl 3-[(2R)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoat dihydroclorua (168mg) và N,N-diisopropyletylamin(0,5 mL) vào hỗn hợp chất thu được (200mg) và N-methylpyrrolidon (4 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó nước và etyl axetat. Tách, làm sạch lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Làm sạch hợp chất thu được bằng sắc ký cột silica gel (hexanetyl axetat).

Bổ sung dung dịch natri hydroxit chứa nước 1M (2 mL) vào hỗn hợp hợp chất thu được (249 mg), etanol (4 mL), và tetrahydrofuran (4 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó axit hydrocloric 1M (2ml) và nước (20ml). Chiết tách hỗn hợp bằng cloroform/isopropanol, và làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat khan và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Trộn phần còn lại với tetrahydrofuran (10 mL), và bổ sung vào đó hydrogen clorua (dung dịch dioxan 4 M , 2 mL). Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm, và bổ sung dietyl ete vào phần còn lại. Thu chất rắn bằng cách lọc để thu được dihydroclorua của axit 3-{(2R)-4-[5-({5-[(diethylamino)methyl]-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyl)pyrazin-2-yl]-2-methylpiperazin-1-yl}propanoic (251 mg) là chất rắn.

Ví dụ 144

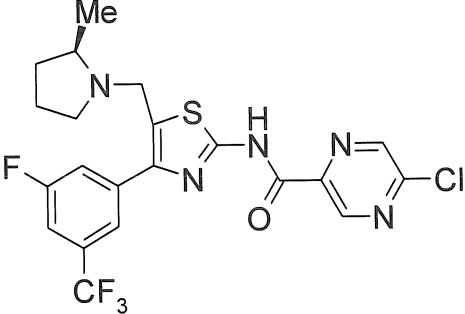
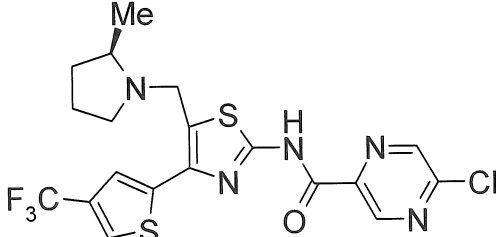
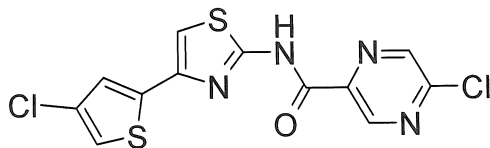
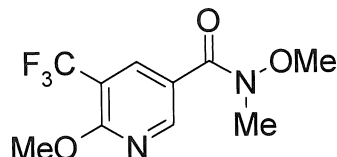
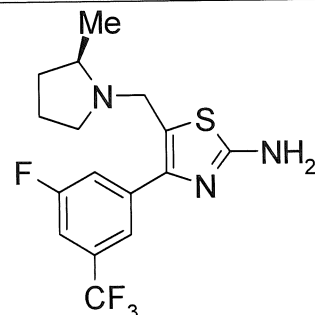
Hòa tan hỗn hợp axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-

metylpiperazin-1-yl]propanoic (500 mg) và axit maleic (148 mg) trong 2-butanon (0,5 mL) và dimetylsulfoxit (0,5 mL) dưới điều kiện khuấy ở nhiệt độ 60°C. Bổ sung 2-butanon (4,0ml) vào dung dịch, sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được để làm mát chậm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Thu chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô dưới áp suất giảm để thu được dimaleat của axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-metyl]piperazin-1-yl]propanoic (378 mg) là tinh thể trắng.

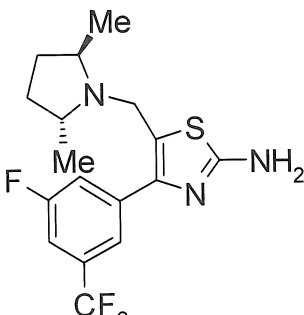
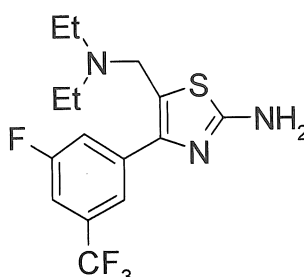
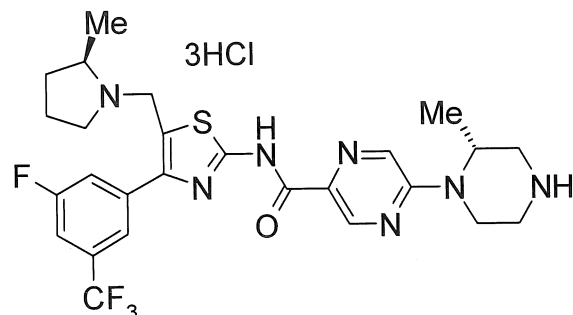
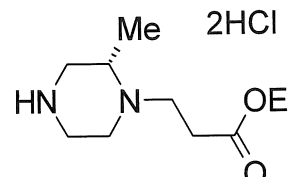
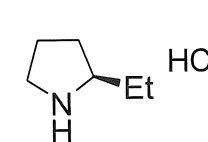
Các tinh thể thu được trong các ví dụ sáng chế có các pic của sự nhiễu xạ bột tia X ở 2θ (°) 5,7, 6,6, 10,5, 12,0, 13,3, 15,8, 16,6, 17,3, 19,0, và 26,2.

Hợp chất trong các ví dụ điều chế và các ví dụ thể hiện trên bảng dưới đây được sản xuất bằng cách giống như các phương pháp trong các ví dụ điều chế hoặc các ví dụ được nêu trên.

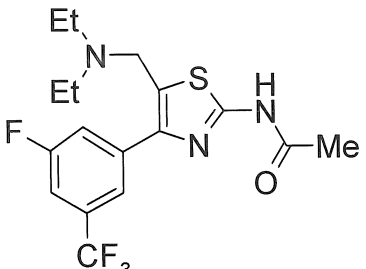
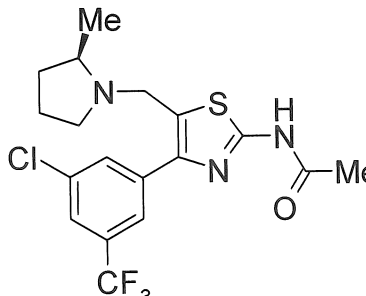
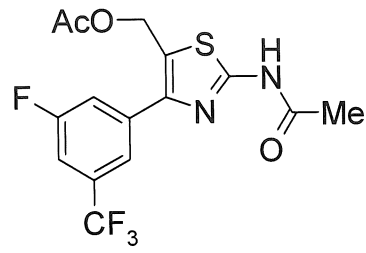
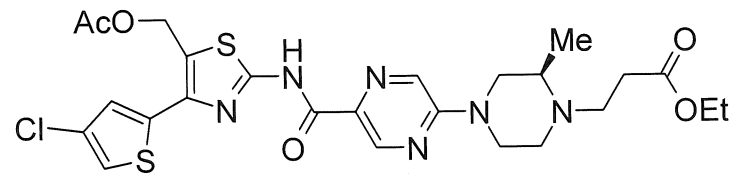
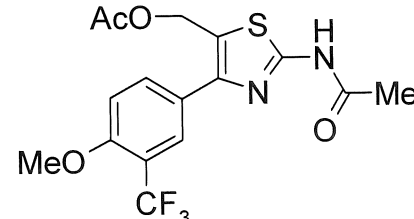
(Bảng 5)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
1	
2	
3	
4	
5	

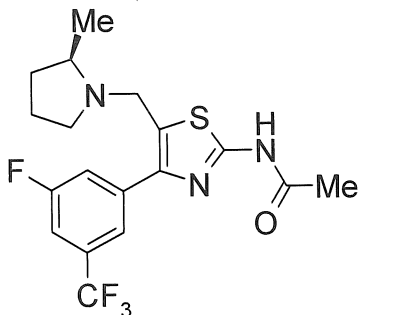
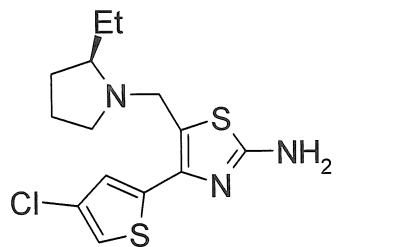
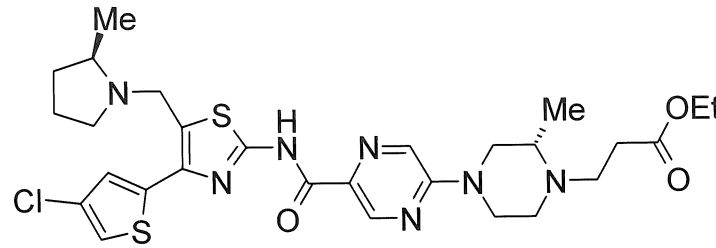
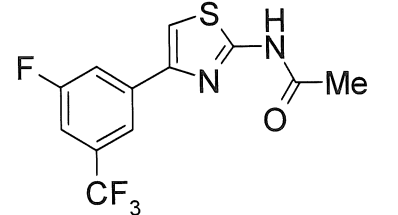
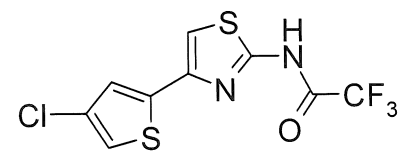
(Bảng 6)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
6	
7	
8	
9	
10	

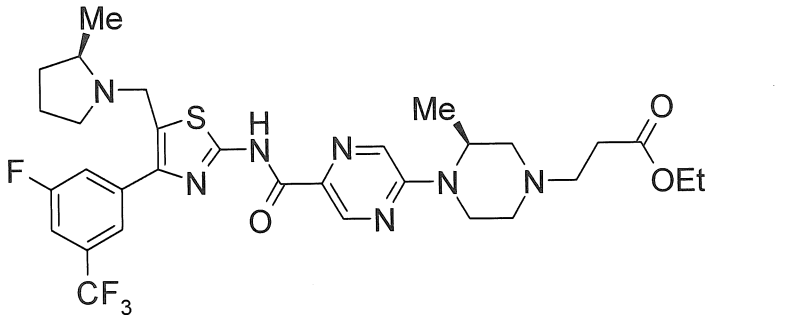
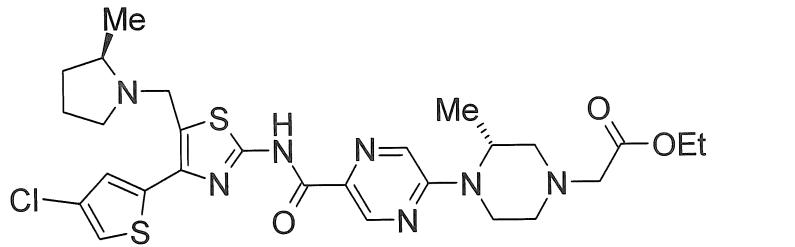
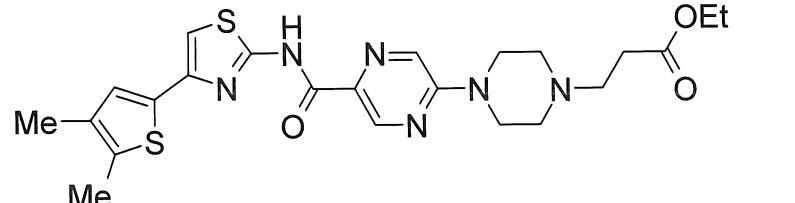
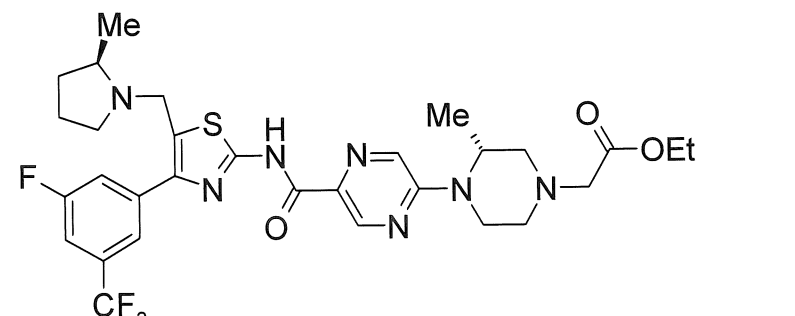
(Bảng 7)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
11	
12	
13	
14	
15	

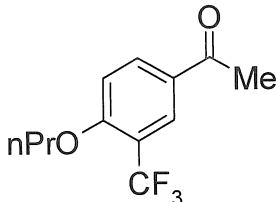
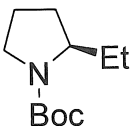
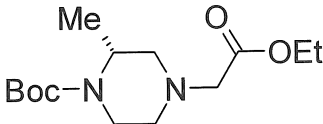
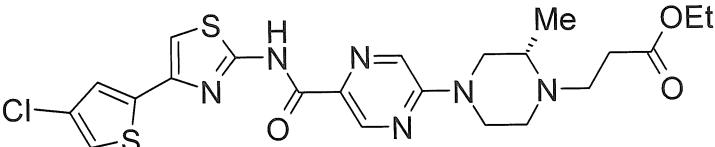
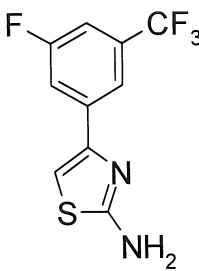
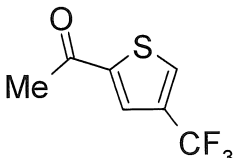
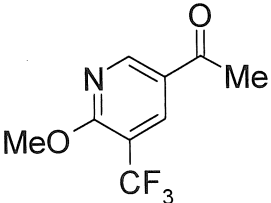
(Bảng 8)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
16	
17	
18	
19	
20	

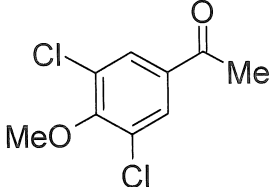
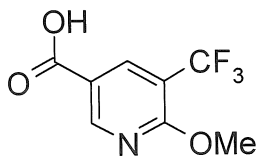
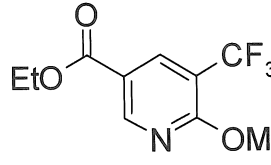
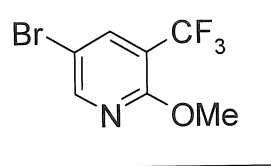
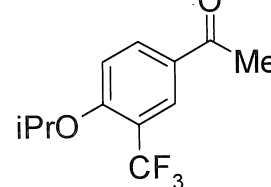
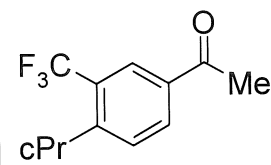
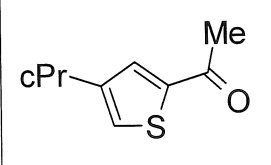
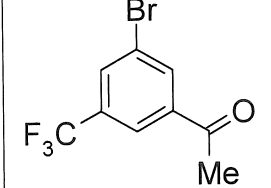
(Bảng 9)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
21	
22	
23	
24	
25	

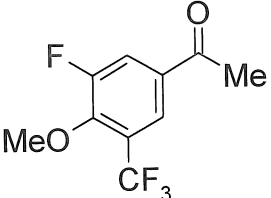
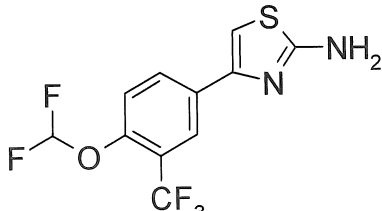
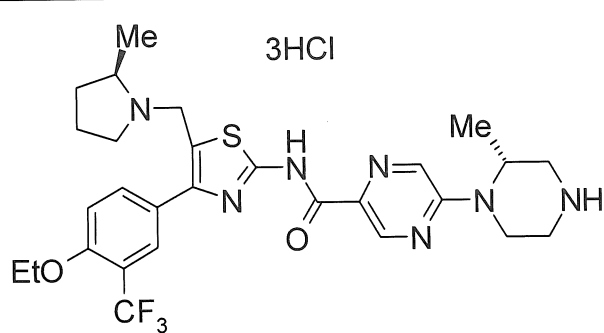
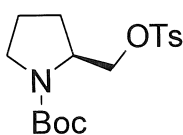
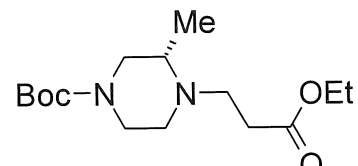
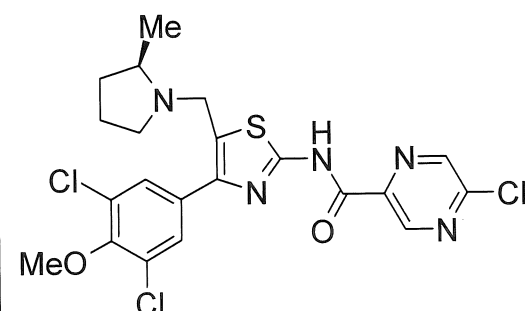
(Bảng 10)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

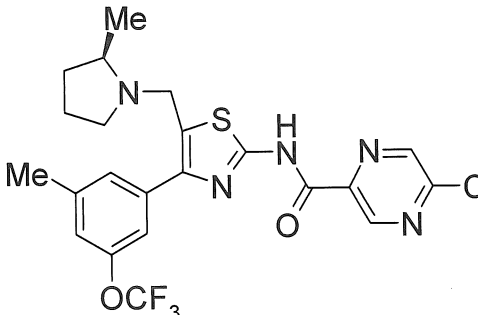
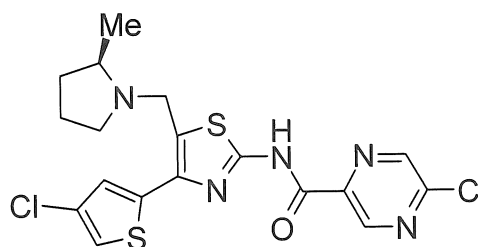
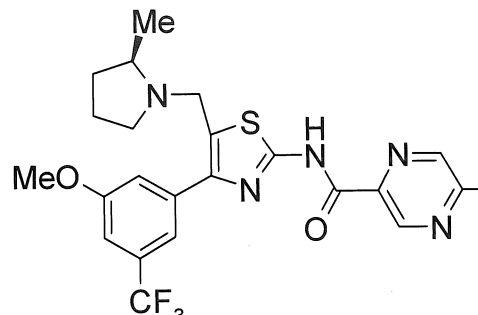
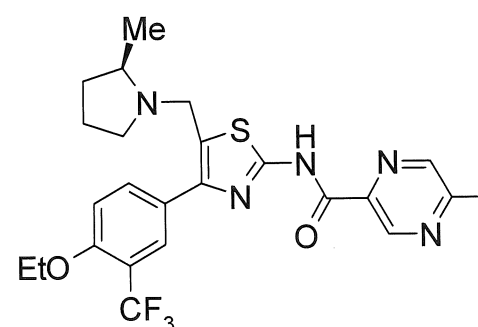
(Bảng 11)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

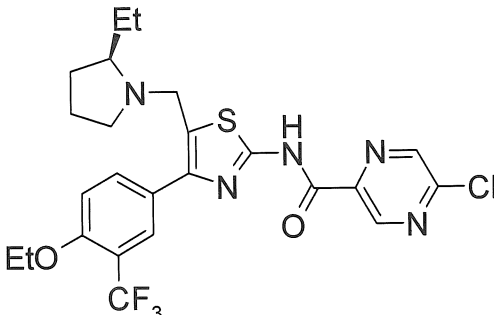
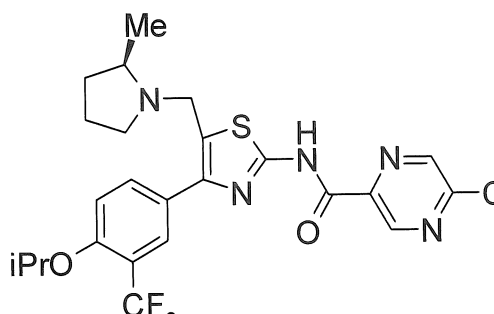
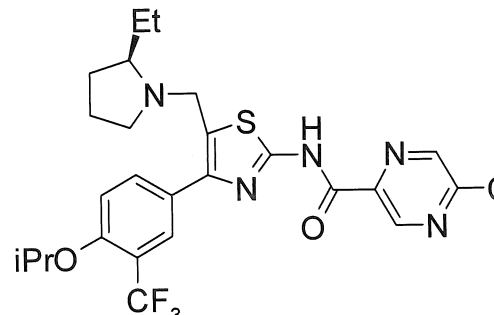
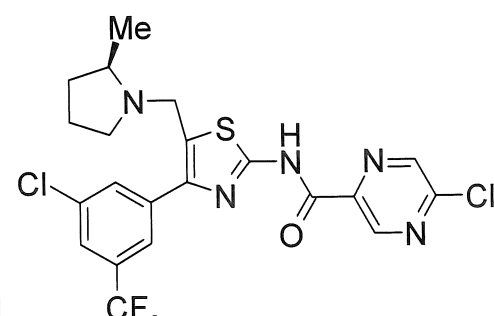
(Bảng 12)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
41	
42	
43	
44	
45	
46	

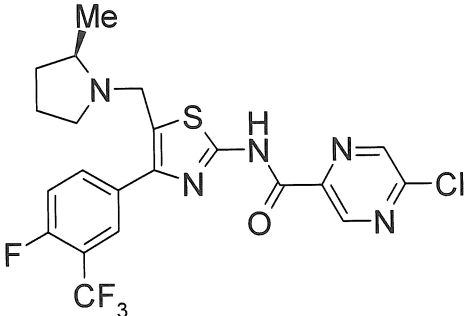
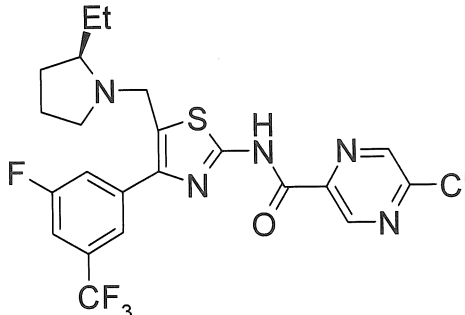
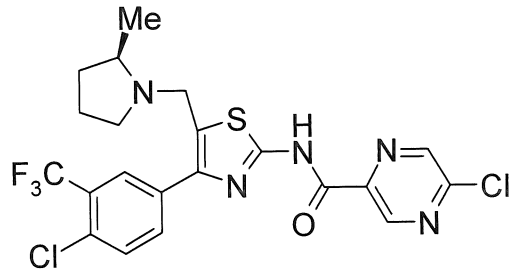
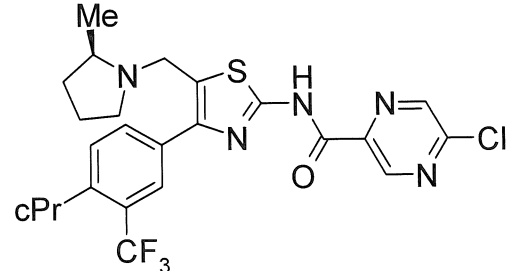
(Bảng 13)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
47	
48	
49	
50	

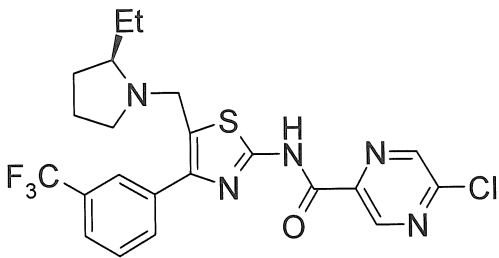
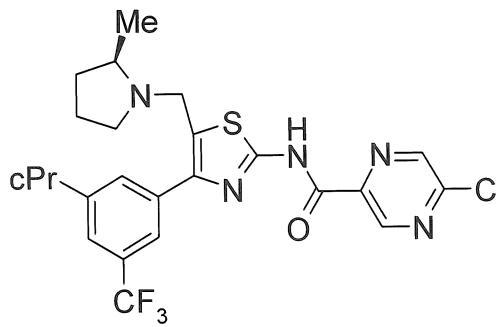
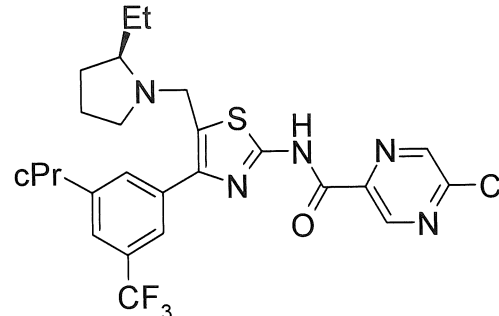
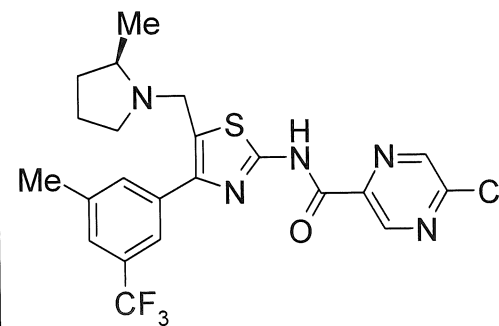
(Bảng 14)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
51	 <chem>CC[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3cc(Cl)ncn3)s2-c4cc(OC)c(C(F)(F)F)cc4</chem>
52	 <chem>CC[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3cc(Cl)ncn3)s2-c4cc(OCC(C)C)c(C(F)(F)F)cc4</chem>
53	 <chem>CC[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3cc(Cl)ncn3)s2-c4cc(OCC(C)C)c(C(F)(F)F)cc4</chem>
54	 <chem>CC[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3cc(Cl)ncn3)s2-c4cc(Cl)c(C(F)(F)F)cc4</chem>

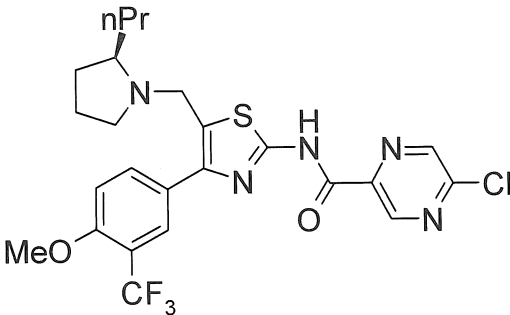
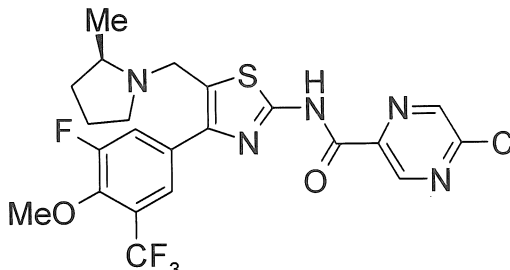
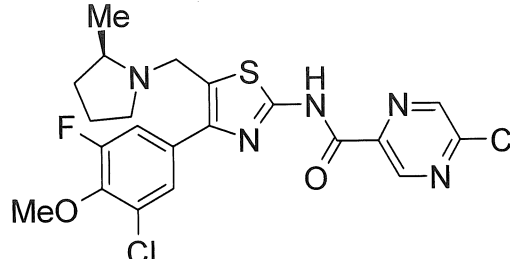
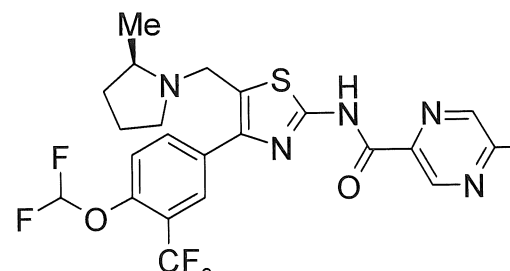
(Bảng 15)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
55	
56	
57	
58	

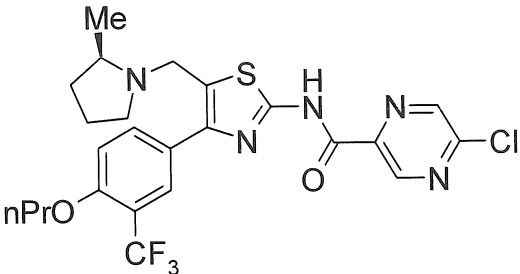
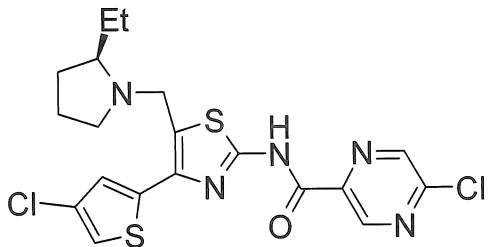
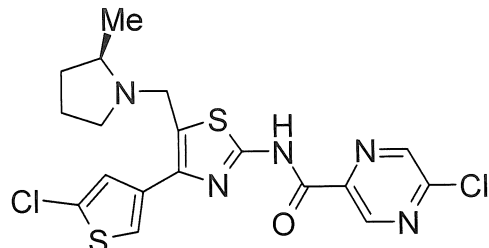
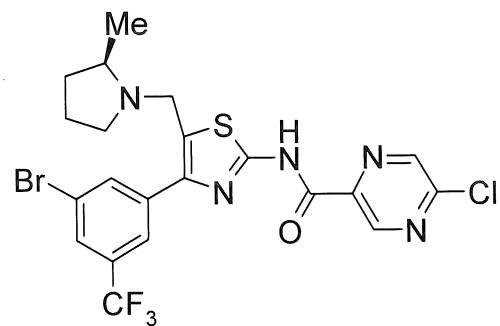
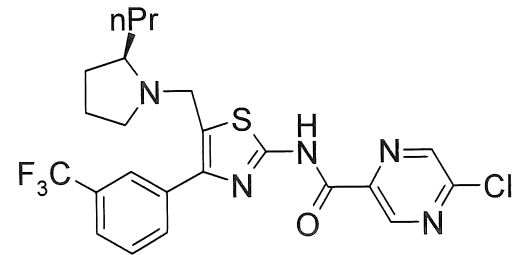
(Bảng 16)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
59	
60	
61	
62	

