



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt nam (VN)**

CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 

1-0019381

(51)⁷ **C07D 417/14, A61K 31/497, 31/5377,**

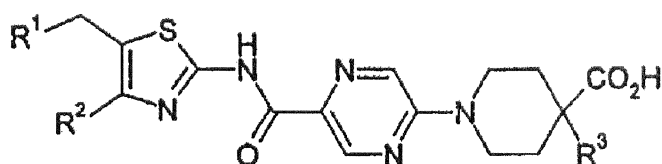
(13) **B**

A61P 13/10, 43/00, C07D 491/107

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2015-03188 | (22) | 27.02.2014 | | |
| (86) | PCT/JP2014/054803 | 27.02.2014 | (87) | WO2014/133056 | 04.09.2014 |
| (30) | 2013-039964 | 28.02.2013 | JP | | |
| (45) | 25.07.2018 | 364 | (43) | 25.01.2016 | 334 |
| (73) | ASTELLAS PHARMA INC. (JP) | | | | |
| | 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan | | | | |
| (72) | TAKAHASHI, Taisuke (JP), MAEDA, Jun (JP), INAGAKI, Yusuke (JP), NEGORO, Kenji (JP), TANAKA, Hiroaki (JP), YOKOYAMA, Kazuhiro (JP), TAKAMATSU, Hajime (JP), KOIKE, Takanori (JP), TSUKAMOTO, Issei (JP) | | | | |
| (74) | Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP) | | | | |
-

(54) **HỢP CHẤT 2-AXYLAMINOTHIAZOL HOẶC MUỐI CỦA CHÚNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu dụng làm thành phần hoạt tính của dược phẩm để điều trị rối loạn chức năng tích chứa, rối loạn chức năng bài tiết và bệnh ở đường tiết niệu dưới. Cụ thể hơn, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, hợp chất thiazol có pyrazin-2-cacbonylamino được thế tại vị trí 2 là chất điều biến dị lập thể dương tính thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃ hiệu quả và hữu dụng làm chất để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃. Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất 2-axylaminothiazol hoặc muối của chúng theo sáng chế có công thức (I) sau:



(I)

trong đó các ký hiệu là như được xác định trong bản mô tả, hợp chất này có thể

được sử dụng làm chất để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M_3 , ví dụ, rối loạn chức năng bài tiết như bàng quang hoạt động kém.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất 2-axylaminothiazol hoặc muối của chúng, hữu dụng làm thành phần hoạt tính của dược phẩm, đặc biệt là dược phẩm để điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vai trò quan trọng của đường tiết niệu dưới đó là tích chứa và bài tiết nước tiểu, quá trình này được điều hòa bởi hoạt động phối hợp của bàng quang và niệu đạo. Cụ thể là, trong quá trình tích chứa nước tiểu, cơ trơn bàng quang giãn ra và cơ vòng niệu đạo co lại, bằng cách đó trạng thái kháng niệu đạo cao được duy trì và do đó, khả năng kìm tiểu tiện được duy trì. Mặt khác, trong quá trình bài tiết, khi cơ trơn bàng quang co lại, thì cơ trơn niệu đạo giãn ra và sự co của cơ vòng niệu đạo ngoài cũng được ngăn chặn. Ví dụ về rối loạn ở đường tiết niệu dưới bao gồm các rối loạn chức năng tích chứa như bàng quang tăng hoạt động, trong đó nước tiểu không thể giữ được trong quá trình tích chứa và các rối loạn bài tiết nước tiểu, trong đó nước tiểu không thể dẫn lưu một cách đầy đủ trong quá trình bài tiết do sự gia tăng tính kháng niệu đạo hoặc sự suy giảm lực co bàng quang. Hai loại rối loạn chức năng này có thể xuất hiện đồng thời trong một số trường hợp.

Các rối loạn chức năng bài tiết gây ra do sự suy giảm lực co bàng quang hoặc sự tăng tính kháng niệu đạo trong quá trình bài tiết và dẫn đến khó bài tiết, rặn khi bài tiết, dòng tiểu yếu, kéo dài thời gian bài tiết, gia tăng nước tiểu dư, giảm hiệu quả bài tiết hoặc tương tự. Sự suy giảm lực co bàng quang trong quá trình bài tiết được gọi là bàng quang hoạt động kém, bàng quang không co hoặc tương tự. Đối với yếu tố làm suy giảm lực co bàng quang trong quá trình bài tiết, các yếu tố đã biết bao gồm yếu tố liên quan đến tuổi tác tăng lên, bệnh tiểu đường, phì đại tiền liệt tuyến lành tính, các bệnh về thần kinh như bệnh Parkinson và bệnh đa xơ cứng, tổn thương tủy sống, tổn thương dây thần kinh do phẫu thuật vùng chậu và bệnh tương tự (Reviews in Urology, 15: pp. 11-22 (2013)).

Đối với cơ chế gây kích thích sự co bóp quang trong quá trình bài tiết, sự liên quan của quá trình kích thích thụ thể muscarinic đã được biết đến. Nói cách khác, dây thần kinh vùng chậu mà là dây thần kinh phó giao cảm phân bố tới bàng quang bị kích thích trong quá trình bài tiết và axetylcholin được giải phóng ra từ các đầu mút thần kinh. Axetylcholin giải phóng ra gắn kết với thụ thể muscarinic ở cơ trơn bàng quang để gây ra sự co cơ trơn bàng quang (Journal of Pharmacological Sciences, 112: pp. 121-127 (2010)). Các thụ thể muscarinic hiện nay được phân chia thành 5 kiểu phụ, M₁, M₂, M₃, M₄ và M₅ và đã biết rằng, kiểu phụ liên quan đến sự co cơ trơn bàng quang chủ yếu là M₃ (Pharmacological Reviews, 50: pp. 279-290 (1998) và The Journal of Neuroscience, 22: pp. 10627-10632 (2002)).

Đối với chất trị liệu để điều trị suy giảm lực co bóp quang trong quá trình bài tiết, betanechol clorua mà là thuốc chủ vận thụ thể muscarinic không chọn lọc hoặc distigmin bromua mà là thuốc ức chế cholin esterase là các thuốc đã biết. Tuy nhiên, đã biết rằng, những thuốc này có các tác dụng phụ tiết axetylcholin, như tiêu chảy, đau bụng và vã mồ hôi. Ngoài ra, con cường cholin đôi khi xuất hiện là tác dụng phụ nghiêm trọng, do đó cần phải thận trọng khi sử dụng (UBRETID (nhãn hiệu đã đăng ký) dạng viên nén 5mg, Torii Pharmaceutical Co., Ltd., bột Besacolin 5% (nhãn hiệu đã đăng ký), Eisai Co., Ltd.).

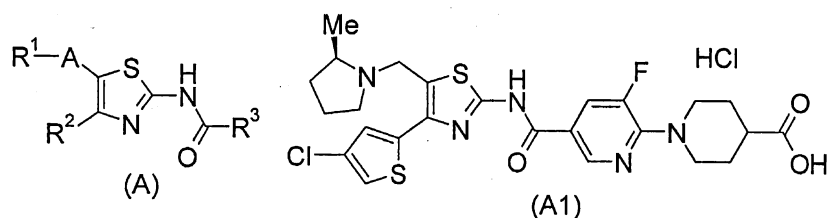
Mặt khác, về nguyên nhân của sự tăng tính kháng niệu đạo, rối loạn chức năng bài tiết kết hợp với phì đại tiền liệt tuyến lành tính là rõ ràng, đây là bệnh được đặc trưng bởi sự bít tắc một phần niệu đạo do phì đại nốt của các mô tiền liệt tuyến. Các thuốc đối kháng thụ thể adrenergic loại α_1 hiện nay đã được sử dụng làm chất trị liệu đối với các rối loạn chức năng bài tiết kết hợp với phì đại tiền liệt tuyến lành tính (Pharmacology, 65: pp. 119-128 (2002)). Mặt khác, tính hiệu quả của các thuốc đối kháng thụ thể adrenergic loại α_1 đối với các rối loạn chức năng bài tiết không kết hợp với phì đại tiền liệt tuyến lành tính còn chưa rõ ràng, khi so sánh với các rối loạn chức năng bài tiết kết hợp với phì đại tiền liệt tuyến lành tính (Journal of Pharmacological Sciences, 112: pp. 121-127 (2010)).

Ngoài ra, trong các rối loạn chức năng bài tiết do suy giảm lực co bóp quang hoặc sự tăng tính kháng niệu đạo, nước tiểu dư sau khi bài tiết có thể được quan sát thấy trong một số trường hợp. Nước tiểu dư tăng có thể dẫn đến giảm dung

tích bằng quang hiệu quả và do đó, gây ra các triệu chứng bằng quang tăng hoạt động như tiểu tiện nhiều lần hoặc các triệu chứng nặng như thận ứ nước, trong một số trường hợp.

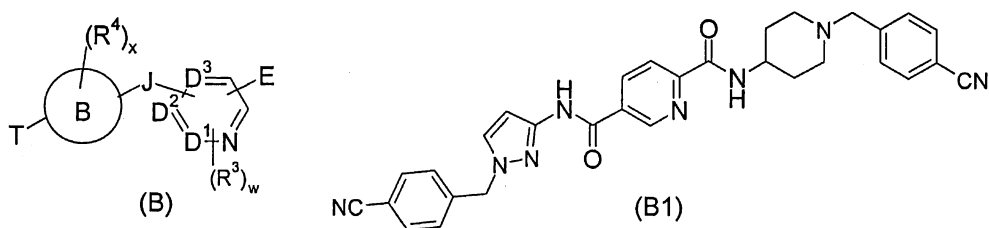
Do đó, có nhu cầu về chất trị liệu hiệu quả hơn đối với các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu hoặc triệu chứng của chúng gây ra do suy giảm lực co bàng quang hoặc tăng tính kháng niệu đạo trong quá trình bài tiết.

Tài liệu Sáng chế 1 mô tả hợp chất có công thức chung (A) sau, bao gồm hợp chất có công thức (A1) được bộc lộ trong ví dụ 315, có hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 thông qua virus gây ung thư bạch cầu tăng sinh tủy mãn tính ở người typ P (c-Mpl) và có hoạt tính làm tăng tiểu cầu.



(trong đó, R^3 là vòng dị vòng thơm mà có thể được thế. Đối với các ký hiệu khác, tham khảo trong công bố đơn này).

Tài liệu Sáng chế 2 mô tả hợp chất có công thức chung (B) sau, bao gồm hợp chất có công thức chung (B1) sau được bộc lộ là hợp chất 38, có tác dụng hoạt hóa lên con đường AMPK.



(trong đó, vòng B là heteroarylen hoặc vòng tương tự, J là $-NR^{13}C(O)-$ hoặc nhóm tương tự, D^1 , D^2 và D^3 là N, CH, hoặc nhóm tương tự và E là $-NR^1R^2$ hoặc nhóm tương tự. Đối với các ký hiệu khác, tham khảo công bố quốc tế này).

Giải pháp kỹ thuật đã biết liên quan

Tài liệu Sáng chế

Tài liệu Sáng chế 1: Công bố quốc tế số WO 2005/007651

Tài liệu Sáng chế 2: Công bố quốc tế số WO 2012/016217

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

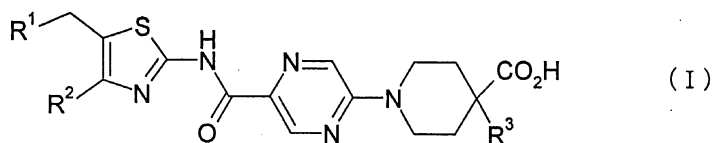
Vấn đề kỹ thuật được giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mà hữu dụng làm thành phần hoạt tính của dược phẩm, đặc biệt là dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, hợp chất thiazol có pyrazin-2-cacbonylamino được thế tại vị trí 2 là chất điều biến dị lập thể dương tính thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃ rất tốt và hữu dụng làm chất để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃, nhờ đó đã tạo ra sáng chế.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng cũng như dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng và tá dược:



trong đó:

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

R¹¹ là C₁₋₆ alkyl;

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

R^2 là aryl có thể được thế, vòng dị vòng thơm một vòng có thể được thế, hoặc vòng dị vòng thơm hai vòng có thể được thế; và

R^3 là -H, -OH, -O-(C₁₋₆ alkyl), hoặc halogen.

Ngoài ra, trừ khi được xác định theo cách khác, khi các ký hiệu trong một công thức hóa học xác định trong bản mô tả này cũng được sử dụng trong công thức hóa học khác, ký hiệu giống nhau thì có ý nghĩa như nhau.

Ngoài ra, trong tài liệu Sáng chế 1, không có bất kỳ phần mô tả nào bộc lộ hoặc gợi ý về hợp chất cụ thể mà là hợp chất có công thức (A), trong đó, R^3 là pyrazinyl và cũng không hề bộc lộ hoặc gợi ý về sự tác động lên thụ thể muscarinic hoặc sự tác động lên các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu.

Ngoài ra, trong tài liệu Sáng chế 2, không có bất kỳ phần mô tả nào bộc lộ về hợp chất cụ thể mà là hợp chất có công thức (B), trong đó vòng B là thiazol và không hề bộc lộ hoặc gợi ý về sự tác động lên thụ thể muscarinic hoặc sự tác động lên các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm, đặc biệt là dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃, chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng. Ngoài ra, dược phẩm chứa chất phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃, chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng trong sản xuất dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃; sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃; hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃; và mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃, bao

gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng. Ngoài ra, “đối tượng” là người hoặc động vật có vú khác cần được phòng ngừa hoặc điều trị và theo một phương án cụ thể, đối tượng là người cần việc phòng ngừa hoặc điều trị này.

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng có thể được sử dụng làm chất để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃, làm chất điều biến dị lập thể dương tính thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất trong ví dụ 8.

FIG. 2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất trong ví dụ 206.

FIG. 3 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất trong ví dụ 207.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án thực hiện sáng chế

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

Chất điều biến dị lập thể dương tính là hợp chất mà nó gắn kết với vị trí dị lập thể không phải vị trí gắn kết phối tử, chủ yếu dẫn đến sự thay đổi về các cấu trúc của thụ thể, do đó có tác dụng làm tăng ái lực của chất chủ vận với thụ thể và làm thay đổi mức tín hiệu của chất chủ vận. Trong cơ thể sống, bản thân chất điều biến dị lập thể dương tính không thể hiện tác dụng chủ vận và làm tăng tác dụng của chất chủ vận nội sinh. Ví dụ về lợi ích của chất điều biến dị lập thể dương tính đối với chất chủ vận bao gồm (1) vì chất điều biến dị lập thể dương tính thể hiện sự tăng cường kích thích chất chủ vận nội sinh theo cách phụ thuộc, nên có thể tránh được các tác dụng phụ, (2) vì chất điều biến dị lập thể dương tính gắn kết với vị trí không phải vị trí gắn kết phối tử, nên có thể đạt được tính chọn lọc kiểu phụ cao và (3) sự khử nhạy thể hiện trong chất chủ vận hầu như không xảy ra (Pharmacological Reviews, 63: pp. 59-126 (2011)).

Trong bản mô tả này, chất điều biến dị lập thể dương tính thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃ có nghĩa là hợp chất mà nó tăng cường tác dụng do thụ thể muscarinic

kiểu phụ M₃ theo cách phụ thuộc kích thích chất chủ vận hoặc theo cách phụ thuộc kích thích thần kinh. Nay, tác dụng tăng cường sự co bàng quang được kỳ vọng duy nhất trong quá trình bài tiết và do đó, có thể thấy rằng, chất điều biến dị lập thể dương tính thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃ hữu dụng làm chất để cải thiện các triệu chứng khác nhau đi kèm theo rối loạn chức năng bài tiết. Ngoài ra, nhờ tác dụng đặc hiệu với quá trình bài tiết, hy vọng rằng, các tác dụng phụ tiết axetylcholin đã biết đối với betanecol clorua hoặc distigmin bromua có thể tránh được. Ngoài ra, vì chất điều biến dị lập thể dương tính thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃ làm tăng lực co bàng quang trong quá trình bài tiết, nên tác dụng lên các rối loạn chức năng bài tiết gây ra do bởi sự tăng tính kháng niệu đạo cũng có thể được kỳ vọng. Việc giảm thiểu nước tiểu dư do sự cải thiện các rối loạn chức năng bài tiết dẫn tới gia tăng dung tích bàng quang hiệu quả và do đó, có thể kỳ vọng về sự cải thiện chức năng tích chứa nước tiểu và có thể tránh được các rối loạn về thận. Nay, chất điều biến dị lập thể dương tính thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃ được kỳ vọng là hữu dụng làm chất để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra hợp chất mà nó hoạt động như là chất điều biến, nhờ đó đã tạo ra sáng chế.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃” bao gồm các rối loạn về bài tiết và rối loạn chức năng tích chứa trong bàng quang hoạt động kém, bàng quang giảm trương lực, bàng quang không co, hoạt động cơ bàng quang yếu, bàng quang thần kinh, niệu đạo không giãn ra, rối loạn đồng vận cơ vòng niệu đạo ngoài, bàng quang tăng hoạt động, tiểu tiện nhiều lần, chứng tiểu đêm, tiểu tiện không tự chủ, phì đại tiền liệt tuyến lành tính, viêm bàng quang kẽ, viêm tiền liệt tuyến mãn tính, sỏi niệu đạo, hoặc bệnh tương tự và tốt hơn là các rối loạn về bài tiết và rối loạn chức năng tích chứa trong bàng quang hoạt động kém, bàng quang giảm trương lực, bàng quang không co, hoạt động cơ bàng quang yếu và bàng quang thần kinh.

“Alkyl” bao gồm alkyl mạch thẳng và alkyl mạch nhánh. Do đó, “C₁₋₆ alkyl” là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và ví

dụ cụ thể về nhóm này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl và n-hexyl. Theo một phương án cụ thể, C_{1-6} alkyl là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl.

“Xycloalkyl” là nhóm vòng hydrocacbon no. Do đó, “ C_{3-8} xycloalkyl” là nhóm vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 8 cạnh vòng và ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Theo một phương án cụ thể, C_{3-8} xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl; và theo phương án khác, xyclopropyl.

“Aryl” là nhóm vòng hydrocacbon thơm C_{6-14} một vòng đến ba vòng và ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, indanyl và indenyl. Theo một phương án cụ thể, aryl là phenyl.

“Vòng dị vòng thơm một vòng” là nhóm vòng dị vòng thơm một vòng có từ 5 đến 7 cạnh vòng, nhóm này có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh làm nguyên tử cấu thành vòng. Ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, furanyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl và pyrazinyl. Theo một phương án cụ thể, vòng dị vòng thơm một vòng là thienyl hoặc thiazolyl; và theo phương án khác là thienyl.

“Vòng dị vòng thơm hai vòng” là nhóm vòng dị vòng thơm hai vòng, trong đó vòng dị vòng thơm một vòng được ngưng tụ với vòng benzen hoặc vòng dị vòng thơm một vòng và bao gồm nhóm vòng được hydro hóa một phần của nó. Ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, xinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphtyridinyl, fropyridyl, thienopyridyl, indolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, dihydrofropyridyl và dihydrothienopyridyl. Theo một phương án cụ thể, vòng dị vòng thơm hai vòng là dihydrobenzofuranyl.

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

oxy và nguyên tử lưu huỳnh làm nguyên tử cấu thành vòng và có thể được bắc cầu bằng alkylen thấp và nguyên tử lưu huỳnh của nó làm nguyên tử cấu thành vòng có thể được oxy hóa.

“Amin vòng” là nhóm có liên kết tại nguyên tử nitơ cấu thành vòng của các vòng dị vòng no nêu trên và ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azetidin-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 và 1,4-thiazepan-4-yl. Theo một phương án cụ thể, amin vòng là pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, hoặc morpholin-4-yl; và theo phương án khác là pyrrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl.

Amin vòng trong R^1 có thể được kết hợp với amin vòng để tạo ra vòng xoắn. Trong trường hợp này, ví dụ cụ thể về amin vòng bao gồm 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonan-6-yl, 2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl, 2-thia-6-azaspiro[3.5]nonan-6-yl, 2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl, 6-oxa-9-azaspiro[4,5]decan-9-yl, 3-oxa-9-azaspiro[5,5]undecan-9-yl và amin vòng tương tự.

“Halogen” có nghĩa là flo, clo, brom, hoặc iot. Theo một phương án cụ thể, halogen là flo, clo, hoặc brom; và theo phương án khác là flo hoặc clo.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "có thể được thế" có nghĩa là “không được thế” hoặc “được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế”. Ngoài ra, nếu như có nhiều phần tử thế, thì các phần tử thế có thể là giống hoặc khác nhau.

Ví dụ về phần tử thế có thể được chấp nhận trong “amin vòng có thể được thế”, “ C_{1-6} alkyl có thể được thế”, “ C_{3-8} xycloalkyl có thể được thế”, “aryl có thể được thế”, “vòng dị vòng thom một vòng có thể được thế” và “vòng dị vòng thom hai vòng có thể được thế” bao gồm các phần tử thế trong nhóm G sau; và theo phương án khác, các phần tử thế mô tả trong các mục từ (a) đến (g) và từ (m) đến (o) trong nhóm G sau:

Nhóm G

(a) C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -O- $(C_{1-6}$ alkyl), -CN, -SO₂- C_{1-6} alkyl và halogen,

(b) -OH,

(c) -O-(C₁₋₆ alkyl có thể được thế bằng 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) vòng dị vòng no, và

(o) vòng -O- dị vòng no.

Ngoài ra, ví dụ về phần tử thế trong “amin vòng có thể được thế” bao gồm oxo (=O).

Theo một phương án cụ thể, phần tử thế có thể được chấp nhận trong “amin vòng có thể được thế” trong R¹ là các phần tử thế được thể hiện trong các điểm từ (a) đến (d), (f) và (g) trong nhóm G;

theo phương án khác, phần tử thế được thể hiện trong nhóm G1 sau:

Nhóm G1

C₁₋₆ alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -O-(C₁₋₆ alkyl) và halogen; -O-(C₁₋₆ alkyl); C₃₋₈ xycloalkyl; halogen; và -CN;

theo phương án khác, C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -O-(C_{1-6} alkyl) và halogen;

theo phương án khác nữa, C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm -O-(C_{1-6} alkyl) và halogen;

theo phương án khác nữa, C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm -O-(C_{1-6} alkyl) giống hoặc khác nhau;

theo phương án khác nữa, C_{1-6} alkyl; và

theo phương án khác nữa, methyl hoặc ethyl.