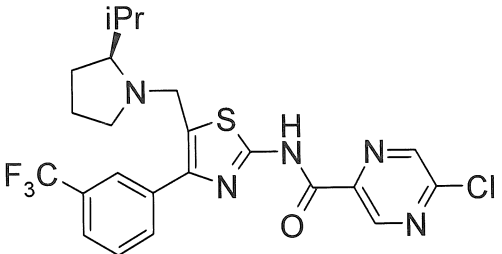
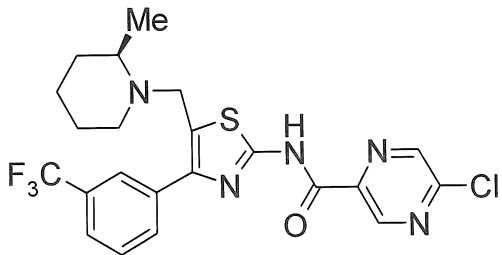
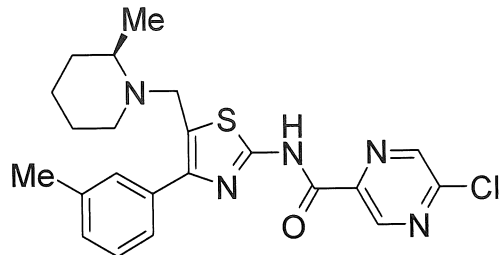
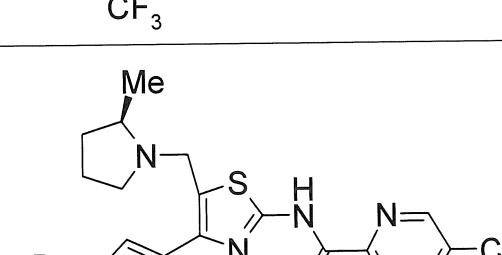
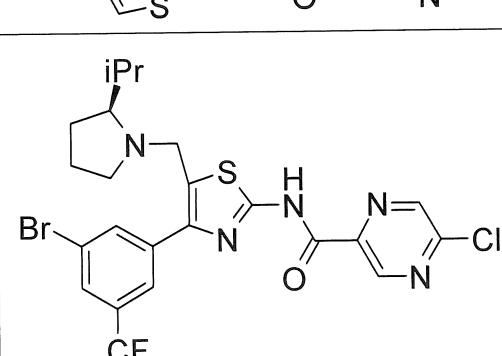
(Bảng 17)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
63	
64	
65	
66	

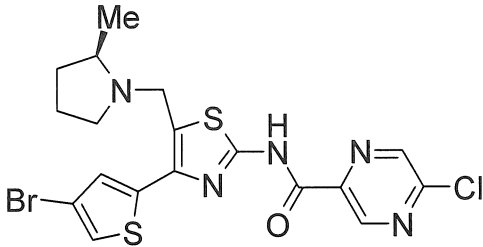
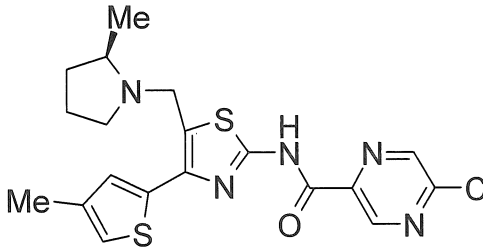
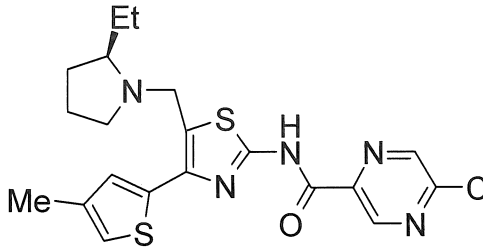
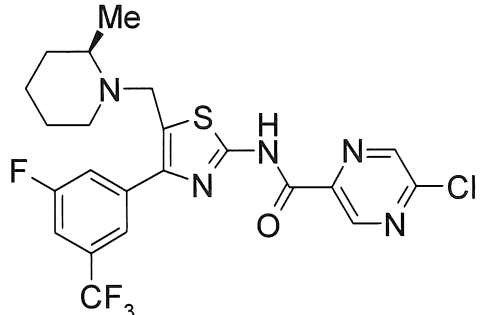
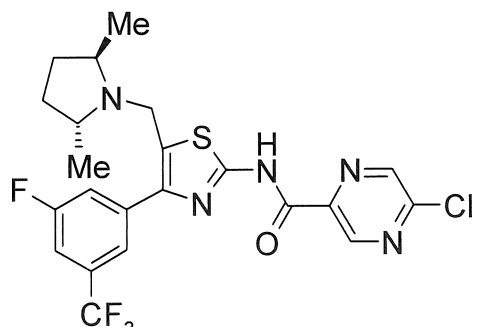
(Bảng 18)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
67	
68	
69	
70	
71	

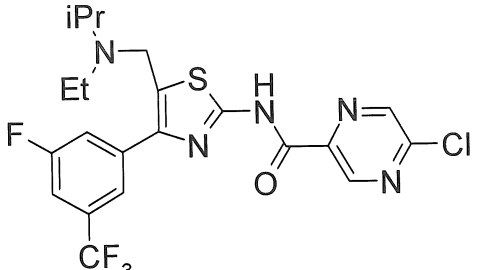
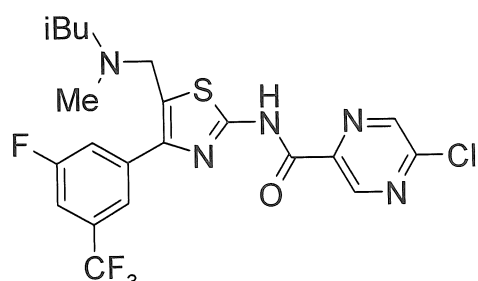
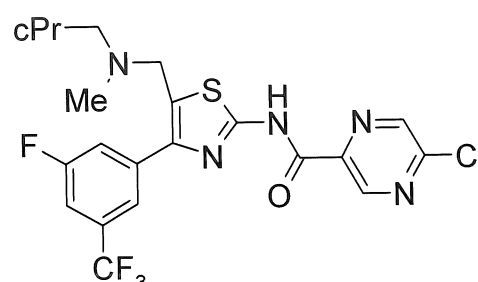
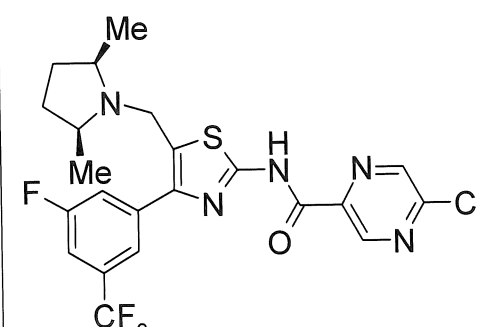
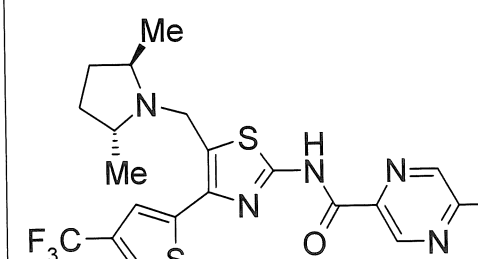
(Bảng 19)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
72	
73	
74	
75	
76	

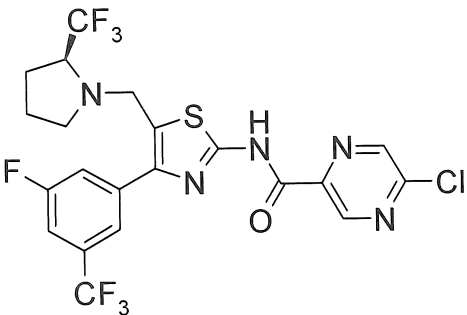
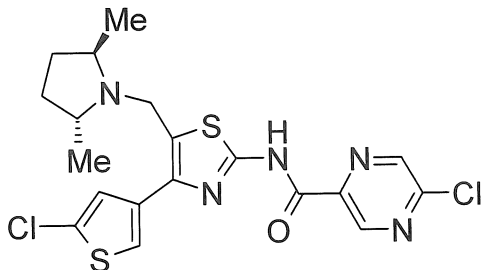
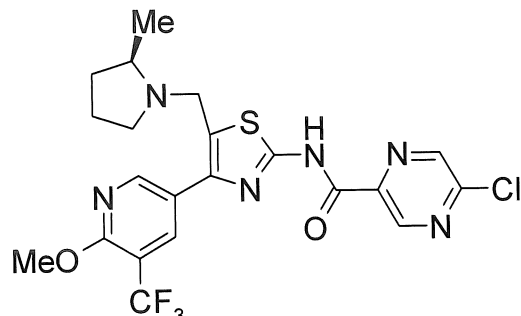
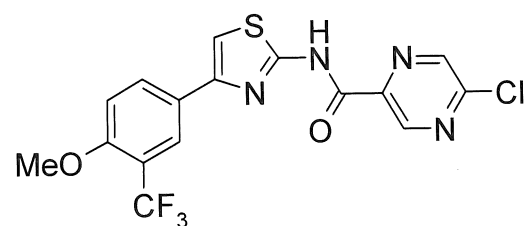
(Bảng 20)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
77	
78	
79	
80	
81	

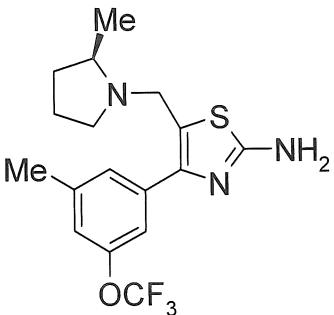
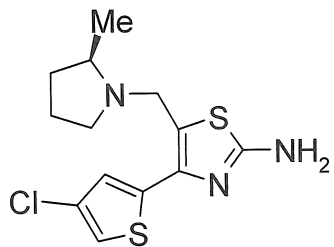
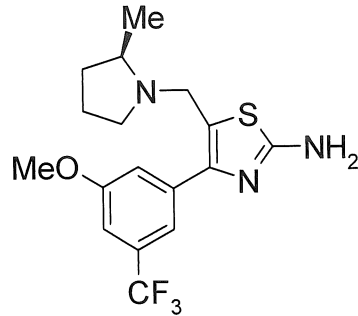
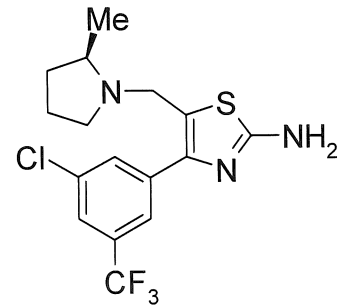
(Bảng 21)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
82	
83	
84	
85	
86	

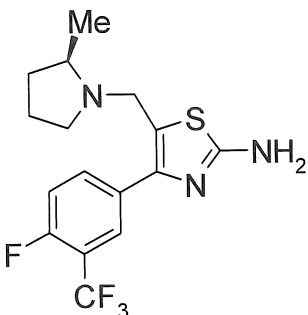
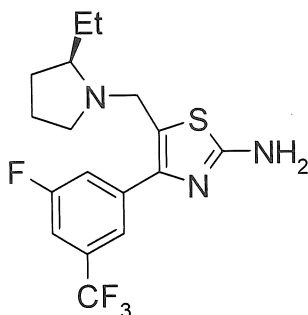
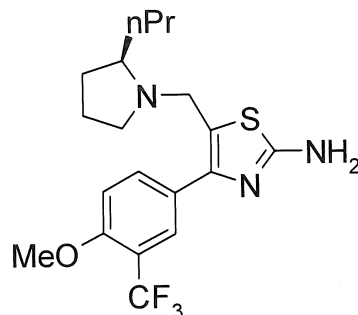
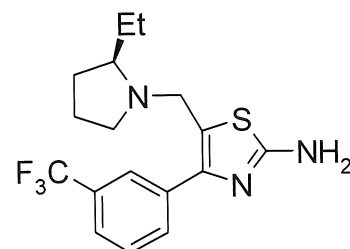
(Bảng 22)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
87	
88	
89	
90	

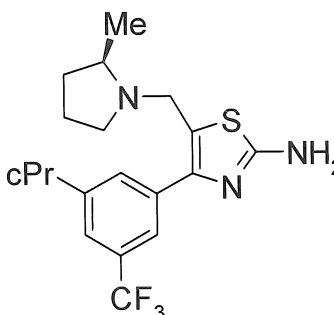
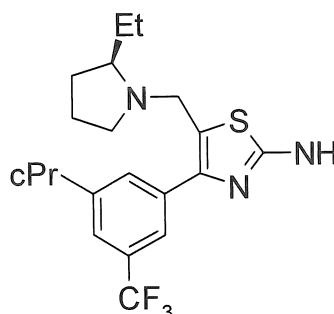
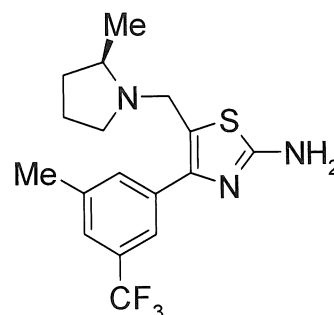
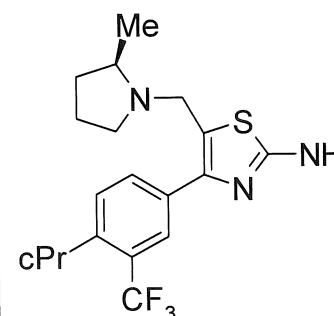
(Bảng 23)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
91	
92	
93	
94	

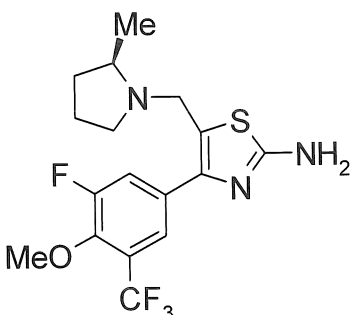
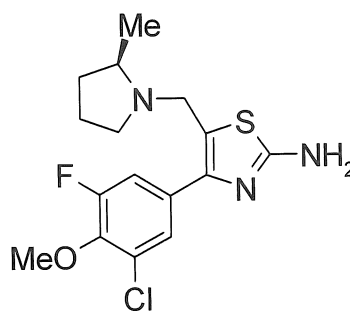
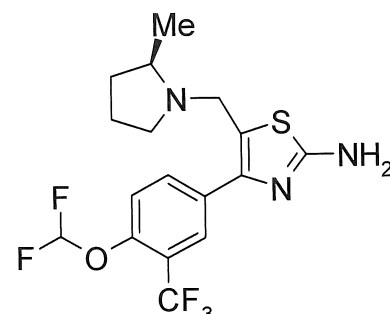
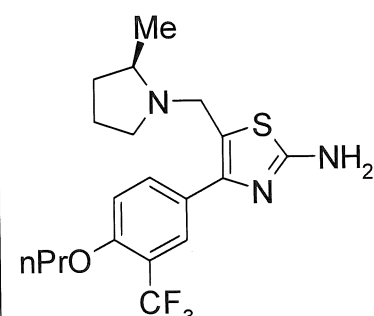
(Bảng 24)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
95	
96	
97	
98	

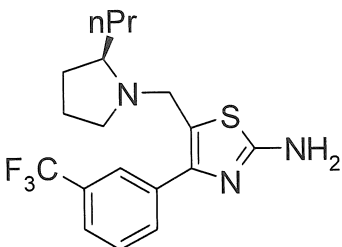
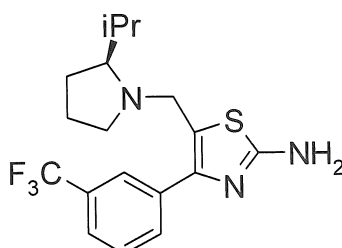
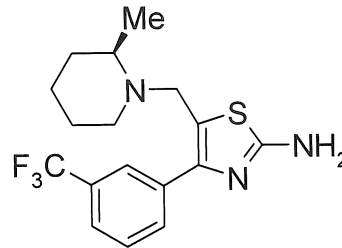
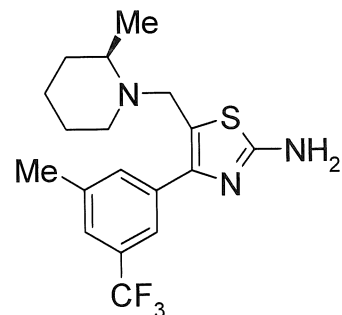
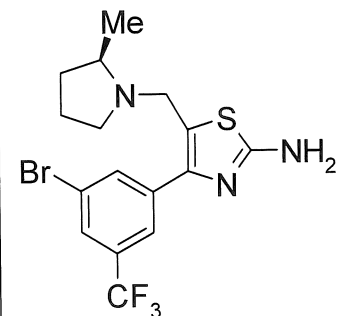
(Bảng 25)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
99	
100	
101	
102	

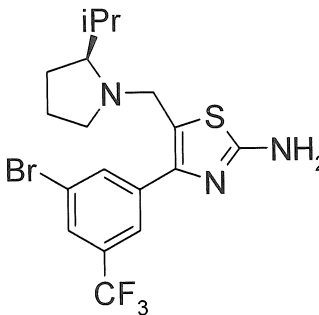
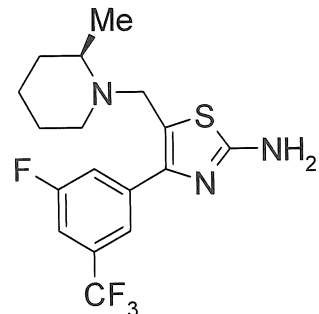
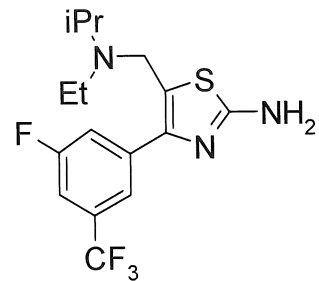
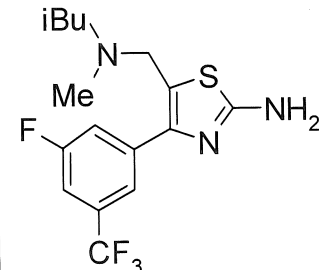
(Bảng 26)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
103	
104	
105	
106	

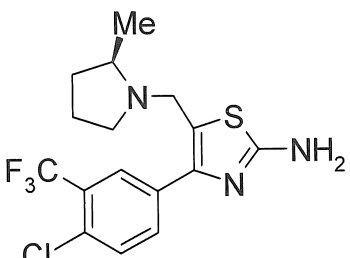
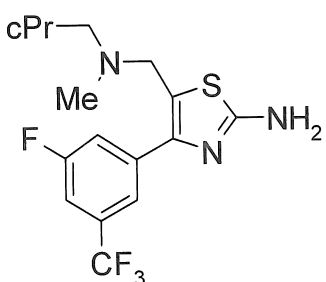
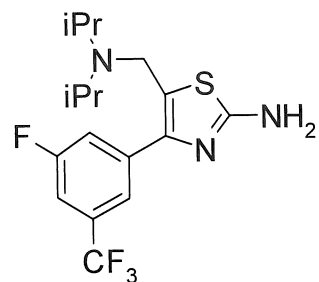
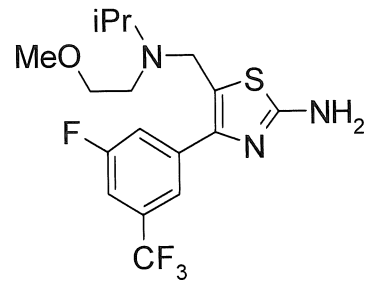
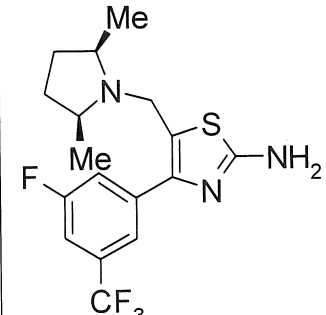
(Bảng 27)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
107	
108	
109	
110	
111	

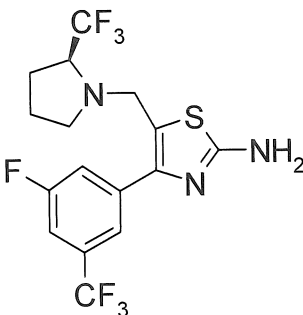
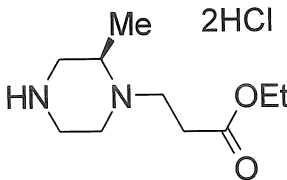
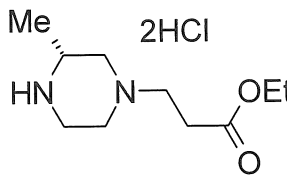
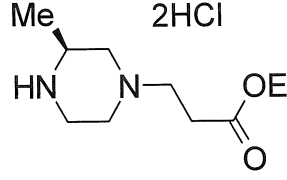
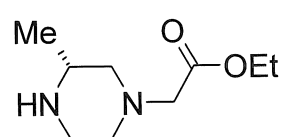
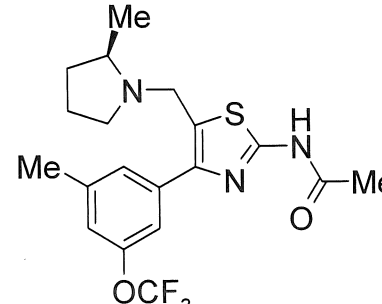
(Bảng 28)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
112	
113	
114	
115	

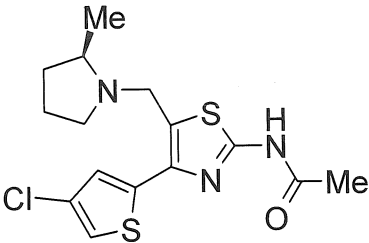
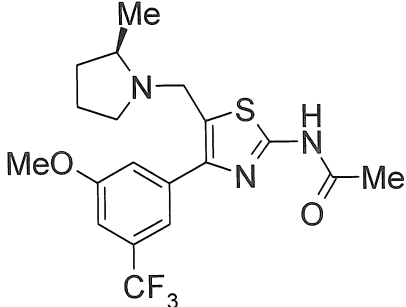
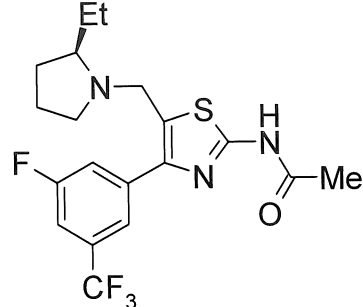
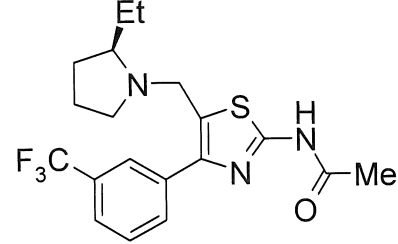
(Bảng 29)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
116	
117	
118	
119	
120	

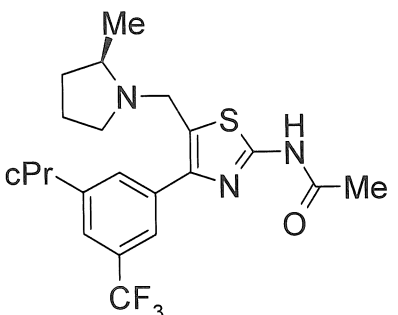
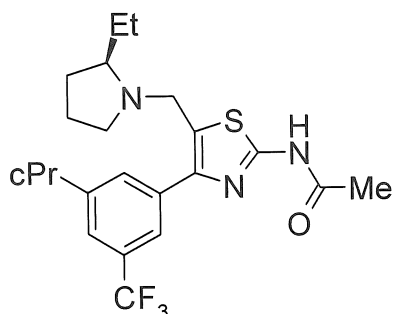
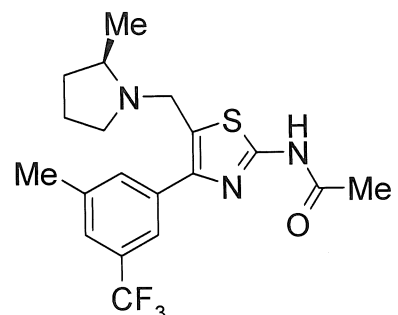
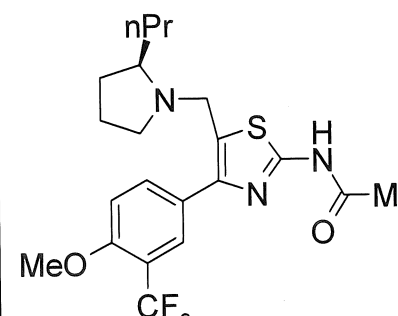
(Bảng 30)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
121	
122	
123	
124	
125	
126	

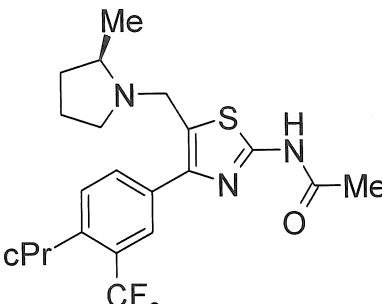
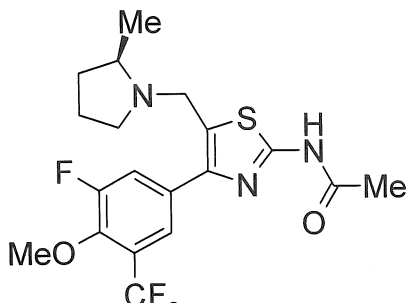
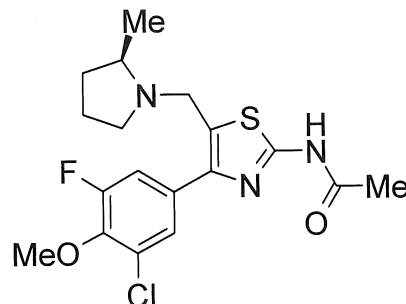
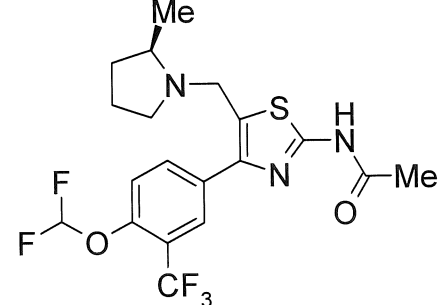
(Bảng 31)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
127	
128	
129	
130	

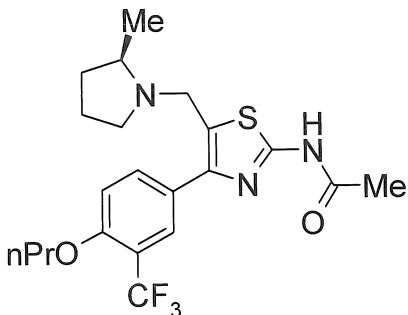
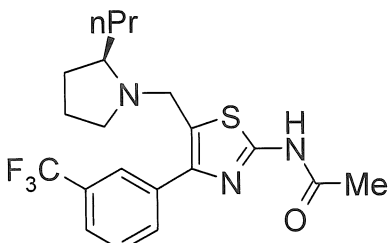
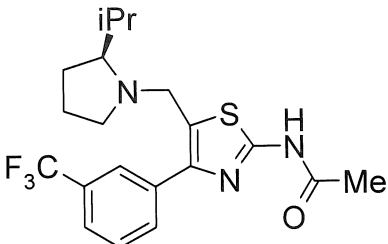
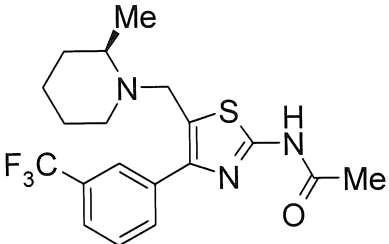
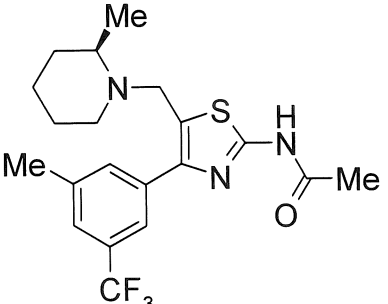
(Bảng 32)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
131	
132	
133	
134	

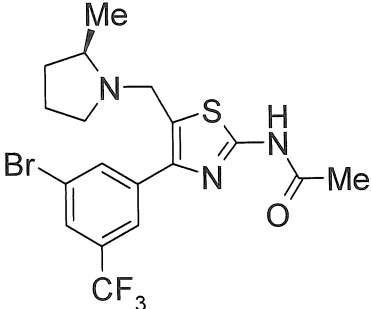
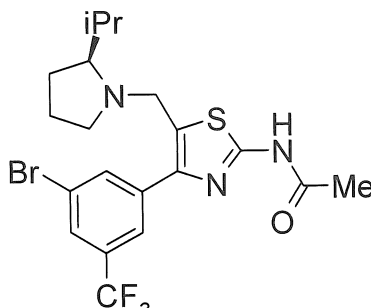
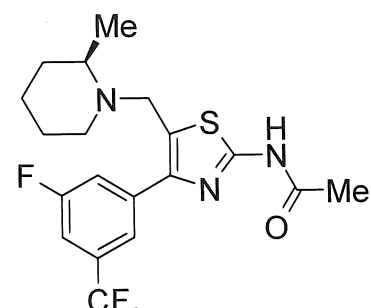
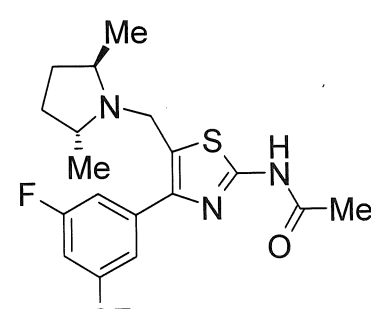
(Bảng 33)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
135	
136	
137	
138	

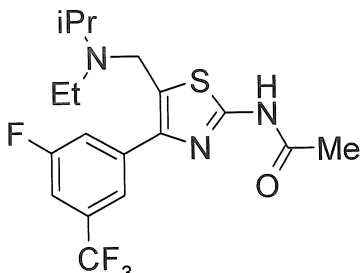
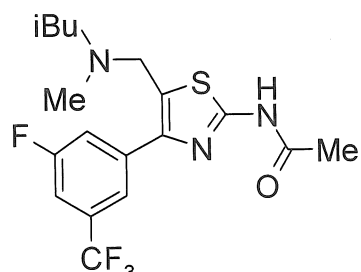
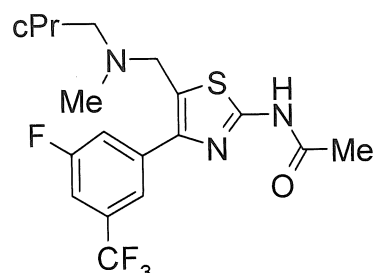
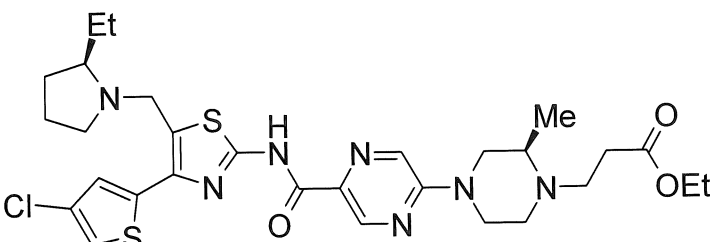
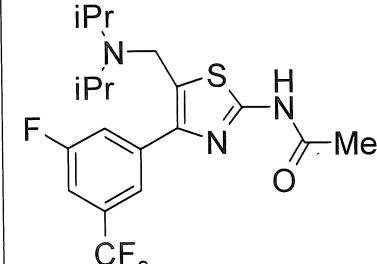
(Bảng 34)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
139	
140	
141	
142	
143	

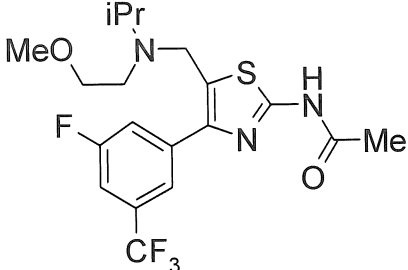
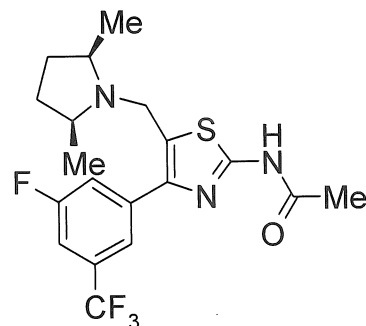
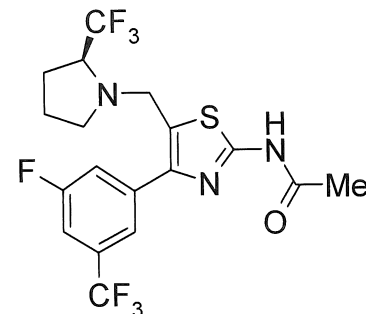
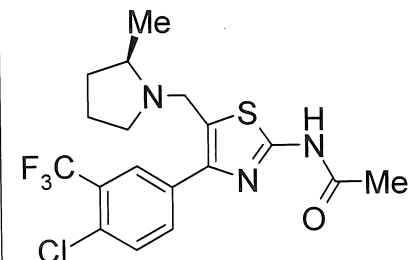
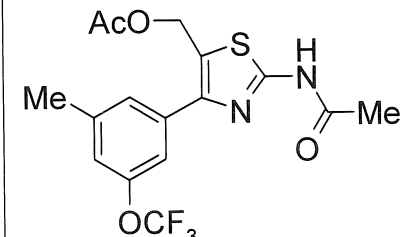
(Bảng 35)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
144	
145	
146	
147	

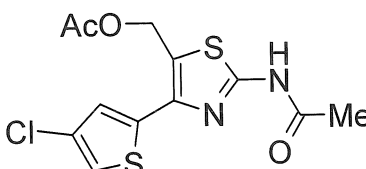
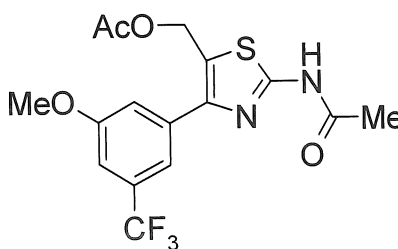
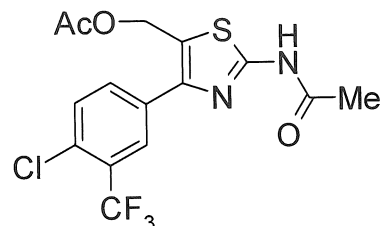
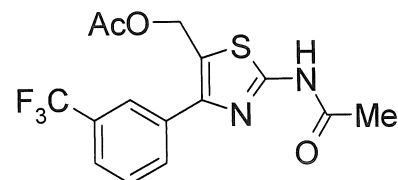
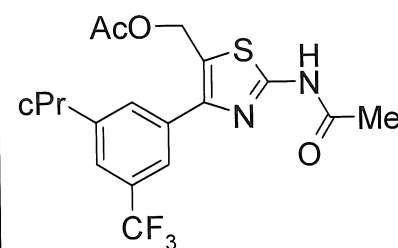
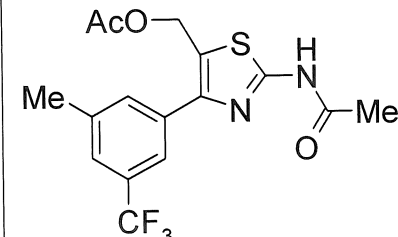
(Bảng 36)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
148	
149	
150	
151	
152	

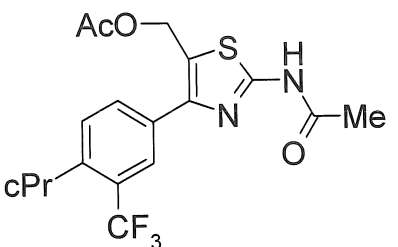
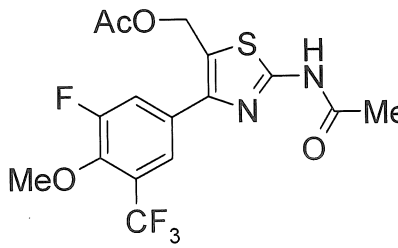
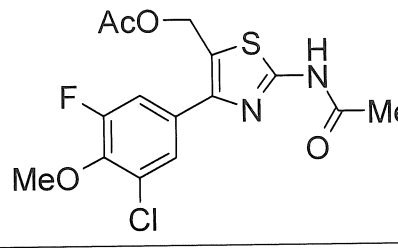
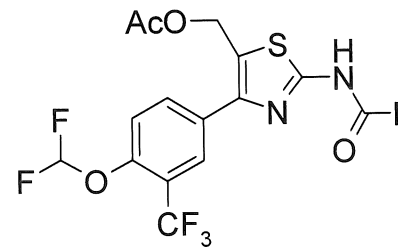
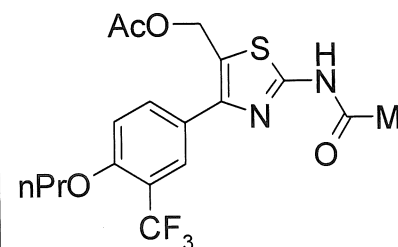
(Bảng 37)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
153	
154	
155	
156	
157	

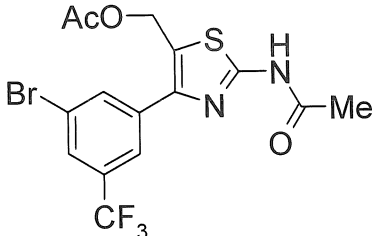
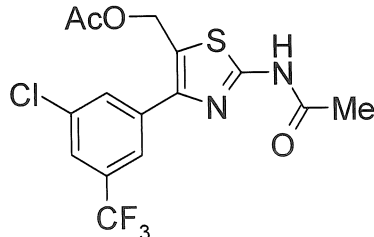
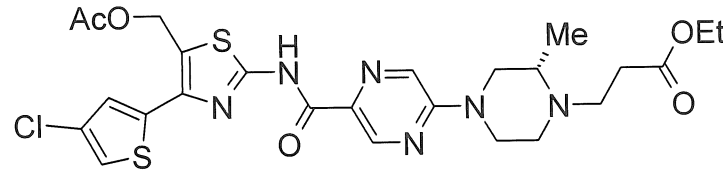
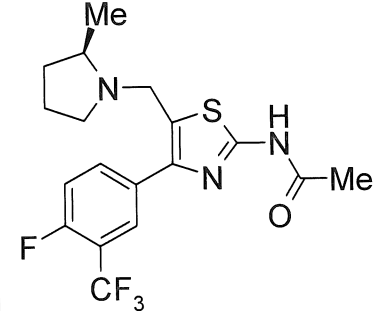
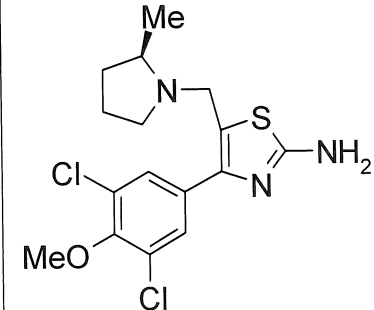
(Bảng 38)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
158	
159	
160	
161	
162	
163	

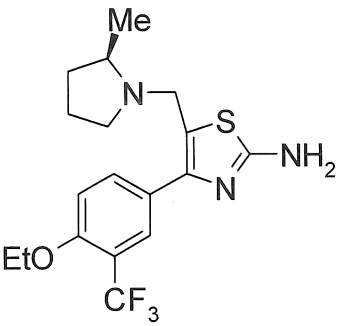
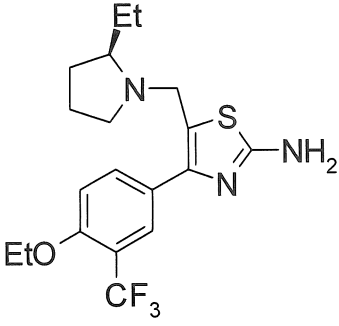
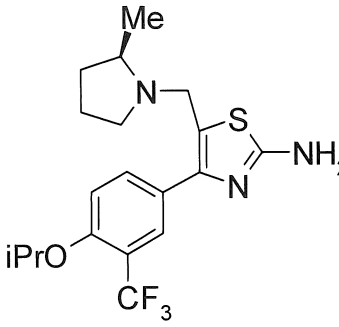
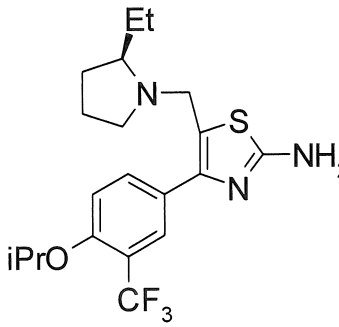
(Bảng 39)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
164	
165	
166	
167	
168	

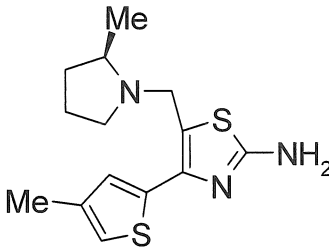
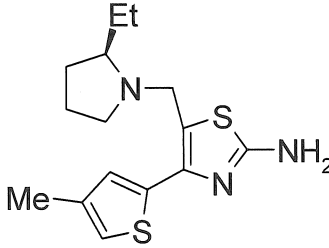
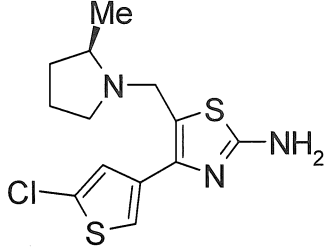
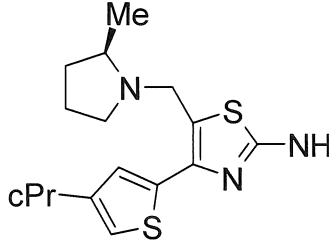
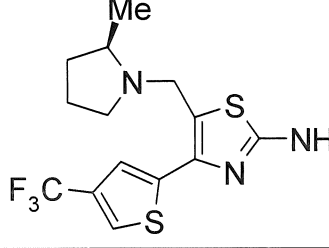
(Bảng 40)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
169	
170	
171	
172	
173	

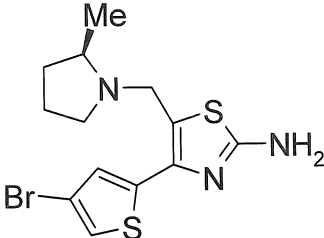
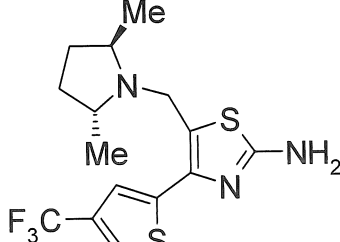
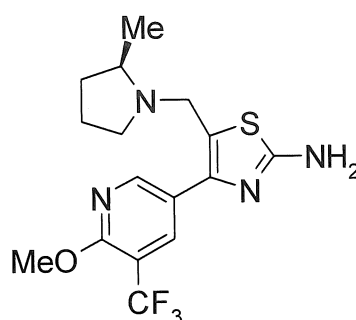
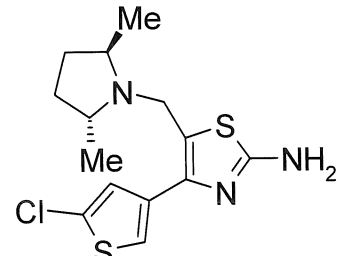
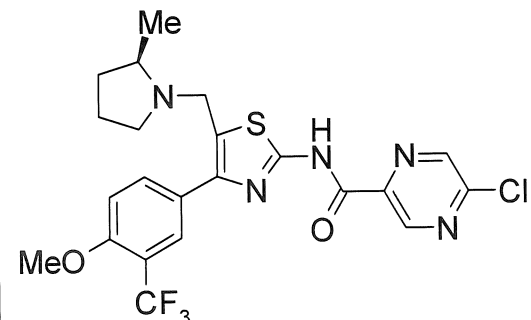
(Bảng 41)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
174	
175	
176	
177	

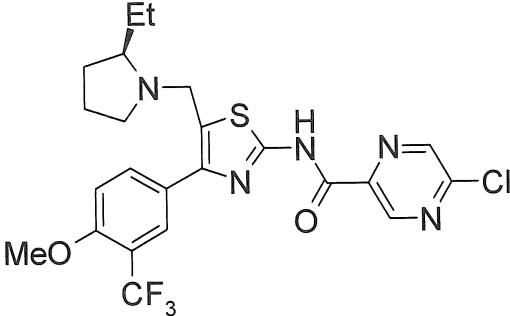
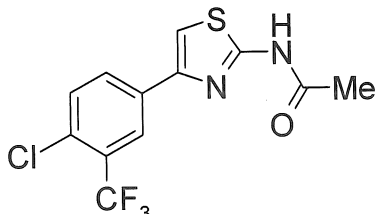
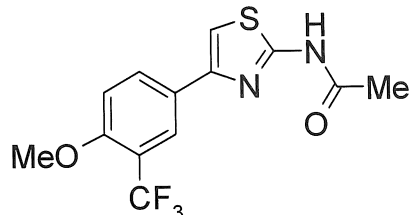
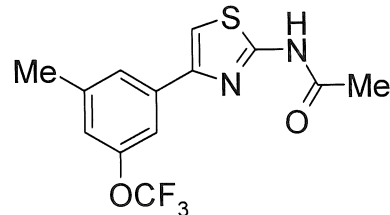
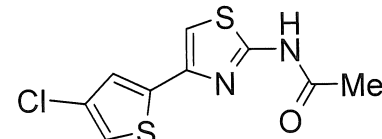
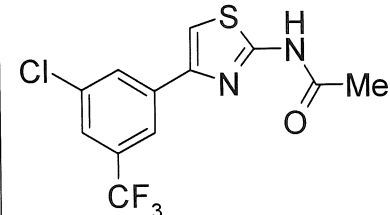
(Bảng 42)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
178	
179	
180	
181	
182	

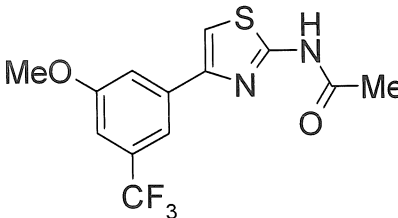
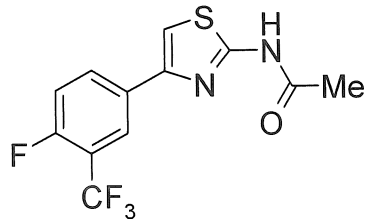
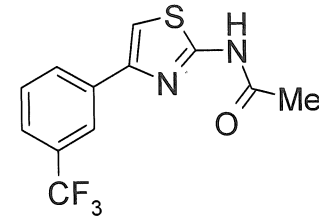
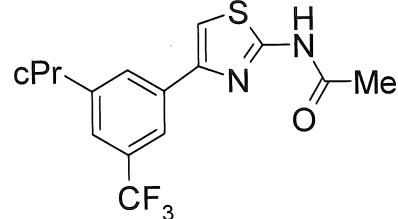
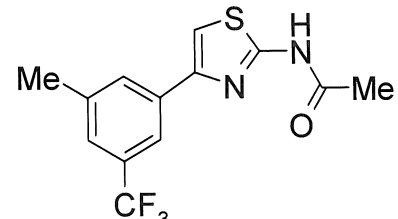
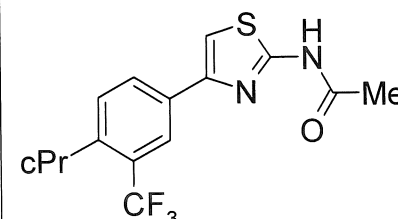
(Bảng 43)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
183	
184	
185	
186	
187	

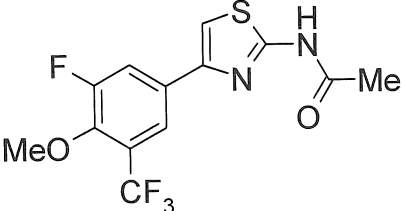
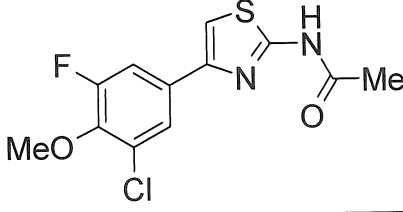
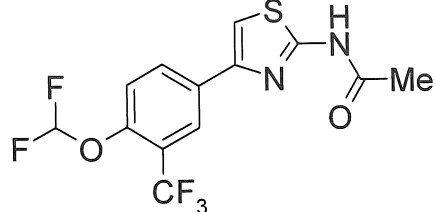
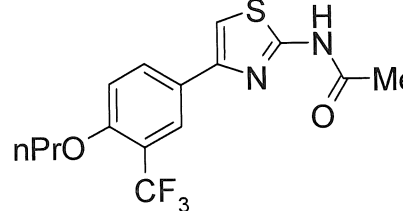
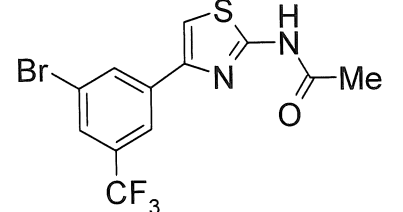
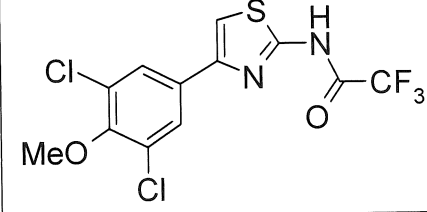
(Bảng 44)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
188	
189	
190	
191	
192	
193	

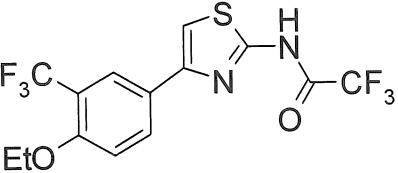
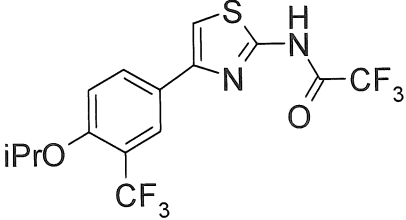
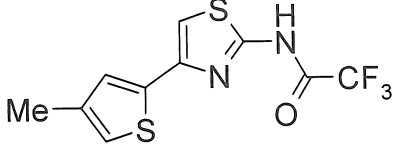
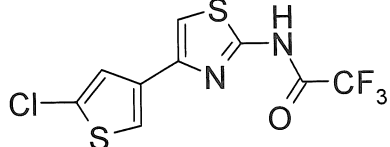
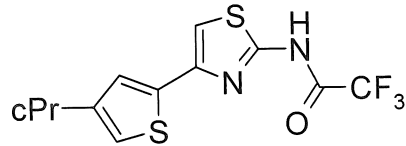
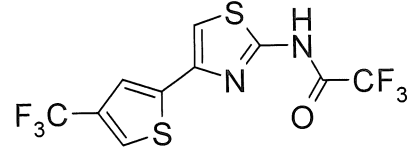
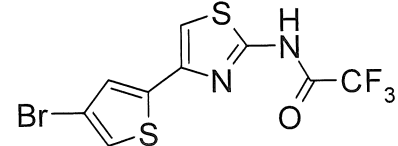
(Bảng 45)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
194	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(=C)OC)cs1</chem>
195	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)=C)cs1</chem>
196	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)cs1</chem>
197	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(C3CC3)=C)cs1</chem>
198	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(C)=C)cs1</chem>
199	 <chem>CC(=O)Nc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(C3CC3)=C)cs1</chem>

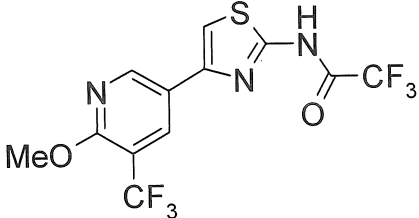
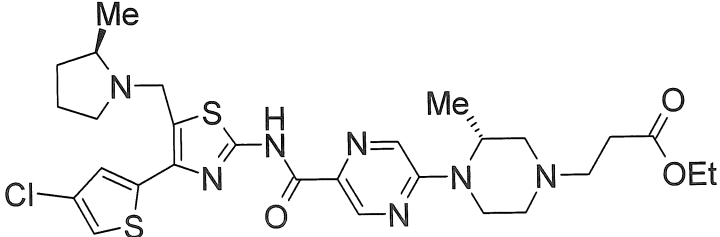
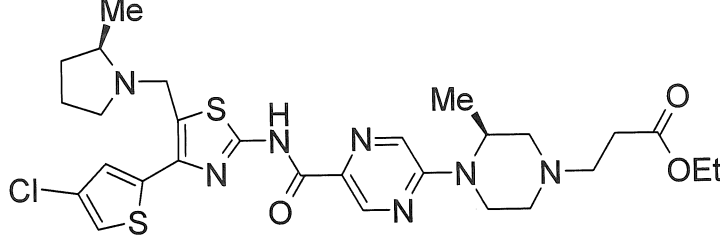
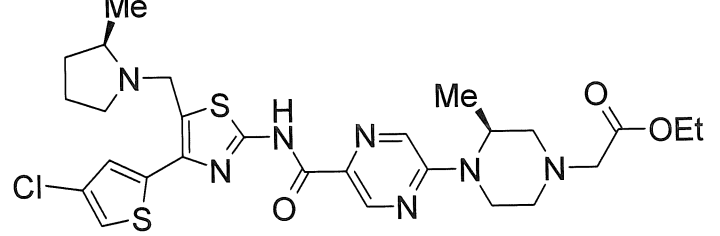
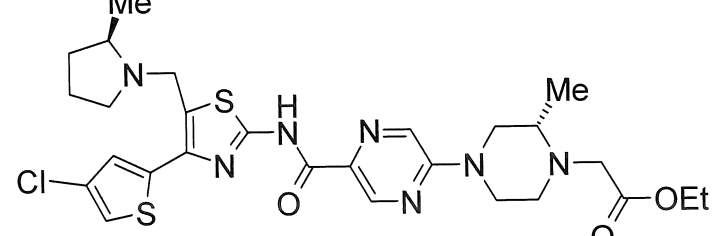
(Bảng 46)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
200	
201	
202	
203	
204	
205	

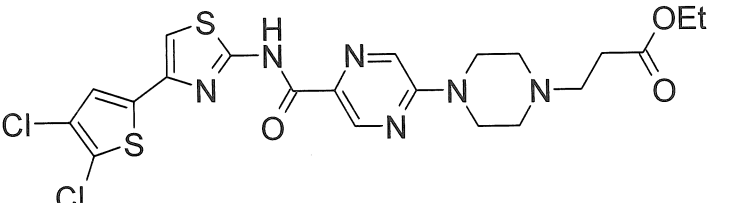
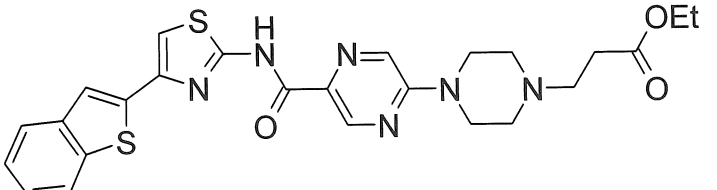
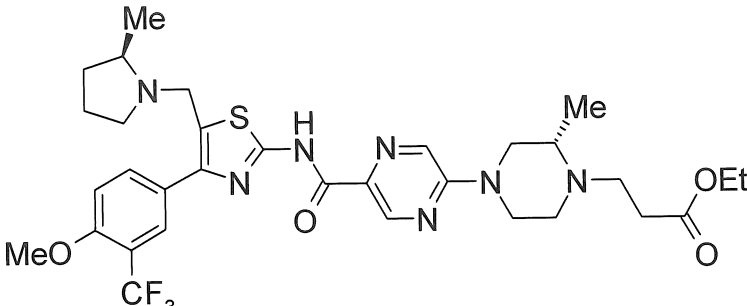
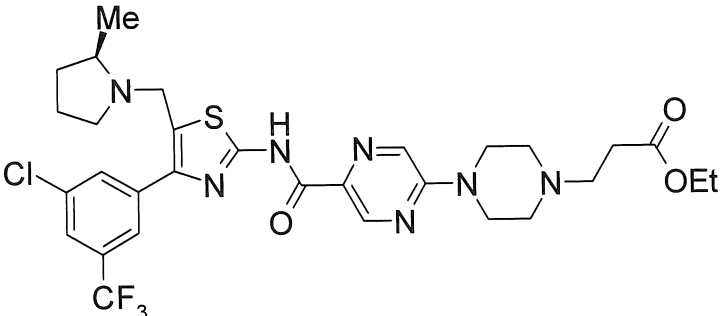
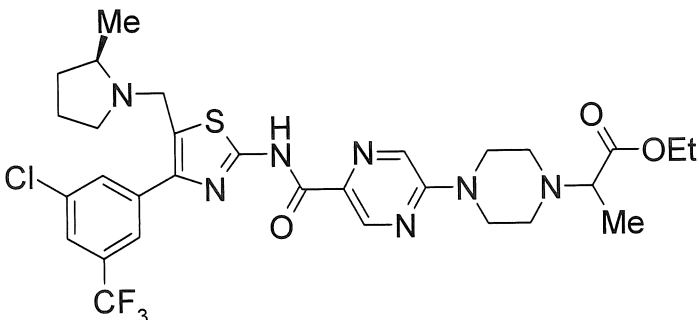
(Bảng 47)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	