Theo một phương án cụ thể, phần tử thế có thể được chấp nhận trong “ C_{1-6} alkyl có thể được thế” trong R^{12} là các phần tử thế được thể hiện trong các điểm từ (b) đến (o) trong nhóm G;

theo phương án khác, C_{3-8} xycloalkyl, -O-(C_{1-6} alkyl), -O-(C_{3-8} xycloalkyl), halogen, -CN, hoặc amin vòng; và

theo phương án khác nữa, -O-(C_{1-6} alkyl).

Theo một phương án cụ thể, phần tử thế có thể được chấp nhận trong “ C_{3-8} xycloalkyl có thể được thế” trong R^{12} là các phần tử thế được thể hiện trong các điểm từ (a) đến (c), (f) và (g) trong nhóm G; và

theo phương án khác, C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng -O-(C_{1-6} alkyl).

Theo một phương án cụ thể, phần tử thế có thể được chấp nhận trong “aryl có thể được thế” trong R^2 là các phần tử thế được thể hiện trong các điểm từ (a) đến (c), (f), (g) và từ (m) đến (o) trong nhóm G;

theo phương án khác, các phần tử thế được thể hiện trong nhóm G2 sau:

Nhóm G2

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau;

-O-(C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và -O-(C_{1-6} alkyl)); vòng dị vòng -O-; halogen; -N(C_{1-6} alkyl)₂; -NH(C_{1-6} alkyl); -NH₂; và amin vòng;

theo phương án khác nữa, các phần tử thể được thể hiện trong nhóm G21 sau:

Nhóm G21

C_{1-6} alkyl có thể được thể bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau;

-O-(C_{1-6} alkyl có thể được thể bằng 1 đến 5 phần tử thể giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và -O-(C_{1-6} alkyl)); vòng dị vòng -O-no; halogen; -N(C_{1-6} alkyl)₂; và amin vòng;

theo phương án khác nữa, các phần tử thể được thể hiện trong nhóm G22 sau:

Nhóm G22

C_{1-6} alkyl có thể được thể bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau; -O-(C_{1-6} alkyl có thể được thể bằng 1 đến 5 phần tử thể giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và -O-(C_{1-6} alkyl)); halogen; và -N(C_{1-6} alkyl)₂;

theo phương án khác nữa, các phần tử thể được thể hiện trong nhóm G23 sau:

Nhóm G23

C_{1-6} alkyl có thể được thể bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau; -O-(C_{1-6} alkyl có thể được thể bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau); halogen; và -N(C_{1-6} alkyl)₂;

theo phương án khác nữa, các phần tử thể được thể hiện trong nhóm G24 sau:

Nhóm G24

C_{1-6} alkyl có thể được thể bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau; -O-(C_{1-6} alkyl); và halogen;

theo phương án khác nữa, các phần tử thể được thể hiện trong nhóm G25 sau:

Nhóm G25

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau; và -O-(C_{1-6} alkyl); và

theo phương án khác nữa, triflometyl và metoxy.

Theo một phương án cụ thể, phần tử thế có thể được chấp nhận trong “vòng dị vòng thom một vòng có thể được thế” và “vòng dị vòng thom hai vòng có thể được thế” trong R^2 là các phần tử thế được thể hiện trong các điểm từ (a) đến (c), (f), (g) và từ (m) đến (o) trong nhóm G;

theo phương án khác, các phần tử thế được thể hiện trong nhóm G3 sau:

Nhóm G3

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau; -O-(C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau); halogen; -N(C_{1-6} alkyl)₂; -NH(C_{1-6} alkyl); -NH₂; và amin vòng;

theo phương án khác nữa, các phần tử thế được thể hiện trong nhóm G31 sau:

Nhóm G31

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau; -O-(C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau); và halogen;

theo phương án khác nữa, các phần tử thế được thể hiện trong nhóm G32 sau:

Nhóm G32

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau; và halogen;

theo phương án khác nữa, halogen; và

theo phương án khác nữa, clo.

Các phương án cụ thể về hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng được nêu dưới đây.

(1) Hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm G và oxo, hoặc R^1 là $-N(-R^{11})(-R^{12})$;

theo phương án khác, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azetidin-1-yl và morpholin-4-yl, hoặc $-N(-R^{11})(-R^{12})$ và amin vòng có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G1,

R^{11} là C_{1-6} alkyl, và

R^{12} là C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng $-O-(C_{1-6}$ alkyl), hoặc C_{3-8} xycloalkyl có thể được thế bằng C_{1-6} alkyl được thế bằng $-O-(C_{1-6}$ alkyl);

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azetidin-1-yl và morpholin-4-yl, hoặc $-N(-R^{11})(-R^{12})$ và amin vòng có thể được thế bằng C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm $-O-(C_{1-6}$ alkyl) và halogen,

R^{11} là C_{1-6} alkyl, và

R^{12} là C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng $-O-(C_{1-6}$ alkyl); và

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl, hoặc $-N(-R^{11})(-R^{12})$ và amin vòng có thể được thế bằng C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm $-O-(C_{1-6}$ alkyl) và halogen,

R^{11} là C_{1-6} alkyl, và

R^{12} là C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng $-O-(C_{1-6}$ alkyl).

(1-1) Hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G và oxo;

theo phương án khác, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G1;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azetidin-1-yl và morpholin-4-yl và amin vòng có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azetidin-1-yl và morpholin-4-yl và amin vòng có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G1;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azetidin-1-yl và morpholin-4-yl và amin vòng có thể được thế bằng C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm -O- (C_{1-6} alkyl) và halogen;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl và amin vòng được thế bằng C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm -O- (C_{1-6} alkyl) và halogen;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl và amin vòng được thế bằng C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm -O- (C_{1-6} alkyl) giống hoặc khác nhau;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl và amin vòng được thế bằng C_{1-6} alkyl; và

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl và amin vòng được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm methyl và ethyl.

(1-2) Hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là -N(R^{11})(R^{12}) và R^{11} là methyl, ethyl, n-propyl, hoặc isobutyl.

(1-3) Hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là $-N(-R^{11})(-R^{12})$ và R^{12} là C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, hoặc C_{3-8} xycloalkyl có thể được thế bằng C_{1-6} alkyl được thế bằng $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$;

theo phương án khác, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là $-N(-R^{11})(-R^{12})$ và R^{12} là C_{1-6} alkyl được thế bằng $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$; và

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là $-N(-R^{11})(-R^{12})$ và R^{12} là 2-metoxyletyl.

(1-4) Hợp chất hoặc muối của chúng, là sự kết hợp bất kỳ của các phương án mô tả trong điểm (1-2) và (1-3) nêu trên.

(2) Hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là aryl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G, vòng dị vòng thơm một vòng có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G, hoặc vòng dị vòng thơm hai vòng có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G;

theo phương án khác, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G, thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G, thiazolyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G, hoặc 2,3-dihydro-1-benzofuranyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G2, thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G3, thiazolyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G3, hoặc 2,3-dihydrobenzofuranyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G3;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G21 và thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G32;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G22 và thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G24 và thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G25 và thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau; và

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl và metoxy và thienyl có thể được thế bằng một clo.

(2-1) Hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G;

theo phương án khác, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G2;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G21;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G22;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G23;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G24;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G25; và

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl và metoxy.

(2-2) Hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G;

theo phương án khác, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G3;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G31;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G32;

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau; và

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là thienyl có thể được thế bằng một clo.

(3) Hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^3 là -H, -OH, metoxy, hoặc flo;

theo phương án khác, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^3 là -H, -OH, hoặc flo; và

theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^3 là -H.

(4) Hợp chất hoặc muối của chúng, là sự kết hợp của phương án bất kỳ mô tả trong các phương án (1), (1-1), hoặc (1-4) ở trên và phương án bất kỳ mô tả trong (2), (2-1), hoặc (2-2) ở trên và phương án bất kỳ mô tả trong (3) ở trên.

(4-1) Hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azetidin-1-yl và morpholin-4-yl, hoặc -N(R^{11})(R^{12}) và amin vòng có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G1,

R^{11} là C_{1-6} alkyl,

R^{12} là C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng -O-(C_{1-6} alkyl), hoặc C_{3-8} xycloalkyl có thể được thế bằng C_{1-6} alkyl được thế bằng -O-(C_{1-6} alkyl), và

R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G2, thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G3, thiazolyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G3, hoặc 2,3-dihydrobenzofuranyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G3, và

R^3 là -H, -OH, metoxy, hoặc flo.

(4-2) Hợp chất hoặc muối của chúng như được mô tả trong điểm (4-1) ở trên, trong đó R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G21 và thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G32.

(4-3) Hợp chất hoặc muối của chúng như được mô tả trong điểm (4-2) ở trên, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl, hoặc -N(R^{11})(R^{12}) và amin vòng có thể được thế bằng C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm -O-(C_{1-6} alkyl) và halogen,

R^{12} là C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$,

R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G22 và thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau, và

R^3 là $-H$, $-OH$, hoặc flo.

(4-4) Hợp chất hoặc muối của chúng như được mô tả trong điểm (4-3) ở trên, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl và amin vòng được thế bằng C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ giống hoặc khác nhau, và

R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G24 và thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau, và

R^3 là $-H$.

(4-5) Hợp chất hoặc muối của chúng như được mô tả trong điểm (4-4) ở trên, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl và amin vòng được thế bằng C_{1-6} alkyl, và

R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G25 và thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau.

(4-6) Hợp chất hoặc muối của chúng như được mô tả trong điểm (4-5) ở trên, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl và amin vòng được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm methyl và ethyl, và

R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl và metoxy và thienyl có thể được thế bằng một clo.

(4-7) Hợp chất hoặc muối của chúng như được mô tả trong điểm (4-6) ở trên, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl và metoxy.

(4-8) Hợp chất hoặc muối của chúng như được mô tả trong điểm (4-6) ở trên, trong đó R^2 là thienyl có thể được thế bằng một clo.

(4-9) Hợp chất hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là amin vòng có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G và oxo,

R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G, thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G, thiazolyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G, hoặc 2,3-dihydro-1-benzofuranyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G, và

R^3 là -H, -OH, metoxy, hoặc flo.

(4-10) Hợp chất hoặc muối của chúng như được mô tả trong điểm (4-9) ở trên, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm G.

(4-11) Hợp chất hoặc muối của chúng như được mô tả trong điểm (4-9) ở trên, trong đó R^2 là thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm G.

(4-12) Hợp chất hoặc muối của chúng như được mô tả trong điểm (4-10) ở trên, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl và amin vòng được thế bằng C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm -O-(C_{1-6} alkyl) và halogen,

R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G23, và

R^3 là -H.

Ví dụ cụ thể về hợp chất được bao gồm trong sáng chế bao gồm các hợp chất sau hoặc muối của các hợp chất này:

- axit 1-{5-[(5-{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-propoxy-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoil]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic,
- axit 1-{5-[(4-[3-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoil]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic,
- axit 1-(5-{[4-(4-clo-2-thienyl)-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoil]pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylic,
- axit 1-{5-[(4-[4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-propylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoil]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic,
- axit 1-(5-{[4-(3-clo-5-flo-4-metoxi)phenyl]-5-{[(2S)-2-(etoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoil]pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylic,
- axit 1-{5-[(5-{[(2S)-2-(etoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[3-flo-4-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoil]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic,
- axit 1-(5-{[4-(3,5-diclo-4-metoxi)phenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoil]pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylic,
- axit 1-{5-[(5-{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoil]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic,
- axit 1-{5-[(5-{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoil]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic,
- axit 1-{5-[(4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-propylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoil]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic,
- axit 1-[5-({5-[(2-isopropylpyrrolidin-1-yl)metyl]-4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoil]pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylic,
- axit 1-(5-{[4-(4-clo-2-thienyl)-5-{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoil]pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylic, và
- axit 1-{5-[(4-[4-etoxi-3-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoil]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic.

Theo phương án khác, ví dụ cụ thể về hợp chất được bao gồm trong sáng chế bao gồm các hợp chất sau hoặc muối của các hợp chất này:

axit $1-\{5-[(4-[3\text{-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-(2R)-2-methylpiperidin-1-yl)methyl]-1,3\text{-thiazol-2-yl}]\text{carbamoyl}]\text{pyrazin-2-yl}\}\text{piperidin-4-carboxylic}$,

axit $1-(5-\{[4-(4\text{-clo-2-thienyl})-(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl]-1,3\text{-thiazol-2-yl}]\text{carbamoyl}]\text{pyrazin-2-yl})\text{piperidin-4-carboxylic}$,

axit $1-\{5-[(5-\{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl)methyl]-4-[3\text{-flo-5-(triflometyl)phenyl}]-1,3\text{-thiazol-2-yl}]\text{carbamoyl}]\text{pyrazin-2-yl}\}\text{piperidin-4-carboxylic}$, và

axit $1-\{5-[(5-\{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl)methyl]-4-[4\text{-metoxy-3-(triflometyl)phenyl}]-1,3\text{-thiazol-2-yl}]\text{carbamoyl}]\text{pyrazin-2-yl}\}\text{piperidin-4-carboxylic}$.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng chất hỗn biến hoặc chất đồng phân hình học tùy thuộc vào loại phân tử thể. Trong bản mô tả này, hợp chất có công thức (I) sẽ chỉ được mô tả ở duy nhất một dạng đồng phân, tuy nhiên sáng chế bao gồm dạng đồng phân khác bất kỳ, ở dạng riêng rẽ hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể có các nguyên tử cacbon không đối xứng hoặc sự không đối xứng trục trong một số trường hợp và do đó, có thể tồn tại các chất đồng phân quang học dựa trên tính không đối xứng này. Sáng chế bao gồm các dạng riêng rẽ về chất đồng phân quang học của hợp chất có công thức (I) hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm tiền dược chất được dụng của hợp chất có công thức (I). Tiền dược chất được dụng là hợp chất có nhóm có thể được chuyển đổi thành nhóm amino, nhóm hydroxyl, nhóm carboxyl hoặc nhóm tương tự thông qua quá trình dung môi phân hoặc trong các điều kiện sinh lý. Ví dụ về nhóm tạo thành tiền dược chất bao gồm các nhóm được mô tả trong tài liệu Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) và tài liệu "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Molecular Design, 163-198.

Ngoài ra, muối của hợp chất có công thức (I) là muối được dụng của hợp chất có công thức (I) và có thể tạo thành muối cộng axit hoặc muối với kiềm tùy

thuộc vào loại phần tử thế. Ví dụ cụ thể về muối này bao gồm các muối cộng axit với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric hóa, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit nitric và axit phosphoric và với axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit dibenzoyltartaric, axit ditoluoyltartaric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic và axit glutamic và muối với kiềm vô cơ như natri, kali, magie, canxi và nhôm hoặc kiềm hữu cơ như metylamin, etylamin, etanolamin, lysin và ornithin, muối với các axit amin khác nhau hoặc hợp chất của axit amin như axetylexin, các muối amoni và muối tương tự.

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

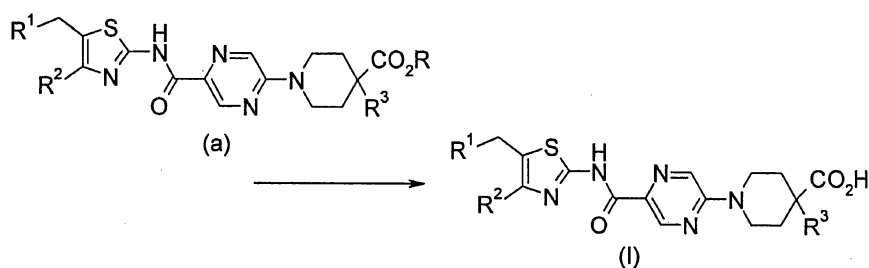
Phương pháp điều chế

Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng có thể được điều chế sử dụng các đặc trưng dựa vào cấu trúc cơ bản hoặc kiểu phần tử thế của nó và bằng cách áp dụng các phương pháp tổng hợp đã biết khác nhau. Trong quá trình điều chế, việc thay thế nhóm chức thích hợp bằng nhóm bảo vệ thích hợp (nhóm mà có thể được chuyển đổi một cách dễ dàng thành nhóm chức thích hợp) ở giai đoạn từ nguyên liệu khởi đầu đến hợp chất trung gian có thể hữu hiệu tùy thuộc vào kiểu nhóm chức trong kỹ thuật sản xuất trong một số trường hợp. Nhóm bảo vệ cho nhóm chức này có thể bao gồm, ví dụ, các nhóm bảo vệ được mô tả trong tài liệu "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th edition, 2006)", P. G. M. Wuts and T. W. Greene và một trong số các nhóm này có thể được lựa chọn và sử dụng khi cần thiết tùy thuộc vào các điều kiện phản ứng. Theo loại phương pháp này, có thể thu được hợp chất mong muốn bằng cách đưa vào nhóm bảo vệ, bằng cách thực hiện phản ứng và bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ nếu cần thiết.

Ngoài ra, các tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách đưa vào nhóm cụ thể hoặc bằng cách thực hiện phản ứng sử dụng hợp chất thu được có công thức (I) ở giai đoạn từ nguyên liệu khởi đầu đến hợp

chất trung gian, như trong trường hợp nhóm bảo vệ nêu trên. Phản ứng có thể được thực hiện sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như phương pháp este hóa, amit hóa, phương pháp loại nước thông thường và phương pháp tương tự.

Sau đây, phương pháp điều chế tiêu biểu của hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả. Mỗi quy trình sản xuất cũng có thể được thực hiện kết hợp tham chiếu các Tài liệu tham khảo kèm theo trong phần mô tả này. Ngoài ra, phương pháp điều chế theo sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ được thể hiện dưới đây.



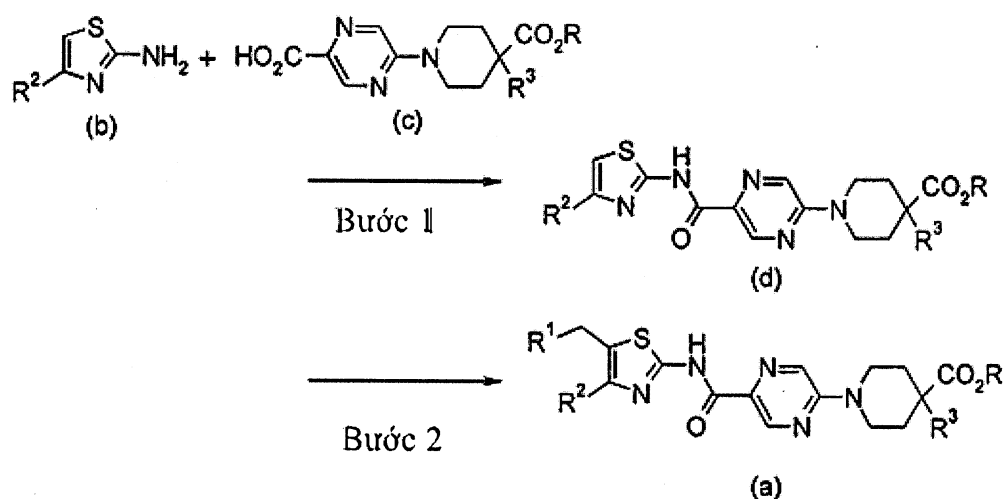
(trong đó, R là alkyl hoặc benzyl thấp, phần mô tả cũng được áp dụng sau đây).

Phản ứng này là phương pháp phản ứng, trong đó hợp chất có công thức (a) được loại bỏ nhóm bảo vệ để điều chế hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất theo sáng chế.

Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (a) và chất phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ với lượng tương đương hoặc với lượng dư và khuấy hỗn hợp trong dung môi trơ với phản ứng hoặc không có mặt dung môi, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu, thông thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày. Theo cách khác, trong trường hợp mà R là benzyl, phản ứng này cũng có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa hợp chất có công thức (a), sử dụng chất xúc tác kim loại trong môi trường hydro. Ví dụ về dung môi sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng bao gồm các rượu như metanol, etanol, n-propanol, hoặc rượu tương tự, dimethylformamit (DMF), tetrahydrofuran và dung môi tương tự. Ngoài ra, dung môi hỗn hợp của dung môi với nước có thể thích hợp cho phản ứng trong một số trường hợp. Ví dụ về chất phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ không bị giới hạn một

cách cụ thể, nhưng bao gồm các kiềm như dung dịch nước natri hydroxit, dung dịch nước kali hydroxit hoặc kiềm tương tự và các axit như axit clohydric, axit trifloaxetic, hoặc axit tương tự. Ngoài ra, ví dụ về chất xúc tác kim loại mà có thể được sử dụng trong điều kiện hydro hóa bao gồm cacbon được mang trên paladi, paladi hydroxit và chất xúc tác tương tự.

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 1-1



(Bước 1)

Bước này là bước, trong đó hợp chất có công thức (b) và hợp chất có công thức (c) được cho tiến hành phản ứng amit hóa để thu được hợp chất có công thức (d).

Trong phản ứng này, hợp chất có công thức (b) và hợp chất có công thức (c) được sử dụng với lượng tương đương hoặc với lượng dư của chúng và hỗn hợp của chúng được khuấy ở nhiệt độ nằm khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ gia nhiệt, tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 150°C , thông thường trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng, với sự có mặt của chất phản ứng ngưng tụ. Ví dụ về dung môi sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng bao gồm các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen hoặc tương tự, các hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan,

cloroform, hoặc tương tự, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan, xyclopentylmetyl ete, hoặc ete tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit (DMSO), etyl axetat, axetonitril, hoặc nước và hỗn hợp bất kỳ của các hợp chất nêu trên. Ví dụ về chất phản ứng ngưng tụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit, dixyclohexylcarbodiimit, 1,1'-cacbonyldiimidazol, diphenylphosphoryl azit, phospho oxyclorua và O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylluroni tetrafloborat. Trong một số trường hợp, để phản ứng, tốt hơn là sử dụng chất phụ gia (ví dụ, 1-hydroxybenzotriazol). Trong một số trường hợp, để tiến trình phản ứng trơn tru, tốt hơn thực hiện phản ứng với sự có mặt của kiềm hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, hoặc kiềm hữu cơ tương tự hoặc các kiềm vô cơ như kali cacbonat, natri cacbonat, kali hydroxit, hoặc kiềm vô cơ tương tự. Ngoài ra, trong một số trường hợp, để tiến trình phản ứng trơn tru, tốt hơn là gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng.