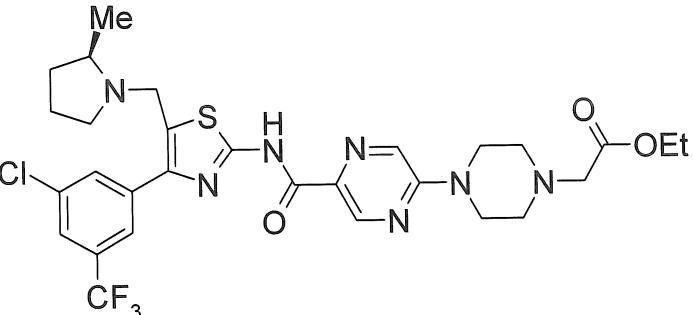
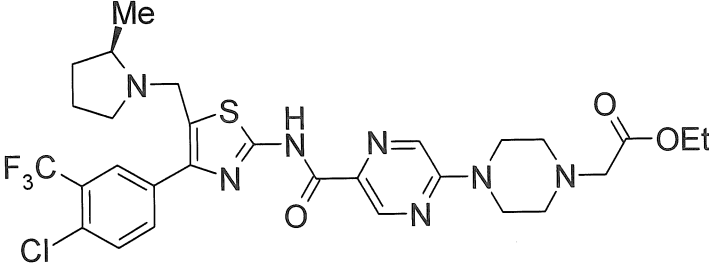
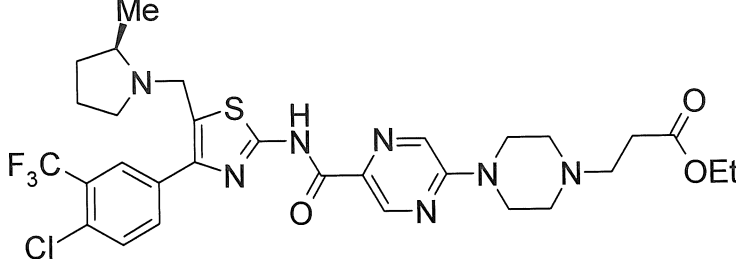
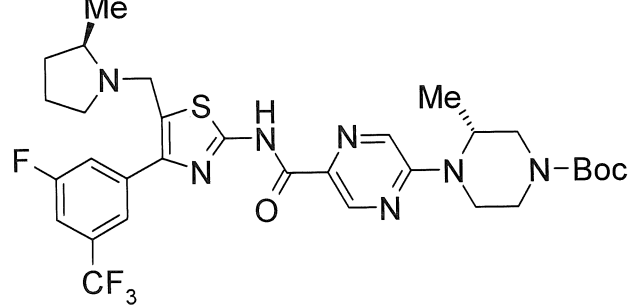
(Bảng 48)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
213	
214	
215	
216	
217	

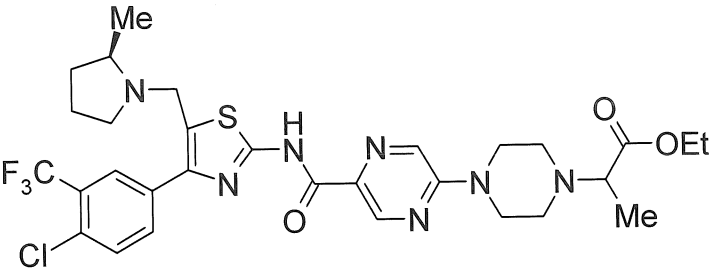
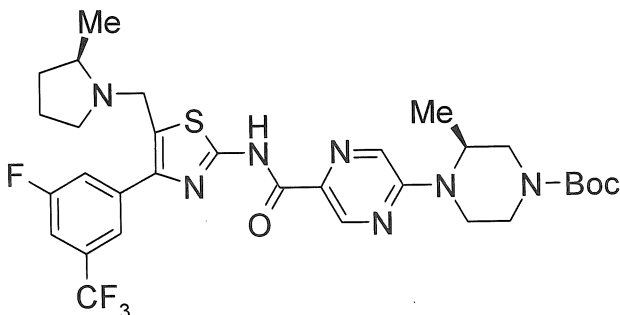
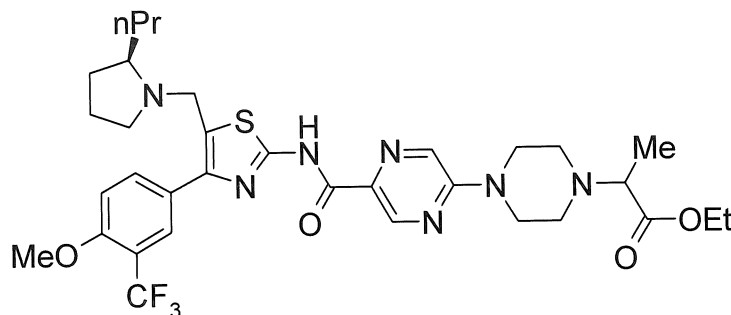
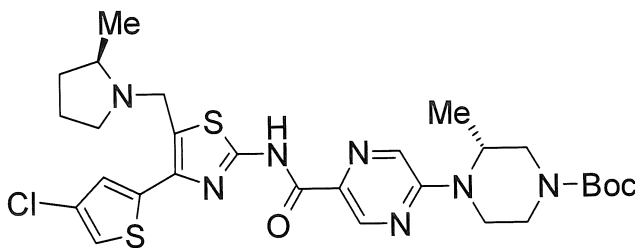
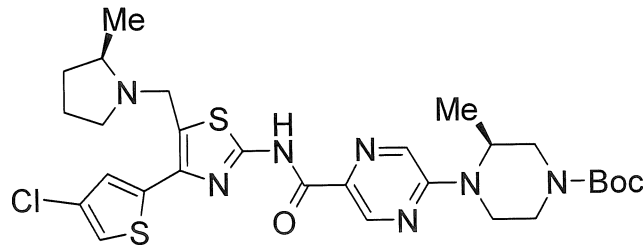
(Bảng 49)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
218	
219	
220	
221	
222	

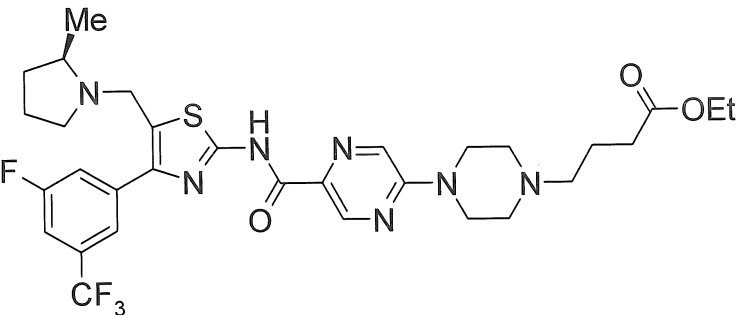
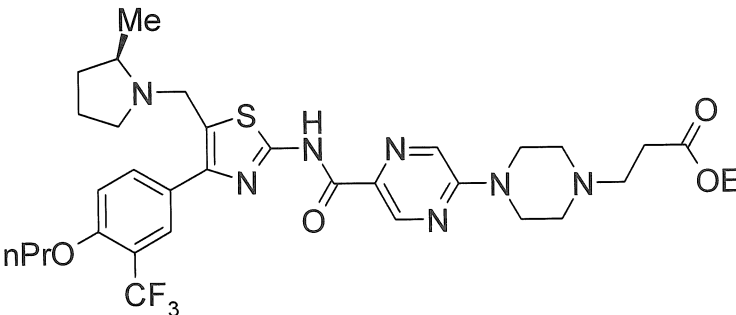
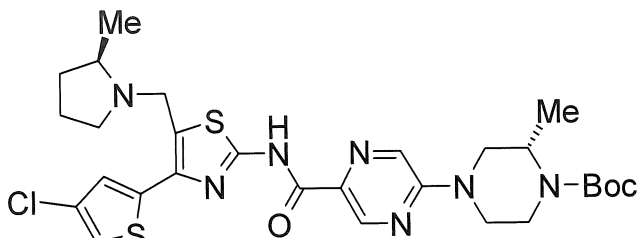
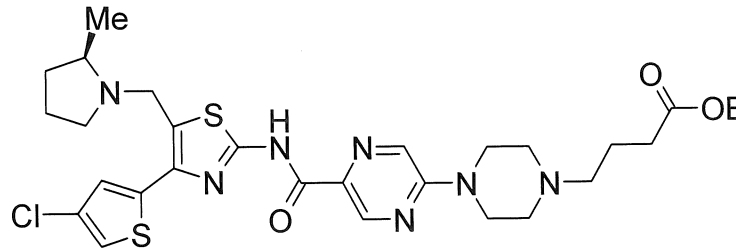
(Bảng 50)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
223	
224	
225	
226	

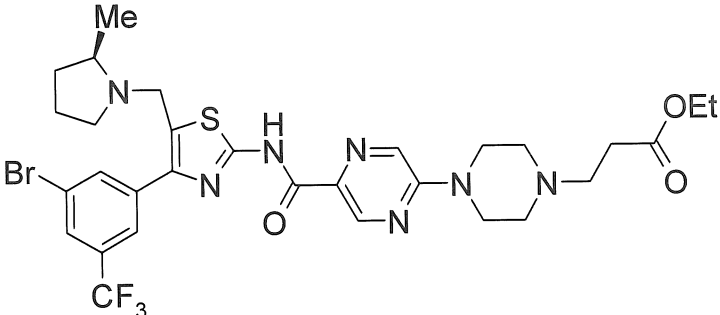
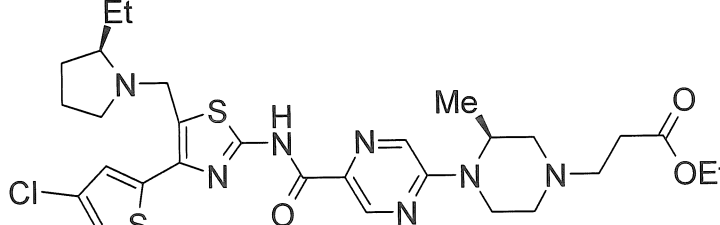
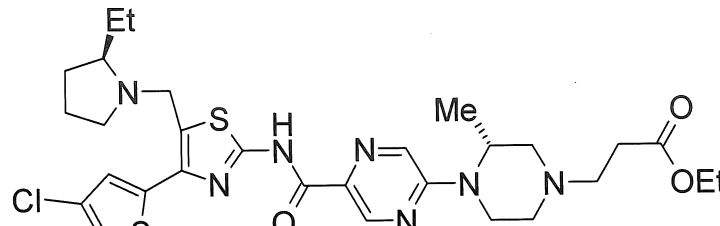
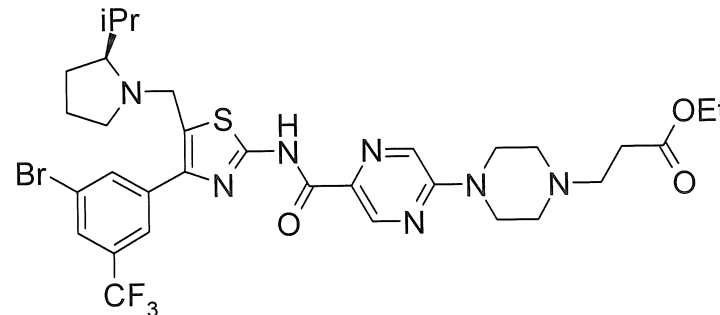
(Bảng 51)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
227	
228	
229	
230	
231	

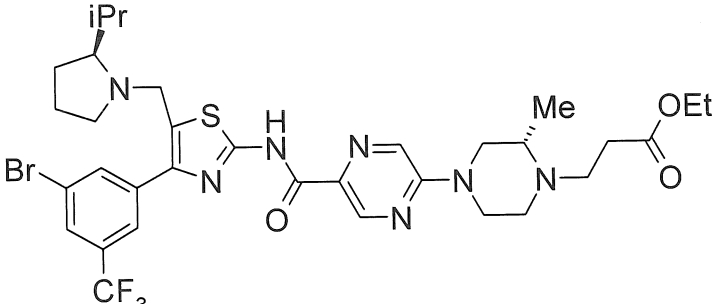
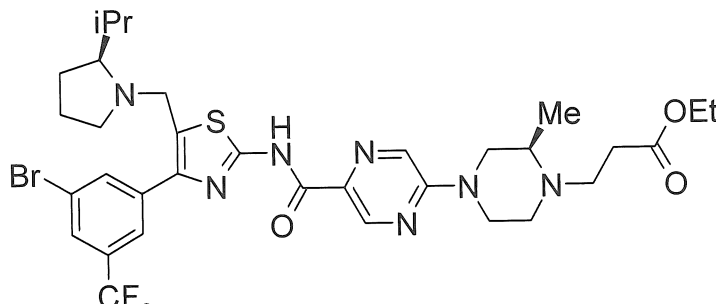
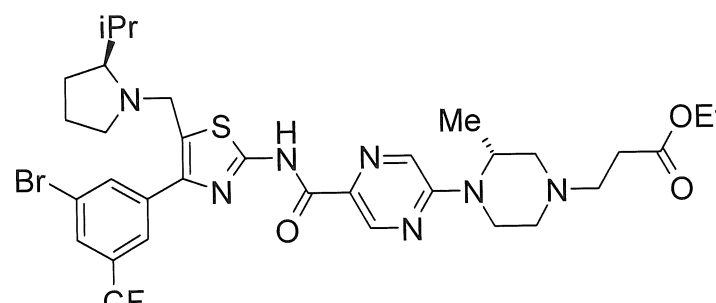
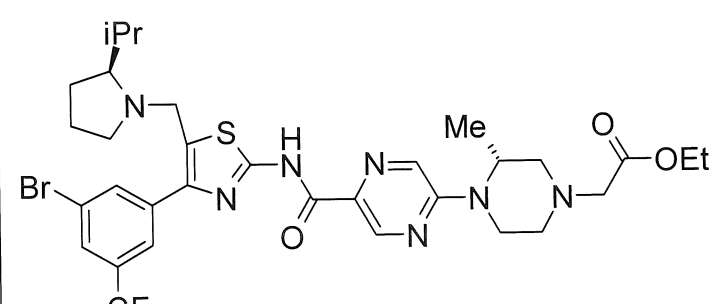
(Bảng 52)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
232	
233	
234	
235	

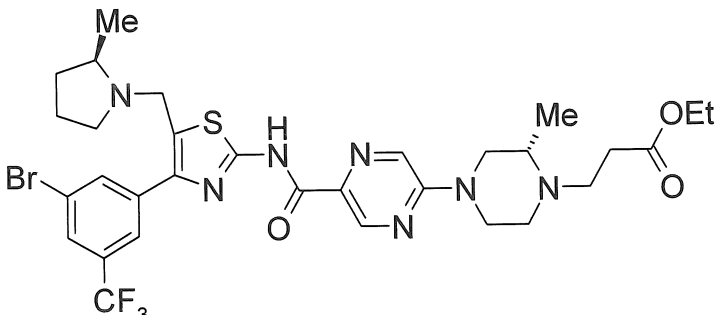
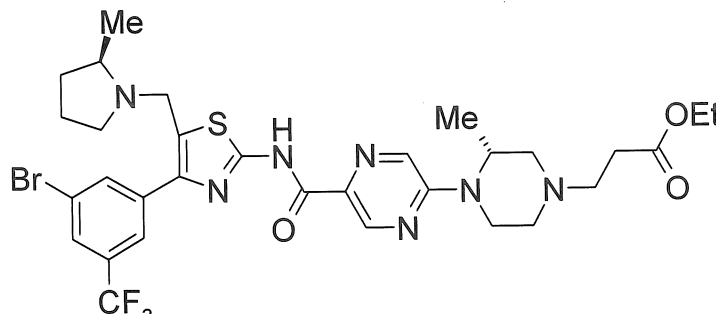
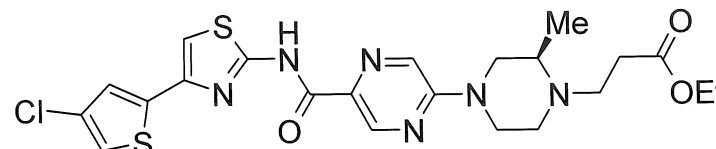
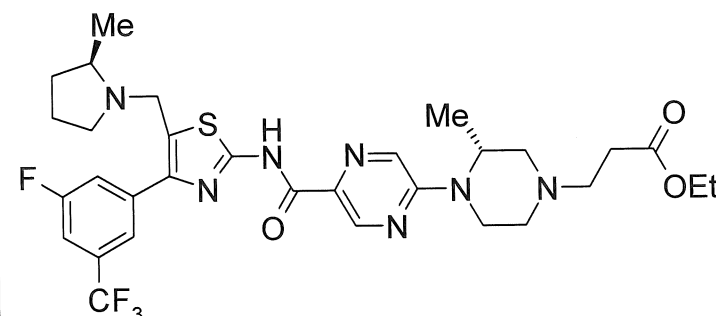
(Bảng 53)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
236	
237	
238	
239	

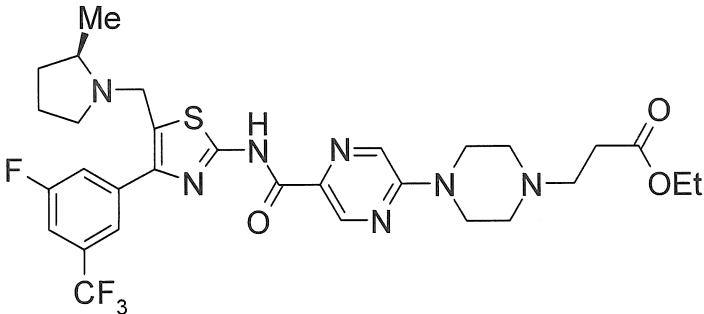
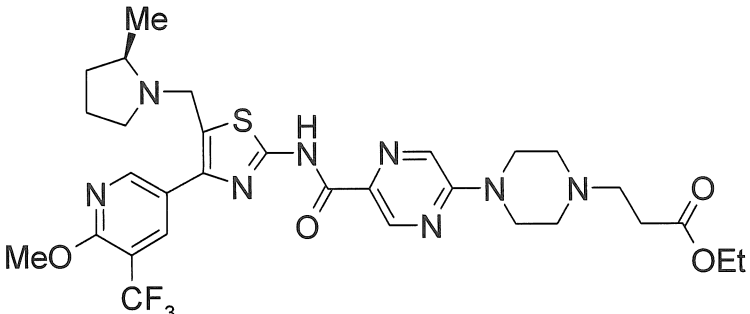
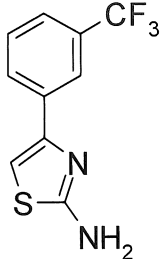
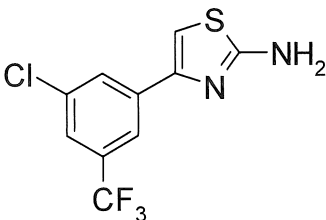
(Bảng 54)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
240	
241	
242	
243	

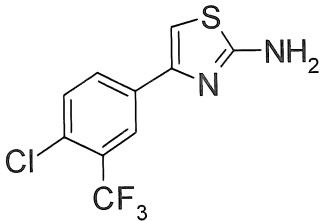
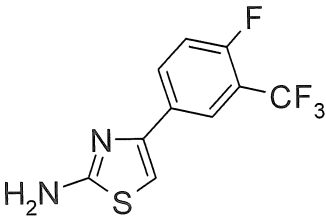
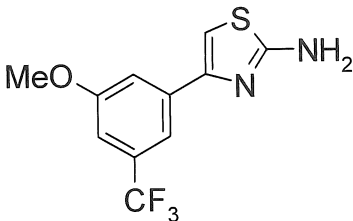
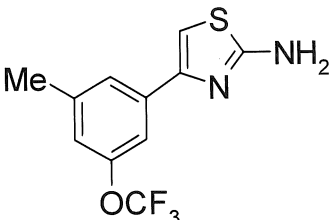
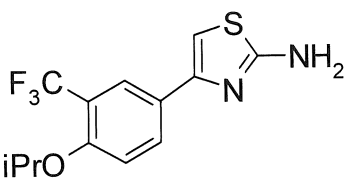
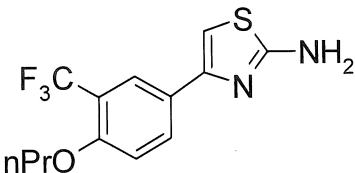
(Bảng 55)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
244	
245	
246	
247	

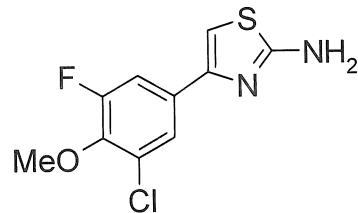
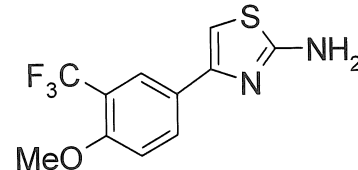
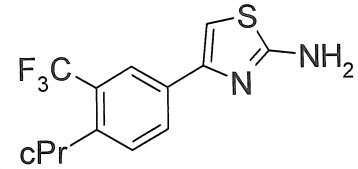
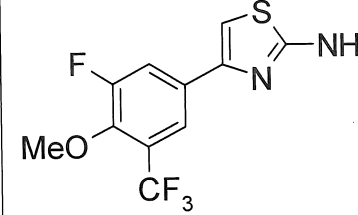
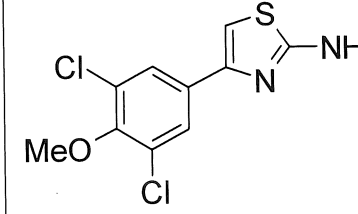
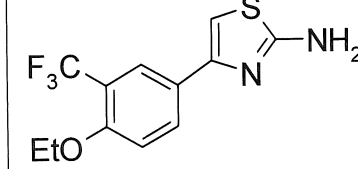
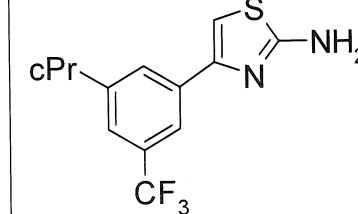
(Bảng 56)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
248	
249	
250	
251	

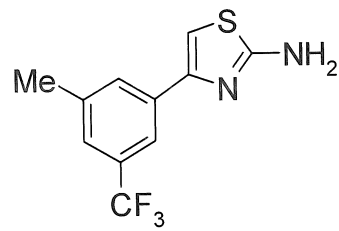
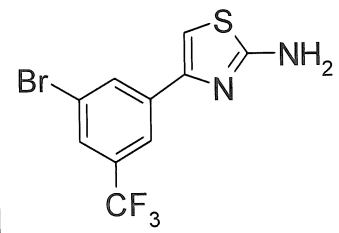
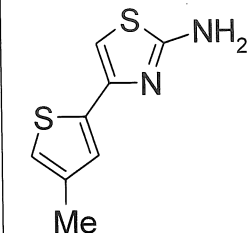
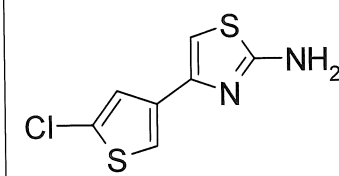
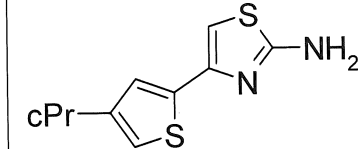
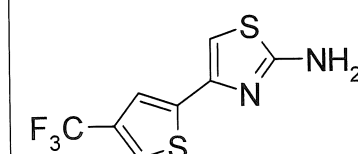
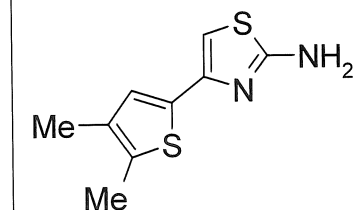
(Bảng 57)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
252	
253	
254	
255	
256	
257	

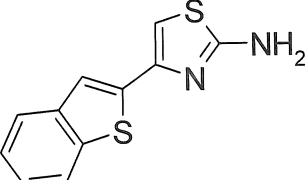
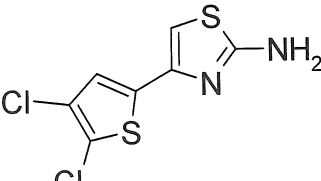
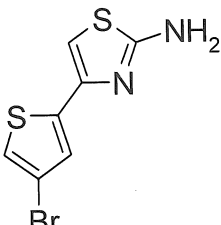
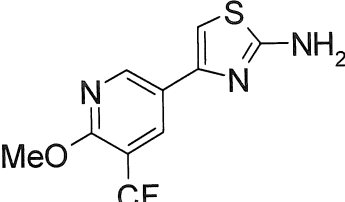
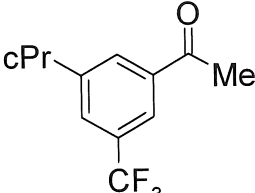
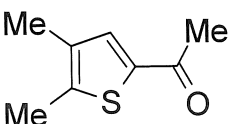
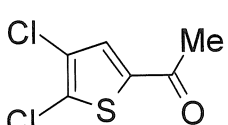
(Bảng 58)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	

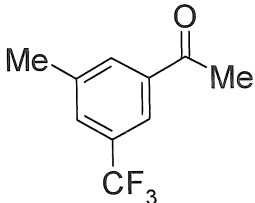
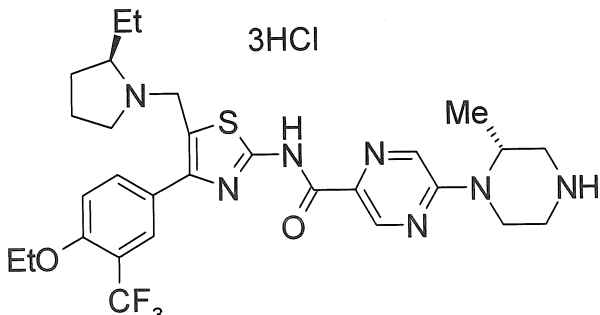
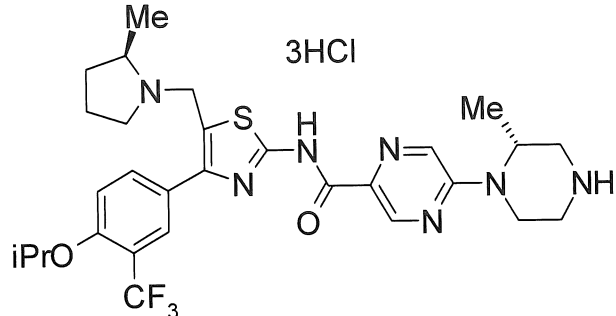
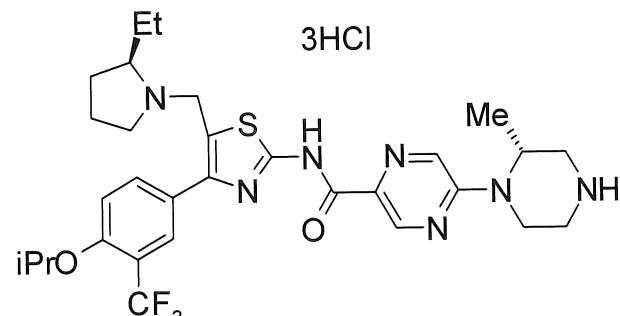
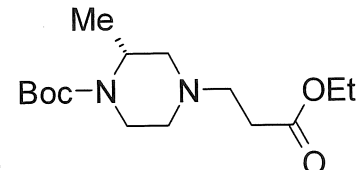
(Bảng 59)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	

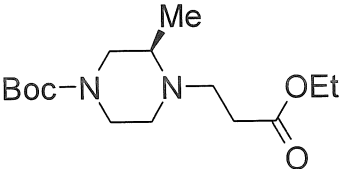
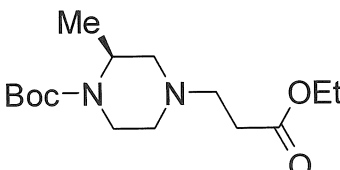
(Bảng 60)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
272	 <chem>Nc1nc(C2=CC3=CC=CC=C3S2)cs1</chem>
273	 <chem>Nc1nc(C2=CC(=C(C=C2)Cl)S2)cs1</chem>
274	 <chem>Nc1nc(C2=CC(=CC=C2)S2)cs1</chem>
275	 <chem>Nc1nc(C2=CC(=CC=C2)N(C)C)cs1</chem>
276	 <chem>CC(=O)C1=CC(=CC=C1C)C(C)C</chem>
277	 <chem>Nc1nc(C2=CC(=C(C=C2)C)S2)cs1</chem>
278	 <chem>Nc1nc(C2=CC(=C(C=C2)Cl)S2)cs1</chem>

(Bảng 61)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
279	 <chem>CC(=O)Cc1ccc(C)cc1C(F)(F)F</chem>
280	 <chem>CCN1CCN(C1)C2=CN=CN(C2=O)NC(=S)C3=C(NC4CC[C@H](C4)CC)C(=C5C(=CC(=C5)OC)C(F)(F)F)N</chem>
281	 <chem>CCN1CCN(C1)C2=CN=CN(C2=O)NC(=S)C3=C(NC4C(C)CC4)C(=C5C(=CC(=C5)OC(C)C)C(F)(F)F)N</chem>
282	 <chem>CCN1CCN(C1)C2=CN=CN(C2=O)NC(=S)C3=C(NC4C(C)CC4)C(=C5C(=CC(=C5)OC(C)C)C(F)(F)F)N</chem>
283	 <chem>CCOC(=O)CCN1CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)C</chem>

(Bảng 62)

Ví dụ điều chế	Cấu trúc
284	 <chem>CC1CCN(CC1)CC(=O)OCC</chem> <chem>CC1CCN(CC1)CC(=O)OCC</chem>
285	 <chem>CC1CCN(CC1)CC(=O)OCC</chem> <chem>CC1CCN(CC1)CC(=O)OCC</chem>

(Bảng 63)

Ví dụ điều chế	Tổng hợp điều chế	Dữ liệu
1	Ví dụ điều chế 1	500, 502
2	Ví dụ điều chế 2	488
3	Ví dụ điều chế 3	7,55 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,60 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,76 (1H, s), 8,98 (1H, d, J = 1,3Hz), 9,15 (1H, d, J = 1,3Hz), 12,68 (1H, brs)
4	Ví dụ điều chế 4	265
5	Ví dụ điều chế 5	360
6	Ví dụ điều chế 6	374
7	Ví dụ điều chế 7	348
8	Ví dụ điều chế 8	564
9	Ví dụ điều chế 9	201
10	Ví dụ điều chế 10	100
11	Ví dụ điều chế 11	390
12	Ví dụ điều chế 12	418, 420
13	Ví dụ điều chế 13	377
14	Ví dụ điều chế 14	593, 595
15	Ví dụ điều chế 15	389
16	Ví dụ điều chế 16	402
17	Ví dụ điều chế 17	328
18	Ví dụ điều chế 18	618
19	Ví dụ điều chế 19	305
20	Ví dụ điều chế 20	313, 315
21	Ví dụ điều chế 21	664
22	Ví dụ điều chế 22	604
23	Ví dụ điều chế 23	233
24	Ví dụ điều chế 24	501
25	Ví dụ điều chế 25	650
26	Ví dụ điều chế 26	247
27	Ví dụ điều chế 27	200
28	Ví dụ điều chế 28	287
29	Ví dụ điều chế 29	521, 523
30	Ví dụ điều chế 30	263
31	Ví dụ điều chế 31	195
32	Ví dụ điều chế 32	220