Ngoài ra, cũng có thể sử dụng phương pháp, trong đó axit carboxylic (c) được chuyển đổi thành hợp chất phản ứng và sau đó phản ứng với amin (b). Ví dụ về hợp chất phản ứng của axit carboxylic bao gồm axit halogenua mà có thể thu được bằng phản ứng với chất phản ứng halogen hóa như phospho oxyclorua, thionyl clorua, hoặc chất phản ứng tương tự, các anhydrit axit hỗn hợp thu được bằng phản ứng với isobutyl cloroformat, hoặc tương tự và este hoạt tính thu được bằng phản ứng ngưng tụ với 1-hydroxybenzotriazol hoặc tương tự. Phản ứng của các hợp chất phản ứng này với hợp chất (b) có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ gia nhiệt và tốt hơn từ -20°C đến 60°C, trong dung môi trơ với phản ứng, như hydrocacbon halogen hóa, hydrocacbon thơm, ete và dung môi tương tự.

Các tài liệu tham khảo

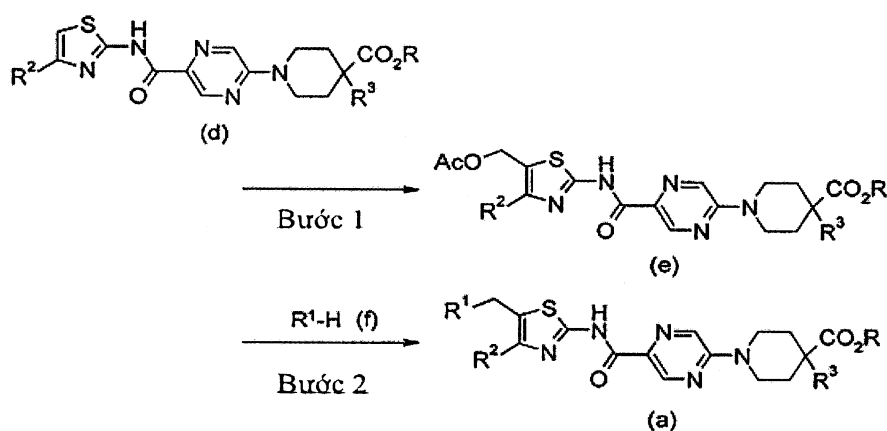
“Organic Functional Group Preparations”, S. R. Sandler and W. Karo, 2nd edition, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

The Chemical Society of Japan, “Courses in Experimental Chemistry (5th edition)” Vol. 16 (2005) (Maruzen)

(Bước 2)

Bước này là bước, trong đó nhóm aminometyl được đưa vào vị trí 5- của thiazol của hợp chất có công thức (d) sử dụng phản ứng Mannich để điều chế hợp chất có công thức (a). Phương pháp được thể hiện trong tài liệu của Albertson, N. F.: Journal of American Chemistry 1948, 70, 669., hoặc Bhargava, P. N.; Sharma, S. C.; Bulletin of the Chemical Society of Japan 1965, 38, 909., hoặc phương pháp tương tự như phương pháp này có thể được sử dụng.

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 1-2



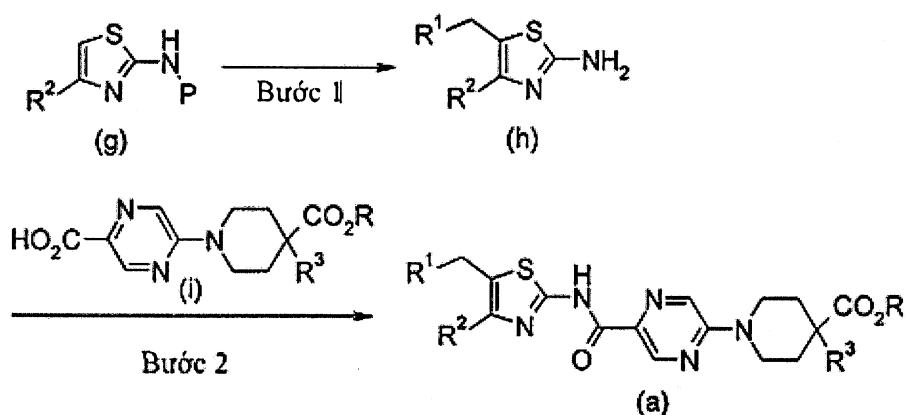
(Bước 1)

Bước này là bước, trong đó nhóm axetoxymetyl được đưa vào vị trí 5- của thiazol của hợp chất có công thức (d) để điều chế hợp chất có công thức (e). Hợp chất có công thức (d) được cho tiến hành phản ứng với dung dịch nước formaldehyt hoặc paraformaldehyt trong dung môi axit axetic, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ gia nhiệt, hoặc nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu. Ngoài ra, phản ứng cũng có thể được thực hiện bằng cách bổ sung axit axetic vào dung môi với phản ứng, như hydrocarbon halogen hóa, hydrocarbon thơm, etc, hoặc dung môi tương tự, thay cho dung môi axit axetic. Ngoài ra, phản ứng cũng có thể được thực hiện bằng cách bổ sung thêm anhydrit axetic.

(Bước 2)

Bước này là bước, trong đó ở điều kiện kiềm, hợp chất có công thức (e) được cho tiến hành phản ứng thế ái nhân với hợp chất có công thức (f) để điều chế hợp chất có công thức (a). Phản ứng thế ái nhân có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất có công thức (e) tiến hành phản ứng với hợp chất có công thức (f) trong dung môi hữu cơ trơ với phản ứng, như hydrocacbon halogen hóa, hydrocacbon thơm, các ete, este, axetonitril, DMF, DMSO, hoặc dung môi hữu cơ tương tự, với sự có mặt của kiềm hữu cơ như triethylamin, diisopropyletylamin, hoặc kiềm hữu cơ tương tự và/hoặc kiềm vô cơ như kali cacbonat, natri cacbonat, xeri cacbonat, natri hydro cacbonat, hoặc kiềm vô cơ tương tự. Ngoài ra, để thúc đẩy phản ứng phản ứng, chất xúc tác như dimetylaminopyridin cũng có thể được bổ sung. Ngoài ra, thay cho kiềm hữu cơ và/hoặc các kiềm vô cơ, hợp chất có công thức (f) có thể được sử dụng với lượng dư. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ gia nhiệt, hoặc từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu.

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 2



(trong đó, P là nhóm bảo vệ, ví dụ, nhóm axetyl).

(Bước 1)

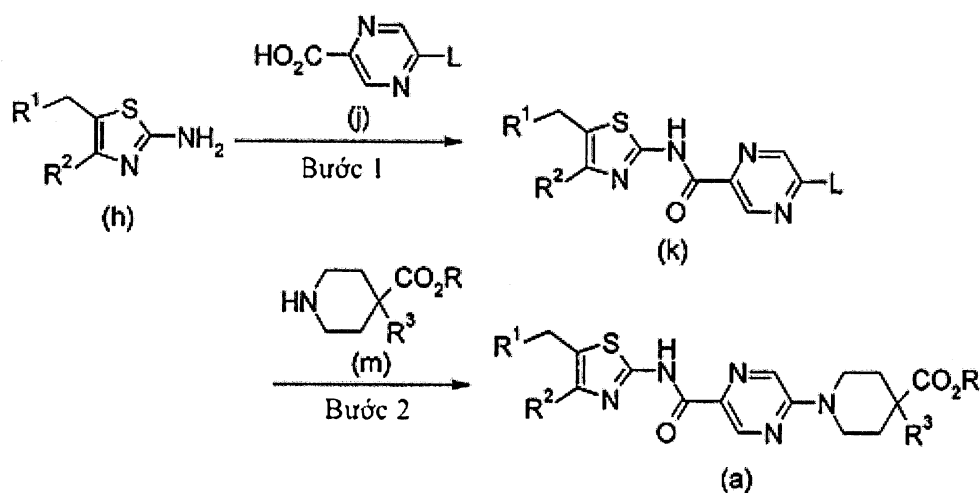
Bước này là bước, trong đó hợp chất có công thức (g) được cho tiến hành phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ sau phản ứng Mannich để điều chế hợp chất có công thức (h). Phản ứng Mannich là tương tự như trong bước 2 của quá trình tổng hợp

nguyên liệu khởi đầu 1-1. Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó đối với P mà là nhóm bảo vệ của nhóm amino có thể được thực hiện kết hợp tham khảo tài liệu “Protective Groups in Organic Synthesis”, Greene and Wuts, 4th edition, John Wiley & Sons Inc, 2006 như được mô tả ở trên.

(Bước 2)

Bước này là bước, trong đó hợp chất có công thức (h) và hợp chất có công thức (i) được cho tiến hành phản ứng amit hóa để điều chế hợp chất có công thức (a). Điều kiện phản ứng là tương tự như ở trong bước 1 của quá trình tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 1-1.

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 3



(trong đó, L là nhóm rời chuyển, ví dụ, clo).

(Bước 1)

Bước này là phương pháp, trong đó hợp chất có công thức (h) và hợp chất có công thức (j) được cho tiến hành phản ứng amit hóa để điều chế hợp chất có công thức (k). Điều kiện phản ứng là tương tự như ở trong bước 1 của quá trình tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 1-1.

(Bước 2)

Bước này là bước, trong đó hợp chất có công thức (k) phản ứng với hợp chất có công thức (m) để điều chế hợp chất có công thức (a).

Trong phản ứng này, hợp chất (k) và hợp chất (m) được sử dụng với lượng tương đương, hoặc với lượng dư của chúng và hỗn hợp của chúng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm lạnh đến nhiệt độ gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu, tốt hơn ở nhiệt độ từ 0°C đến 80°C, thông thường từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng hoặc không có mặt dung môi. Ví dụ về dung môi sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng bao gồm hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, hoặc tương tự, các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, hoặc tương tự, hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, cloroform, hoặc tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, etyl axetat, axetonitril, N-metylpyrrolidon và hỗn hợp của chúng. Trong một số trường hợp, để tiến trình phản ứng trơn tru, tốt hơn là thực hiện phản ứng với sự có mặt của kiềm hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, hoặc kiềm hữu cơ tương tự, hoặc kiềm vô cơ như kali cacbonat, natri cacbonat, kali hydroxit, hoặc kiềm vô cơ tương tự.

Các tài liệu tham khảo

“Organic Functional Group Preparations”, S. R. Sandler and W. Karo, 2nd edition, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

The Chemical Society of Japan, “Courses in Experimental Chemistry (5th edition)” Vol. 14 (2005) (Maruzen)

Hợp chất có công thức (I) có thể được tách và tinh chế ở dạng hợp chất tự, muối, hydrat, solvat, hoặc chất tinh thể đa hình của chúng. Muối của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng tạo muối thông thường.

Quá trình tách và tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng các thao tác hóa học thông thường như chiết, kết tinh phân đoạn và các kiểu sắc ký phân đoạn khác.

Các chất đồng phân khác nhau có thể được điều chế bằng cách lựa chọn các hợp chất khởi đầu thích hợp hoặc bằng cách tách bằng cách sử dụng sự khác biệt về các đặc tính lý hóa giữa các chất đồng phân. Ví dụ, các chất đồng phân quang học

có thể thu được bằng phương pháp tách quang học thông thường đối với các sản phẩm triet quang (ví dụ, phương pháp kết tinh phân đoạn để dẫn đến muối của chất đồng phân không đối quang với các kiềm hoặc axit có hoạt tính quang và phương pháp sắc ký sử dụng cột không đối xứng hoặc cột tương tự) và ngoài ra, các chất đồng phân cũng có thể được điều chế từ hợp chất khởi đầu có hoạt tính quang thích hợp.

Các hoạt tính dược lý của hợp chất có công thức (I) được khẳng định trong các thử nghiệm sau.

Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá hoạt tính của chất điều biến dị lập thể dương tính thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃

a) Tạo cấu trúc của vector biểu hiện thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃ của người

Gen thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃ của người (mã truy cập GenBank là NM_000740.2) được đưa vào vector biểu hiện pcDNA3.1TM (Life Technologies).

b) Tạo cấu trúc của tế bào biểu hiện ổn định thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃ của người

Vector biểu hiện thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃ của người được đưa vào tế bào CHO-K1 (mã truy cập ATCC số CCL-61). Việc đưa vào này được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng Lipofectoamine (nhãn hiệu đã đăng ký) 2000 (Life Technologies) mà là chất phản ứng đưa vào gen, theo hướng dẫn kèm theo. Tế bào được nuôi cấy trong môi trường thiết yếu tối thiểu Eagle cải biến alpha (alpha Modified Eagle Minimum Essential Medium - α -MEM) chứa 2mM axit glutamic, 10% huyết thanh thai bò và 2,0mg/mL Geneticin (nhãn hiệu đã đăng ký) (Life Technologies) trong thời gian 4 tuần để thu được dòng kháng thuốc.

c) Xác định nồng độ Ca²⁺ trong tế bào

Vào ngày trước khi thử nghiệm, các tế bào thu được trong bước b) ở trên được tạo huyền phù trong môi trường α -MEM chứa 2mM axit glutamic, 10% huyết thanh thai bò và 0,2mg/mL Geneticin (nhãn hiệu đã đăng ký), được đưa vào trong đĩa 384 lỗ (Lô số 355962, BD Biosciences) tới mật độ 1,2 đến 1,5 $\times 10^4$ tế bào/lỗ và được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂ qua đêm. Môi trường nuôi cấy được thay

thể bằng dung dịch đệm chạy mẫu (dung dịch đệm phân tích (dung dịch muối cân bằng Hanks (HBSS), 1g/L BSA, 20mM HEPES (pH 7,5) và 2,5mM Probenecid) chứa 3,1 μ M Fluo 4-AM (Dojindo Laboratories)) và được để ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 2 giờ. Sau đó, các tế bào được rửa bằng thiết bị rửa đĩa ELx405TM (BIO-TEK Instruments), trong đó dung dịch đệm phân tích đã được thiết đặt và đưa vào trong hệ thống đo nồng độ Ca^{2+} trong tế bào (FLIPR^{tetra} (nhãn hiệu đã đăng ký), Molecular Devices). Chất thử nghiệm (nồng độ cuối 1 μ M hoặc 10 μ M) và carbachol (Sigma, nồng độ cuối 0,0024nM đến 100 μ M) mỗi một trong số này đã được hòa tan sẵn trong dung dịch đệm phân tích được đặt vào trong FLIPR^{tetra} (nhãn hiệu đã đăng ký). Trong thiết bị, chất thử nghiệm được bổ sung vào trong tế bào, sau đó carbachol được bổ sung vào trong tế bào khoảng 5 phút sau khi bổ sung chất thử nghiệm và tiến hành đo sự gia tăng về nồng độ Ca^{2+} trong tế bào do carbachol (bước sóng kích thích từ 470nm đến 495nm và bước sóng huỳnh quang từ 515nm đến 575nm).

Đối với hoạt tính của chất điều biến dị lập thể dương tính thụ thể muscarinic kiểu phụ M_3 , sự chuyển dịch về phía nồng độ thấp hơn của đường cong đáp ứng nồng độ carbachol bởi chất thử nghiệm được sử dụng làm chỉ số. Cụ thể là, giá trị tối thiểu của đáp ứng carbachol và giá trị tối đa của đáp ứng carbachol từ đường cong đáp ứng nồng độ của carbachol lần lượt được thiết đặt là 0% và 100%. Bằng phương pháp hồi quy logistic, nồng độ của carbachol thể hiện đáp ứng 50% được tính toán làm giá trị EC_{50} và hoạt tính được xác định bằng cách chia giá trị EC_{50} của carbachol trong trường hợp không có chất thử nghiệm cho giá trị EC_{50} trong trường hợp có chất thử nghiệm. Ví dụ, khi giá trị EC_{50} của carbachol trong trường hợp không có chất thử nghiệm là 0,1 μ M và giá trị EC_{50} của carbachol trong trường hợp có chất thử nghiệm là 0,01 μ M, thì giá trị trở thành 10, cho thấy rằng, chất thử nghiệm có độ dịch chuyển 10 lần về phía nồng độ thấp hơn trên đường cong đáp ứng nồng độ carbachol. Trong phần mô tả dưới đây, các giá trị trong trường hợp các chất thử nghiệm được bổ sung với nồng độ cuối 10 μ M được thể hiện trong phần 10 μ M (- dịch chuyển theo số lần) và các giá trị trong trường hợp mà các chất thử nghiệm được bổ sung với nồng độ cuối 1 μ M được thể hiện trong phần 1 μ M (-dịch chuyển theo số lần).

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

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

Để làm đối chứng dương, hydroclorua của axit 1-(5-([4-(4-clo-2-thienyl)-5-([(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl)-3-flopyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylic mà hợp chất này được bộc lộ ở ví dụ 315 trong tài liệu Sáng chế 1 và được biểu thị bằng công thức A1 được sử dụng. Hợp chất này được xác định là có hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 được đưa vào c-Mpl người cao như được bộc lộ trong bảng 1 của tài liệu Sáng chế 1.

a) Tạo cấu trúc của vector biểu hiện thụ thể c-Mpl người

Gen thụ thể c-mpl người (mã truy cập GenBank là M90102,1) được đưa vào trong vector biểu hiện pEF-BOS (Nucleic Acids Res. 18, 5322, 1990).

b) Tạo cấu trúc của tế bào biểu hiện ổn định thụ thể c-Mpl người

Vector biểu hiện thụ thể c-Mpl người được đưa vào trong tế bào Ba/F3 (RIKEN BRC: RCB0805). Để đưa vào, phương pháp mở lỗ bằng điện được sử dụng. pEF-BOS-c-mpl (10 μ g), pSV2bsr (1 μ g, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.) và 1×10^7 tế bào Ba/F3 được đặt vào trong buồng quan sát có độ rộng khe là 0,4cm và được mở lỗ bằng điện trong điều kiện 1,5kV (25 μ F) bằng thiết bị Gene Pulser (nhãn hiệu đã đăng ký) (BioRad). Tế bào được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy RPMI-1640 chứa 0,5% môi trường điều chỉnh bằng WEHI (BD Biosciences) và 10% huyết thanh thai bò trong thời gian 3 ngày và sau đó được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy RPMI-1640, trong đó đã được bổ sung thêm 10 μ g/mL blastixidin, trong thời gian 30 ngày để thu được dòng kháng thuốc.

c) Xác định hoạt tính tăng sinh tế bào

Tế bào thu được trong bước b) ở trên được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy RPMI-1640 chứa 0,5% môi trường điều chỉnh bằng WEHI, 10% huyết thanh thai bò và được sử dụng. Vào ngày trước khi thử nghiệm, các chất thử nghiệm (nồng độ cuối từ 100nM đến 10 μ M) mà đã được hòa tan trong môi trường nuôi cấy

để phân tích (môi trường nuôi cấy RPMI-1640 chứa 10% huyết thanh thai bò) được bổ sung vào đĩa 384 lỗ (Lô số 781185, Greiner Bio-One). Tế bào trong môi trường nuôi cấy đã được thay thế bằng môi trường nuôi cấy để phân tích được đưa vào trong đĩa 384 lỗ mà các chất thử nghiệm đã được bổ sung trước vào trong đó với mật độ 1×10^4 tế bào/lỗ và được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂ qua đêm. Vào ngày thử nghiệm, dung dịch của bộ kit đếm tế bào (Dojindo Laboratories) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa 384 lỗ và được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂ trong thời gian 5 giờ. Sau đó, hệ số hấp thụ (bước sóng hấp thụ 450nm) của mỗi lỗ được xác định sử dụng Safire²™ (TECAN) và được sử dụng làm chỉ số về số lượng tế bào. Ngoài ra, để làm đối chứng âm, tiến hành chuẩn bị lỗ, trong đó chất thử nghiệm không được bổ sung vào.

Hệ số hấp thụ của lỗ không có chất thử nghiệm được thiết đặt là 0% và hệ số hấp thụ trong trường hợp đối chứng dương được bổ sung với nồng độ cuối 1μM được thiết đặt là 100%. Từ hệ số hấp thụ trong trường hợp chất thử nghiệm đã được bổ sung, tỷ lệ tăng sinh tế bào (%) được tính toán. Từ kết quả thu được, nồng độ chất thử nghiệm thể hiện tỷ lệ tăng sinh 30% được tính toán làm giá trị EC₃₀ theo phương pháp hồi quy logistic.

Hoạt tính của chất điều biến dị lập thể dương tính thụ thể muscarinic kiểu phụ M₃ (-dịch chuyển theo số lần) và hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 đưa vào c-Mpl người (giá trị EC₃₀, nM) của một số hợp chất minh họa theo sáng chế được thể hiện kết hợp trong bảng 1. Ngoài ra, Ex để chỉ ví dụ số như được biểu thị sau (sẽ được áp dụng sau đây).

Bảng 1

Ví dụ	Ví dụ thử nghiệm 1		Ví dụ thử nghiệm 2
	10 μ M (-dịch chuyển theo số lần)	1 μ M (-dịch chuyển theo số lần)	EC ₃₀ (nM)
1	187	11	>10000
2	253	12	>10000
3	260	19	4800
4	186	31	350
11	91	15	>10000
19	151	10	>10000
20	361	15	>10000
21	116	14	>10000
27	340	26	>10000
38	126	14	>10000
69	114	10	>10000
84	184	17	>10000
92	131	11	>10000
115	245	10	>10000
125	128	20	>10000
128	533	64	8400
129	464	109	770
133	209	36	1100
142	110	15	380
146	201	18	820
150	213	17	>10000
152	251	24	580
156	269	19	>10000
158	128	9	>10000
179	373	34	>10000
188	246	12	>10000
196	186	38	380
197	100	20	1800
200	97	10	>10000
203	203	16	>10000
204	207	25	>10000

Trong ví dụ thử nghiệm 1, đối với nhiều hợp chất minh họa đã được cho tiến hành thử nghiệm này, đường cong đáp ứng nồng độ carbachol có sự chuyển dịch xấp xỉ gấp 100 lần hoặc cao hơn nữa về phía nồng độ thấp hơn khi hợp chất được bổ sung với nồng độ 10 μ M và đường cong đáp ứng nồng độ carbachol có sự chuyển dịch xấp xỉ gấp 10 lần hoặc cao hơn nữa về phía nồng độ thấp hơn khi hợp

chất được bổ sung với nồng độ $1\mu\text{M}$. Ngoài ra, có thể khẳng định rằng, một số hợp chất minh họa duy nhất không gây ra sự thay đổi về các nồng độ Ca^{2+} trong tế bào, do đó có thể khẳng định rằng, các hợp chất này không có hoạt tính chủ vận thụ thể muscarinic kiểu phụ M_3 .