(Bảng 64)

Ví dụ điều chế	Tổng hợp điều chế	Dữ liệu
33	Ví dụ điều chế 33	219
34	Ví dụ điều chế 34	222
35	Ví dụ điều chế 35	250
36	Ví dụ điều chế 36	256, 258
37	Ví dụ điều chế 37	247
38	Ví dụ điều chế 38	228
39	Ví dụ điều chế 39	167
40	Ví dụ điều chế 40	266, 268
41	Ví dụ điều chế 41	237
42	Ví dụ điều chế 42	311
43	Ví dụ điều chế 43	590
44	Ví dụ điều chế 44	378 [M+Na] ⁺
45	Ví dụ điều chế 45	301
46	Ví dụ điều chế 1	512, 514
47	Ví dụ điều chế 1	512
48	Ví dụ điều chế 1	454
49	Ví dụ điều chế 1	512
50	Ví dụ điều chế 1	526, 528
51	Ví dụ điều chế 1	540, 542
52	Ví dụ điều chế 1	540, 542
53	Ví dụ điều chế 1	554, 556
54	Ví dụ điều chế 1	516, 518
55	Ví dụ điều chế 1	500
56	Ví dụ điều chế 1	514, 516
57	Ví dụ điều chế 1	516, 518
58	Ví dụ điều chế 1	522
59	Ví dụ điều chế 1	496, 498
60	Ví dụ điều chế 1	522, 524
61	Ví dụ điều chế 1	536, 538
62	Ví dụ điều chế 1	496, 498
63	Ví dụ điều chế 1	540, 542
64	Ví dụ điều chế 1	530
65	Ví dụ điều chế 1	496
66	Ví dụ điều chế 1	548

(Bảng 65)

Ví dụ điều chế	Tổng hợp điều chế	Dữ liệu
67	Ví dụ điều chế 1	540
68	Ví dụ điều chế 2	468
69	Ví dụ điều chế 2	454, 456
70	Ví dụ điều chế 2	560, 562
71	Ví dụ điều chế 2	510, 512
72	Ví dụ điều chế 2	510, 512
73	Ví dụ điều chế 2	496, 498
74	Ví dụ điều chế 2	510, 512
75	Ví dụ điều chế 2	460
76	Ví dụ điều chế 2	588, 590
77	Ví dụ điều chế 2	498
78	Ví dụ điều chế 3	434, 436
79	Ví dụ điều chế 3	448, 450
80	Ví dụ điều chế 3	514, 516
81	Ví dụ điều chế 3	514, 516
82	Ví dụ điều chế 3	502, 504
83	Ví dụ điều chế 3	502, 504
84	Ví dụ điều chế 3	500, 502
85	Ví dụ điều chế 3	514, 516
86	Ví dụ điều chế 3	502, 504
87	Ví dụ điều chế 3	554, 556
88	Ví dụ điều chế 3	468, 470
89	Ví dụ điều chế 3	513, 515
90	Ví dụ điều chế 3	415, 417
91	Ví dụ điều chế 5	372
92	Ví dụ điều chế 5	312
93	Ví dụ điều chế 5	372
94	Ví dụ điều chế 5	376, 378
95	Ví dụ điều chế 5	360
96	Ví dụ điều chế 5	374
97	Ví dụ điều chế 5	400
98	Ví dụ điều chế 5	356
99	Ví dụ điều chế 5	382
100	Ví dụ điều chế 5	396

(Bảng 66)

Ví dụ điều chế	Tổng hợp điều chế	Dữ liệu
101	Ví dụ điều chế 5	356
102	Ví dụ điều chế 5	382
103	Ví dụ điều chế 5	1,11 (3H, d, J = 6Hz), 1,30-1,41 (1H, m), 1,59-1,69 (2H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,94-3,02 (1H, m), 3,18 (1H, d, J = 14Hz), 3,97 (3H, d, J = 2Hz), 3,98 (1H, d, J = 14Hz), 6,98 (2H, brs), 7,87 (1H, brs), 8,02 (1H, dd, J = 13, 2Hz)
104	Ví dụ điều chế 5	1,14 (3H, d, J = 6Hz), 1,30-1,42 (1H, m), 1,58-1,70 (2H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,34-2,44 (1H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,14 (1H, d, J = 14Hz), 3,91 (3H, d, J = 1Hz), 3,98 (1H, d, J = 14Hz), 6,93 (2H, brs), 7,63 (1H, dd, J = 13, 2Hz), 7,72 (1H, t, J = 2Hz)
105	Ví dụ điều chế 5	1,08 (3H, d, J = 6Hz), 1,29-1,41 (1H, m), 1,58-1,70 (2H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,34-2,45 (1H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,22 (1H, d, J = 14Hz), 3,96 (1H, d, J = 14Hz), 6,96 (2H, brs), 7,42 (1H, t, J = 73Hz), 7,48 (1H, d, J = 9Hz), 8,04 (1H, dd, J = 9, 2Hz), 8,14 (1H, d, J = 2Hz)
106	Ví dụ điều chế 5	400
107	Ví dụ điều chế 5	370
108	Ví dụ điều chế 5	370
109	Ví dụ điều chế 5	356
110	Ví dụ điều chế 5	370
111	Ví dụ điều chế 5	420, 422
112	Ví dụ điều chế 5	448, 450
113	Ví dụ điều chế 6	374
114	Ví dụ điều chế 6	362
115	Ví dụ điều chế 6	362
116	Ví dụ điều chế 7	376, 378
117	Ví dụ điều chế 7	360
118	Ví dụ điều chế 7	376
119	Ví dụ điều chế 7	392
120	Ví dụ điều chế 7	374
121	Ví dụ điều chế 7	414
122	Ví dụ điều chế 9	201

(Bảng 67)

Ví dụ điều chế	Tổng hợp điều chế	Dữ liệu
123	Ví dụ điều chế 9	201
124	Ví dụ điều chế 9	201
125	Ví dụ điều chế 9	187
126	Ví dụ điều chế 11	414
127	Ví dụ điều chế 11	356
128	Ví dụ điều chế 11	414
129	Ví dụ điều chế 11	416
130	Ví dụ điều chế 11	398
131	Ví dụ điều chế 11	424
132	Ví dụ điều chế 11	438
133	Ví dụ điều chế 11	398
134	Ví dụ điều chế 11	442
135	Ví dụ điều chế 11	424
136	Ví dụ điều chế 11	432
137	Ví dụ điều chế 11	398
138	Ví dụ điều chế 11	450
139	Ví dụ điều chế 11	442
140	Ví dụ điều chế 11	412
141	Ví dụ điều chế 11	412
142	Ví dụ điều chế 11	398
143	Ví dụ điều chế 11	412
144	Ví dụ điều chế 11	462, 464
145	Ví dụ điều chế 11	490, 492
146	Ví dụ điều chế 11	416
147	Ví dụ điều chế 11	416
148	Ví dụ điều chế 11	404
149	Ví dụ điều chế 11	404
150	Ví dụ điều chế 11	402
151	Ví dụ điều chế 18	632, 634
152	Ví dụ điều chế 11	418
153	Ví dụ điều chế 11	434
154	Ví dụ điều chế 11	416
155	Ví dụ điều chế 11	456
156	Ví dụ điều chế 12	418, 420

(Bảng 68)

Ví dụ điều chế	Tổng hợp điều chế	Dữ liệu
157	Ví dụ điều chế 13	389
158	Ví dụ điều chế 13	331
159	Ví dụ điều chế 13	389
160	Ví dụ điều chế 13	393
161	Ví dụ điều chế 13	359
162	Ví dụ điều chế 13	399
163	Ví dụ điều chế 13	373
164	Ví dụ điều chế 13	399
165	Ví dụ điều chế 13	407
166	Ví dụ điều chế 13	373
167	Ví dụ điều chế 13	425
168	Ví dụ điều chế 13	417
169	Ví dụ điều chế 13	437, 439
170	Ví dụ điều chế 13	393, 395
171	Ví dụ điều chế 14	593, 595
172	Ví dụ điều chế 16	402
173	Ví dụ điều chế 17	372
174	Ví dụ điều chế 17	386
175	Ví dụ điều chế 17	400
176	Ví dụ điều chế 17	400
177	Ví dụ điều chế 17	414
178	Ví dụ điều chế 17	294
179	Ví dụ điều chế 17	308
180	Ví dụ điều chế 17	314
181	Ví dụ điều chế 17	320
182	Ví dụ điều chế 17	348
183	Ví dụ điều chế 17	358, 360
184	Ví dụ điều chế 17	362
185	Ví dụ điều chế 17	373
186	Ví dụ điều chế 17	328, 330
187	Ví dụ điều chế 18	510
188	Ví dụ điều chế 18	526
189	Ví dụ điều chế 19	321
190	Ví dụ điều chế 19	317

(Bảng 69)

Ví dụ điều chế	Tổng hợp điều chế	Dữ liệu
191	Ví dụ điều chế 19	317
192	Ví dụ điều chế 19	259
193	Ví dụ điều chế 19	321
194	Ví dụ điều chế 19	317
195	Ví dụ điều chế 19	305
196	Ví dụ điều chế 19	287
197	Ví dụ điều chế 19	327
198	Ví dụ điều chế 19	301
199	Ví dụ điều chế 19	327
200	Ví dụ điều chế 19	335
201	Ví dụ điều chế 19	301
202	Ví dụ điều chế 19	353
203	Ví dụ điều chế 19	345
204	Ví dụ điều chế 19	365, 367
205	Ví dụ điều chế 20	3,87 (3H, s), 8,01 (1H, s), 8,05 (2H, s)
206	Ví dụ điều chế 20	385
207	Ví dụ điều chế 20	399
208	Ví dụ điều chế 20	293
209	Ví dụ điều chế 20	313, 315
210	Ví dụ điều chế 20	319
211	Ví dụ điều chế 20	347
212	Ví dụ điều chế 20	357
213	Ví dụ điều chế 20	372
214	Ví dụ điều chế 21	1,13-1,26 (9H, m), 1,34-1,45 (1H, m), 1,60-1,76 (2H, m), 1,90-2,12 (2H, m), 2,16-2,28 (2H, m), 2,45-2,70 (5H, m), 2,78-2,85 (1H, m), 2,92-2,99 (1H, m), 3,00-3,07 (1H, m), 3,10-3,22 (1H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 4,01-4,14 (2H, m), 4,15-4,23 (1H, m), 4,26-4,35 (1H, m), 4,66-4,78 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,32 (1H, d, J = 1,1Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,2Hz), 11,57 (1H, s)
215	Ví dụ điều chế 21	616
216	Ví dụ điều chế 22	604
217	Ví dụ điều chế 22	604
218	Ví dụ điều chế 24	541, 543

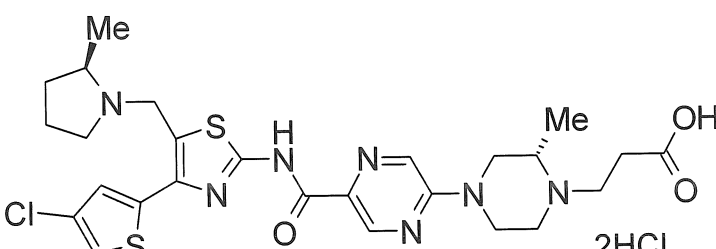
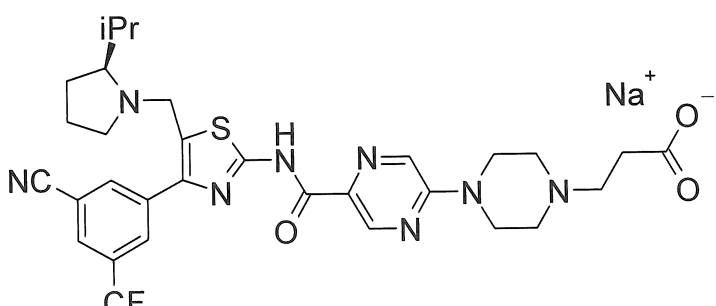
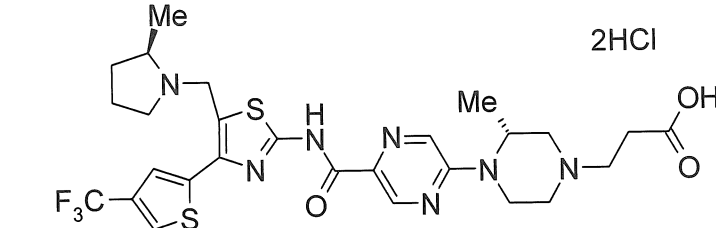
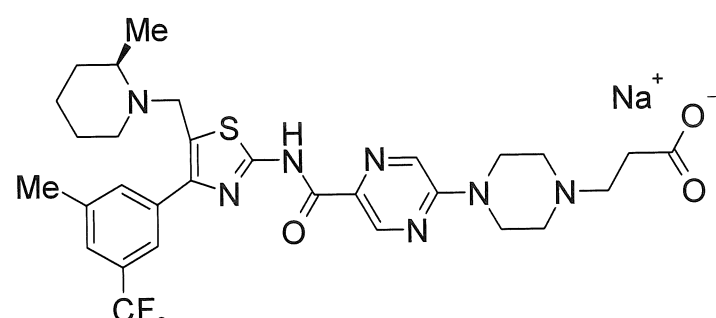
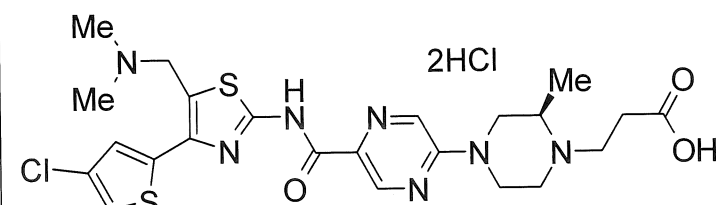
(Bảng 70)

Ví dụ điều chế	Tổng hợp điều chế	Dữ liệu
219	Ví dụ điều chế 24	523
220	Ví dụ điều chế 29	676
221	Ví dụ điều chế 29	666, 668
222	Ví dụ điều chế 29	666, 668
223	Ví dụ điều chế 29	652, 654
224	Ví dụ điều chế 29	652, 654
225	Ví dụ điều chế 29	666, 668
226	Ví dụ điều chế 29	664
227	Ví dụ điều chế 29	666, 668
228	Ví dụ điều chế 29	664
229	Ví dụ điều chế 29	690
230	Ví dụ điều chế 29	618, 620
231	Ví dụ điều chế 29	618
232	Ví dụ điều chế 29	664
233	Ví dụ điều chế 29	690
234	Ví dụ điều chế 29	618
235	Ví dụ điều chế 29	618
236	Ví dụ điều chế 29	710, 712
237	Ví dụ điều chế 29	632, 634
238	Ví dụ điều chế 29	632, 634
239	Ví dụ điều chế 29	738, 740
240	Ví dụ điều chế 29	752, 754
241	Ví dụ điều chế 29	752, 754
242	Ví dụ điều chế 29	752, 754
243	Ví dụ điều chế 29	738, 740
244	Ví dụ điều chế 29	724, 726
245	Ví dụ điều chế 29	724, 726
246	Ví dụ điều chế 29	519, 521
247	Ví dụ điều chế 29	664
248	Ví dụ điều chế 29	650
249	Ví dụ điều chế 29	663
250	Ví dụ điều chế 30	245
251	Ví dụ điều chế 30	279
252	Ví dụ điều chế 30	279, 281

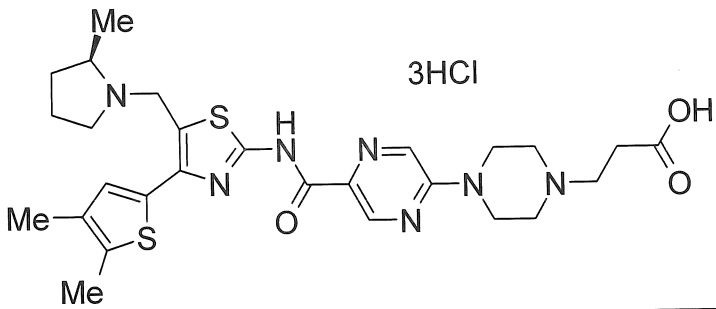
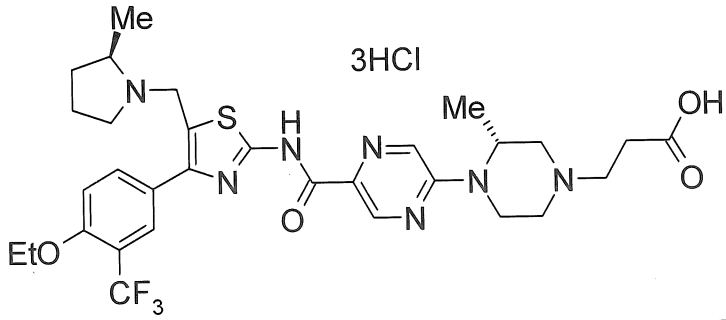
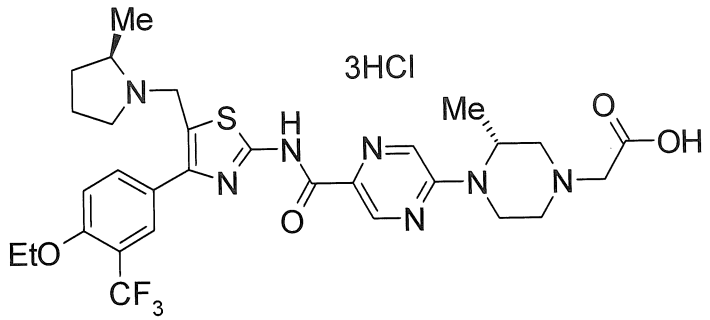
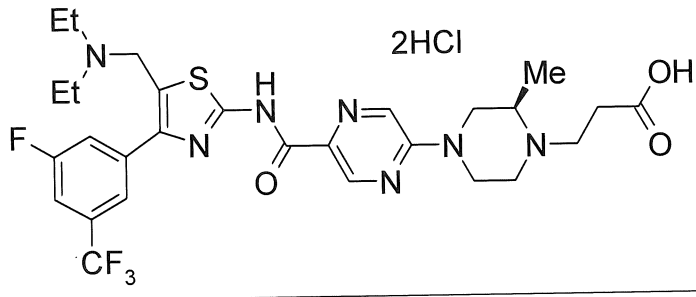
(Bảng 71)

Ví dụ điều chế	Tổng hợp điều chế	Dữ liệu
253	Ví dụ điều chế 30	263
254	Ví dụ điều chế 30	275
255	Ví dụ điều chế 30	275
256	Ví dụ điều chế 30	303
257	Ví dụ điều chế 30	303
258	Ví dụ điều chế 30	259, 261
259	Ví dụ điều chế 30	275
260	Ví dụ điều chế 30	285
261	Ví dụ điều chế 30	293
262	Ví dụ điều chế 30	275
263	Ví dụ điều chế 30	289
264	Ví dụ điều chế 30	285
265	Ví dụ điều chế 30	259
266	Ví dụ điều chế 30	323, 325
267	Ví dụ điều chế 30	197
268	Ví dụ điều chế 30	217, 219
269	Ví dụ điều chế 30	223
270	Ví dụ điều chế 30	251
271	Ví dụ điều chế 30	211
272	Ví dụ điều chế 30	233
273	Ví dụ điều chế 30	251, 253
274	Ví dụ điều chế 30	261, 263
275	Ví dụ điều chế 30	276
276	Ví dụ điều chế 38	228
277	Ví dụ điều chế 40	155
278	Ví dụ điều chế 40	194, 196
279	Ví dụ điều chế 41	202
280	Ví dụ điều chế 43	604
281	Ví dụ điều chế 43	604
282	Ví dụ điều chế 43	618
283	Ví dụ điều chế 45	301
284	Ví dụ điều chế 45	301
285	Ví dụ điều chế 45	301

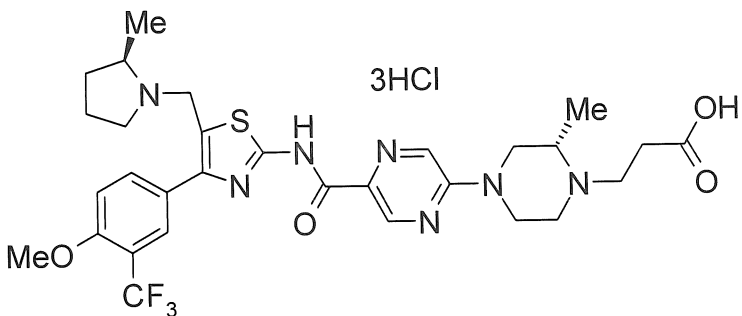
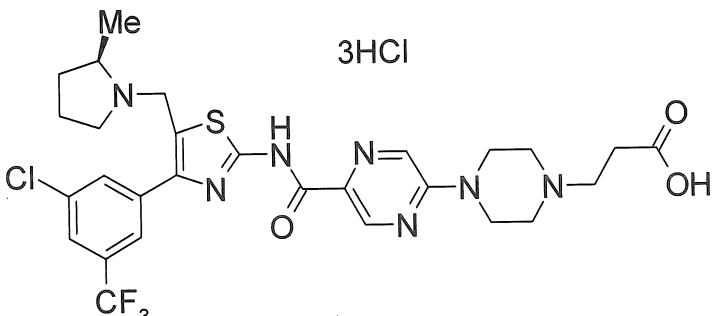
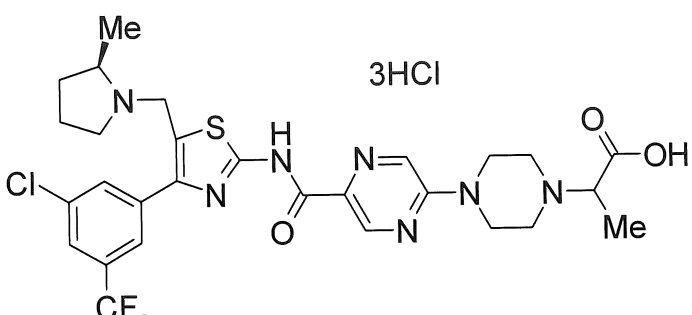
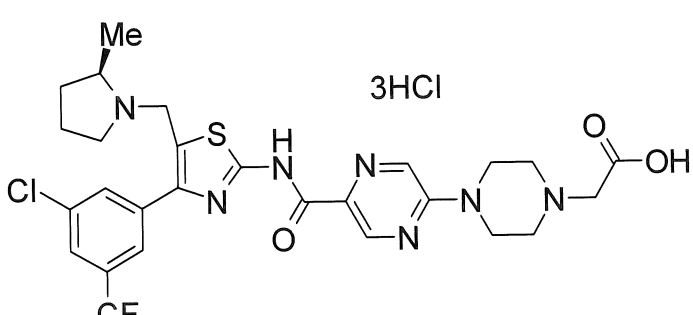
(Bảng 72)

Ví dụ	Cấu trúc
1	
2	
3	
4	
5	

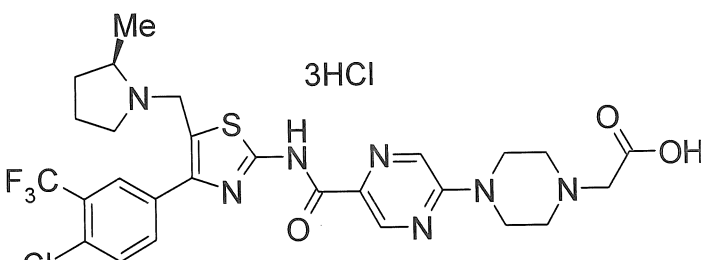
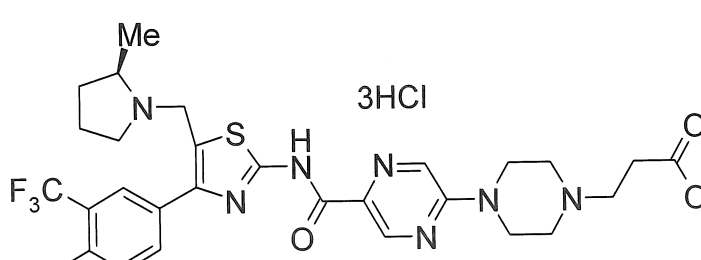
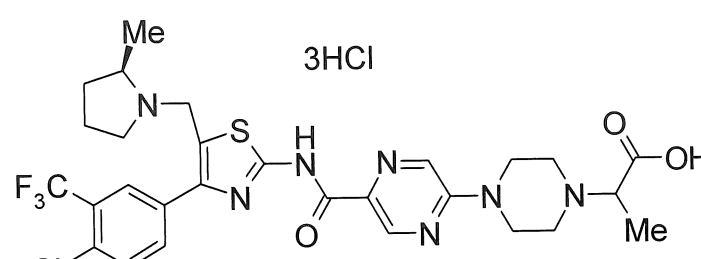
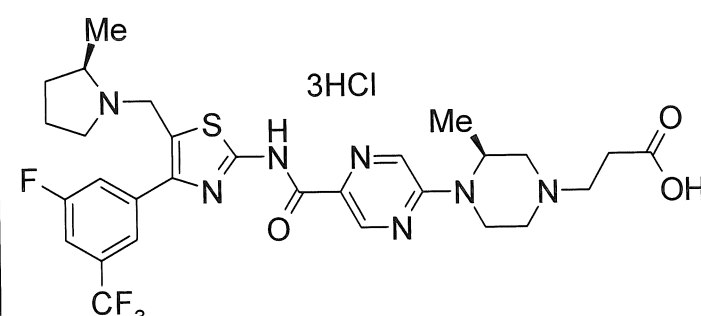
(Bảng 73)

Ví dụ	Cấu trúc
6	
7	
8	
9	

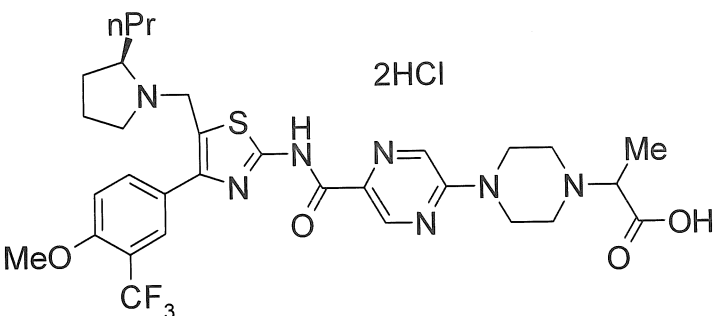
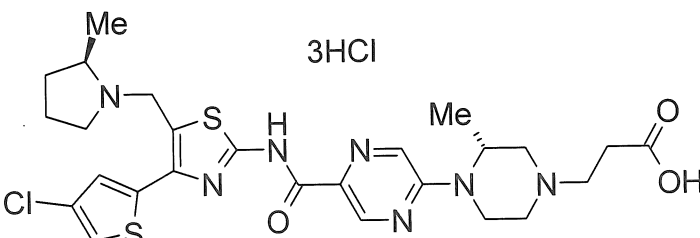
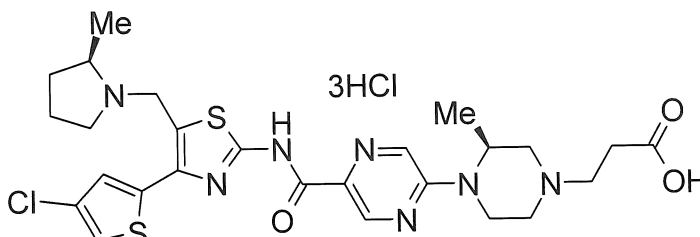
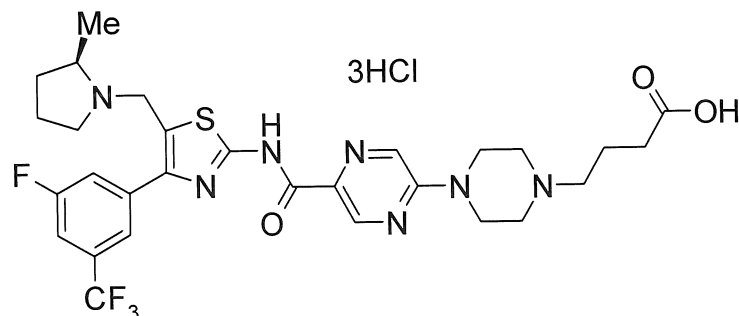
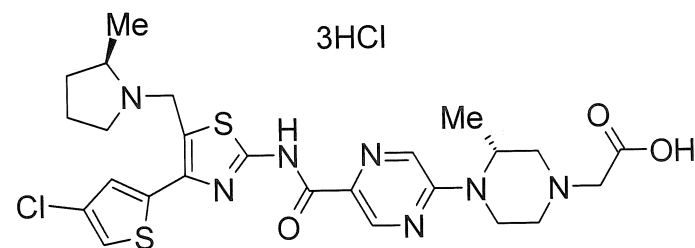
(Bảng 74)

Ví dụ	Cấu trúc
10	
11	
12	
13	

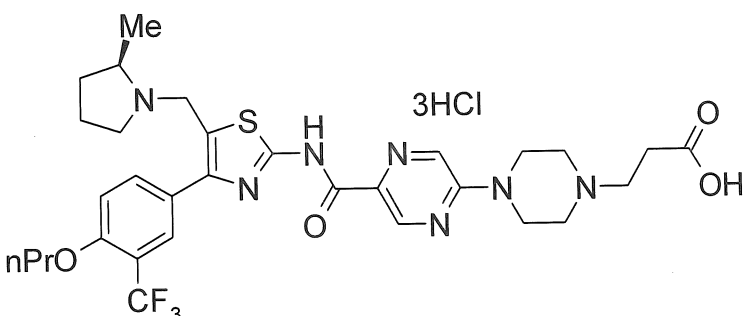
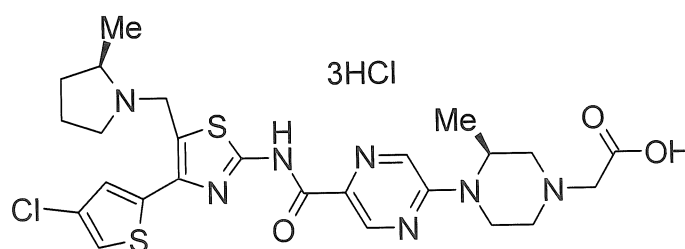
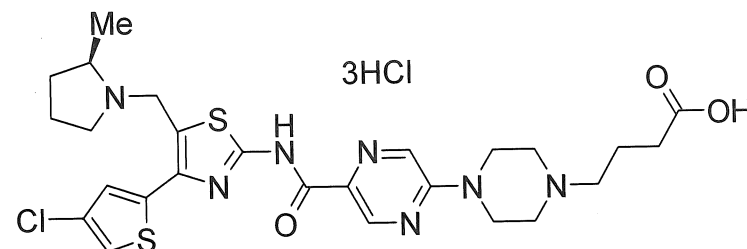
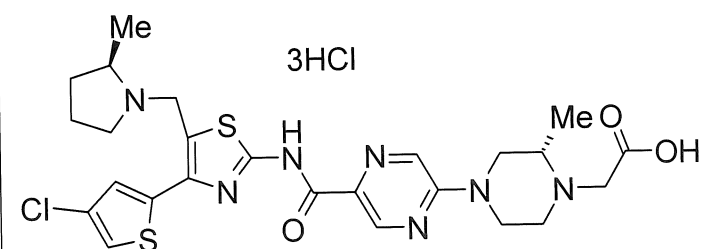
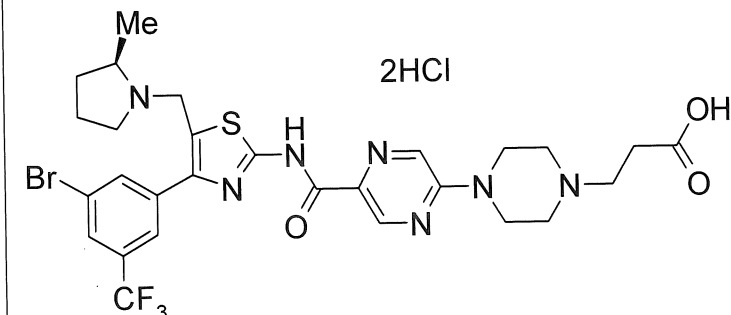
(Bảng 75)

Ví dụ	Cấu trúc
14	
15	
16	
17	

(Bảng 76)

Ví dụ	Cấu trúc
18	
19	
20	
21	
22	

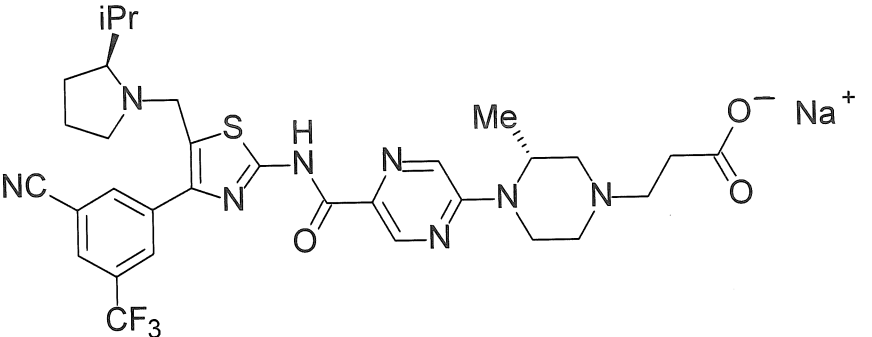
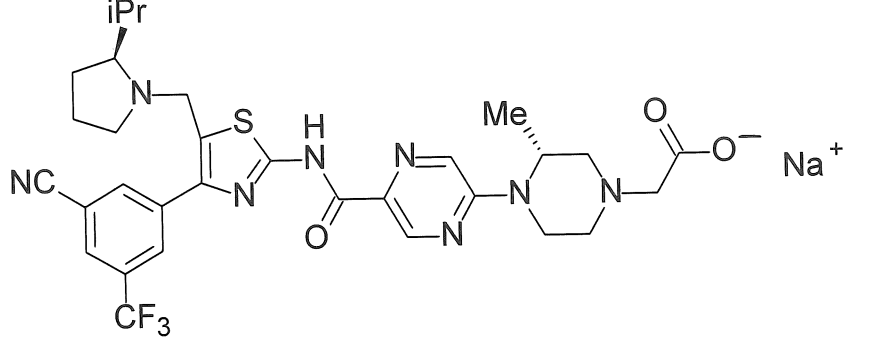
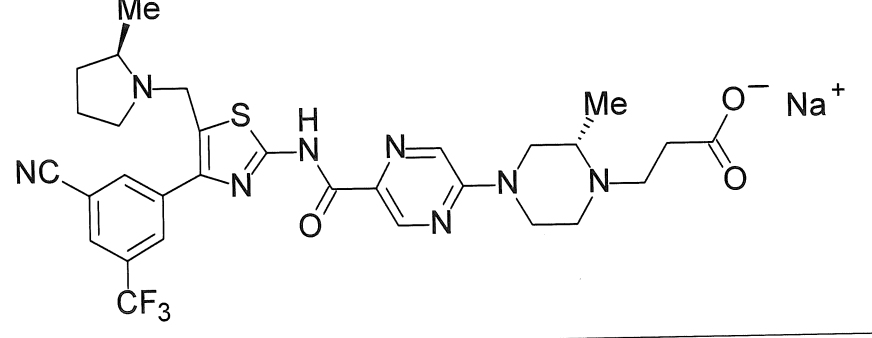
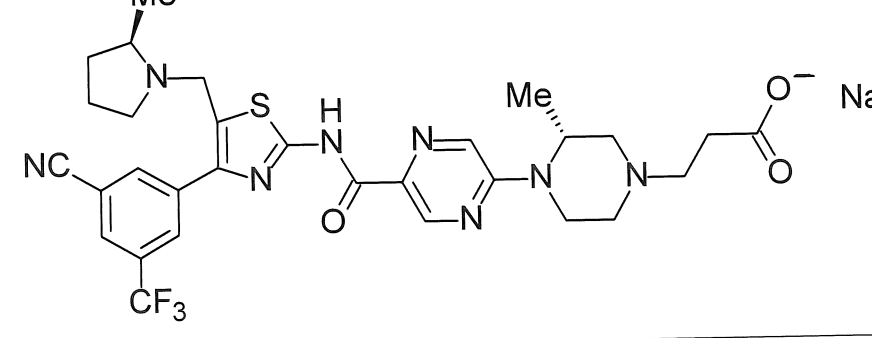
(Bảng 77)

Ví dụ	Cấu trúc
23	
24	
25	
26	
27	

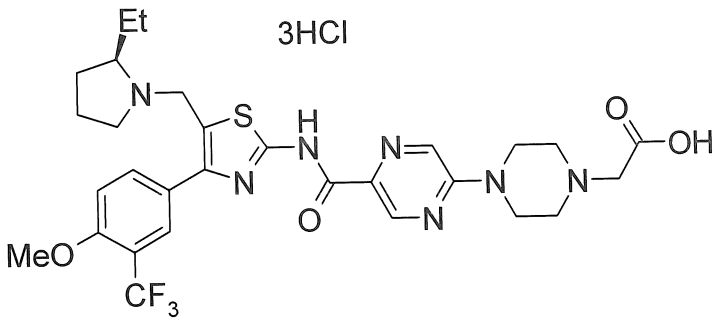
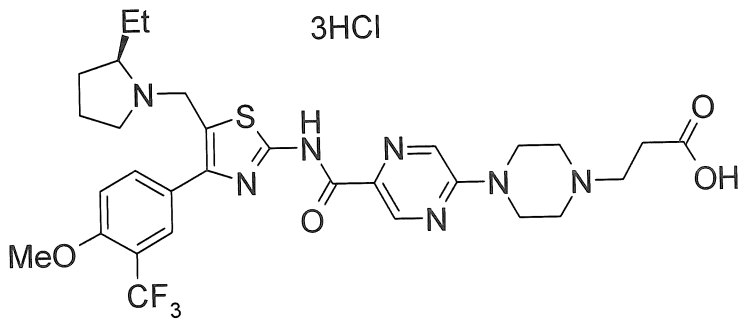
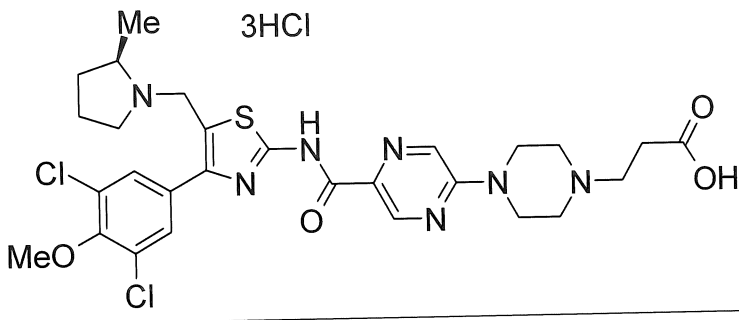
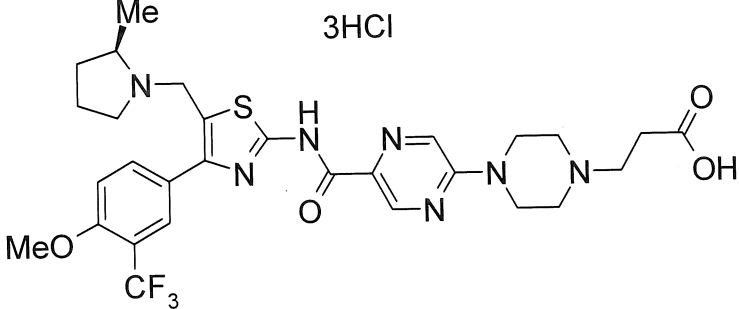
(Bảng 78)

Ví dụ	Cấu trúc
28	
29	
30	
31	
32	

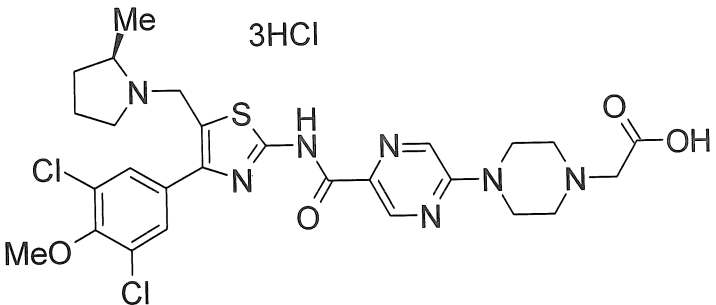
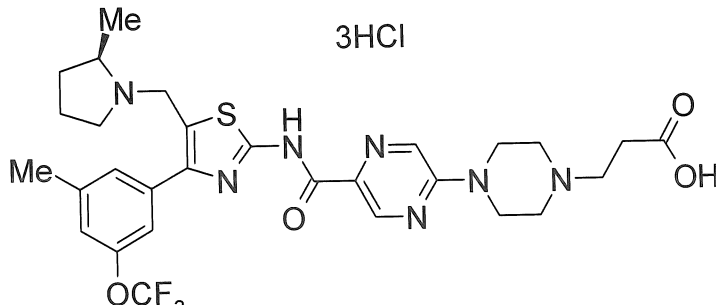
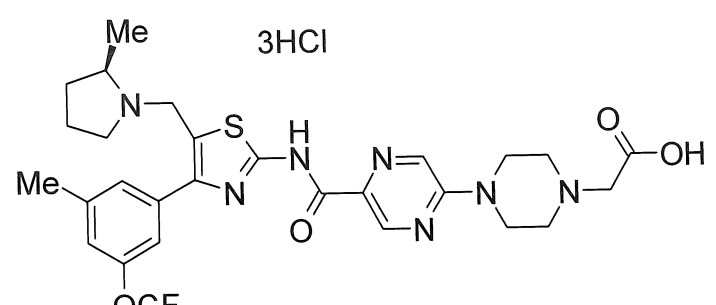
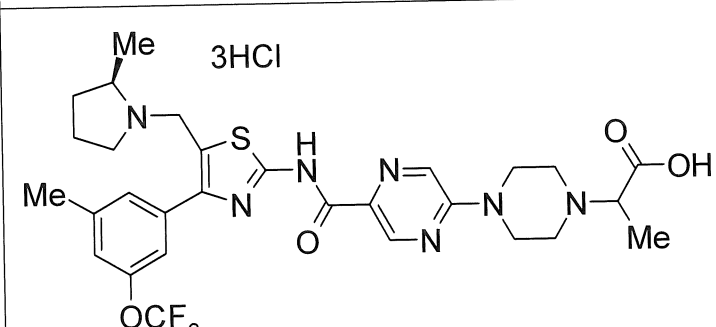
(Bảng 80)

Ví dụ	Cấu trúc
37	
38	
39	
40	

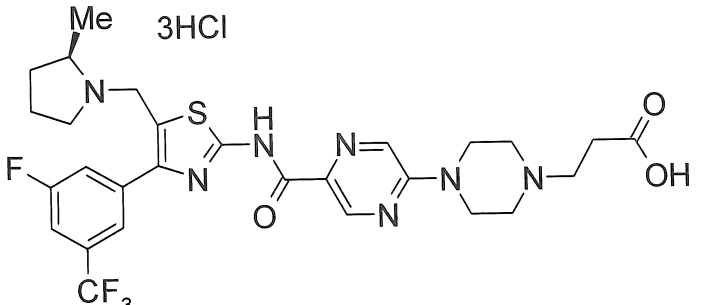
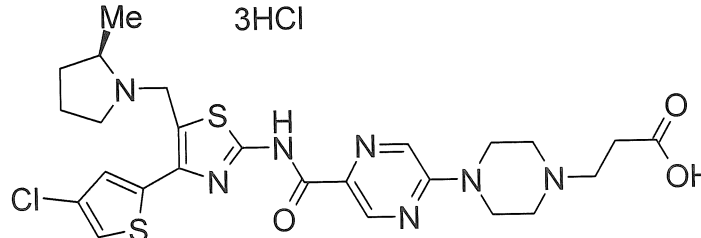
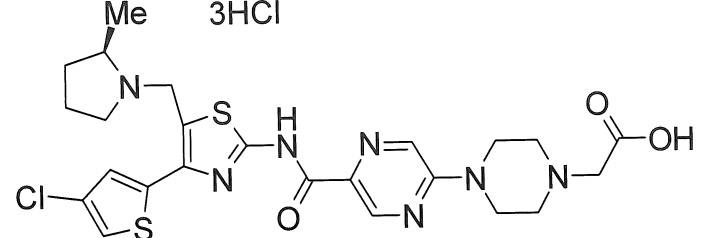
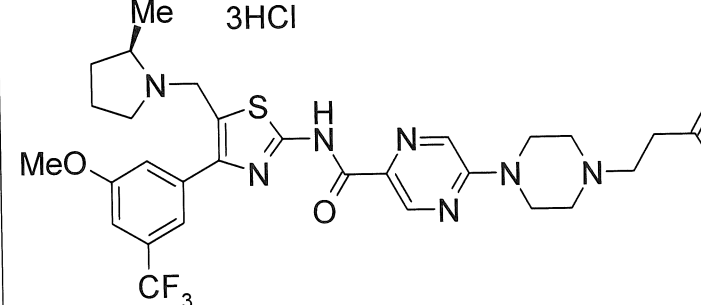
(Bảng 81)

Ví dụ	Cấu trúc
41	3HCl 
42	3HCl 
43	3HCl 
44	3HCl 

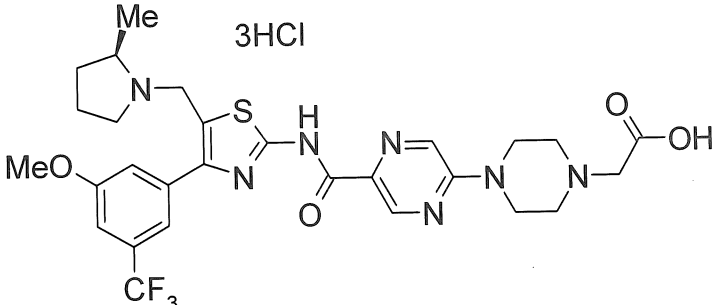
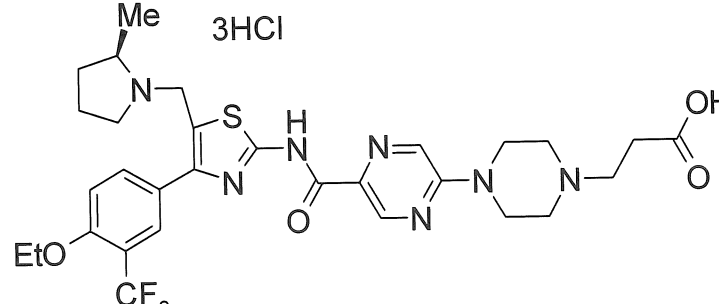
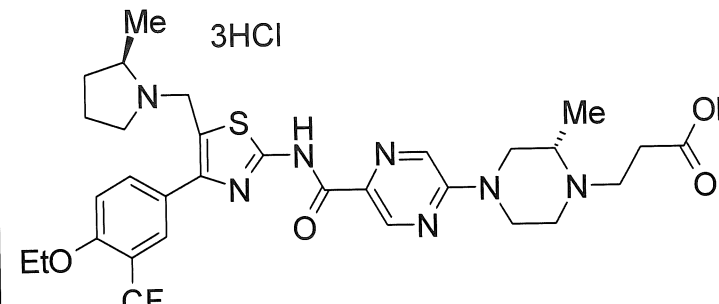
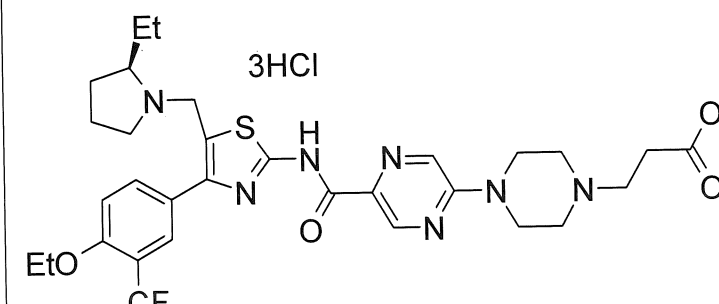
(Bảng 82)

Ví dụ	Cấu trúc
45	
46	
47	
48	

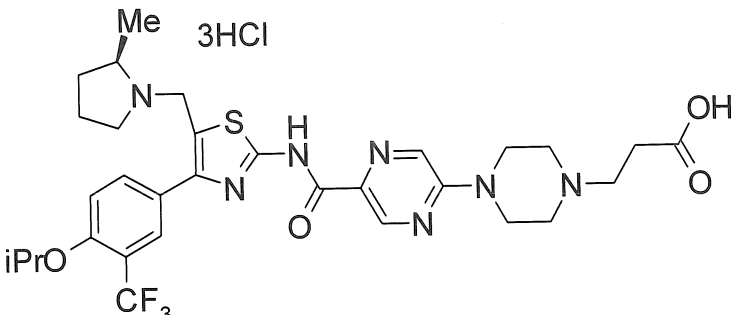
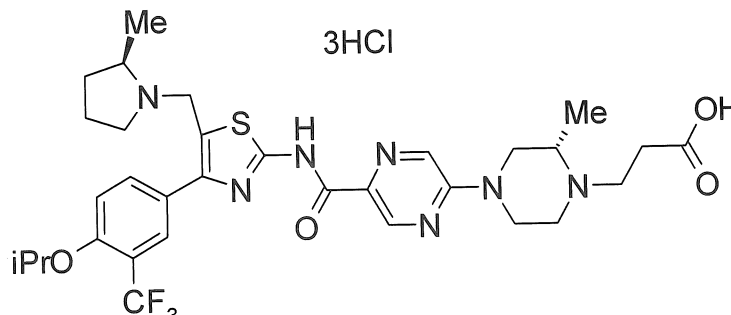
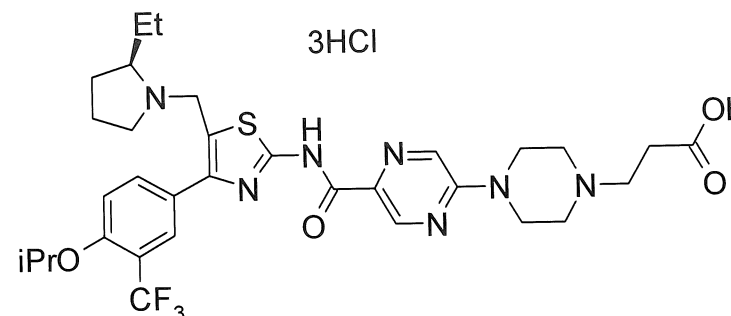
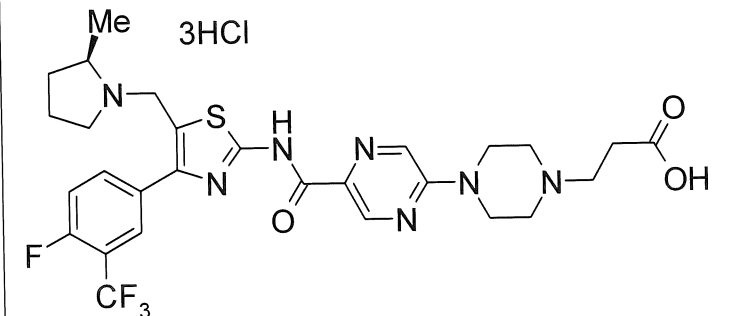
(Bảng 83)

Ví dụ	Cấu trúc
49	
50	
51	
52	

(Bảng 84)

Ví dụ	Cấu trúc
53	
54	
55	
56	

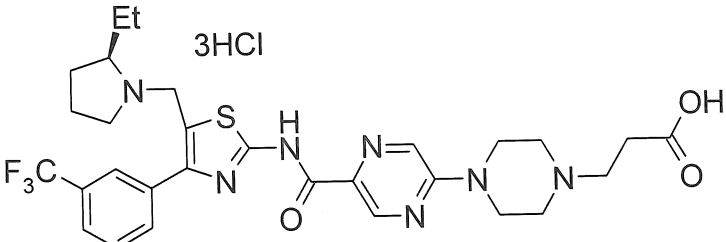
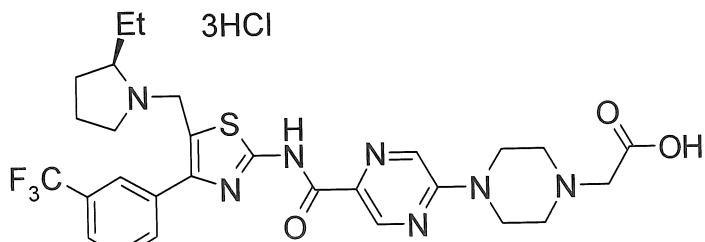
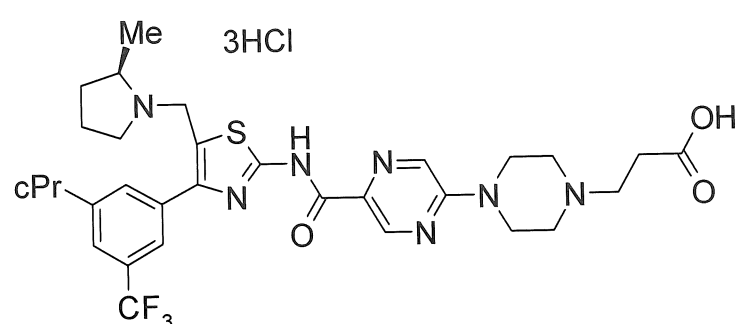
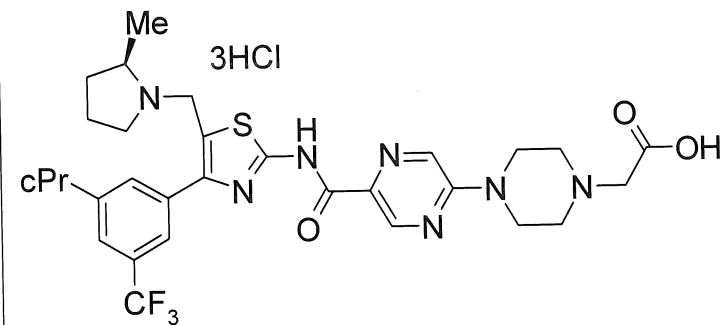
(Bảng 85)

Ví dụ	Cấu trúc
57	
58	
59	
60	

(Bảng 86)

Ví dụ	Cấu trúc
61	
62	
63	
64	

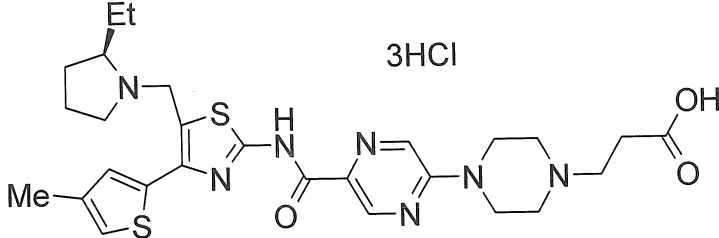
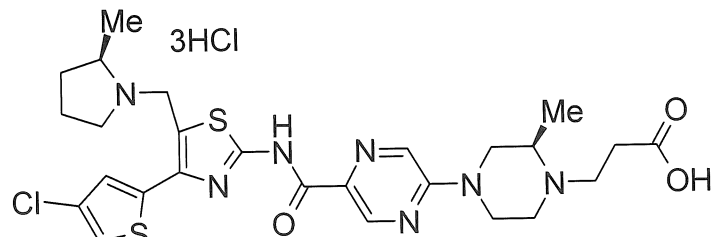
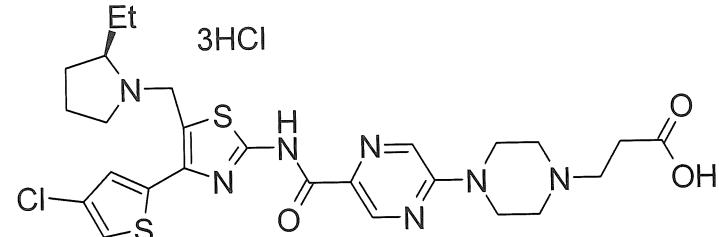
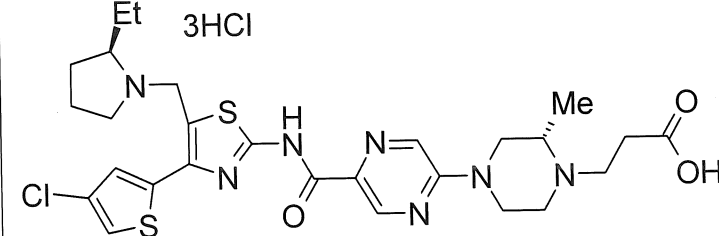
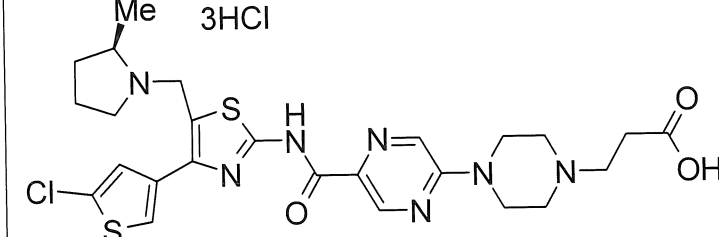
(Bảng 87)