Và, trong ví dụ thử nghiệm 2, có thể khẳng định rằng, nhiều hợp chất minh họa đã được cho tiến hành thử nghiệm này không có hoặc có hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 đưa vào c-Mpl người yếu. Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có giá trị EC_{30} về hoạt tính tăng sinh tế bào Ba/F3 đưa vào c-Mpl người bằng $0,3\mu\text{M}$ hoặc cao hơn, tốt hơn bằng $1\mu\text{M}$ hoặc cao hơn và tốt hơn nữa bằng $10\mu\text{M}$ hoặc cao hơn.

Ví dụ thử nghiệm 3: Tác dụng lên sự co bồng quang chuột cô lập cảm ứng bởi kích thích điện trường xuyên thành

Đối với tác dụng lên sự co bồng quang phụ thuộc vào kích thích thần kinh in vitro, tác dụng của hợp chất minh họa theo sáng chế lên sự co bồng quang chuột cô lập cảm ứng bởi kích thích điện trường xuyên thành được xác định bằng phương pháp sau. Cụ thể là, từ bồng quang lấy ra khỏi chuột cái Sprague-Dawley (SD) (Japan SLC, Inc.), dải bồng quang theo chiều dọc có độ rộng khoảng 2mm và chiều dài khoảng 10mm được chuẩn bị. Dải bồng quang đã chuẩn bị được tạo huyền phù trong dụng cụ thí nghiệm có nạp 10mL dung dịch Krebs-Henseleit. Dung dịch Krebs-Henseleit được sục bằng 95% O_2 và 5% CO_2 và được duy trì ở nhiệt độ 37°C . Sau khi làm ổn định ở sức căng ban đầu 1g, sự co được kích thích hai lần bằng 60mM KCl. Dải được rửa bằng dung dịch Krebs-Henseleit và được làm ổn định và sau đó, sự co được kích thích bằng kích thích điện trường xuyên thành tại điện thế 20V (tần số kích thích 8Hz, độ rộng xung là 0,3 mili giây và thời gian kích thích là 10 giây) bằng thiết bị kích thích điện (Nihon Kohden Corporation). Với khoảng giãn cách 2 phút, kích thích điện trường xuyên thành được lặp lại và điện thế được hiệu chỉnh để tạo ra biên độ co khoảng 50% đáp ứng co bằng 20V. Sau khi làm ổn định sự co bằng kích thích điện trường xuyên thành, $10\mu\text{L}$ chất thử nghiệm (nồng độ cuối bằng $3\mu\text{M}$, $10\mu\text{M}$ và $30\mu\text{M}$) mà đã được hòa tan sẵn trong 100% dimethylsulfoxit được bổ sung vào đó. Chất thử nghiệm được dùng theo kiểu lũy tích

nồng độ tiếp theo sau đáp ứng co ở nồng độ thấp hơn đã được làm ổn định. Các đáp ứng được đưa vào máy vi tính thông qua linh kiện PowerLab (nhãn hiệu đã đăng ký) (AD Instruments) và được phân tích bằng thiết bị LabChart (nhãn hiệu đã đăng ký) (AD Instruments). Vùng dưới đáp ứng của mỗi đáp ứng co (vùng dưới đường cong, AUC) được tính toán và giá trị trước khi xử lý bằng chất thử nghiệm được thiết đặt là 100%. Dựa vào dữ liệu này, tỷ lệ tăng co bằng quang cô lập (% ưu thế) sau khi xử lý bằng chất thử nghiệm được tính toán.

Tỷ lệ tăng co bằng quang cô lập do một số hợp chất minh họa 10 μ M mà là hợp chất có công thức (I) được thể hiện trong bảng 2.

Và tất cả các hợp chất minh họa mà đã được cho tiến hành thử nghiệm này không gây ra sự co trong trường hợp không có kích thích điện trường, do đó có thể khẳng định rằng, chỉ hợp chất duy nhất không thể hiện tác dụng làm co bằng quang.

Bảng 2

Ví dụ	Tỷ lệ tăng co bằng quang cô lập (% ưu thế)
1	132
4	180
19	124
69	152
84	140
92	132
115	121
156	135
158	125
179	120
188	128
196	125

Theo quan sát ở trên, có thể khẳng định rằng, các hợp chất minh họa mà đã được cho tiến hành thử nghiệm này không thể hiện tác dụng làm co ở bằng quang chuột cô lập khi được sử dụng riêng rẽ và có hoạt tính tăng cường sự co cảm ứng bởi kích thích điện trường xuyên thành.

Ví dụ thử nghiệm 4: Tác động lên sự gia tăng áp lực trong bàng quang cảm ứng bởi kích thích điện dây thần kinh vùng chậu ở chuột được gây mê

Đối với tác động lên sự co bóp quang phụ thuộc kích thích thần kinh in vivo, tác dụng của hợp chất minh họa theo sáng chế lên sự gia tăng áp lực trong bàng quang cảm ứng bởi kích thích điện dây thần kinh vùng chậu ở chuột được xác định bằng phương pháp sau. Cụ thể là, sử dụng chuột cái SD (Japan SLC, Inc.), tiến hành rạch phần bụng dưới theo đường giữa trong điều kiện gây mê bằng pentobarbital (50mg/kg theo đường trong phúc mạc). Niệu quản ở cả hai bên được thắt và cắt rời và sau đó, ống thông để đo áp lực trong bàng quang (PE-50) được luồn vào trong bàng quang từ lỗ niệu đạo ngoài và được cố định bằng kẹp. Khoảng 200 μ L nước muối sinh lý được bơm qua ống thông luồn vào trong bàng quang, sau đó, phía còn lại được nối với bộ chuyển đổi áp lực và áp lực trong bàng quang được xác định. Trong điều kiện quan sát bằng cách sử dụng kính hiển vi lập thể, dây thần kinh vùng chậu gần bàng quang được cô lập và một điện cực (Unique Medical) để kích thích thần kinh được đặt vào đó. Khoang ổ bụng được nạp bằng dầu khoáng (MP BIOMEDICALS). Sau khi phẫu thuật, khoảng thời gian ổn định được áp dụng và sự gia tăng áp lực trong bàng quang được cảm ứng bằng sự kích thích điện dây thần kinh vùng chậu (tần số kích thích 8Hz, độ rộng xung 0,3 mili giây và thời gian kích thích 10 giây) bằng cách sử dụng thiết bị kích thích điện (Nihon Kohden Corporation). Trong khi điều chỉnh điện thế, kích thích điện được lặp lại với khoảng giãn cách 2 phút và điện thế được hiệu chỉnh để tạo ra sự gia tăng áp lực trong bàng quang nằm trong khoảng từ 50% đến 70% áp lực với sự kích thích bằng 10V. Sau đó, kích thích điện với khoảng giãn cách 10 phút được lặp lại. Sau khi sự gia tăng áp lực trong bàng quang bằng kích thích điện được làm ổn định ba lần hoặc nhiều hơn, chất thử nghiệm (liều lượng 3mg/kg) được sử dụng với thể tích 1mL/kg từ ống thông được đặt trong tĩnh mạch và tác dụng của chất thử nghiệm lên sự gia tăng áp lực trong bàng quang được xác định trong thời gian 1 giờ. Chất thử nghiệm được hòa tan trong nước chứa 10% dimethylsulfoxit và 10% Cremophor.

Các đáp ứng được đưa vào máy vi tính thông qua thiết bị PowerLab (nhãn hiệu đã đăng ký) (AD Instruments) và được phân tích bằng thiết bị LabChart (nhãn hiệu đã đăng ký). AUC của mỗi sự gia tăng áp lực trong bàng quang được tính toán. Giá trị trung bình của ba giá trị trước khi xử lý bằng chất thử nghiệm được thiết đặt là 100% và tỷ lệ gia tăng áp lực trong bàng quang (% ưu thế) sau khi xử lý bằng

chất thử nghiệm được tính toán. Tác dụng tối đa trong giai đoạn thời gian 1 giờ sau khi sử dụng hợp chất được coi là tác dụng của chất thử nghiệm.

Tỷ lệ gia tăng áp lực trong bàng quang (% ưu thế) khi một số hợp chất minh họa mà là hợp chất có công thức (I) được sử dụng với lượng 3mg/kg được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

Ví dụ	Tỷ lệ gia tăng áp lực trong bàng quang (% ưu thế)
4	184
115	131
156	130

Ngoài ra, tất cả các hợp chất minh họa mà đã được đánh giá trong thử nghiệm này không gây ra sự gia tăng áp lực trong bàng quang khi kích thích điện không được áp dụng, do đó có thể khẳng định rằng, ở dạng riêng rẽ hợp chất không thể hiện tác dụng tăng cao áp lực trong bàng quang.

Như được quan sát ở trên, có thể khẳng định rằng, các hợp chất minh họa mà được thể hiện trong bảng 3 không thể hiện hiệu quả gia tăng áp lực trong bàng quang khi được sử dụng riêng rẽ, nhưng có tác dụng tăng cường sự gia tăng áp lực trong bàng quang cảm ứng bởi sự kích thích điện dây thần kinh vùng chậu ở chuột đã gây mê.

Như được quan sát thấy từ kết quả của mỗi một thử nghiệm ở trên, có thể khẳng định rằng, hợp chất có công thức (I) có hoạt tính điều biến di lập thể dương tính thụ thể muscarinic kiểu phụ M_3 và gia tăng sự co bàng quang in vitro theo cách phụ thuộc kích thích thần kinh và tăng cường sự gia tăng áp lực trong bàng quang in vivo theo cách phụ thuộc kích thích thần kinh. Do đó, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M_3 , đặc biệt là, các rối loạn chức năng bài tiết hoặc rối loạn chức năng tích chứa trong các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn chức năng bài tiết hoặc rối

loạn chức năng tích chứa trong bàng quang hoạt động kém, bàng quang giảm trương lực, bàng quang không co, hoạt động cơ bàng quang yếu, bàng quang thần kinh, niệu đạo không giãn ra, rối loạn đồng vận cơ vòng niệu đạo ngoài, bàng quang tăng hoạt động, tiểu tiện nhiều lần, chứng tiểu đêm, tiểu tiện không tự chủ, phì đại tiền liệt tuyến lành tính, viêm bàng quang kẽ, viêm tiền liệt tuyến mãn tính, sỏi niệu đạo, hoặc bệnh tương tự. Đặc biệt, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn chức năng bài tiết hoặc rối loạn chức năng tích chứa trong bàng quang hoạt động kém, bàng quang giảm trương lực, bàng quang không co, hoạt động cơ bàng quang yếu và bàng quang thần kinh.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) không thể hiện tác dụng chủ vận trên thụ thể muscarinic kiểu phụ M_3 khi được sử dụng riêng rẽ và có tác dụng gia tăng sự co bàng quang phụ thuộc kích thích thần kinh, do đó tránh được các tác dụng phụ tiết axetylcholin như đã được thông báo ở các thuốc đang tồn tại hiện nay. Do đó, hợp chất có công thức (I) có thể chất trị liệu có độ an toàn cao.

Dược phẩm chứa một hoặc nhiều loại hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng làm hoạt chất có thể được bào chế bằng cách sử dụng các tá dược thông thường được sử dụng trong lĩnh vực, tức là các tá dược trong bào chế dược phẩm, các chất mang trong bào chế dược phẩm và chất tương tự theo các phương pháp được sử dụng thông thường.

Việc sử dụng có thể được thực hiện theo đường uống thông qua viên nén, viên tròn, viên nang, dạng hạt, dạng bột, dung dịch và dạng tương tự hoặc dùng theo đường ngoài tiêu hóa, như dạng tiêm như tiêm trong khớp, tĩnh mạch và trong cơ, dạng đạn đặt, dung dịch thấm qua da, mỡ bôi, tẩm dán thấm qua da, dung dịch thấm qua niêm mạc, tẩm dán thấm qua niêm mạc, dạng xông hít và dạng tương tự.

Dược phẩm rắn để sử dụng theo đường uống được sử dụng ở dạng viên nén, dạng bột, dạng hạt hoặc dạng tương tự. Trong dược phẩm rắn này, một hoặc nhiều hoạt chất được trộn kết hợp với ít nhất một tá dược không hoạt tính. Theo một phương pháp thông thường, dược phẩm có thể chứa chất phụ gia không hoạt tính, như chất làm trơn, chất phân hủy, chất ổn định hoặc chất trợ giúp hòa tan. Nếu cần thiết, viên nén hoặc viên tròn có thể được bọc bằng đường hoặc màng bằng chất hòa tan trong dạ dày hoặc hòa tan trong ruột.

Dược phẩm lỏng để sử dụng theo đường uống bao gồm nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xi-rô, cồn ngọt được dụng hoặc dạng tương tự và cũng bao gồm các chất pha loãng trợ được sử dụng thông thường, ví dụ, nước cất hoặc etanol. Ngoài chất pha loãng trợ ra, dược phẩm lỏng cũng có thể chứa chất hỗ trợ, như chất trợ giúp hòa tan, chất tạo ẩm và chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, chất tạo vị, chất thơm hoặc chất sát trùng.

Dược phẩm dạng tiêm để dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương vô trùng dạng nước hoặc không ở dạng nước. Các dung môi nước bao gồm, ví dụ, nước cất tiêm hoặc nước muối sinh lý. Ví dụ về dung môi không ở dạng nước bao gồm các rượu như etanol. Các dược phẩm này có thể chứa thêm chất tạo tính tương, chất sát trùng, chất tạo ẩm, chất tạo nhũ tương, chất phân tán, chất ổn định hoặc chất trợ giúp hòa tan. Các chất này được vô trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua thiết bị lọc giữ vi khuẩn, bằng các hỗn hợp của chất diệt khuẩn hoặc chiếu xạ. Ngoài ra, các chất này cũng có thể được sử dụng bằng cách điều chế các dược phẩm rắn vô trùng và hòa tan hoặc tạo huyền phù trong nước vô trùng hoặc dung môi tiêm vô trùng trước khi sử dụng.

Các chất để sử dụng bên ngoài bao gồm mỡ bôi, đắp, kem bôi, keo đông, cao dán, phun, nước xúc và dạng tương tự. Các chất chứa nền mỡ bôi, nền nước xúc, dung dịch, huyền phù, nhũ tương dạng nước hoặc không ở dạng nước được sử dụng thông thường và tương tự.

Đối với chất thấm qua niêm mạc như dạng xông hít, chất dùng theo đường mũi và chất tương tự, các chất này ở trạng thái rắn, lỏng hoặc nửa rắn được sử dụng và có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết thông thường. Ví dụ, các tá dược đã biết và ngoài ra, chất điều chỉnh độ pH, chất sát trùng, chất hoạt diện, chất làm trơn, chất ổn định, chất làm đặc hoặc chất tương tự có thể được bổ sung một cách thích hợp vào đó. Để sử dụng các chất này, các thiết bị xông hít hoặc thiết bị thổi thích hợp có thể được sử dụng. Ví dụ, hợp chất có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc ở dạng bột của hỗn hợp phối chế hoặc ở dạng dung dịch hoặc huyền phù kết hợp với các chất mang được dụng, sử dụng thiết bị đã biết hoặc thiết bị phun, như thiết bị xông phân liều định lượng và thiết bị tương tự. Dạng bột khô xông hít hoặc tương tự có thể để sử dụng một lần hoặc nhiều lần và viên nang chứa bột khô hoặc

bột có thể được sử dụng. Theo cách khác, các dạng này có thể là dạng phun sol khí tạo áp sử dụng các chất đẩy thích hợp, ví dụ, khí thích hợp như clofloalkan, cacbon dioxit và khí tương tự.

Để sử dụng theo đường uống, liều lượng hằng ngày thông thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg, tốt hơn từ 0,1 đến 30mg/kg và tốt hơn nữa từ 0,1 đến 10mg/kg, theo thể trọng, được dùng làm một phần hoặc chia làm 2 đến 4 phần riêng rẽ. Trong trường hợp dùng theo đường tĩnh mạch, liều lượng hằng ngày được dùng thích hợp từ 0,0001 đến 10mg/kg theo thể trọng, mỗi ngày một lần hoặc hai hoặc nhiều lần mỗi ngày. Ngoài ra, chất thấm qua niêm mạc được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg theo thể trọng, mỗi ngày một lần hoặc hai hoặc nhiều lần mỗi ngày. Liều lượng được xác định một cách thích hợp theo cá thể tùy theo triệu chứng, tuổi, giới tính và yếu tố tương tự.

Mặc dù thay đổi tùy thuộc vào đường dùng, dược phẩm, vị trí dùng hoặc kiểu tá dược hoặc chất phụ gia, tuy nhiên dược phẩm theo sáng chế chứa từ 0,01 đến 100% theo khối lượng và theo một phương án cụ thể, từ 0,01 đến 50% theo khối lượng của một hoặc nhiều loại hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng làm hoạt chất.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng kết hợp với các chất khác để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh mà hợp chất có công thức (I) được xem là hữu hiệu đối với các bệnh này, như được mô tả ở trên. Dược phẩm kết hợp có thể được sử dụng đồng thời hoặc riêng rẽ và liên tục hoặc với khoảng giãn cách mong muốn. Dược phẩm cần được sử dụng đồng thời có thể là hỗn hợp hoặc có thể được điều chế riêng rẽ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, các phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ. Sáng chế không bị giới hạn bởi các hợp chất mô tả trong phần ví dụ như được mô tả dưới đây. Ngoài ra, quy trình sản xuất đối với các hợp chất khởi đầu sẽ được mô tả trong các ví dụ điều chế. Ngoài ra, phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) không bị giới hạn bởi các phương pháp điều chế trong các ví dụ cụ thể được đưa ra dưới đây và hợp chất có công thức (I)

có thể được điều chế theo cách kết hợp giữa các phương pháp điều chế này hoặc các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Ngoài ra, trong bản mô tả này, phần mềm danh pháp như ACD/Name (nhãn hiệu đã đăng ký, Advanced Chemistry Development, Inc.) có thể được sử dụng trong một số trường hợp để đặt tên hợp chất.

Ngoài ra, những chữ viết tắt dưới đây có thể được sử dụng trong một số trường hợp trong phần ví dụ, ví dụ điều chế và các bảng như được mô tả sau.

PEX: Ví dụ điều chế số, Ex: Ví dụ số, PSyn: Ví dụ điều chế được điều chế bằng phương pháp tương tự, Syn: Ví dụ được điều chế bằng phương pháp tương tự, No.: Hợp chất số, Str: công thức cấu trúc hóa học (Me: metyl, Et: etyl, nPr: n-propyl, iPr: isopropyl, cPr: cyclopropyl, nBu: n-butyl, iBu: isobutyl, Boc: tert-butyloxycarbonyl, Ac: acetyl, Z: benzyloxycarbonyl và Ts: 4-methylphenylsulfonyl), DATA: Dữ liệu hóa lý, ESI+: các giá trị m/z trong phổ khối (Kỹ thuật ion hóa ESI, biểu thị $[M+H]^+$ trừ khi được giới hạn), ESI-: các giá trị m/z trong phổ khối (Kỹ thuật ion hóa ESI, biểu thị $[M-H]^-$ trừ khi được giới hạn), APCI/ESI+: APCI/ESI-MS (Kỹ thuật ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển APCI, APCI/ESI là phép đo đồng thời của APCI và ESI, biểu thị $[M+H]^+$ trừ khi được giới hạn), EI: các giá trị m/z trong phổ khối (Kỹ thuật ion hóa EI, biểu thị $[M]^+$ trừ khi được giới hạn), CI+: các giá trị m/z trong phổ khối (Kỹ thuật ion hóa CI, biểu thị $[M+H]^+$ trừ khi được giới hạn), m.p.: điểm nóng chảy, NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) của đỉnh điểm trong ¹H NMR trong DMSO-d₆, s: vạch đơn (phổ), d: vạch đôi (phổ), t: vạch ba (phổ), q: vạch bốn (phổ), br: đường rộng (phổ) (ví dụ, brs) và m: đa vạch (phổ). Ngoài ra, trong công thức hóa học, HCl biểu thị rằng, hợp chất là monohydroclorua, 2HCl biểu thị rằng, hợp chất là dihydroclorua và 3HCl biểu thị rằng, hợp chất là trihydroclorua.

Ngoài ra, để tiện lợi, nồng độ mol/L được biểu diễn là M. Ví dụ, dung dịch nước natri hydroxit 1M có nghĩa là dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L.

Ngoài ra, nhiệt độ khởi phát trên đường cong DSC thu được bằng cách đo trong các điều kiện sau được mô tả là các điểm nóng chảy trong các bảng dưới đây.

Phương pháp đo DSC được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị TA Instruments DSC Q20, trong điều kiện nhiệt độ đo nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ 300°C, tốc độ tăng nhiệt độ là 10°C/phút, tốc độ dòng nitơ là 50mL/phút, với khay chứa mẫu bằng nhôm.

Nhiều xạ bột tia X được xác định bằng cách sử dụng thiết bị RINT-TTRII trong điều kiện sử dụng ống bằng Cu, dòng điện trong ống là 300mA, điện thế ống là 50kV, độ rộng lấy mẫu là 0,020°, tốc độ quét là 4°/phút, chiều dài bước sóng là 1,54056 angstrom và góc nhiễu xạ đo (2θ) nằm trong khoảng từ 2,5° đến 40°.

Ngoài ra, đối với phổ nhiễu xạ bột tia X, các hằng số mạng tinh thể hoặc đồ thị đầy đủ là quan trọng để xác nhận tính đồng nhất của các tinh thể theo bản chất của dữ liệu. Góc nhiễu xạ và cường độ nhiễu xạ có thể thay đổi ít hoặc nhiều tùy thuộc vào sự định hướng phát triển tinh thể, kích thước hạt hoặc các điều kiện đo và do đó, các giá trị không cần phải giải thích rõ ràng.

Ví dụ điều chế 1

Bổ sung 1-bromopropan (0,90mL), kali cacbonat (1,7g) và tetrabutylamoni iodia (180mg) vào dung dịch của 1-[4-hydroxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (1g) trong axetonitril (10mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 1-[4-propoxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (1,16g) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 2

Hỗn hợp của 1-[4-hydroxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (1g), iodoetan (1,19mL), xeri cacbonat (1,92g) và N,N-dimetylformamit (15mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại

bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 1-[4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (1,1g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 3

Bổ sung 2-propanol (0,46mL), dung dịch diethylazodicarboxylat 40% trong toluen (2,3mL) và triphenyl phosphin (1,55g) vào dung dịch của 1-[4-hydroxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (1g) trong tetrahydrofuran (10mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 1-[4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (1,05g) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 4

Trong môi trường khí argon, bột kẽm (1,86g), coban (II) bromua (520mg) và axetonitril (20mL) được trộn kết hợp và axit trifloaxetic (0,14mL) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung 1-bromo-3-metoxy-5-(triflometoxy)benzen (4,61g) trong dung dịch axetonitril (10mL) và anhydrit axetic (1,93mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Bổ sung axit clohydric 1M vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 1-[3-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl]etanon (2,29g) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 5

1-[4-Metoxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (15g) và tetrahydrofuran (270mL) được trộn kết hợp và phenyltrimetylamoni tribromua (28,42g) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tách riêng các chất không hòa tan kết tủa bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được và etanol (260mL) được trộn kết hợp và thioure (6,81g) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt

độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và nước, dung dịch nước natri hydroxit 1M và etyl axetat được bổ sung vào đó. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M, nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (16,18g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 6

Axit 5-clopyrazin-2-carboxylic (3,00g), N,N-dimetylformamit (30mL), etyl piperidin-4-carboxylat (5,83mL) và diisopropyletylamin (6,50mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và etyl axetat được bổ sung vào đó. Rửa hỗn hợp bằng dung dịch nước axit xitric, nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Rửa chất rắn tạo ra bằng diisopropyl ete và tiến hành làm khô để thu được axit 5-[4-(etoxycacbonyl)piperidin-1-yl]pyrazin-2-carboxylic (3,96g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 7

Bổ sung từng giọt phospho oxyclorea (0,44mL) vào hỗn hợp của 4-[4-propoxy-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (1,27g), axit 5-[4-(etoxycacbonyl)piperidin-1-yl]pyrazin-2-carboxylic (1,29g) và pyridin (20mL) ở nhiệt độ -10°C, tiếp theo bằng cách khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl axetat và dung dịch nước axit xitric vào hỗn hợp phản ứng và các chất không hòa tan được hòa tan vào trong đó. Sau đó, bổ sung silicagel vào hỗn hợp, tiếp theo bằng cách khuấy. Tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và lớp nước của phần dịch lọc được tách riêng, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được trộn kết hợp và silicagel kiểm được bổ sung vào hỗn hợp, tiếp theo bằng cách khuấy. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung diisopropyl ete vào phần

còn lại, tiếp theo bằng cách khuấy và chất rắn được thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được ethyl 1-[5-({4-[4-propoxy-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (1,38g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 8

Trong môi trường khí argon, bổ sung dung dịch lithi bo hydrua 3M/tetrahydrofuran (19,87mL) vào dung dịch của 1-tert-butyl 3-ethyl-3-methylpiperidin-1,3,3-tricarboxylat (2,35g) trong tetrahydrofuran (28mL) ở nhiệt độ bên trong bằng -5°C hoặc thấp hơn, tiếp theo bằng cách khuấy trong thời gian 30 phút và sau đó, khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 20 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng bằng nước đá và dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (cloroform-metanol) để thu được tert-butyl 3,3-bis(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (1,22g).

Ví dụ điều chế 9

4-[3-Metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (500mg), tetrahydrofuran (10mL), axit 5-[4-(etoxycarbonyl)piperidin-1-yl]pyrazin-2-carboxylic (560mg), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflorat (645mg) và diisopropyletylamin (0,69mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 145°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và ethyl axetat được bổ sung vào đó. Rửa hỗn hợp bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-ethyl axetat) và rửa phần chất rắn tạo ra bằng diisopropyl ete và tiến hành làm khô để thu được ethyl 1-[5-({4-

[3-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (704mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 10

5-{[(2R)-2-Metylpyrolidin-1-yl]metyl}-4-[3-metyl-5-(triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (1,75g), axit 5-clopyrazin-2-carboxylic (1,13g), N-[(1Z)-1-xyano-2-etoxy-2-oxoetyliden]amino}oxy)(morpholin-4-yl)metylen]-N-metylmethanamin hexaflophosphat (3,1g), dioxan (20mL) và diisopropyletylamin (2,43mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng. Rửa hỗn hợp bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 5-clo-N-(5-{[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl}-4-[3-metyl-5-(triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)pyrazin-2-carboxamit (1,71g).

Ví dụ điều chế 11

Axit 5-clopyrazin-2-carboxylic (15,0g) và etyl axetat (200mL) được trộn kết hợp và thionyl clorua (30mL) và N,N-dimetylformamit (0,28mL) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến 60°C trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung toluen vào phần còn lại và cô hỗn hợp được thực hiện hai lần.

4-[4-Metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (19,96g) và xyclopentylmetyl ete (200mL) được trộn kết hợp và bổ sung từng giọt dung dịch của phần còn lại thu được ở trên trong xyclopentylmetyl ete (40mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 10°C hoặc thấp hơn và làm ấm hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng bằng nước đá và nước (600mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp ở nhiệt độ 15°C hoặc thấp hơn, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng metyl etyl keton và sau đó, làm khô để thu được 5-clo-

N-{4-[4-metoxý-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}pyrazin-2-carboxamit
(29g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 12

Axit 5-[4-(etoxycacbonyl)piperidin-1-yl]pyrazin-2-carboxylic (895mg),
N,N-dimetylformamit (10mL), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-
tetrametyluroni tetraflorurat (1,34g) và diisopropyletylamin (1,10mL) được trộn kết
hợp, tiếp theo bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Trong môi trường nitơ, 4-
[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (1,0g) và N,N-dimetylformamit
(10mL) được trộn kết hợp và natri hydrua (154mg) được bổ sung vào đó trong điều
kiện làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo bằng cách khuấy trong thời gian 10 phút. Sau
đó, hỗn hợp phản ứng mà đã được điều chế sẵn được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng
cách gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C và khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng
được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C và được khuấy thêm trong thời gian 1 giờ nữa.
Sau đó, 4-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (0,72g) được bổ sung vào
đó, tiếp theo bằng cách khuấy thêm ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Làm mát
hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và etyl axetat được bổ sung vào đó.
Rửa hỗn hợp bằng nước, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và dung dịch
nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó,
tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện
áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel
(cloroform-etyl axetat). Bổ sung diisopropyl ete vào phần còn lại thu được và chất
rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được etyl 1-[5-
({4-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoýl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-
carboxylat (167mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 13

4-[4-Clo-3-(triflometyl)phenyl]-5-[(3-metoxý-3-metylpiperidin-1-yl)metyl]-
1,3-thiazol-2-amin (80mg), axit 5-[4-(etoxycacbonyl)piperidin-1-yl]pyrazin-2-
carboxylic (64mg), N-[(1Z)-1-xyano-2-etoxý-2-
oxoetylidén]amino}oxy)(morpholin-4-yl)metylen]-N-metylmétanamín
hexaflorophosphat (101mg), diisopropyletylamin (0,082mL) và dioxan (1,2mL) được

trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel kiềm (cloroform-hexan) và phương pháp sắc ký trên cột silicagel kiềm (etyl axetat-hexan). Rửa chất rắn tạo ra bằng etyl axetat-hexan và tiến hành làm khô để thu được etyl 1-[5-({4-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-5-[(3-metoxo-3-metyl)piperidin-1-yl)metyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyle)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (71mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 14

4-[3-Metyl-5-(triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (500mg), N,N-dimetylformamit (10mL), axit 5-[4-(etoxycarbonyl)piperidin-1-yl]pyrazin-2-carboxylic (764mg), N-[(1Z)-1-cyano-2-etoxy-2-oxoethyliden]amino}oxy)(morpholin-4-yl)metylen]-N-metylmetanamin hexaflophosphat (1,17g) và diisopropyletylamin (0,94mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và etyl axetat được bổ sung vào đó. Rửa hỗn hợp bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) và phần còn lại thu được rửa bằng diisopropyl ete và tiến hành làm khô để thu được etyl 1-[5-({4-[3-metyl-5-(triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyle)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (476mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 15

4-[4-Clo-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (748mg), axit 5-[4-(etoxycarbonyl)piperidin-1-yl]pyrazin-2-carboxylic (500mg), N,N-dimetylformamit (10mL), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflorurat (1,02g) và diisopropyletylamin (0,93mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và etyl axetat được bổ sung vào đó. Rửa hỗn hợp bằng nước

và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (cloroform-etyl axetat) và rửa phần còn lại thu được bằng diisopropyl ete và tiến hành làm khô để thu được etyl 1-[5-({4-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyle)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (294mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 16

4-[3-Metyl-5-(triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (5,68g), pyridin (17mL) và anhydrit axetic (7,8mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và etyl axetat được bổ sung vào đó. Rửa hỗn hợp bằng nước, axit clohydric 1M và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Rửa chất rắn tạo ra bằng diisopropyl ete và tiến hành làm khô để thu được N-{4-[3-metyl-5-(triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}axetamit (6,21g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 17

Bổ sung axit axetic (50mL) và dung dịch nước formaldehyt 36% (1,5mL) vào etyl 1-[5-({4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyle)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (2,0g), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung anhydrit axetic (0,71mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách khuấy thêm ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, anhydrit axetic (0,71mL) lại được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung etanol vào phần còn lại, tiếp theo bằng cách khuấy. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được etyl 1-[5-({5-(axetoxymetyl)-4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyle)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (1,77g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 18

Etyl 1-[5-({4-[3-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (1,87g), axit axetic (8mL), dung dịch nước formaldehyt 36% (2,69mL) và anhydrit axetic (3,30mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung nước và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào phần còn lại, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (cloroform-etyl axetat) và rửa phần chất rắn tạo ra bằng diisopropyl ete và tiến hành làm khô để thu được etyl 1-[5-({5-(axetoxymetyl)-4-[3-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (705mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 19

Bổ sung axit axetic (35mL), anhydrit axetic (1,2mL) và dung dịch nước formaldehyt 36% (0,98mL) vào etyl 1-[5-({4-[4-propoxy-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (1,38g), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (cloroform-etyl axetat). Hòa tan phần còn lại thu được trong pyridin (14mL) và anhydrit axetic (1,4mL) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (cloroform-etyl axetat). Chất rắn tạo ra được khuấy trong dung môi hỗn hợp etyl axetat-diisopropyl ete, được thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được etyl 1-[5-({5-(axetoxymetyl)-4-[4-propoxy-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (771mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 20

Etyl 1-[5-({4-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoil)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (1,15g), axit axetic (12,0mL), dung dịch nước formaldehyt 36% (2,0mL) và anhydrit axetic (2,5mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung pyridin (8mL) và anhydrit axetic (2,5mL) vào phần còn lại, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung nước vào phần còn lại, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Rửa chất rắn tạo ra bằng dung môi kết hợp cloroform-etyl axetat và tiến hành làm khô để thu được etyl 1-[5-({5-(axetoxymetyl)-4-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoil)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (564mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 21

5-Clo-N-{4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}pyrazin-2-carboxamit (4,27g), axit axetic (50mL), dung dịch nước formaldehyt 36% (4,0mL) và (2R)-2-etylpyrrolidin hydroclorua (7,0g) được trộn kết hợp và được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ và sau đó, dicloetan (50mL) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung etyl axetat vào phần còn lại thu được. Rửa hỗn hợp bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M, nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat vào phần còn lại thu được và các chất không hòa tan được tách bằng cách lọc. Sau đó, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel kiểm (hexan-etyl axetat). Rửa chất rắn tạo ra bằng hexan và tiến hành làm khô để thu được 5-clo-N-(5-{[(2R)-2-etylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)pyrazin-2-carboxamit (954mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 22

Etyl 1-[5-({4-[4-(dimethylamino)-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (200mg), axit axetic (3mL), dung dịch nước formaldehyt 36% (0,14mL) và (2R)-2-metylpyrolidin L-(+)-tartrat (425mg) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được etyl 1-{5-[(4-[4-(dimethylamino)-3-(triflometyl)phenyl]-5-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]metyl]-1,3-thiazol-2-yl} carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylat (110mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 23

Etyl 1-[5-({5-(axetoxymetyl)-4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (2,5g), (2R)-2-etylpyrolidin hydroclorua (690mg), diisopropyletylamin (1,42mL) và N,N-dimetylformamit (25mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và tiến hành làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, các chất không hòa tan được lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel kiềm (cloroform-etyl axetat) để thu được etyl 1-{5-[(5-[(2R)-2-etylpyrolidin-1-yl]metyl)-4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylat (2,28g).

Ví dụ điều chế 24

Bổ sung (2R)-2-metylpyrolidin hydroclorua (64mg) và diisopropyletylamin (0,18mL) vào dung dịch của etyl 1-[5-({5-(axetoxymetyl)-4-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-

carboxylat (160mg) trong tetrahydrofuran (1,6mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được etyl 1-{5-[(4-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylat (117mg) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 25

Bổ sung 10% cacbon được mang trên paladi (độ ẩm 50%, 150mg) vào dung dịch của benzyl (2S)-2-(2-metoxypentan-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (650mg) trong ethanol (6,5mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ tại áp suất 1atm (101,325kPa) trong môi trường hydro. Tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/dioxan (2mL) vào phần dịch lọc, tiếp theo bằng cách cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được làm khô qua đêm để thu được (2S)-2-(2-metoxypentan-2-yl)pyrrolidin hydroclorua (438mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 26

Bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/dioxan (25mL) vào dung dịch của tert-butyl (2R)-2-ethylpyrrolidin-1-carboxylat (3,41g) trong dioxan (25mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung diethyl ete vào phần còn lại, tiếp theo bằng cách khuấy. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được (2R)-2-ethylpyrrolidin hydroclorua (2,1g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 27

N-(5-{[(2R)-2-Methylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[3-metyl-5-(triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)axetamid (3,05g), ethanol (20mL) và dung dịch nước natri hydroxit 6M (12mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong

điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel kiềm (hexan-etyl axetat) để thu được 5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methyl}-4-[3-methyl-5-(triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (1,75g) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 28

Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (828mg) và triethylamin (0,55mL) vào hỗn hợp của 2-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-[3-methoxy-4-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol (280mg), etanol (2,5mL) và nước (0,84mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Etanol được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung nước vào phần còn lại, tiếp theo bằng cách chiết bằng cloroform. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (cloroform-metanol) để thu được 4-[3-methoxy-4-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (113mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 29

Trong môi trường khí argon, bổ sung dung dịch n-butyllithi 2,69M/tetrahydrofuran (1,39mL) vào dung dịch của tert-butyl 3,3-bis(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (0,9g) trong tetrahydrofuran (18mL) ở nhiệt độ -5°C hoặc thấp hơn, tiếp theo bằng cách khuấy trong thời gian 20 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch của toluensulfonyl clorua (0,7g) trong tetrahydrofuran (4,5mL) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -5°C hoặc thấp hơn, tiếp theo bằng cách khuấy trong thời gian 40 phút. Bổ sung dung dịch n-butyllithi 2,69M/tetrahydrofuran (1,43mL) vào hỗn hợp tạo ra, tiếp theo bằng cách khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó gia nhiệt tới nhiệt độ khoảng 60°C và khuấy thêm trong thời gian 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng bằng nước đá và dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm

khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonan-6-carboxylat (436mg).

Ví dụ điều chế 30

Bổ sung thể phân tán dầu 60% của natri hydrua (430mg) vào dung dịch của (3R)-tetrahydrofuran-3-ol (1,0g) trong N-metylpyrrolidon (20mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo bằng cách khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 10 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch của 1-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]etanon (2,0g) trong N-metylpyrrolidon (10mL) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 1-{4-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3-(triflometyl)phenyl}etanon (1,84g) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 31

Hỗn hợp của 1-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]etanon (2,0g), pyrrolidin (10mL), kali cacbonat (2,0g) và axetonitril (3,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 1-[4-(pyrrolidin-1-yl)-3-(triflometyl)phenyl]etanon (2,5g) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 32

Bổ sung natri metoxit (60mg) vào dung dịch của 2-(2,5-dimetyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol (300mg) trong tetrahydrofuran

(2,4mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Bổ sung natri metoxit (90mg) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Sau đó, natri metoxit (150mg) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 2-(2, 5-dimetyl-1H-pyrol-1-yl)-4-[3-metoxi-4-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol (289mg) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 33

4-(5-Clo-3-thienyl)-1,3-thiazol-2-amin (4,30g), diclometan (80mL) và diisopropyletylamin (4,2mL) được trộn kết hợp và anhydrit trifloaxetic (4,2mL) được bổ sung vào đó trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo bằng cách làm ấm lên tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cloroform, rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) và rửa phần chất rắn tạo ra bằng hexan và tiến hành làm khô để thu được N-[4-(5-clo-3-thienyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2,2,2-trifloaxetamit (5,56g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 34

Bổ sung hexan-2,5-dion (0,32mL) và axit p-toluensulfonic (44mg) vào dung dịch của 4-[3-flo-4-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (600mg) trong toluen (3,6mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 170°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào phần còn lại, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để

thu được 2-(2,5-dimetyl-1H-pyrol-1-yl)-4-[3-flu-4-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol (634mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 35

Bổ sung dung dịch của di-tert-butyl dicacbonat (0,85g) trong tetrahydrofuran (1,5mL) vào dung dịch của (2-metylpyrolidin-2-yl)metanol (300mg) trong tetrahydrofuran (3mL) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Sau đó, bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (1,8mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl 2-(hydroxymetyl)-2-metylpyrolidin-1-carboxylat (396mg) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 36

Bổ sung triethylamin (2,52mL) vào dung dịch của 2-[(2S)-pyrolidin-2-yl]propan-2-ol hydroclorua (1,0g) trong dicloetan (15mL), tiếp theo bằng cách làm mát bằng nước. Bổ sung benzyl clocacbonat (1,29mL) vào đó, tiếp theo bằng cách làm ấm lên tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung nước vào phần còn lại, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng magie sulfat khan, sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được benzyl (2S)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (1,01g) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 37

N-[4-(5-Clo-3-thienyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2,2,2-trifloaxetamit (5,56g), (2R)-2-metylpyrolidin (3,36g), axit axetic (60mL) và dung dịch nước formaldehyt 36% (2,75mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời

gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và pha loãng phần còn lại bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được, etanol (60mL) và dung dịch nước natri hydroxit 6M (15mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel kiềm (hexan-etyl axetat) để thu được 4-(5-clo-3-thienyl)-5-[[[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl]-1,3-thiazol-2-amin (2,28g).

Ví dụ điều chế 38

1-[4-Hydroxy-3-(triflometyl)phenyl]etanon (3,0g), N,N-dimetylformamit (36mL) và nước (3,6mL) được trộn kết hợp và natri clo(diflo)axetat (5,76g) và xeri cacbonat (7,2g) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 1-[4-(diflometoxy)-3-(triflometyl)phenyl]etanon (3,80g) ở dạng chất dầu. 1-[4-(Diflometoxy)-3-(triflometyl)phenyl]etanon (3,80g) và tetrahydrofuran (50mL) được trộn kết hợp và phenyltrimetylamonit tribromua (5,66g) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Tách riêng các chất không hòa tan kết tủa bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại và etanol (50mL) được trộn kết hợp và thioure (1,47g) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và nước (30mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1M (30mL) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm

khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung diisopropyl ete vào phần còn lại, cô hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm và sau đó, diisopropyl ete và hexan được bổ sung thêm vào đó. Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được 4-[4-(diflometoxy)-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-amin (3,48g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 39

3-Bromo-5-(triflometoxy)phenol (4,84g), N,N-dimetylformamit (50mL), kali cacbonat (3,12g) và metyl iodua (2,35mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 1-bromo-3-metoxi-5-(triflometoxy)benzen (4,61g) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 40

Bổ sung trimetyloxonium tetrafloroborat (1,77g) vào hỗn hợp của benzyl (2S)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,0g), proton xốp (Proton Sponge - nhãn hiệu đã đăng ký) (2,44g) và diclometan (15mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo bằng cách làm ấm lên tới nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và bổ sung nước và dung dịch nước axit xitric 10% vào phần dịch lọc, tiếp theo bằng cách chiết bằng cloroform. Làm khô lớp hữu cơ bằng magie sulfat khan và sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc. Cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được benzyl (2S)-2-(2-metoxipropan-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (664mg) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 41

Bổ sung dung dịch n-butyllithi 2,66M/hexan (12,86mL) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của diisopropylamin (5,05mL) trong tetrahydrofuran (30mL) trong môi trường khí argon, tiếp theo bằng cách khuấy trong thời gian 15 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch của 1-tert-butyl 3-ethyl piperidin-1,3-dicarboxylat (4,0g) trong tetrahydrofuran (20mL) vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 10 phút, tiếp theo bằng cách khuấy trong thời gian 30 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch của methyl iodua (1,455mL) trong tetrahydrofuran (10mL) vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 10 phút và làm ấm hỗn hợp thu được lên 0°C trong thời gian 1 giờ, tiếp theo bằng cách khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút, sau đó làm ấm thêm lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để thu được 1-tert-butyl 3-ethyl 3-methylpiperidin-1,3-dicarboxylat (3,29g) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 42

Trong môi trường khí argon, hỗn hợp gồm thể phân tán dầu 55% của natri hydrua (126mg) và tetrahydrofuran (3mL) được làm mát bằng nước và dung dịch của tert-butyl 3-(hydroxymetyl)-3-methylpiperidin-1-carboxylat (442mg) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút và sau đó, khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng bằng nước đá và methyl iodua (0,3mL) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách làm ấm lên tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để thu được tert-butyl 3-(metoxymetyl)-3-methylpiperidin-1-carboxylat (414mg) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 43

N-{4-[3-Flo-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}axetamit (2,84g), axit axetic (20mL), dung dịch nước formaldehyt 36% (3,6mL) và anhydrit axetic (4,40mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 170°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và rửa phần chất rắn tạo ra bằng metanol và tiến hành làm khô để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn thu được, N-metylpyrrolidon (20mL), (2R)-2-metylpyrrolidin (608mg) và diisopropyletylamin (2,45mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được N-(4-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)axetamit (1,38g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 44

3-Bromo-1,1,1-trifloaxeton (3,0g), etyl amino(thioxo)axetat (2,10g) và etanol (45mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 15 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (50mL) vào phần còn lại và nước (50mL) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được etyl 4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-carboxylat (2,19g) ở dạng chất dầu. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (30mL) vào dung dịch của etyl 4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-carboxylat (2,07g) trong etanol (50mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và axit clohydric 1M (30mL) và nước (100mL) được bổ sung vào đó,

tiếp theo bằng cách chiết bằng dung môi hỗn hợp cloroform-isopropanol. Làm khô lớp hữu cơ bằng magie sulfat khan, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn. Bổ sung hexan vào chất rắn tạo ra, loại bỏ dung môi bằng cách lắng gạn và sau đó, làm khô chất rắn để thu được axit 4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-carboxylic (832mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 45

Bổ sung thionyl clorua (4,0mL), diclometan (6mL) và N,N-dimetylformamit (1 giọt nhỏ) vào axit 4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-carboxylic (790mg), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, chưng cất đồng sôi bằng toluen hai lần và sau đó, làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dimetyl malonat (0,55mL) và trietylamin (1,3mL) vào hỗn hợp của magie clorua (382mg) và toluen (12mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch của phần còn lại thu được trước đó trong toluen (3mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung từ từ axit clohydric 6M (5mL) vào hỗn hợp phản ứng và sau đó, nước (30mL) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong dimetyl disulfoxit (4mL) và nước (0,4mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó, nước (30mL) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 1-[4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]etanon (498mg) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 46

Bổ sung p-toluensulfonyl clorua (17,71g) vào dung dịch của tert-butyl (2S)-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (17g), triethylamin (17,66mL) và 1-metyl-1H-imidazol (10,05mL) trong diclometan (255mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo bằng cách khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl (2S)-2-({[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy}metyl)pyrrolidin-1-carboxylat (29,51g) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 47

Bổ sung từng giọt dung dịch metyllithi 1M/dietyl ete (100mL) vào hỗn hợp của đồng (I) iodua (9,4g) và dietyl ete (180mL) ở nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C trong thời gian 30 phút, tiếp theo bằng cách khuấy trong thời gian 15 phút sau khi bổ sung từng giọt. Bổ sung dung dịch của tert-butyl (2S)-2-({[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy}metyl)pyrrolidin-1-carboxylat (7,0g) trong diclometan (30mL) vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch được duy trì ở nhiệt độ bên trong bằng 5°C hoặc thấp hơn và được bổ sung từng giọt trong thời gian 20 phút, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được tert-butyl (2R)-2-etylpyrrolidin-1-carboxylat (3,52g) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 48

Trong môi trường khí argon, bổ sung dung dịch n-butyllithi 2,69M/hexan (25,43mL) vào dung dịch của diisopropylamin (10,09mL) trong tetrahydrofuran (60mL) ở nhiệt độ -78°C, tiếp theo bằng cách khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 15 phút, sau đó làm ấm lên nhiệt độ -20°C và khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn

hợp phản ứng lại được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C và dung dịch của 1-tert-butyl 3-ethyl piperidin-1,3-dicarboxylat (8,0g) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung từng giọt vào đó trong thời gian 20 phút, tiếp theo bằng cách làm ấm lên nhiệt độ -20°C và khuấy trong thời gian 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp thu được xuống nhiệt độ -78°C và dung dịch của metyl cloacbonat (5,98mL) trong tetrahydrofuran (16mL) được bổ sung từng giọt vào đó trong thời gian 15 phút, tiếp theo bằng cách làm ấm lên tới nhiệt độ trong phòng và sau đó, khuấy trong thời gian 2 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 1-tert-butyl 3-ethyl 3-metyl piperidin-1,3,3-tricarboxylat (5,63g) ở dạng chất dầu.