Ví dụ	Cấu trúc
65	
66	
67	
68	

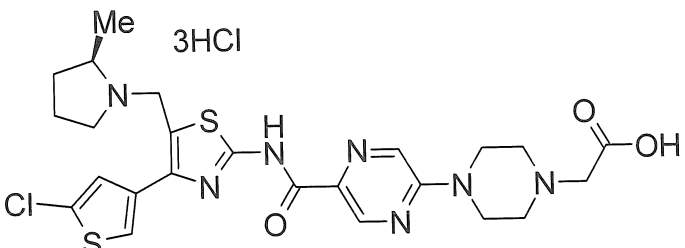
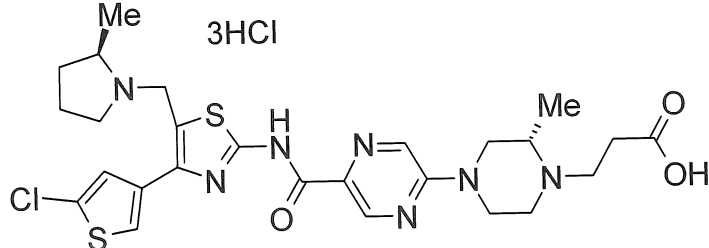
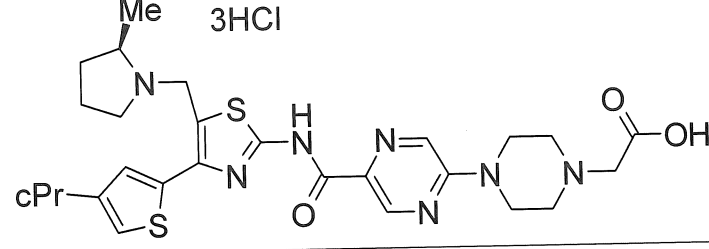
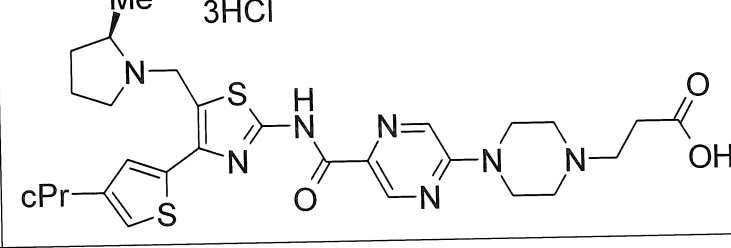
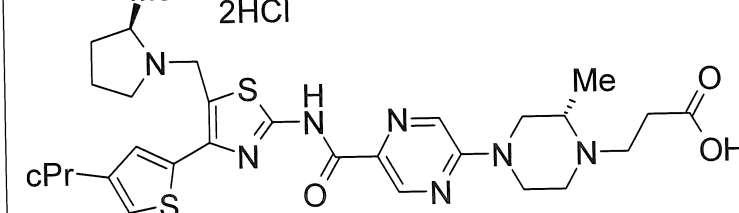
(Bảng 88)

Ví dụ	Cấu trúc
69	
70	
71	
72	

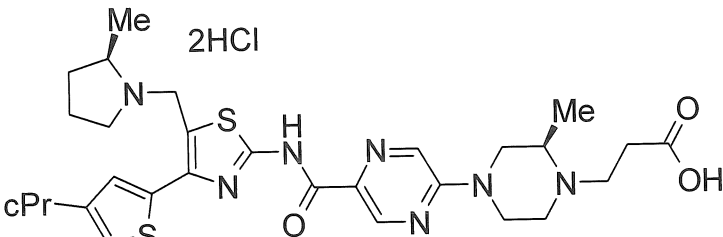
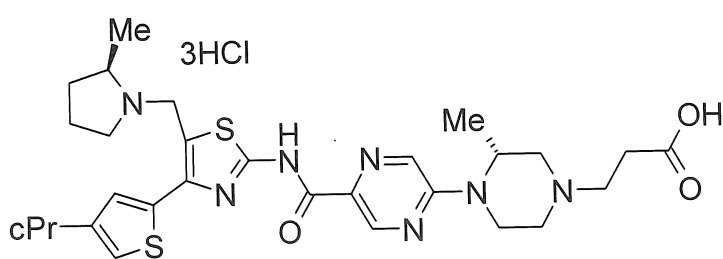
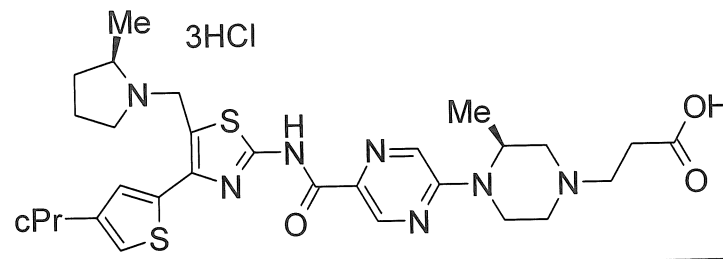
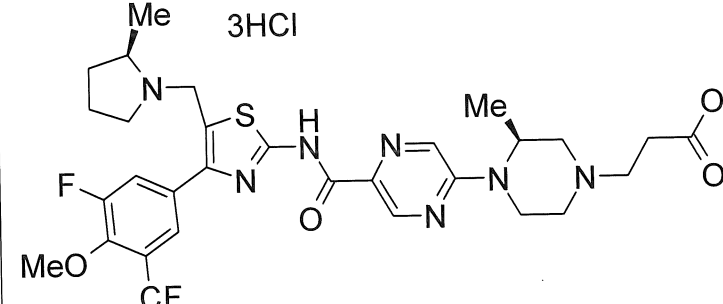
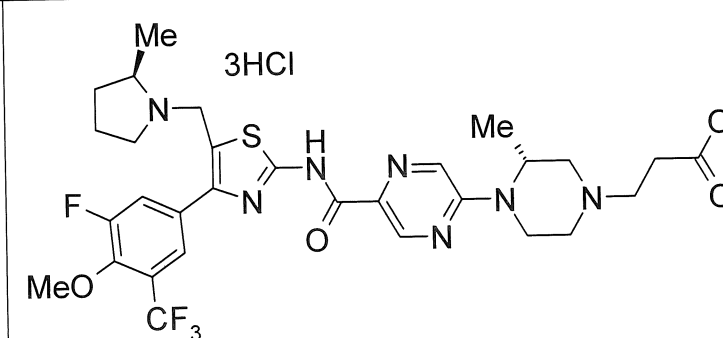
(Bảng 90)

Ví dụ	Cấu trúc
78	
79	
80	
81	
82	

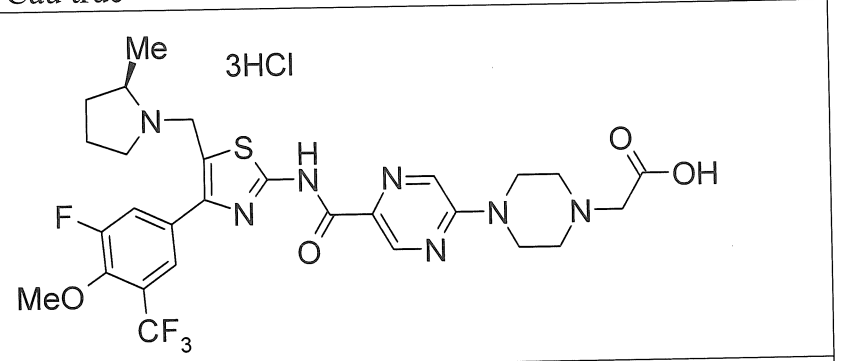
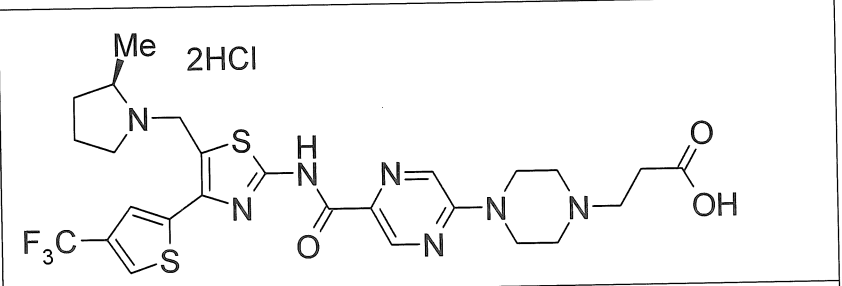
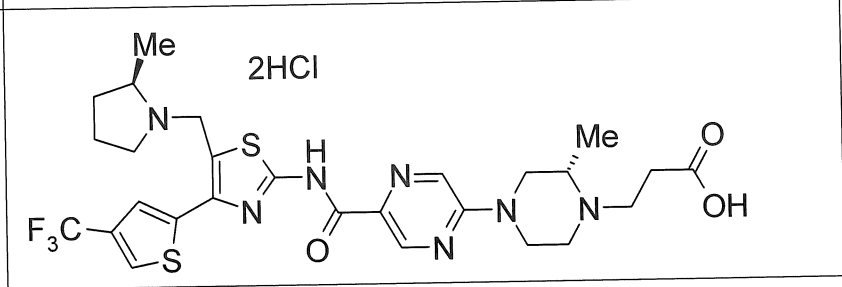
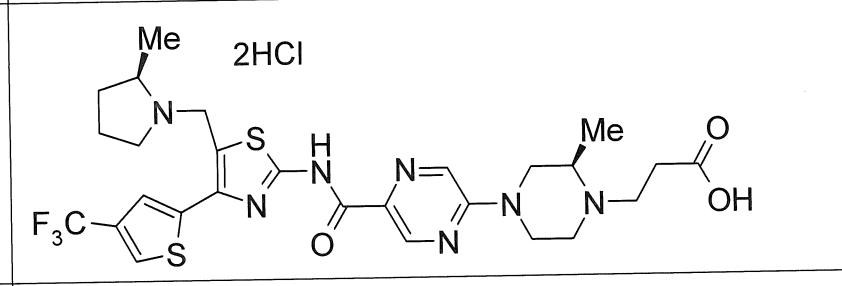
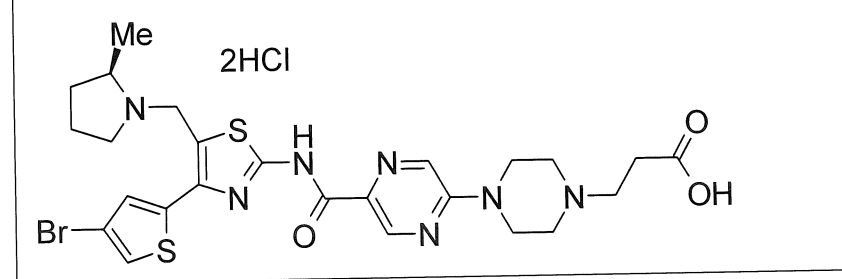
(Bảng 91)

Ví dụ	Cấu trúc
83	
84	
85	
86	
87	

(Bảng 92)

Ví dụ	Cấu trúc
88	
89	
90	
91	
92	

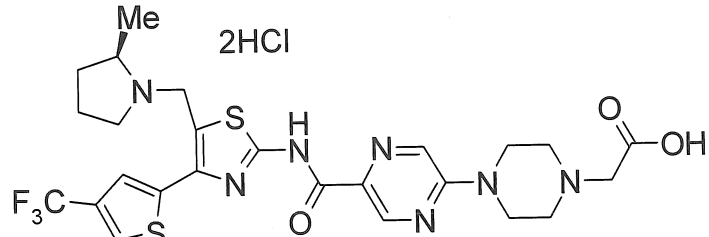
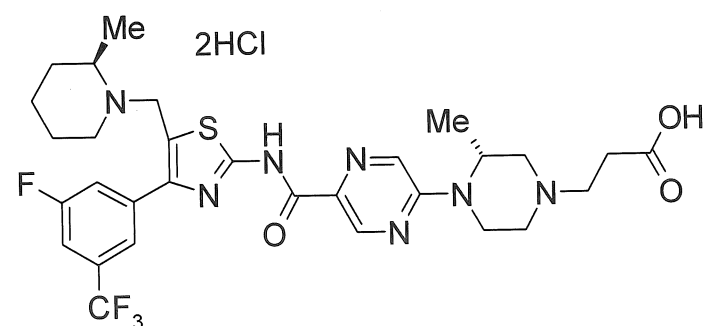
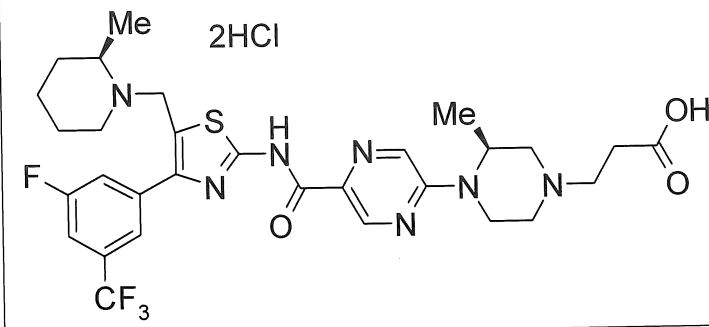
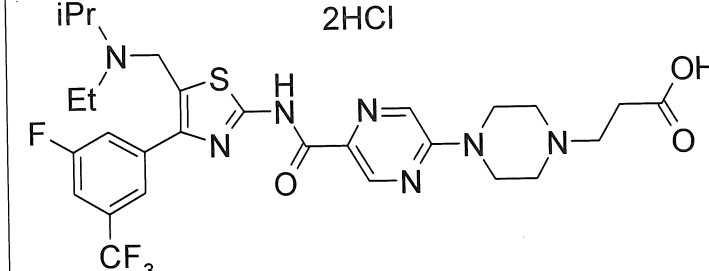
(Bảng 93)

Ví dụ	Cấu trúc
93	
94	
95	
96	
97	

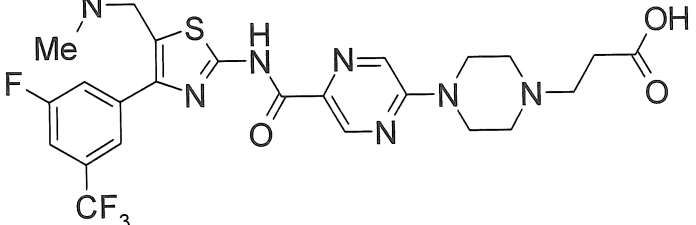
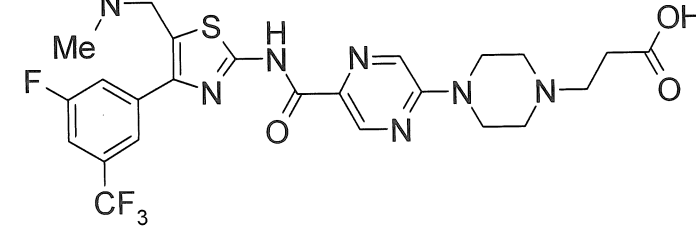
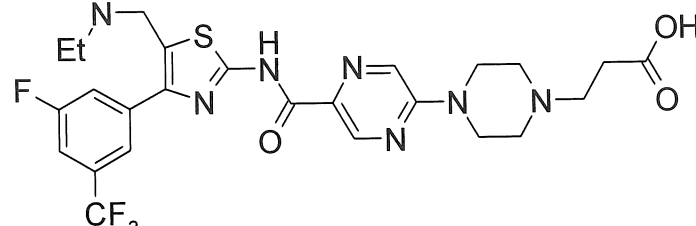
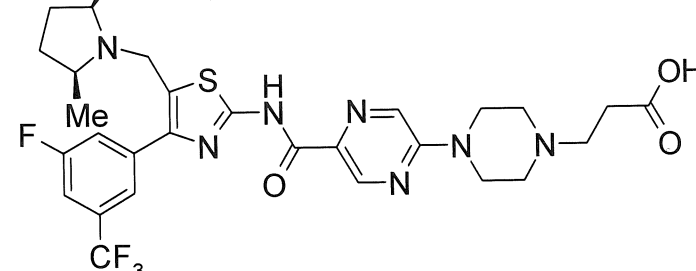
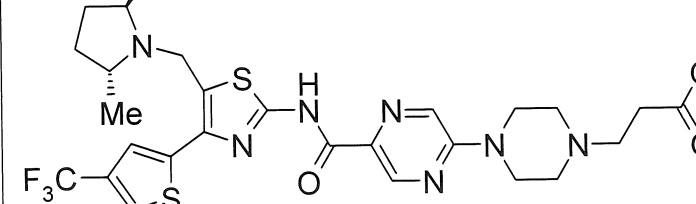
(Bảng 94)

Ví dụ	Cấu trúc
98	Chemical structure 98: A complex molecule featuring a thienothiopyran derivative linked via a hydrazide bridge to a pyrimidine ring, which is further connected to a piperazine ring substituted with a methyl group and a 3-oxopropyl group. The entire structure is shown as a dihydrochloride salt (2HCl).
99	Chemical structure 99: Similar to structure 98, but with a different stereochemistry at the piperazine methyl group, indicated by a dashed bond.
100	Chemical structure 100: Similar to structure 98, but with a trifluoromethyl group ($\text{F}_3\text{C}-$) instead of a bromine atom on the thiophene ring.
101	Chemical structure 101: Similar to structure 98, but with a different stereochemistry at the piperazine methyl group, indicated by a dashed bond.
102	Chemical structure 102: Similar to structure 98, but with a different stereochemistry at the piperazine methyl group, indicated by a solid wedge bond.

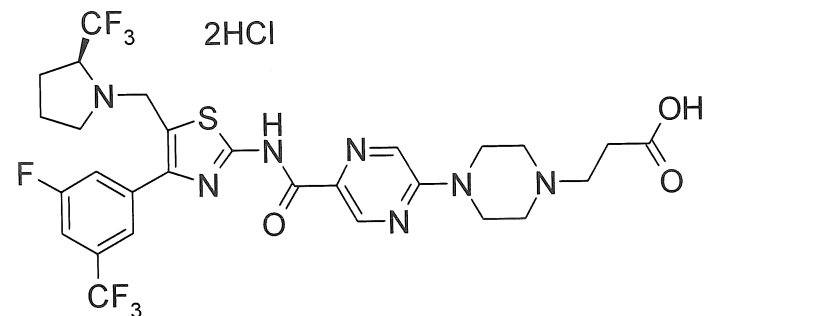
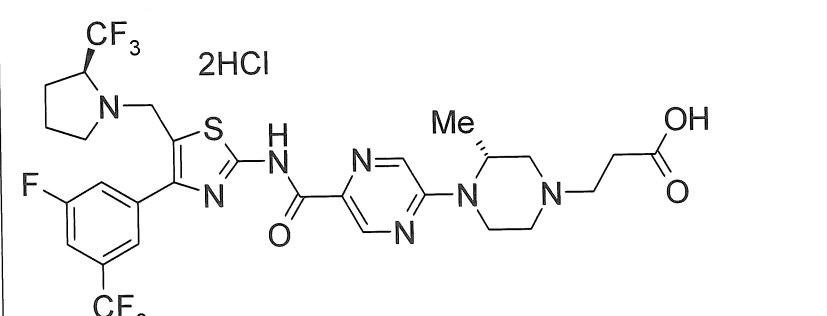
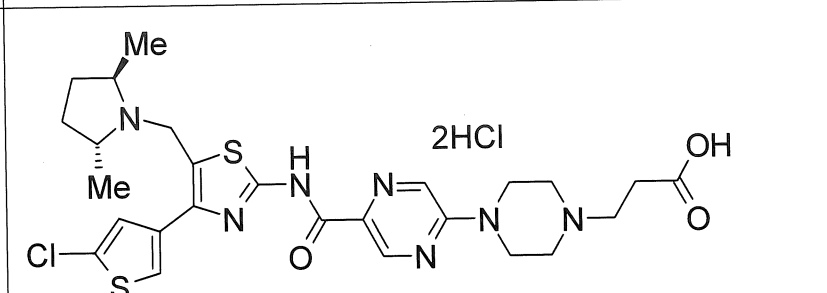
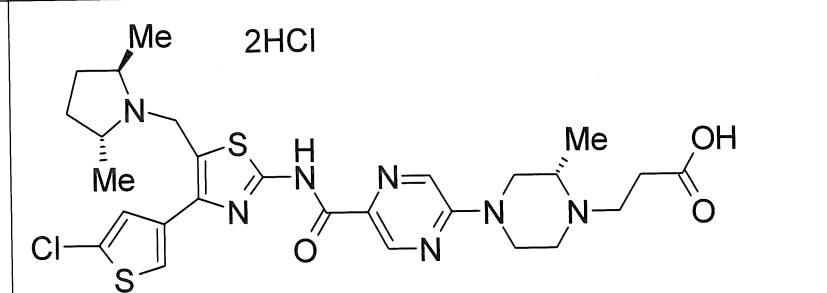
(Bảng 95)

Ví dụ	Cấu trúc
103	
104	
105	
106	

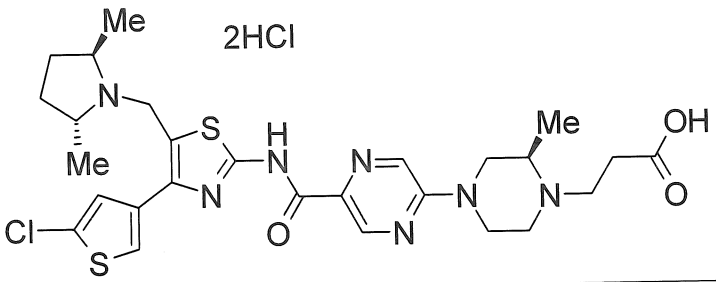
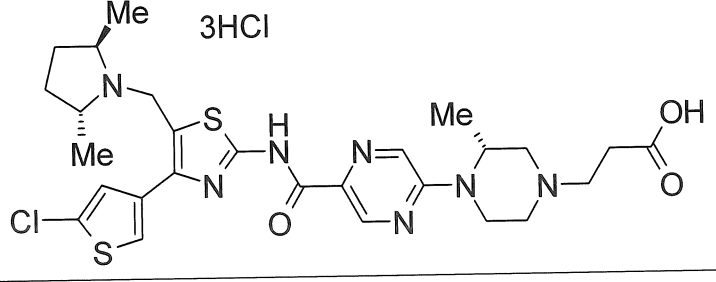
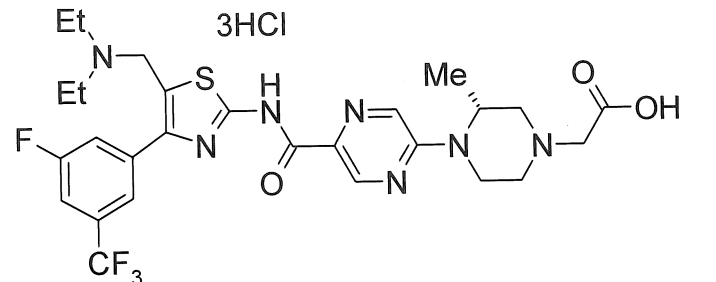
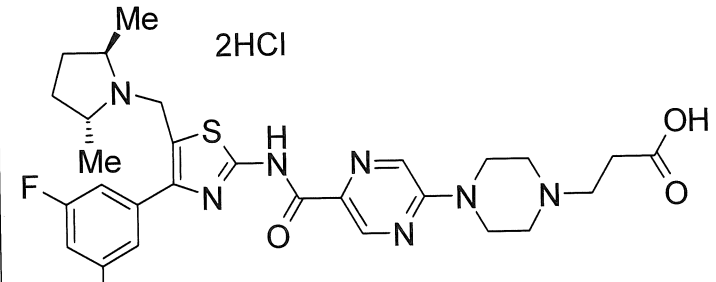
(Bảng 96)

Ví dụ	Cấu trúc
107	iBu 2HCl 
108	cPr 2HCl 
109	Et 2HCl 
110	Me 2HCl 
111	Me 3HCl 

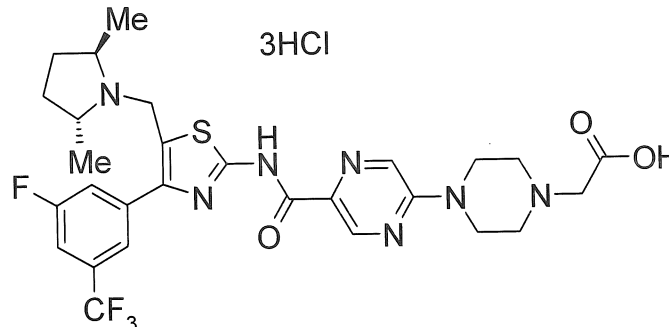
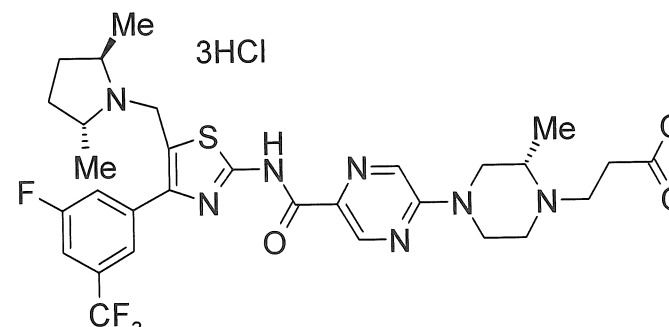
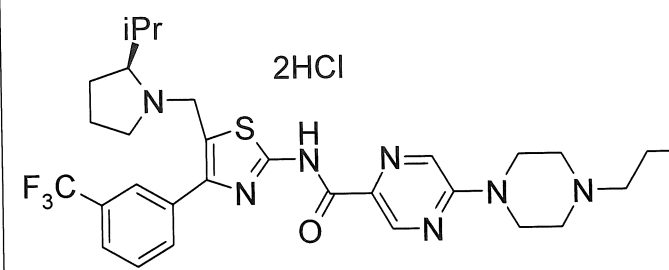
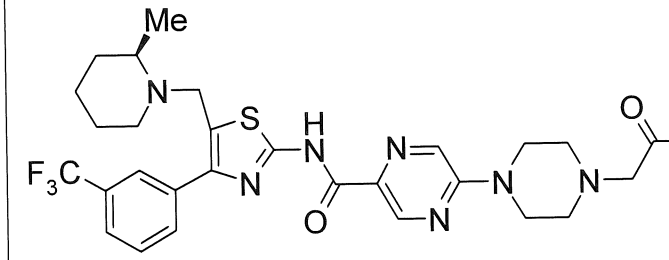
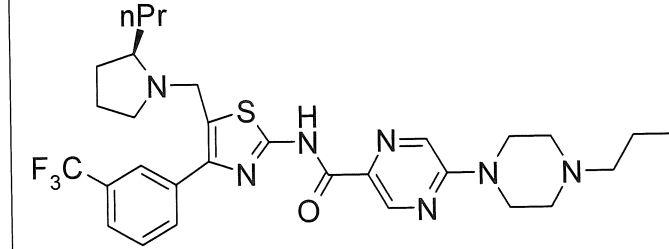
(Bảng 97)

Ví dụ	Cấu trúc
112	
113	
114	
115	

(Bảng 98)

Ví dụ	Cấu trúc
116	2HCl 
117	3HCl 
118	3HCl 
119	2HCl 

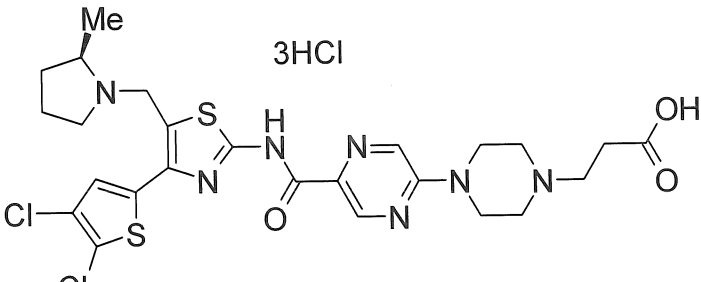
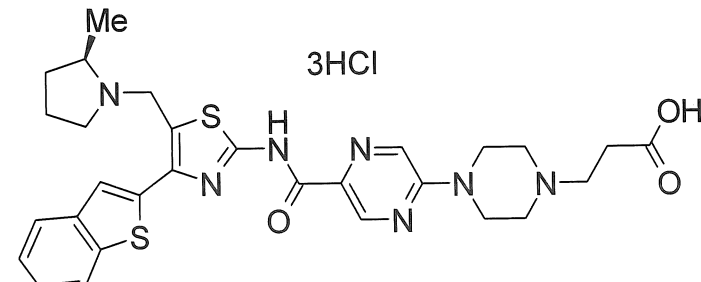
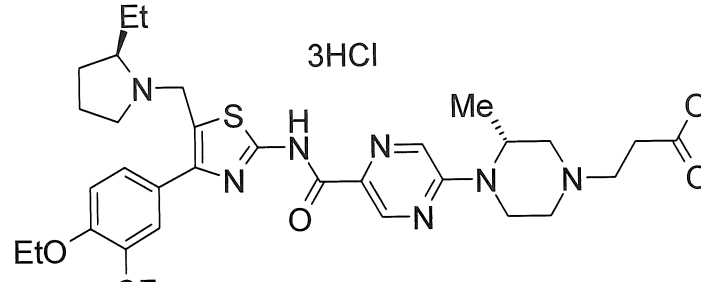
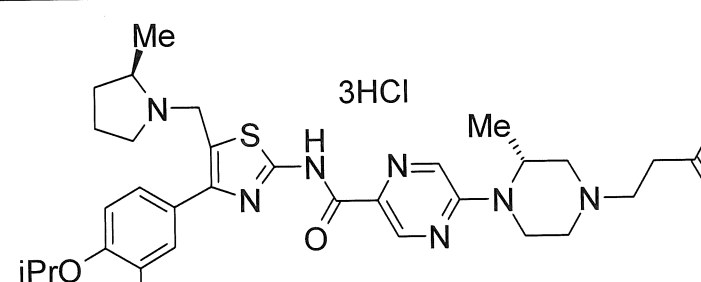
(Bảng 99)