Ví dụ điều chế 92

Bổ sung diisopropyletylamin (18mL) và etyl piperidin-4-carboxylat (14mL) vào hỗn hợp của 5-clo-N-{4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}pyrazin-2-carboxamit (29g) và N-metylpyrrolidon (150mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng bằng nước đá và nước được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được etyl 1-[5-({4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (36,85g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ điều chế 209

Hỗn hợp của 1-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]etanon (3,75g) và dimetylamin (dung dịch tetrahydrofuran 2M, 22,3mL) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat). Bổ sung dimetylamin (dung dịch tetrahydrofuran 2M,

15mL) vào hợp chất thu được, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được 1-[4-(dimethylamino)-3-(triflometyl)phenyl]etanon (2,89g).

Theo cách tương tự như phương pháp trong các ví dụ điều chế từ 1 đến 48, ví dụ 92 và 209, hợp chất trong các ví dụ điều chế từ 49 đến 91, từ 93 đến 208 và từ 210 đến 212 trong các bảng dưới đây được điều chế. Công thức cấu trúc, dữ liệu về hóa lý và phương pháp điều chế của hợp chất trong các ví dụ điều chế được thể hiện trong các bảng từ 4 đến 36.

Ví dụ 1

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (2mL) vào dung dịch của etyl 1-{5-[(5-{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-propoxy-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylat (159mg) trong dioxan (2mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, trung hòa bằng cách bổ sung axit clohydric 1M, chiết bằng cloroform và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (cloroform-metanol) để thu được chất rắn màu vàng nhạt.

Chất rắn tạo ra được hòa tan trong dioxan (2mL), dung dịch hydro clorua 4M/dioxan (0,25mL) được bổ sung vào đó và chất rắn kết tủa được khuấy trong axetonitril, sau đó được thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được dihydroclorua của axit 1-{5-[(5-{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-propoxy-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic (132mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ 2

Etyl 1-[5-({5-(axetoxymetyl)-4-[3-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (100mg), N,N-dimetylformamit (2mL), (2R)-2-metyl piperidin hydroclorua (45mg) và diisopropyletylamin (0,115mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở

nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Rửa hỗn hợp thu được bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel kiềm (hexan-etyl axetat). Trộn kết hợp phần còn lại thu được với etanol (2mL) và tetrahydrofuran (1mL) và bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (0,83mL) vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 20 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung axit clohydric 1M (0,83mL) và nước vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Trộn kết hợp phần còn lại với etyl axetat và bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/etyl axetat (0,3mL) vào đó, tiếp theo bằng cách cô trong điều kiện áp suất giảm. Rửa chất rắn tạo ra bằng etyl axetat và tiến hành làm khô để thu được dihydroclorua của axit 1-{5-[(4-[3-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-5-[(2R)-2-metylpiiperidin-1-yl]metyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoil]pyrazin-2-yl}piiperidin-4-carboxylic (56mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ 3

5-Clo-N-(5-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl)-4-[3-metyl-5-(triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-ylpyrazin-2-carboxamit (170mg), N-metylpyrrolidon (3mL), etyl 4-flopiiperidin-4-carboxylat (120mg) và diisopropyletylamin (0,23mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Rửa hỗn hợp bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat).

Trộn kết hợp phần còn lại thu được với etanol (4mL) và tetrahydrofuran (2mL) và bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (1,7mL) vào đó, tiếp theo bằng

cách khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 20 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung axit clohydric 1M (1,7mL) và nước vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Trộn kết hợp phần còn lại với etyl axetat và bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/etyl axetat (0,5mL) vào đó, tiếp theo bằng cách cô trong điều kiện áp suất giảm. Rửa chất rắn tạo ra bằng etyl axetat và tiến hành làm khô để thu được dihydroclorua của axit 4-flo-1-{5-[(5-{[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[3-metyl-5-(triflometoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic (116mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ 4

Etyl 1-(5-{[4-(4-clo-2-thienyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (26,27g), axit axetic (545mL), dung dịch nước formaldehyt 36% (16,98mL) và (2R)-2-metylpyrrolidin L-(+)- tartrat (51,71g) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm và pha loãng phần còn lại bằng etyl axetat. Rửa hỗn hợp bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel kiểm (hexan-etyl axetat).

Trộn kết hợp phần còn lại thu được với etanol (450mL) và bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (150mL) vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung nước và axit clohydric 1M (150mL) vào đó. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Trộn kết hợp chất rắn tạo ra với etyl axetat và bổ sung lượng dư của dung dịch hydro clorua 4M/etyl axetat vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được dihydroclorua của axit 1-(5-{[4-(4-clo-2-thienyl)-5-{[(2R)-2-

methylpyrrolidin-1-yl)methyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylic (23g) ở dạng chất rắn.

Ví dụ 5

4-(5-Clo-3-thienyl)-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl}-1,3-thiazol-2-amin (300mg) và diclometan (6mL) được trộn kết hợp và axit 5-[4-(etoxycacbonyl)piperidin-1-yl]pyrazin-2-carboxylic (347mg), N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimit hydroclorua (240mg) và 4-(dimethylamino)pyridin (35mg) được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Rửa hỗn hợp bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan và sau đó, lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel kiềm (hexan-etyl axetat). Trộn kết hợp phần còn lại thu được với etanol (4mL) và tetrahydrofuran (2mL) và bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (3mL) vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung nước và axit clohydric 1M (3mL) vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Rửa chất rắn tạo ra bằng diisopropyl ete. Trộn kết hợp chất rắn tạo ra với etyl axetat và bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/etyl axetat (1mL) vào đó, tiếp theo bằng cách cô trong điều kiện áp suất giảm. Rửa chất rắn tạo ra bằng etyl axetat và tiến hành làm khô để thu được dihydroclorua của axit 1-[5-{[4-{5-clo-3-thienyl}-5-{[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl}-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylic (143mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ 6

Etyl 1-[5-({4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyl}pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (1,45g), axit axetic (10mL), dung

dịch nước formaldehyt 36% (1,50mL) và anhydrit axetic (1,8mL) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 170°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung nước và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào phần còn lại, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (cloroform-etyl axetat). Trộn kết hợp phần còn lại thu được với N,N-dimetylformamit (15mL), N-(2-metoxyletyl)-2-metylpropan-1-amin hydroclorua (685mg) và diisopropyletylamin (1,4mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và etyl axetat được bổ sung vào đó. Rửa hỗn hợp bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) và rửa phần chất rắn tạo ra bằng diisopropyl ete. Trộn kết hợp chất rắn tạo ra với etanol (5mL) và bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (2,8mL) vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 15 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung nước và axit clohydric 1M (2,8mL) vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Rửa chất rắn tạo ra bằng diisopropyl ete và tiến hành làm khô để thu được axit 1-{5-[(5-{[isobutyl(2-metoxyletyl)amino]metyl}-4-[4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoil]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic (224mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ 7

Bổ sung axit trifloaxetic (0,30mL) vào dung dịch của tert-butyl 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonan-6-carboxylat (110mg) trong diclometan (1,1mL) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo bằng cách làm ấm lên tới nhiệt độ trong phòng và

khuấy trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonan trifloaxetat. Sử dụng hợp chất 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonan trifloaxetat thu được trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bổ sung diisopropyletylamin (0,33mL) và 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonan trifloaxetat tổng hợp ở trên vào dung dịch của etyl 1-[5-({5-(axetoxymetyl)-4-[4-metoxo-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyle)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (118mg) trong N,N-dimetylformamit (2,4mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung nước vào phần còn lại. Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc, làm khô và sau đó, tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel kiềm (hexan-etyl axetat). Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (0,29mL) vào dung dịch của phần còn lại thu được (66mg) trong etanol (2mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung axit clohydric 1M và nước, dung dịch nước natri clorua bão hòa và cloroform được bổ sung vào đó và tách riêng lớp hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha (International Sorbent Technology) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (cloroform-metanol) và rửa phần chất rắn tạo ra bằng etanol và tiến hành làm khô để thu được axit 1-[5-({4-[4-metoxo-3-(triflometyl)phenyl]-5-(2-oxa-6-azaspiro[3.5]non-6-ylmetyl)-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyle)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylic (52mg) ở dạng chất rắn.

Ví dụ 8

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (74mL) vào hỗn hợp của etyl 1-{5-[(5-[(2R)-2-etylpyrrolidin-1-yl]metyl)-4-[4-metoxo-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyle}pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (21,6g) và etanol (216mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 55°C trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung thêm dung dịch nước natri hydroxit 1M (36mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Bổ sung axit axetic (6,5mL) vào hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ và độ pH của hỗn hợp được hiệu chỉnh nằm trong khoảng từ 5 đến 6. Bổ sung nước (106mL)

vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 55°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và chất rắn được thu gom bằng cách lọc.

Chất rắn tạo ra và etanol (80mL) được trộn kết hợp và được hòa tan trong điều kiện gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và etanol (80mL) lại được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ và sau đó, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được axit 1-{5-[(5-{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl]methyl}-4-[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic (12,78g) ở dạng tinh thể.

Tinh thể thu được trong ví dụ 8 có các đỉnh điểm khoảng 2θ (°) 5,0, 7,1, 10,0, 11,0, 11,8, 12,0, 15,6, 17,1, 20,4, 23,1, 24,9 và 26,8 trong nhiễu xạ bột tia X.

Ví dụ 103

Bổ sung (3-methylpiperidin-3-yl)metanol hydroclorua (65mg) và diisopropyletylamin (0,16mL) vào hỗn hợp của etyl 1-[5-({5-axetoxymethyl}-4-[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (110mg) và N,N-dimetylformamit (2,2mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat). Trộn kết hợp hợp chất thu được với etanol (1,8mL) và bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (0,35mL) vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung axit clohydric 1M và cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước và cloroform vào phần còn lại và tách riêng lớp hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha (International Sorbent Technology) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Rửa chất rắn tạo ra bằng etanol/diisopropyl ete, thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được axit 1-{5-[(5-{[3-(hydroxymethyl)-3-methylpiperidin-1-yl]methyl}-4-[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic (36mg).

Ví dụ 107

Hỗn hợp của etyl 1-[5-({5-(axetoxymetyl)-4-[4-(morpholin-4-yl)-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyl)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (300mg), (2R)-2-propylpyrrolidin hydroclorua (150mg), diisopropyletylamin (0,40mL) và N,N-dimetylformamit (5,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat) để thu được chất rắn (200mg). Trộn kết hợp chất thu được với tetrahydrofuran (5mL) và etanol (5mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1M được bổ sung vào đó, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel ODS (axetonitril-nước). Trộn kết hợp chất rắn tạo ra với hexan (20mL) và chất rắn được thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được natri 1-{5-[(4-[4-(morpholin-4-yl)-3-(triflometyl)phenyl]-5-[(2R)-2-propylpyrrolidin-1-yl]metyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylat (190mg).

Ví dụ 141

Etyl 1-(5-{[4-(4-clo-2-thienyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (200mg), axit axetic (4mL), dung dịch nước formaldehyt 36% (0,113mL) và 2-etylpyrrolidin (208mg) được trộn kết hợp, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M, nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký trên cột silicagel (hexan-etyl axetat). Trộn kết hợp chất thu được và etanol (4mL) và bổ sung tetrahydrofuran (2mL) và dung dịch nước natri hydroxit 1M (2,10mL) vào đó, tiếp

theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 20 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung nước và axit clohydric 1M (2,10mL) vào đó, tiếp theo bằng cách chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và tiến hành làm khô bằng magie sulfat khan. Sau đó, tách riêng các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô phần dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Rửa chất rắn tạo ra bằng diisopropyl ete, thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được axit 1-[5-({4-(4-clo-2-thienyl)-5-[(2-ethylpyrrolidin-1-yl)metyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyle)pyrazin-2-yl]piperidin-4-carboxylic (129mg).

Ví dụ 206

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (5mL) vào hỗn hợp của etyl 1-(5-{[4-(4-clo-2-thienyl)-5-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]metyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyle)pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (695mg), etanol (5mL) và tetrahydrofuran (5mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung axit axetic (0,29mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách cô trong điều kiện áp suất giảm và sau đó, bổ sung nước (5mL) vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ, sau đó làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm và sau đó chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Trộn kết hợp chất rắn tạo ra và etanol (4mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, tiếp theo bằng cách khuấy trong thời gian 18 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và tiến hành làm khô để thu được các tinh thể axit 1-(5-{[4-(4-clo-2-thienyl)-5-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]metyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyle)pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylic (567mg).

Tinh thể thu được trong ví dụ 206 có các đỉnh điểm khoảng 2θ (°) 4,8, 6,6, 9,1, 10,3, 13,3, 14,5, 15,7, 17,2, 18,3, 19,0, 24,7 và 26,0 trong nhiễu xạ bột tia X.

Ví dụ 207

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (5mL) vào hỗn hợp của etyl 1-{5-[4-[3-methoxy-5-(triflometyl)phenyl]-5-[(2R)-2-methylpiperidin-1-yl]metyl]-1,3-thiazol-2-yl}carbamoyle)pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (987mg) và etanol

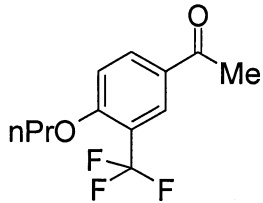
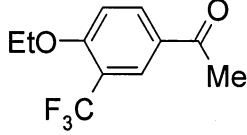
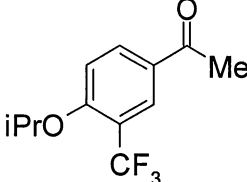
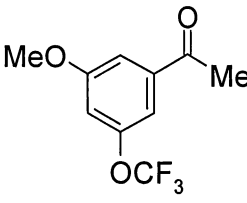
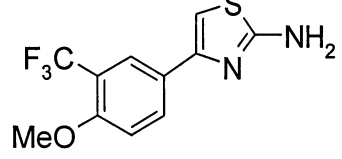
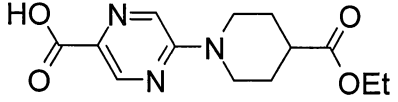
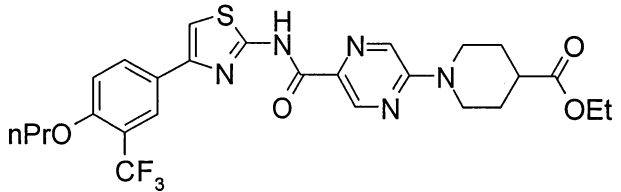
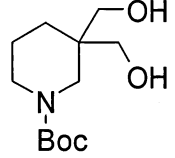
(5mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung axit axetic (0,29mL) và nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ, sau đó làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Trộn kết hợp chất rắn tạo ra và etanol (4mL), tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 ngày. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được các tinh thể axit 1-{5-[(4-[3-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-5-[[[(2R)-2-metylpiiperidin-1-yl]metyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic (275mg).

Tinh thể thu được trong ví dụ 207 có các đỉnh điểm khoảng 2 θ (°) 4,7, 7,5, 9,6, 10,4, 13,7, 16,9, 17,1, 18,0, 18,3, 19,2, 20,1 và 25,9 trong nhiễu xạ bột tia X.

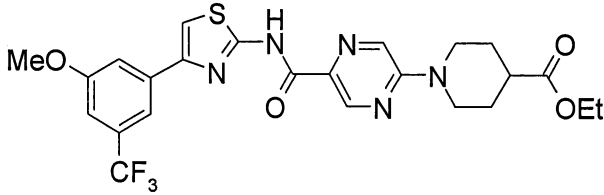
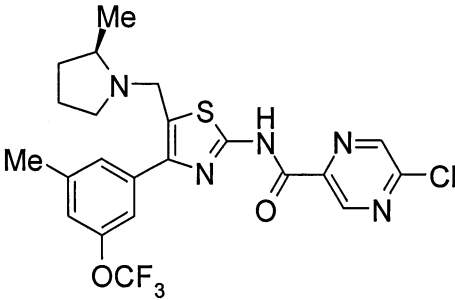
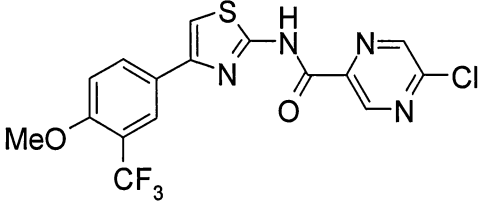
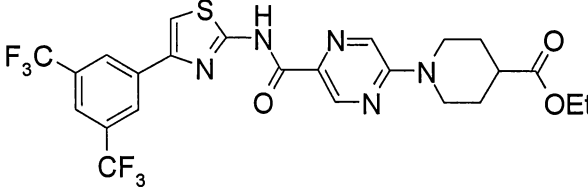
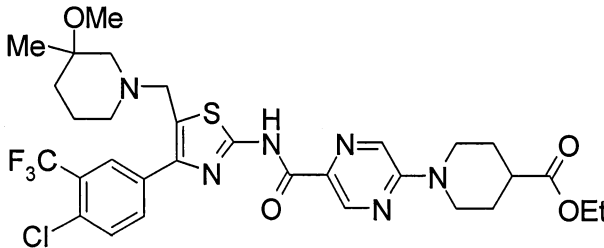
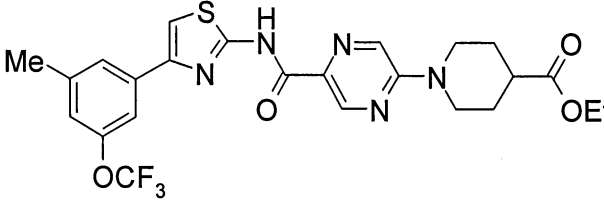
Theo cách tương tự như phương pháp trong các ví dụ từ 1 đến 8, hợp chất của các ví dụ từ 9 đến 205 trong các bảng dưới đây được điều chế. Đối với hợp chất trong các ví dụ, công thức cấu trúc được thể hiện trong các bảng từ 37 đến 81 và dữ liệu về hóa lý và phương pháp điều chế được thể hiện trong các bảng từ 82 đến 97.

Ngoài ra, cấu trúc của các hợp chất có công thức (I) khác được thể hiện trong các bảng từ 98 đến 113. Các hợp chất này có thể được điều chế dễ dàng bằng các phương pháp điều chế mô tả trong phần ví dụ điều chế và phần ví dụ ở trên, các phương pháp này là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc các phương pháp cải biến của các phương pháp này.