Ví dụ	Cấu trúc
120	
121	
122	
123	
124	

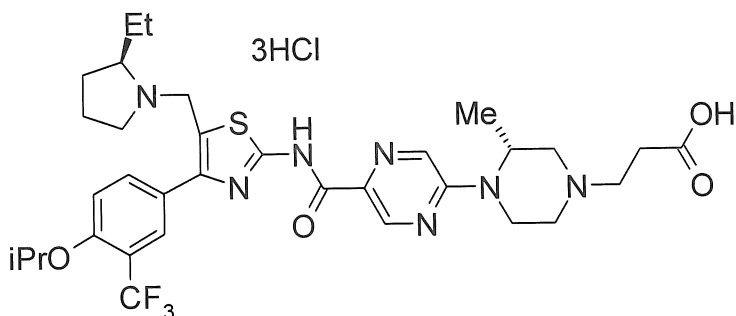
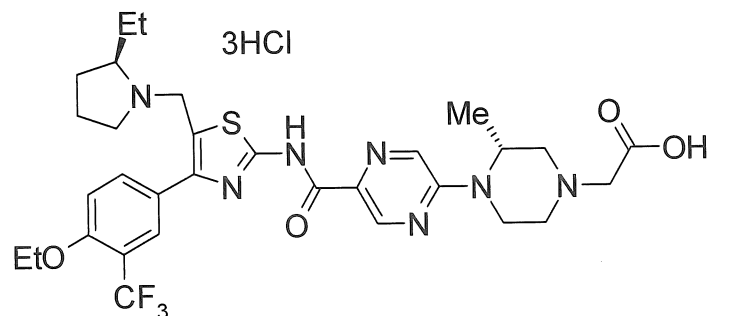
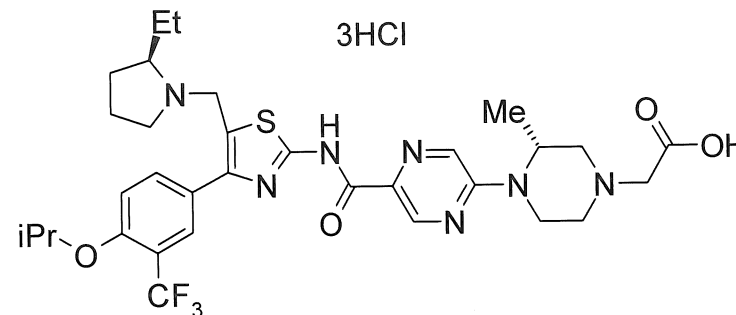
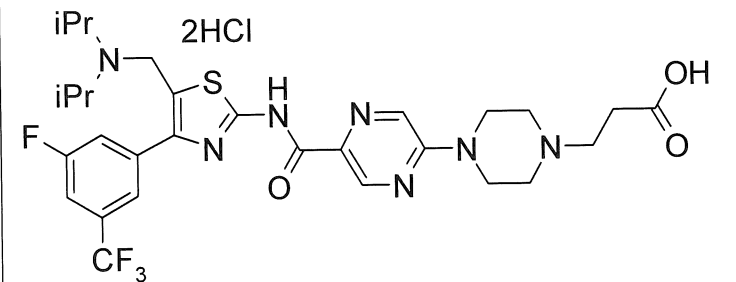
(Bảng 100)

Ví dụ	Cấu trúc
125	2HCl
126	3HCl
127	3HCl
128	3HCl
129	3HCl
130	3HCl

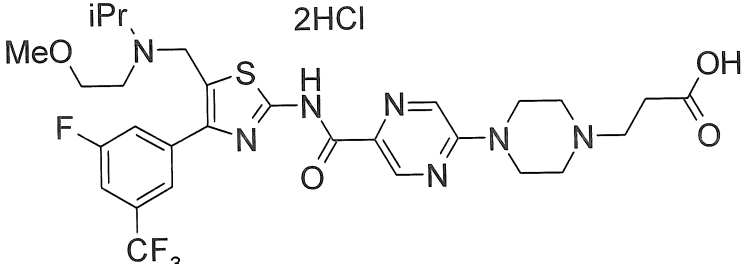
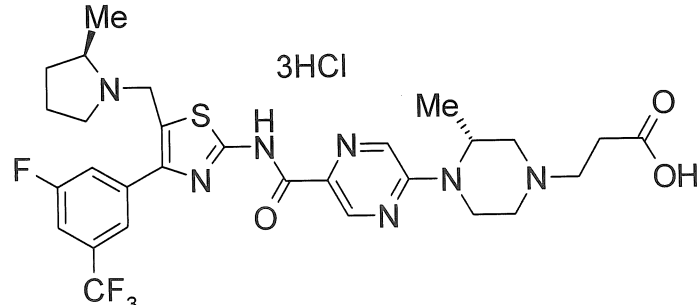
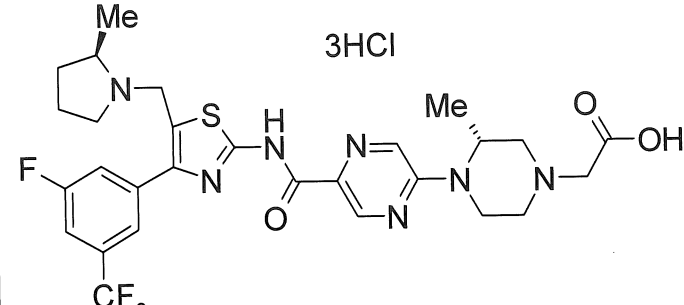
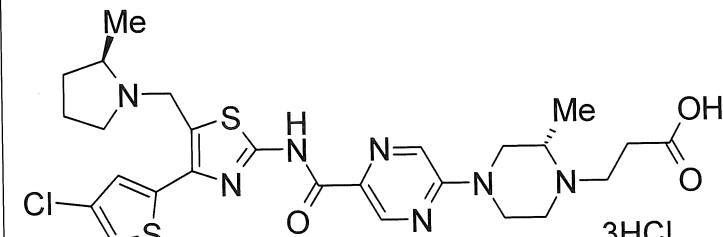
(Bảng 101)

Ví dụ	Cấu trúc
131	
132	
133	
134	

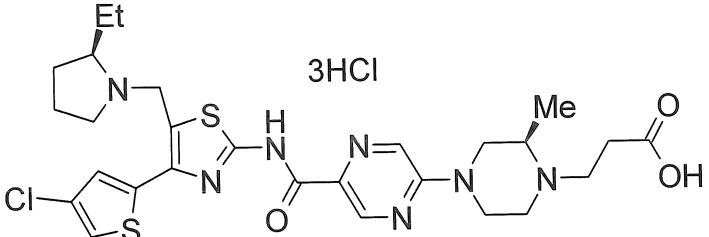
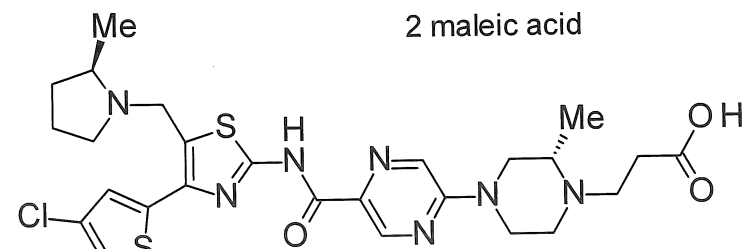
(Bảng 102)

Ví dụ	Cấu trúc
135	
136	
137	
138	

(Bảng 103)

Ví dụ	Cấu trúc
139	
140	
141	
142	

(Bảng 104)

Ví dụ	Cấu trúc
143	 3HCl
144	 2 maleic acid

(Bảng 105)

Ví dụ.	Tổng hợp	Dữ liệu
1	Ví dụ 1	590, 592 1,20-1,52 (6H, m), 1,60-1,81 (1H, m), 1,85-2,03 (2H, m), 2,15-2,29 (1H, m), 2,77-3,00 (2H, m), 3,09-3,75 (9H, m), 3,75-4,77 (5H, m), 4,84-4,97 (1H, m), 7,65-7,71 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,48-8,56 (1H, m), 8,79-8,85 (1H, m), 10,60-11,20 (1H, m), 11,45-11,84 (1H, m), 12,20-12,38 (1H, m)
2	Ví dụ 2	657
3	Ví dụ 3	624 1,40-1,54 (6H, m), 1,61-1,75 (1H, m), 1,84-2,04 (2H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,84-3,12 (3H, m), 3,16-3,30 (3H, m), 3,46-3,62 (6H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 4,94 (1H, d, J = 15Hz), 5,05 (1H, brs), 7,95 (1H, s), 8,40 (1H, t, J = 1Hz), 8,47 (1H, s), 8,85 (1H, d, J = 1Hz), 10,6 (1H, brs), 11,1 (1H, brs), 12,4 (1H, s), 12,7 (1H, brs)
4	Ví dụ 4	632
5	Ví dụ 5	548, 550 [M-H]-
6	Ví dụ 6	570
7	Ví dụ 7	662
8	Ví dụ 8	648
9	Ví dụ 9	624 1,05-1,15 (6H, m), 1,20-1,52 (3H, m), 2,75-4,20 (14H, m), 4,40-4,80 (4H, m), 7,80-7,87 (1H, m), 7,88-7,96 (2H, m), 8,53 (1H, s), 8,84 (1H, s), 10,63 (1H, brs), 11,33-11,76 (1H, m), 12,30-12,42 (1H, m)
10	Ví dụ 1	648
11	Ví dụ 1	638, 640
12	Ví dụ 1	638, 640
13	Ví dụ 1	624
14	Ví dụ 1	624
15	Ví dụ 1	638
16	Ví dụ 1	638, 640
17	Ví dụ 1	636
18	Ví dụ 1	662
19	Ví dụ 1	590
20	Ví dụ 1	590, 592
21	Ví dụ 1	636

(Bảng 106)

Ví dụ	Tổng hợp	Dữ liệu
22	Ví dụ 1	576, 578 1,34-1,50 (6H, m), 1,62-1,73 (1H, m), 1,84-2,02 (2H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,92-4,27 (13H, m), 4,55-4,69 (2H, m), 4,87-4,96 (1H, m), 5,04 (1H, brs), 7,68 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,43 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,57 (1H, brs), 12,32 (1H, s)
23	Ví dụ 1	662
24	Ví dụ 1	576, 578
25	Ví dụ 1	590
26	Ví dụ 1	576
27	Ví dụ 1	682, 684
28	Ví dụ 1	604 0,89 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,47 (3H, d, J = 7,1Hz), 1,60-1,74 (2H, m), 1,83-2,01 (3H, m), 2,16-2,26 (1H, m), 2,85-3,91 (14H, m), 4,58-4,77 (2H, m), 4,87-4,96 (1H, m), 5,02-5,11 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,47 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 1,1Hz), 10,59 (1H, brs), 11,11 (1H, brs), 12,32 (1H, s)
29	Ví dụ 1	604
30	Ví dụ 1	636 1,36 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,44 (3H, d, J = 7,1Hz), 1,59-1,69 (1H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 2,87-3,20 (4H, m), 3,20-3,74 (9H, m), 4,47-4,53 (1H, m), 4,61-4,69 (1H, m), 4,79-4,85 (1H, m), 5,03-5,10 (1H, m), 7,80-7,85 (1H, m), 7,91-7,96 (2H, m), 8,47 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,48 (1H, brs), 10,76 (1H, brs), 12,34-12,38 (1H, m)
31	Ví dụ 1	604 0,89 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,18-1,52 (3H, m), 1,58-1,75 (2H, m), 1,81-2,02 (3H, m), 2,14-2,27 (1H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 3,07-3,98 (10H, m), 4,37-4,78 (3H, m), 4,85-4,98 (1H, m), 7,69 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,52 (1H, s), 8,80-8,84 (1H, m), 10,59 (1H, brs), 11,29-11,79 (1H, m), 12,32 (1H, s), 12,50-13,07 (1H, m)

(Bảng 107)

Ví dụ	Tổng hợp	Dữ liệu
32	Ví dụ 1	622 1,14-1,51 (6H, m), 1,61-1,78 (1H, m), 1,83-2,00 (2H, m), 2,11-2,24 (1H, m), 3,00-4,30 (12H, m), 4,48 (1H, dd, J = 7,4, 14,8Hz), 4,64 (1H, d, J = 14,0Hz), 4,76 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,07 (1H, brs), 7,77-7,83 (1H, m), 7,90-8,04 (2H, m), 8,41-8,48 (1H, m), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 11,05-11,60 (1H, m), 12,28-12,42 (1H, m)
33	Ví dụ 1	635 1,36 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,59-1,69 (1H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 2,13-2,22 (1H, m), 2,85-2,89 (2H, m), 3,03-3,78 (11H, m), 4,07 (3H, s), 4,39-4,87 (4H, m), 8,38-8,41 (1H, m), 8,49-8,52 (1H, m), 8,75-8,80 (1H, m), 8,84 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,50 (1H, brs), 10,76-11,73 (1H, m), 12,34 (1H, s), 12,40-12,90 (1H, br)
34	Ví dụ 2	629
35	Ví dụ 2	671
36	Ví dụ 2	671
37	Ví dụ 2	671
38	Ví dụ 2	657
39	Ví dụ 2	643
40	Ví dụ 2	643
41	Ví dụ 3	634
42	Ví dụ 3	646 [M-H]-
43	Ví dụ 3	634, 636
44	Ví dụ 3	634
45	Ví dụ 3	620, 622
46	Ví dụ 3	634
47	Ví dụ 3	620
48	Ví dụ 3	634
49	Ví dụ 3	622 1,34-1,40 (3H, m), 1,58-1,76 (1H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,03-3,97 (13H, m), 4,42-4,56 (1H, m), 4,60-4,87 (3H, m), 7,79-7,85 (1H, m), 7,91-8,00 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,75 (1H, brs), 11,05-11,45 (1H, m), 12,33-12,41 (1H, m)

(Bảng 108)

Ví dụ	Tổng hợp	Dữ liệu
50	Ví dụ 3	576, 578 1,44 (3H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 1,62-1,73 (1H, m), 1,84-2,02 (2H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,90 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,08-3,23 (3H, m), 3,30-3,39 (2H, m), 3,42-4,07 (8H, m), 4,56-4,77 (3H, m), 4,88-4,96 (1H, m), 7,68 (1H, d, $J = 1,4\text{Hz}$), 7,74 (1H, d, $J = 1,4\text{Hz}$), 8,51 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 8,83 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 10,45-11,00 (1H, m), 11,44 (1H, brs), 12,26-12,43 (1H, m)
51	Ví dụ 3	562
52	Ví dụ 3	634
53	Ví dụ 3	620
54	Ví dụ 3	648
55	Ví dụ 3	662
56	Ví dụ 3	662
57	Ví dụ 3	662
58	Ví dụ 3	676
59	Ví dụ 3	676
60	Ví dụ 3	622
61	Ví dụ 3	608
62	Ví dụ 3	622
63	Ví dụ 3	644
64	Ví dụ 3	622
65	Ví dụ 3	618
66	Ví dụ 3	604
67	Ví dụ 3	644
68	Ví dụ 3	630
69	Ví dụ 3	658
70	Ví dụ 3	644
71	Ví dụ 3	604
72	Ví dụ 3	652
73	Ví dụ 3	618
74	Ví dụ 3	632, 634
75	Ví dụ 3	662
76	Ví dụ 3	670
77	Ví dụ 3	556
78	Ví dụ 3	570

(Bảng 109)

Ví dụ	Tổng hợp	Dữ liệu
79	Ví dụ 3	590
80	Ví dụ 3	590, 592 0,89 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,58-1,72 (2H, m), 1,82-2,02 (3H, m), 2,16-2,27 (1H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,06-3,70 (13H, m), 4,60-4,78 (3H, m), 4,89-4,98 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,84 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,43 (1H, brs), 11,30 (1H, brs), 12,35 (1H, s)
81	Ví dụ 3	604, 606
82	Ví dụ 3	576
83	Ví dụ 3	562
84	Ví dụ 3	590
85	Ví dụ 3	568
86	Ví dụ 3	582
87	Ví dụ 3	596
88	Ví dụ 3	596
89	Ví dụ 3	596
90	Ví dụ 3	596
91	Ví dụ 3	666
92	Ví dụ 3	666
93	Ví dụ 3	638
94	Ví dụ 3	610
95	Ví dụ 3	624
96	Ví dụ 3	624
97	Ví dụ 3	620, 622
98	Ví dụ 3	636, 638
99	Ví dụ 3	634, 636
100	Ví dụ 3	624
101	Ví dụ 3	634
102	Ví dụ 3	634
103	Ví dụ 3	596
104	Ví dụ 3	650
105	Ví dụ 3	650
106	Ví dụ 3	624

(Bảng 110)

Ví dụ	Tổng hợp	Dữ liệu
107	Ví dụ 3	624 0,85 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,5Hz), 1,90-2,00 (1H, m), 2,60-2,71 (3H, m), 2,71-2,81 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,05-3,25 (2H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 3,49-3,67 (4H, m), 3,80-4,82 (5H, m), 7,82-7,90 (3H, m), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,25 (1H, brs), 11,62 (1H, brs), 12,36 (1H, s)
108	Ví dụ 3	622
109	Ví dụ 9	610
110	Ví dụ 3	636
111	Ví dụ 3	624 1,27 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,42 (3H, d, J = 6,5Hz), 1,55-1,80 (2H, m), 2,12-2,34 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,05-3,25 (2H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,48-3,79 (5H, m), 3,82-3,97 (1H, m), 4,51 (1H, dd, J = 7,2, 15,3Hz), 4,59-4,83 (3H, m), 4,90-6,65 (2H, m), 7,96-7,99 (1H, m), 8,39-8,42 (1H, m), 8,49-8,53 (1H, m), 8,84 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,99 (1H, brs), 11,75 (1H, brs), 12,37 (1H, s)
112	Ví dụ 3	676
113	Ví dụ 3	690
114	Ví dụ 3	588, 590 [M-H]-
115	Ví dụ 3	602, 604 [M-H]-
116	Ví dụ 3	602, 604 [M-H]-
117	Ví dụ 3	602, 604 [M-H]-
118	Ví dụ 9	610 1,06-1,14 (6H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,8Hz), 2,92-3,15 (4H, m), 3,16-3,45 (2H, m), 3,51-3,75 (4H, m), 3,80-4,84 (6H, m), 4,97-5,24 (1H, m), 7,80-7,86 (1H, m), 7,87-7,97 (2H, m), 8,42-8,48 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,00-11,50 (2H, m), 12,37 (1H, s)
119	Ví dụ 3	636 1,21 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,5Hz), 1,60-1,71 (2H, m), 2,17-2,30 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,08-3,25 (2H, m), 3,29-3,37 (2H, m), 3,50-3,70 (4H, m), 3,87-3,98 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 7,5, 15,3Hz), 4,50-6,00 (5H, m), 7,79-7,85 (1H, m), 7,94-8,00 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 11,08 (1H, brs), 11,63 (1H, brs), 12,37 (1H, s)

(Bảng 111)

Ví dụ	Tổng hợp	Dữ liệu
120	Ví dụ 3	622 1,22 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,41 (3H, d, J = 6,5Hz), 1,57-1,75 (2H, m), 2,12-2,33 (2H, m), 3,11-4,03 (7H, m), 4,20 (2H, s), 4,25-5,21 (7H, m), 7,78-7,85 (1H, m), 7,95-8,03 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,60-11,70 (2H, m), 12,38 (1H, s)
121	Ví dụ 3	650
122	Ví dụ 3	632
123	Ví dụ 4	604
124	Ví dụ 4	632
125	Ví dụ 5	576, 578 [M-H]-
126	Ví dụ 5	602, 604 [M-H]-
127	Ví dụ 5	576, 578 [M-H]-
128	Ví dụ 5	588, 590 [M-H]-
129	Ví dụ 5	576, 578 [M-H]-
130	Ví dụ 5	588, 590 [M-H]- 0,33-0,54 (2H, m), 0,60-0,72 (2H, m), 1,13-1,50 (4H, m), 2,75-2,81 (3H, m), 2,81-3,07 (3H, m), 3,11-3,74 (7H, m), 3,74-4,94 (7H, m), 7,68 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,47-8,57 (1H, m), 8,78-8,86 (1H, m), 10,58 (1H, brs), 11,33-11,77 (1H, m), 12,22-12,42 (1H, m)
131	Ví dụ 6	610, 612
132	Ví dụ 6	592
133	Ví dụ 7	676
134	Ví dụ 7	676
135	Ví dụ 7	690
136	Ví dụ 8	662
137	Ví dụ 8	676
138	Ví dụ 9	638
139	Ví dụ 9	654
140	Ví dụ 1	636 [M+H] ⁺ 1,34-1,41 (3H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,0Hz), 1,60-1,74 (1H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 2,81-4,17 (15H, m), 4,43-4,54 (1H, m), 4,61-4,71 (1H, m), 4,75-4,84 (1H, m), 5,01-5,12 (1H, m), 7,79-7,84 (1H, m), 7,91-8,00 (2H, m), 8,45-8,49 (1H, m), 8,85 (1H, d, J = 1,2Hz), 10,85 (1H, brs), 10,95-11,31 (1H, m), 12,30-12,41 (1H, m)

(Bảng 112)

Ví dụ	Tổng hợp	Dữ liệu
141	Ví dụ 1	622 [M+H] ⁺ 1,34-1,47 (6H, m), 1,60-1,74 (1H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 3,10-4,29 (13H, m), 4,42-4,54 (1H, m), 4,57-4,72 (1H, m), 4,74-4,83 (1H, m), 5,09 (1H, brs), 7,78-7,85 (1H, m), 7,91-8,02 (2H, m), 8,45 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 1,3Hz), 10,75-11,42 (1H, m), 12,32-12,41 (1H, m)
142	Ví dụ 3	590, 592 [M+H] ⁺ 1,21-1,31 (1H, m), 1,35-1,49 (6H, m), 1,61-1,74 (1H, m), 1,84-2,02 (2H, m), 2,13-2,29 (1H, m), 2,79-2,98 (2H, m), 3,10-3,98 (10H, m), 4,40-4,77 (3H, m), 4,87-4,98 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,52 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,39-10,97 (1H, m), 11,25-11,65 (1H, m), 12,25-12,42 (1H, m), 12,56-13,02 (1H, br)
143	Ví dụ 3	604, 606 [M+H] ⁺ 0,89 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,22-1,30 (1H, m), 1,40-1,49 (2H, m), 1,59-1,73 (2H, m), 1,83-2,03 (3H, m), 2,14-2,27 (1H, m), 2,80-2,97 (2H, m), 3,10-3,95 (12H, m), 4,42-4,79 (3H, m), 4,88-4,97 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,52 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,38-11,04 (1H, m), 11,20-11,74 (1H, m), 12,21-13,19 (2H, m)
144	Ví dụ 144	590, 592 [M+H] ⁺ 1,13-1,45 (6H, m), 1,46-2,29 (4H, m), 2,53-2,70 (2H, m), 2,80-3,84 (14H, m), 4,00-5,18 (4H, m), 6,09 (4H, s), 7,57 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,79 (1H, d, J=1,2Hz), 9,15-10,50 (1H, m), 11,70-12,50 (1H, m)

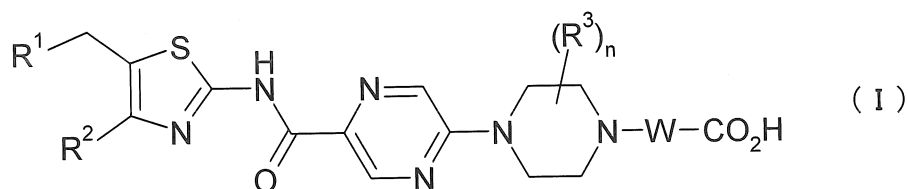
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng là chất điều biến dị thể dương tính-thụ thể M₃ muscarinic, và do đó có thể được sử dụng làm thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M₃ muscarinic.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng:

[Công thức 9]



(trong đó

R^1 là $-N(-R^{11})(-R^{12})$, hoặc amin vòng mà có thể được thế,

R^{11} là C_{1-6} alkyl,

R^{12} là C_{1-6} alkyl mà có thể được thế, hoặc C_{3-8} xycloalkyl mà có thể được thế,

R^2 là aryl mà có thể được thế, dị vòng thơm đơn vòng mà có thể được thế,

hoặc dị vòng thơm hai vòng mà có thể được thế,

các R^3 là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi R^3 là C_{1-6} alkyl,

W là C_{1-6} alkylen, và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4).

2. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1, trong đó

R^1 là

i. amin vòng mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm Nhóm G và oxo, hoặc

ii. $-N(-R^{11})(-R^{12})$,

R^{11} là C_{1-6} alkyl, và

R^{12} là C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ các nhóm thế được nêu trong mục từ (b) đến (g), và (n) của Nhóm G,

R^2 là

i. phenyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ Nhóm G,

ii. thienyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ Nhóm G,

iii. pyridyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ Nhóm

G, hoặc

iv. benzothienyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ Nhóm G, và

Nhóm G là nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bởi ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -O-(C₁₋₆ alkyl), -CN, -SO₂-(C₁₋₆ alkyl), và halogen,

(b) -OH,

(c) -O-(C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bởi ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -O-(C₁₋₆ alkyl), -CN, -SO₂-(C₁₋₆ alkyl), và halogen),

(d) C₃₋₈ xycloalkyl,

(e) -O-(C₃₋₈ xycloalkyl),

(f) halogen,

(g) -CN,

(h) -SO₂-(C₁₋₆ alkyl),

(i) -CO₂-(C₁₋₆ alkyl) và -COOH,

(j) -CO-N(C₁₋₆ alkyl)₂, -CO-NH(C₁₋₆ alkyl), và -CONH₂,

(k) -CO-(C₁₋₆ alkyl),

(l) -SO₂-N(C₁₋₆ alkyl)₂, -SO₂-NH(C₁₋₆ alkyl), và -SO₂NH₂,

(m) -N(C₁₋₆ alkyl)₂, -NH(C₁₋₆ alkyl), và -NH₂,

(n) dị vòng no, và

(o) dị vòng no-O-.

3. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 2, trong đó

R¹ là

i. pyrrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, trong đó mỗi pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl được thế bởi từ 1 đến 2 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl và halogeno-C₁₋₆ alkyl, hoặc

ii. -N(-R¹¹)(-R¹²),

R¹¹ là C₁₋₆ alkyl, và

R¹² là C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế với một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₃₋₈ xycloalkyl và -O-(C₁₋₆ alkyl),

R² là

i. phenyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, halogeno- C_{1-6} alkyl, -O-(C_{1-6} alkyl), -O-(halogeno- C_{1-6} alkyl), halogen, C_{3-8} xycloalkyl, và -CN,

ii. thienyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, halogeno- C_{1-6} alkyl, -O-(C_{1-6} alkyl), C_{3-8} xycloalkyl, và halogen,

iii. pyridyl mà có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, halogeno- C_{1-6} alkyl, -O-(C_{1-6} alkyl), C_{3-8} xycloalkyl, và halogen, hoặc

iv. benzothienyl,

W là C_{1-3} alkylen, và

n là 0 hoặc 1.

4. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 3, trong đó

R^2 là

(a) phenyl được thế hai lần bởi triflometyl và flo,

(b) thienyl được thế một lần bởi triflometyl hoặc clo, hoặc

(c) pyridyl được thế hai lần bởi triflometyl và metoxy, và

W là metylen hoặc etylen.

5. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 3, trong đó

R^1 là pyrrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, trong đó mỗi pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl được thế bởi từ 1 đến 2 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và halogeno- C_{1-6} alkyl, và

R^2 là

i. thienyl mà có thể được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogeno- C_{1-6} alkyl và halogen, hoặc

ii. phenyl mà có thể được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogeno- C_{1-6} alkyl và halogen, và

W là metylen hoặc etylen.

6. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1, trong đó hợp chất là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoic,

axit 3-[(3R)-4-{5-[(4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-methylpiperazin-1-yl]propanoic,

axit [(3R)-4-{5-[(4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-methylpiperazin-1-yl]axetic,

axit 3-(4-{5-[(4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl)propanoic,

axit 3-[(2R)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-etylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoic,

axit 3-[(3R)-3-metyl-4-{5-[(5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-4-[4-(triflometyl)thiophen-2-yl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl]propanoic,

axit 3-(4-{5-[(5-{[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]methyl}-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperazin-1-yl)propanoic, và

axit 3-{(2R)-4-[5-({5-[(diethylamino)methyl]-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyl)pyrazin-2-yl]-2-methylpiperazin-1-yl}propanoic.

7. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, trong đó hợp chất là

axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoic.

8. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, trong đó hợp chất là

axit 3-[(3R)-4-{5-[(4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}-3-methylpiperazin-1-yl]propanoic.

9. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, trong đó hợp chất là

axit $[(3R)-4-\{5-[(4-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5-\{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl\}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl\}-3-methylpiperazin-1-yl]acetic$.

10. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, trong đó hợp chất là

axit $3-(4-\{5-[(4-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5-\{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl\}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl\}piperazin-1-yl)propanoic$.

11. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, trong đó hợp chất là

axit $3-[(2R)-4-(5-\{[4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-\{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl]methyl\}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl\}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoic$.

12. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, trong đó hợp chất là

axit $3-[(3R)-3-methyl-4-\{5-[(5-\{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl\}-4-[4-(trifluoromethyl)thiophen-2-yl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl\}piperazin-1-yl]propanoic$.

13. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, trong đó hợp chất là

axit $3-(4-\{5-[(5-\{[(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]methyl\}-4-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl\}piperazin-1-yl)propanoic$.

14. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, trong đó hợp chất là

axit $3-\{[(2R)-4-[5-(\{5-[(diethylamino)methyl]-4-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl\}carbamoyl]pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl\}propanoic$.

15. Dược phẩm bao gồm hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, và tá dược được dùng.

16. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M₃ muscarinic, bao gồm hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6.

17. Hợp chất dimaleat của axit 3-[(2S)-4-(5-{[4-(4-clothiophen-2-yl)-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl}pyrazin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl]propanoic.

18. Hợp chất theo điểm 17 ở dạng tinh thể.

19. Hợp chất theo điểm 18 ở dạng tinh thể, có các đỉnh ở 2θ (°) là 5,7, 6,6, 10,5, 12,0, 13,3, 15,8, 16,6, 17,3, 19,0, và 26,2 được xác định bằng sự nhiễu xạ bột tia X.

20. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 19 ở dạng tinh thể, và tá dược được dụng.

21. Dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị các bệnh về bàng quang/đường tiết niệu kết hợp với sự co thắt bàng quang qua thụ thể M₃ muscarinic, bao gồm hợp chất theo điểm 19 ở dạng tinh thể.