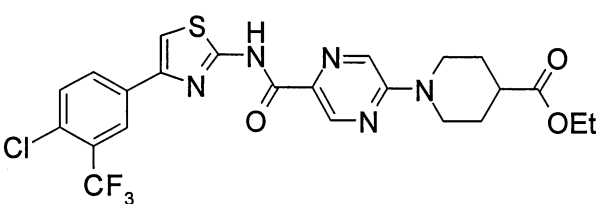
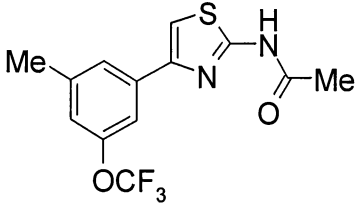
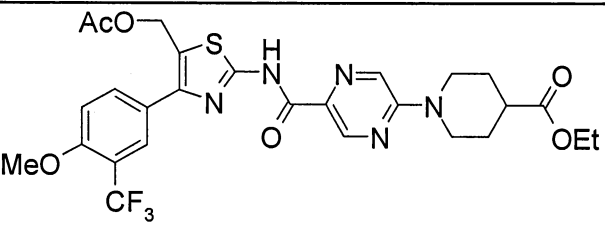
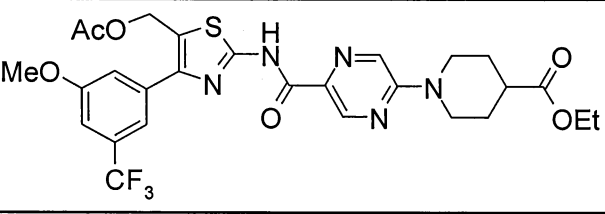
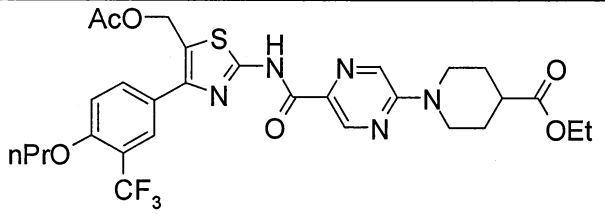
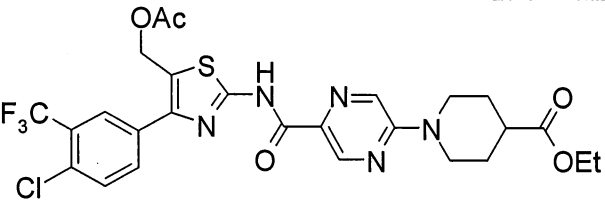
Bảng 4

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
1	1		ESI+: 247
2	2		ESI+: 233
3	3		ESI+: 247
4	4		ESI+: 235
5	5		ESI+: 275
6	6		ESI-: 278
7	7		ESI+: 564
8	8		ESI+: 246

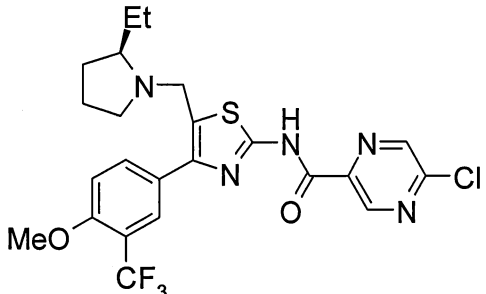
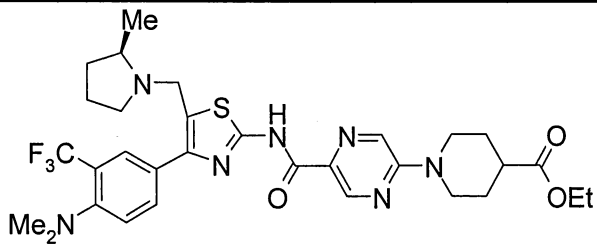
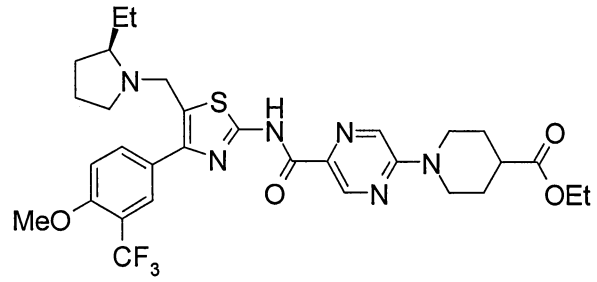
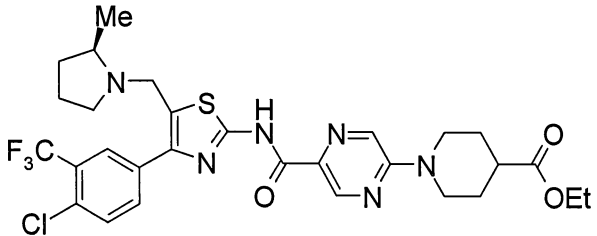
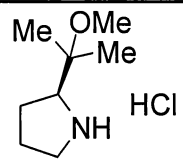
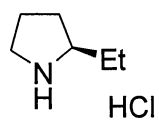
Bảng 5

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
9	9		ESI+: 536
10	10		ESI+: 512
11	11		ESI+: 415
12	12		ESI+: 574
13	13		ESI+: 681
14	14		ESI+: 536

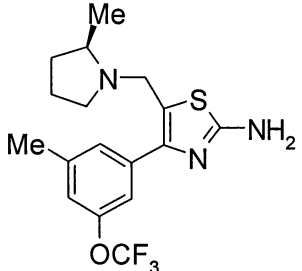
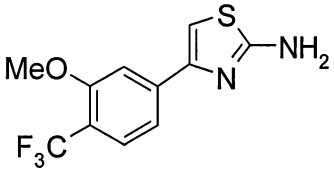
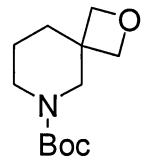
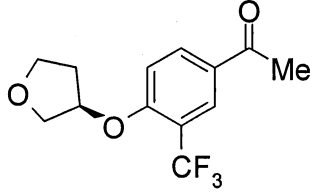
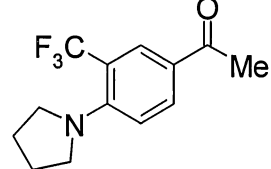
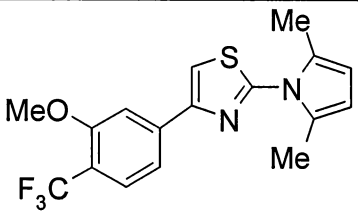
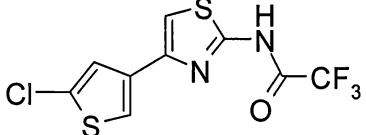
Bảng 6

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
15	15		ESI+: 540
16	16		ESI+: 317
17	17		ESI+: 608
18	18		ESI+: 608
19	19		ESI+: 636
20	20		ESI+: 612, 614

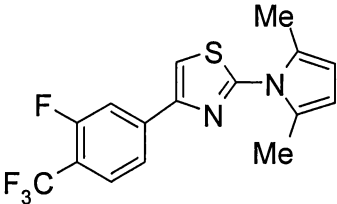
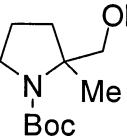
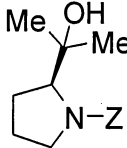
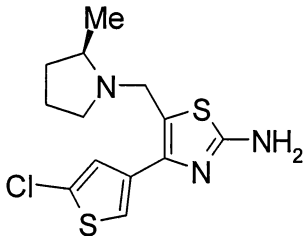
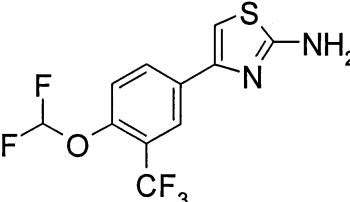
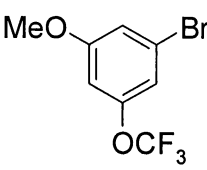
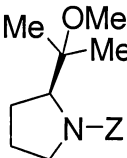
Bảng 7

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
21	21		ESI+: 526
22	22		ESI+: 646
23	23		ESI+: 647
24	24		ESI+: 637 , 639
25	25		ESI+: 144
26	26		ESI+: 100

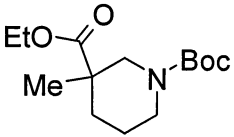
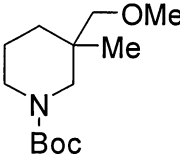
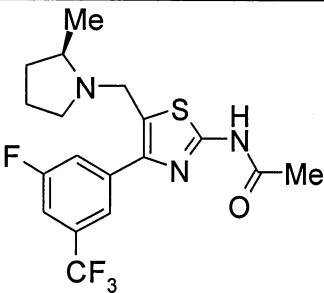
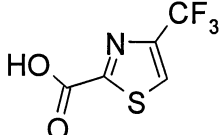
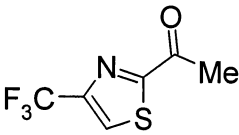
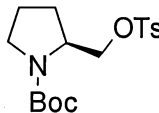
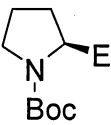
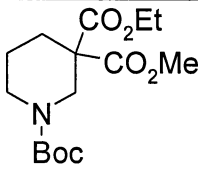
Bảng 8

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
27	27		ESI+: 372
28	28		ESI+: 275
29	29		ESI+: 228
30	30		EI: 274
31	31		ESI+: 258
32	32		ESI+: 353
33	33		ESI+: 313

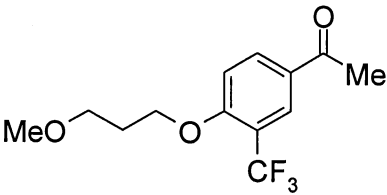
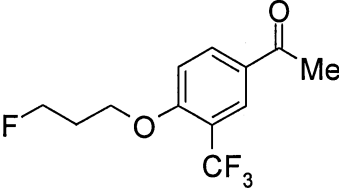
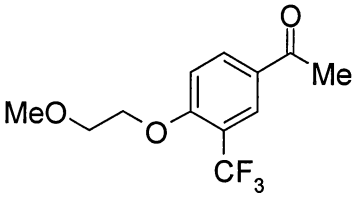
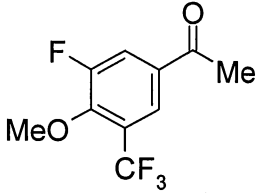
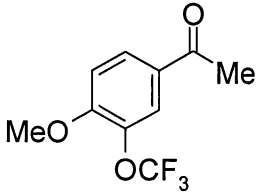
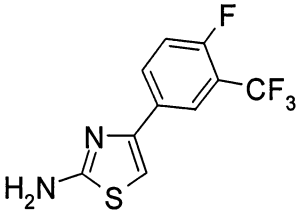
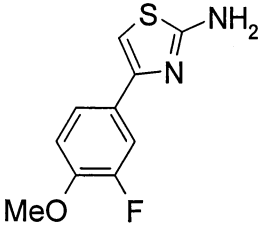
Bảng 9

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
34	34		ESI+: 341
35	35		ESI+: 216
36	36		ESI+: 264
37	37		ESI+: 314
38	38		ESI-: 309
39	39		NMR-DMSO-d6: 3,82 (3H, s), 6,97- 7,00 (1H, m), 7,18- 7,21 (1H, m), 7,23- 7,26 (1H, m)
40	40		ESI+: 278

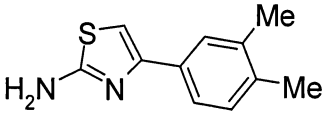
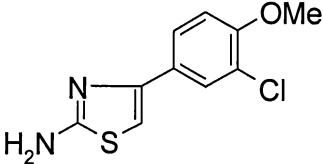
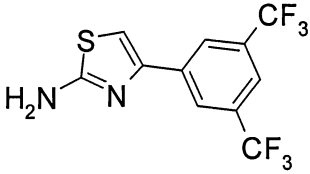
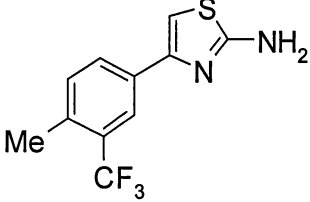
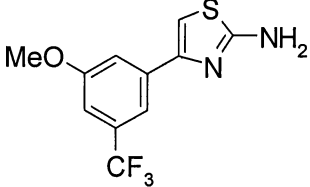
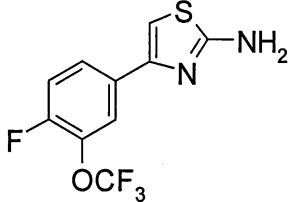
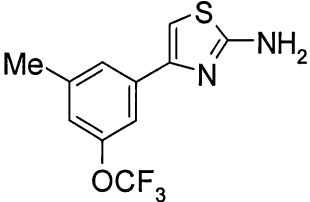
Bảng 10

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
41	41		ESI+: 272
42	42		ESI+: 244
43	43		ESI+: 402
44	44		ESI-: 196
45	45		EI: 195
46	46		ESI+: 378 [M+Na] ⁺
47	47		ESI+: 200
48	48		ESI+: 316

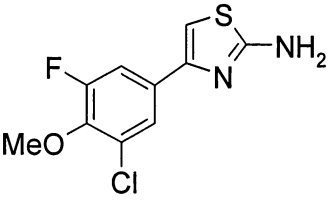
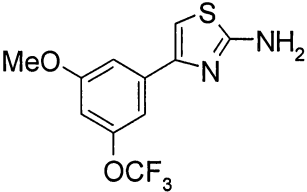
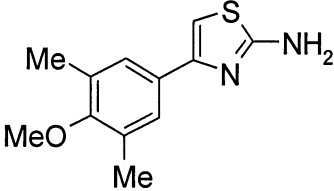
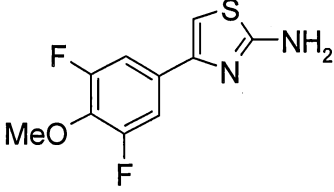
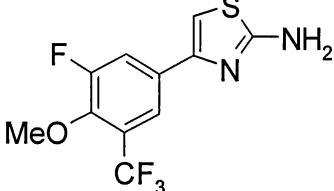
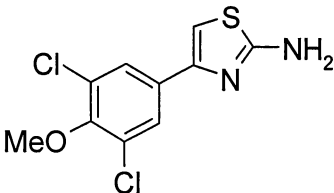
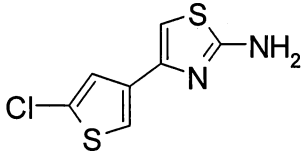
Bảng 11

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
49	1		ESI+: 277
50	3		ESI+: 265
51	3		ESI+: 263
52	4		ESI+: 237
53	4		ESI+: 235
54	5		ESI+: 263
55	5		ESI+: 225

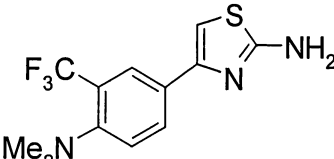
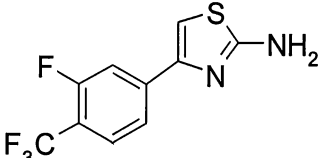
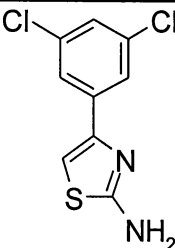
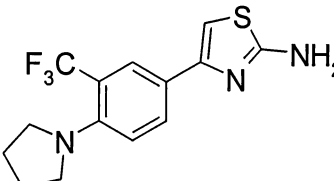
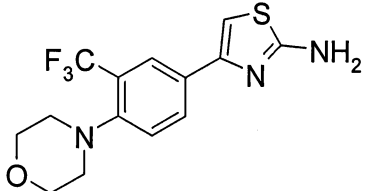
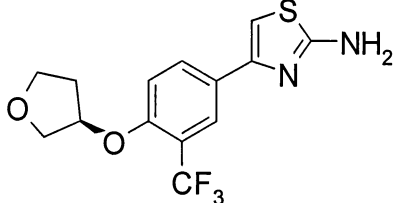
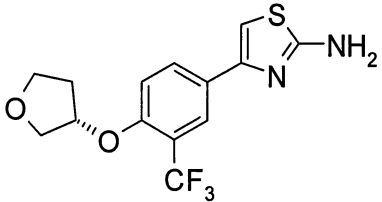
Bảng 12

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
56	5		ESI+: 205
57	5		ESI+: 241
58	5		ESI+: 313
59	5		ESI+: 259
60	5		ESI+: 275
61	5		ESI+: 279
62	5		ESI+: 275

Bảng 13

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
63	5		ESI+: 259
64	5		ESI+: 291
65	5		ESI+: 235
66	5		ESI+: 243
67	5		ESI+: 293
68	5		ESI+: 275
69	5		ESI+: 217

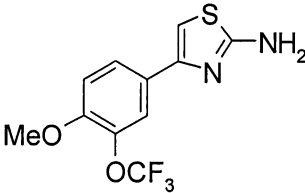
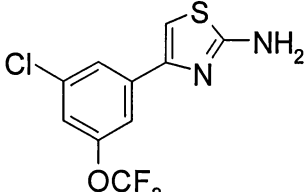
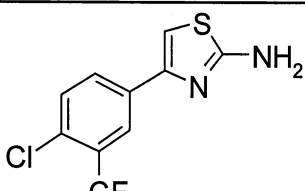
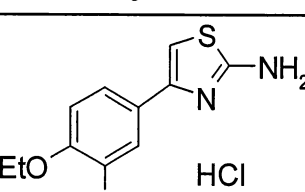
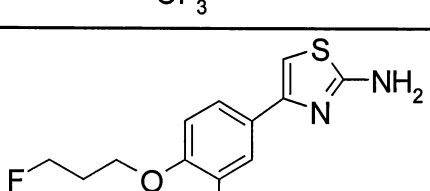
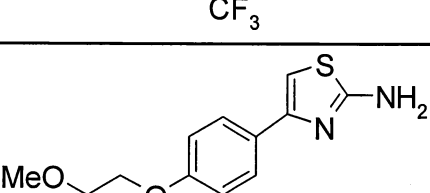
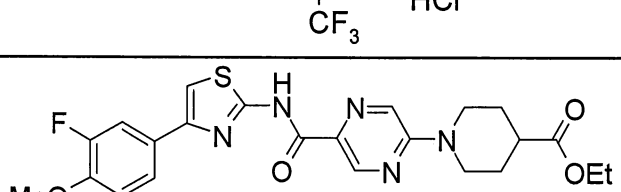
Bảng 14

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
70	5		ESI+: 288
71	5		ESI+: 263
72	5		ESI+: 245 , 247
73	5		ESI+: 314
74	5		ESI+: 330
75	5		ESI+: 331
76	5		ESI+: 331

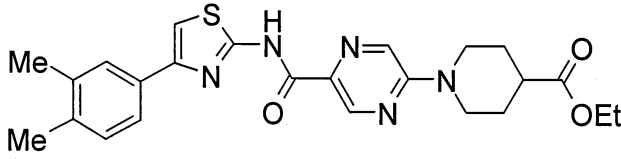
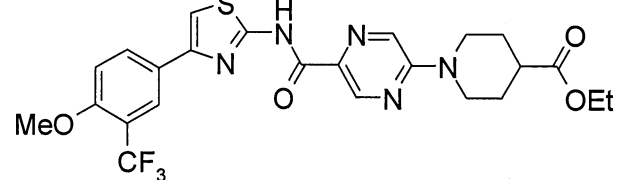
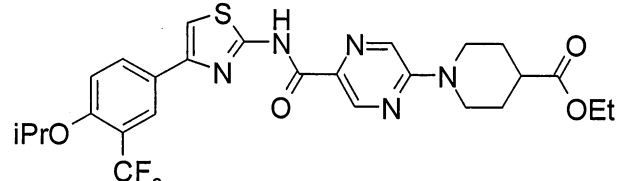
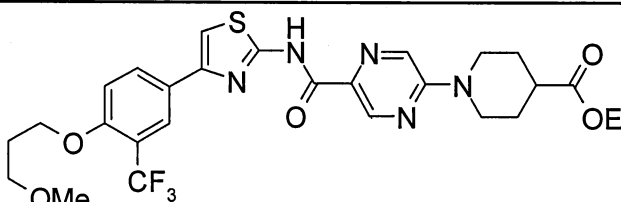
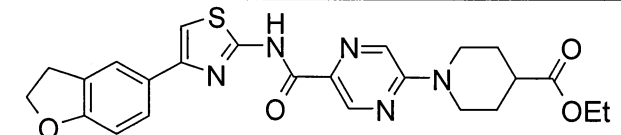
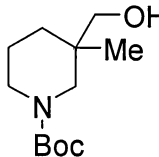
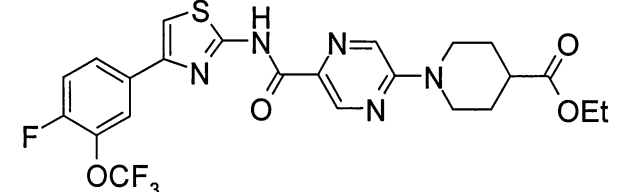
Bảng 15

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
77	5		ESI+: 252
78	5		ESI+: 197
79	5		ESI+: 303
80	5		ESI+: 303
81	5		ESI+: 333
82	5		ESI+: 219
83	5		ESI+: 263

Bảng 16

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
84	5		ESI+: 291
85	5		ESI+: 295
86	5		ESI+: 279 , 281
87	5		ESI+: 289
88	5		ESI+: 321
89	5		ESI+: 319
90	7		ESI+: 486

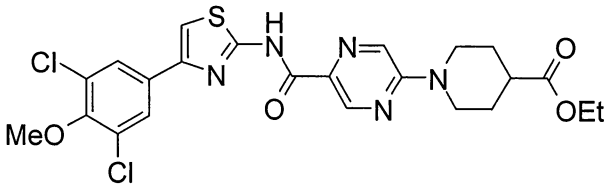
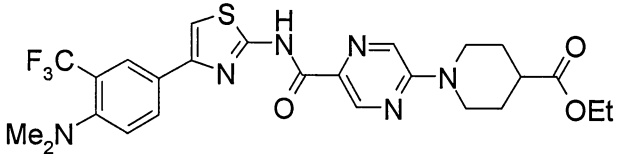
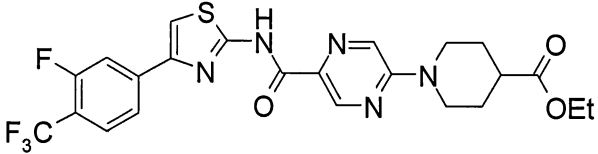
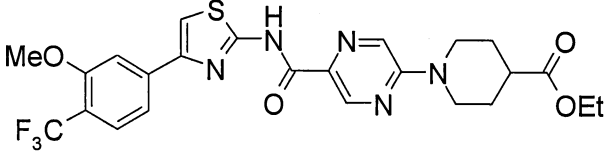
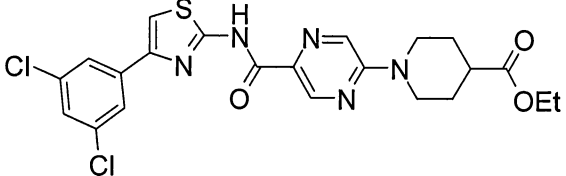
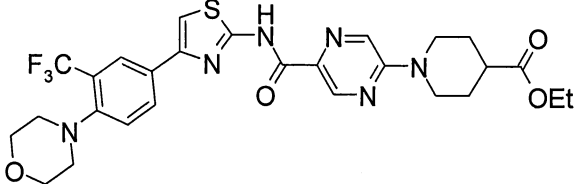
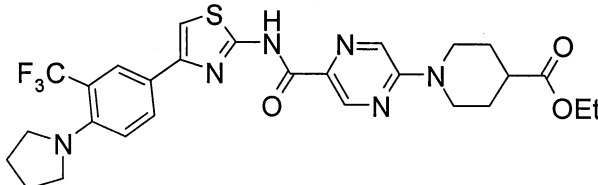
Bảng 17

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
91	7		ESI+: 466
92	92		ESI+: 536
93	7		ESI+: 564
94	7		ESI+: 594
95	7		ESI+: 480
96	8		ESI+: 230
97	9		ESI+: 540

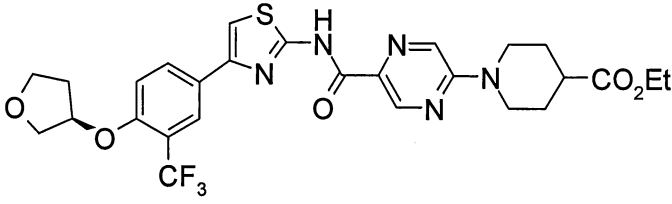
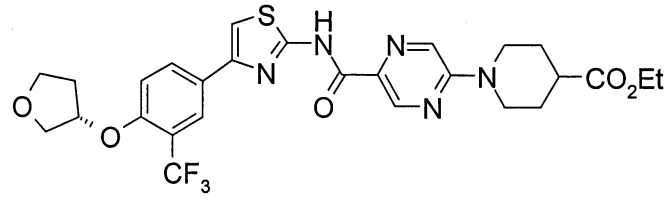
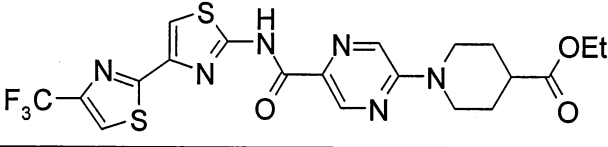
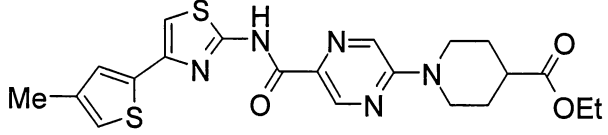
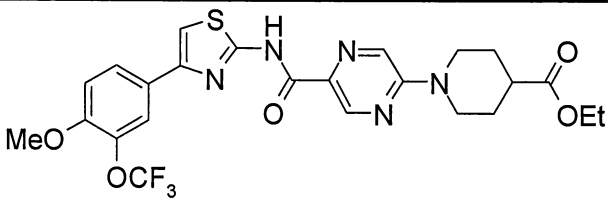
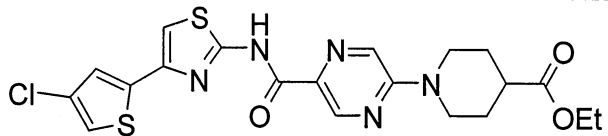
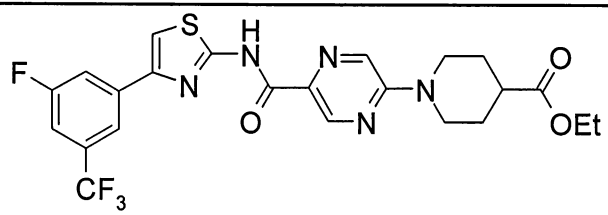
Bảng 18

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
98	9		ESI+: 502
99	9		ESI+: 520
100	9		ESI+: 552
101	9		ESI+: 496
102	9		ESI+: 572
103	9		ESI+: 504
104	9		ESI+: 554

Bảng 19

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
105	9		ESI+: 536
106	9		ESI+: 549
107	9		ESI+: 524
108	9		ESI+: 536
109	9		ESI+: 506 , 508
110	9		ESI+: 591
111	9		ESI+: 575

Bảng 20

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
112	9		ESI+: 592
113	9		ESI+: 592
114	9		ESI+: 513
115	9		ESI+: 458
116	9		ESI+: 552
117	9		ESI+: 478 , 480
118	9		ESI+: 524

Bảng 21

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
119	9		ESI+: 550
120	9		ESI+: 582
121	9		ESI+: 580
122	10		ESI+: 500
123	10		ESI+: 454

Bảng 22

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
124	10		ESI+: 512
125	10		ESI+: 500
126	10		ESI+: 516 , 518
127	14		ESI+: 524
128	15		ESI+: 556

Bảng 23

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
129	15		ESI+: 520
130	16		ESI+: 305
131	16		ESI+: 259
132	16		ESI+: 317
133	16		ESI+: 305
134	16		ESI+: 321
135	17		ESI+: 576

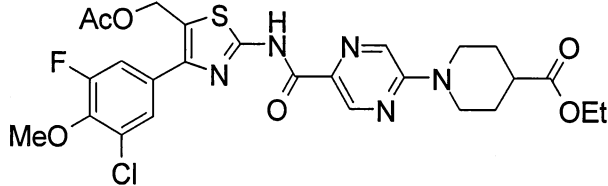
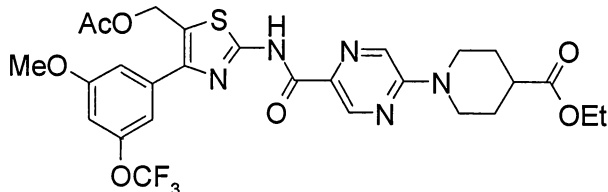
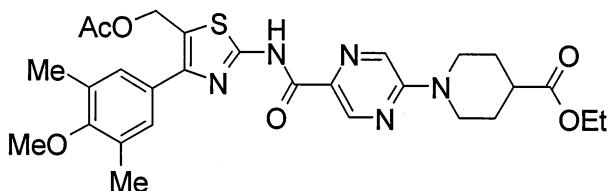
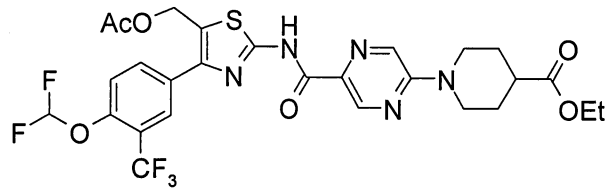
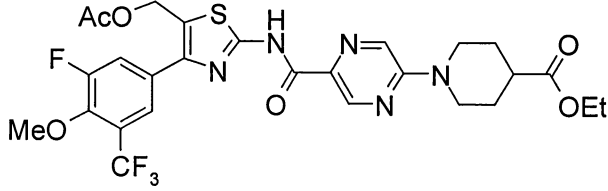
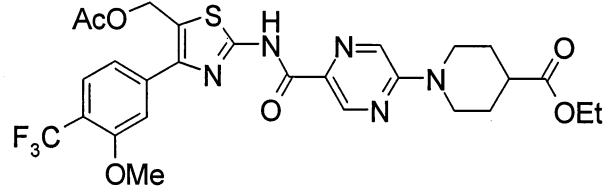
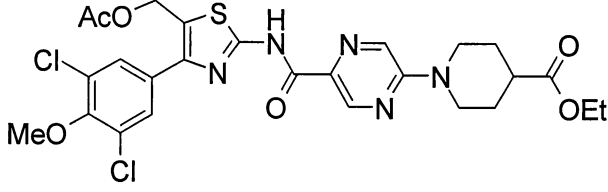
Bảng 24

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
136	17		ESI+: 647
137	17		ESI+: 664
138	17		ESI+: 664
139	17		ESI+: 636
140	17		ESI+: 666
141	17		ESI+: 552

Bảng 25

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
142	17		ESI+: 624
143	18		ESI+: 393
144	18		ESI+: 628
145	18		ESI+: 612
146	18		ESI+: 608
147	18		ESI+: 574

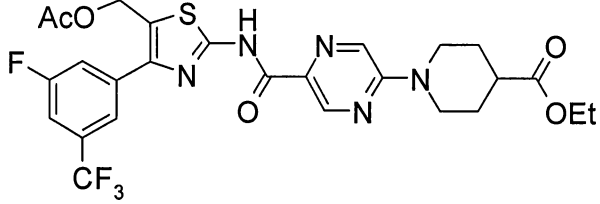
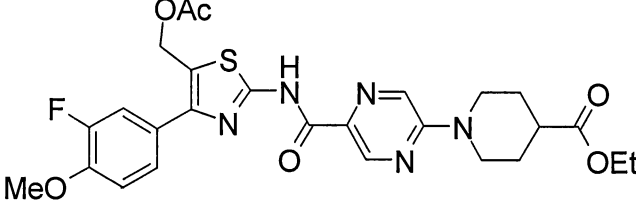
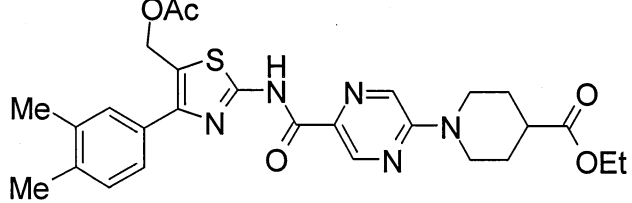
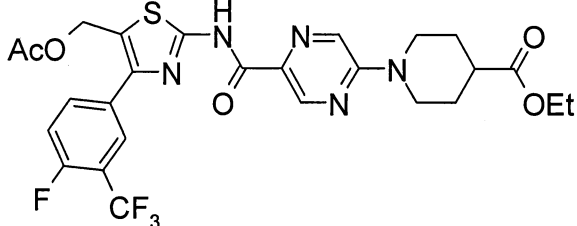
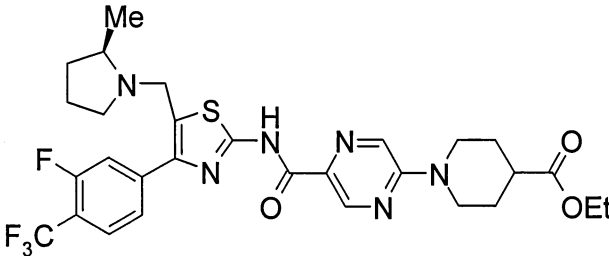
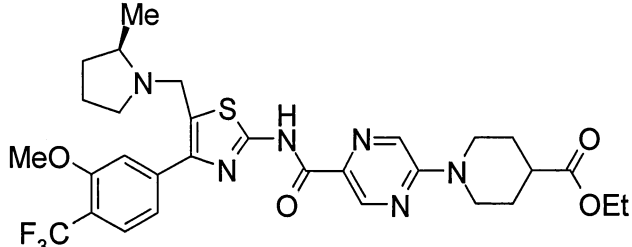
Bảng 26

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
148	18		ESI+: 592
149	18		ESI+: 624
150	18		APCI/ESI+: 568
151	18		ESI+: 644
152	18		ESI+: 626
153	18		ESI+: 608
154	18		ESI+: 608

Bảng 27

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
155	18		ESI+: 389
156	18		ESI+: 331
157	18		ESI+: 389
158	18		ESI+: 393 , 395
159	18		ESI+: 578 , 580
160	18		ESI+: 663

Bảng 28

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
161	18		ESI+: 596
162	19		APCI/ESI+: 558
163	19		ESI+: 538
164	20		ESI+: 596
165	22		ESI+: 621
166	22		ESI+: 633

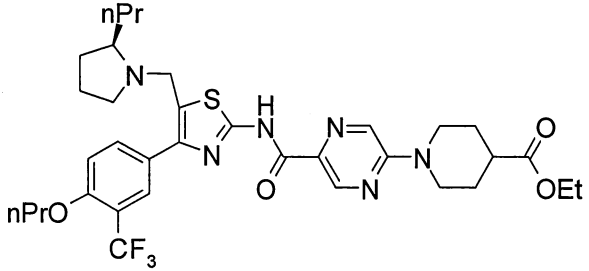
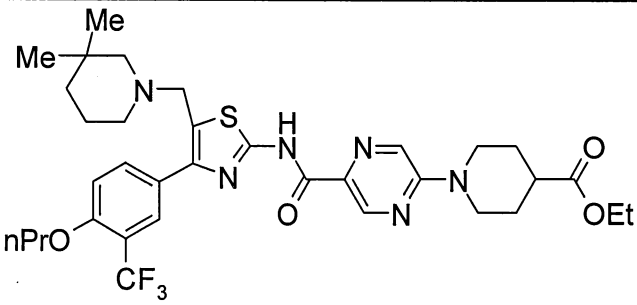
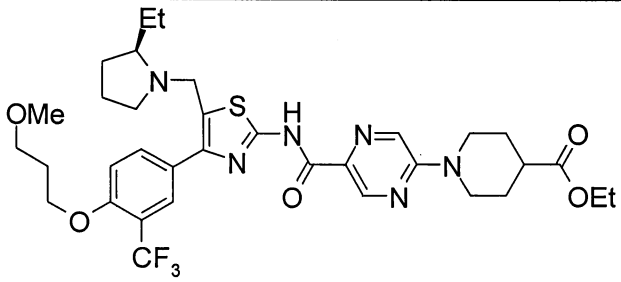
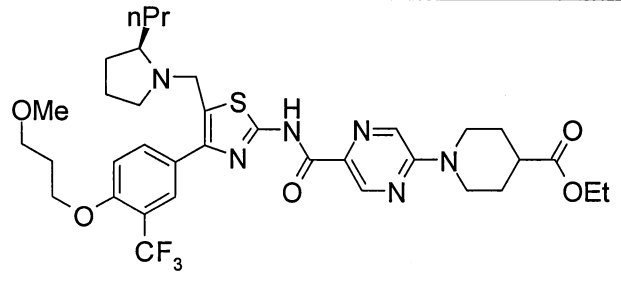
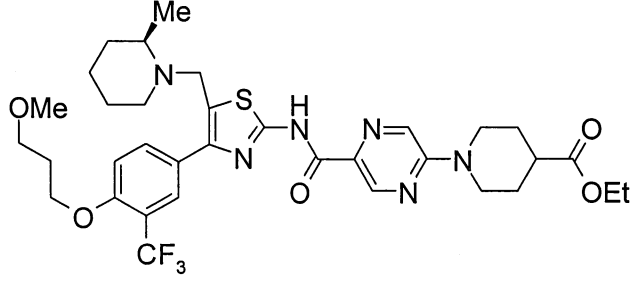
Bảng 29

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
167	23		ESI+: 414
168	23		ESI+: 356
169	23		ESI+: 414
170	23		ESI+: 462
171	23		ESI+: 418 , 420

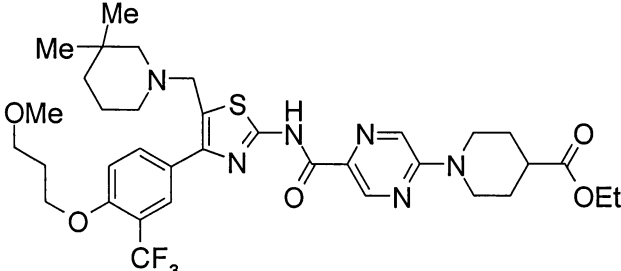
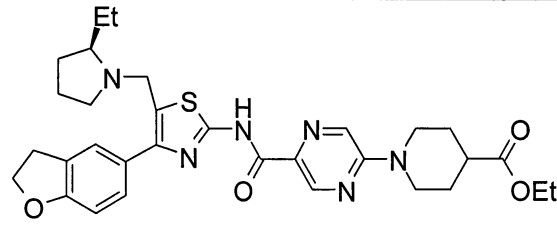
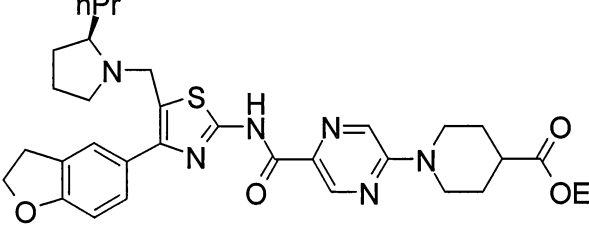
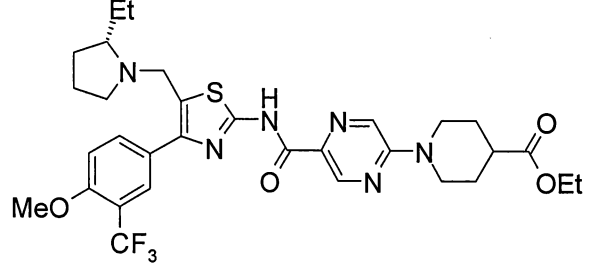
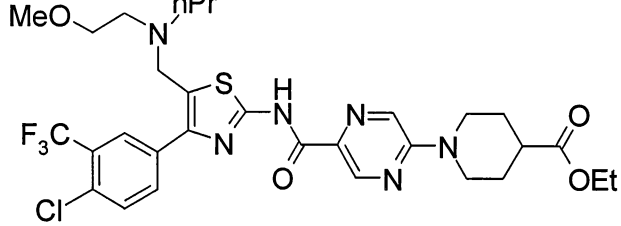
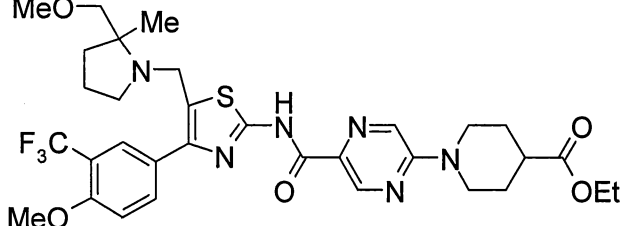
Bảng 30

PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
172	23		ESI+: 675
173	23		ESI+: 689
174	23		ESI+: 675
175	23		ESI+: 689
176	23		ESI+: 675

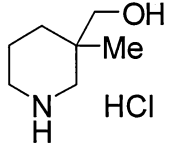
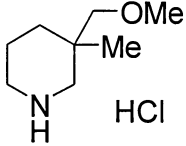
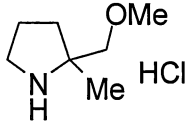
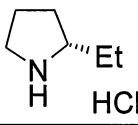
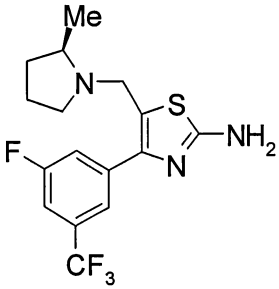
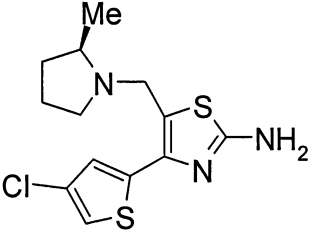
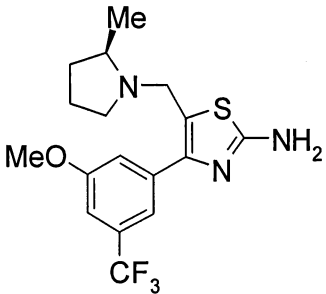
Bảng 31

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
177	23		ESI+: 689
178	23		ESI+: 689
179	23		ESI+: 705
180	23		ESI+: 719
181	23		ESI+: 705

Bảng 32

PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
182	23		ESI+: 719
183	23		ESI+: 591
184	23		ESI+: 605
185	23		ESI+: 647
186	24		ESI+: 669 , 671
187	24		ESI+: 677

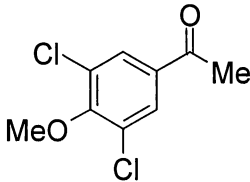
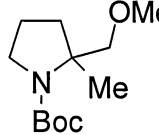
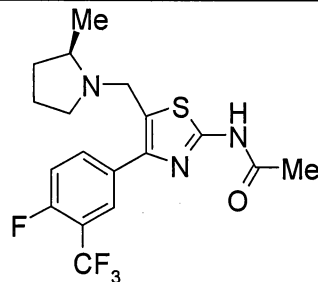
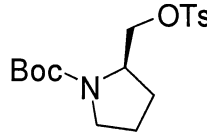
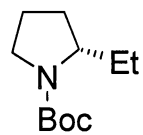
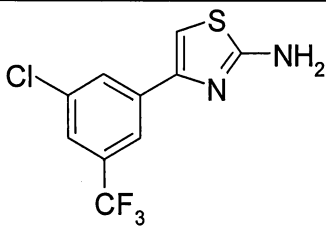
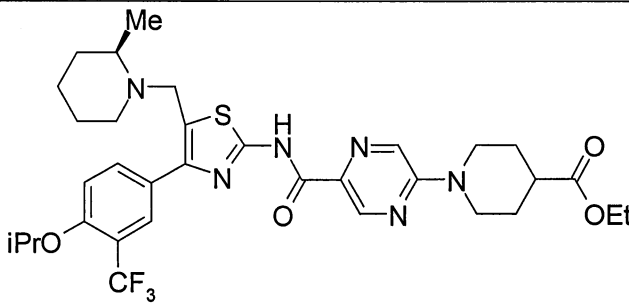
Bảng 33

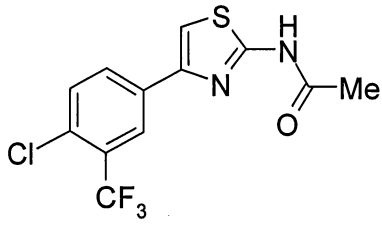
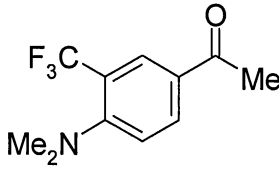
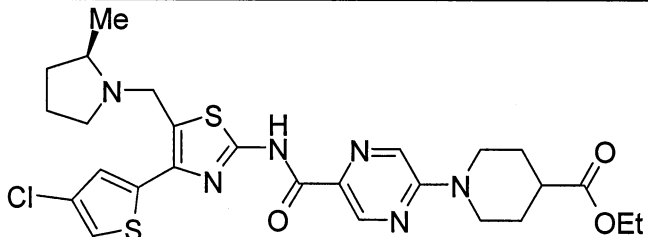
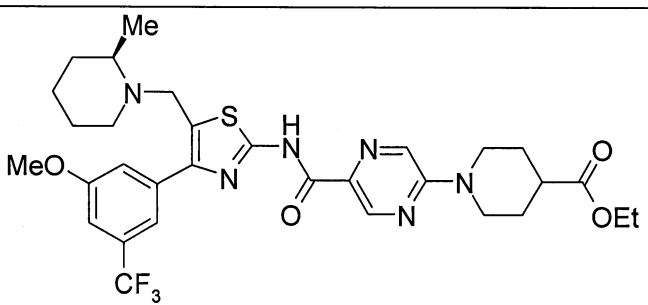
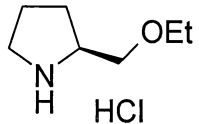
PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
188	26		ESI+: 130
189	26		ESI+: 144
190	26		ESI+: 130
191	26		ESI+: 100
192	27		ESI+: 360
193	27		ESI-: 312
194	27		ESI+: 372

Bảng 34

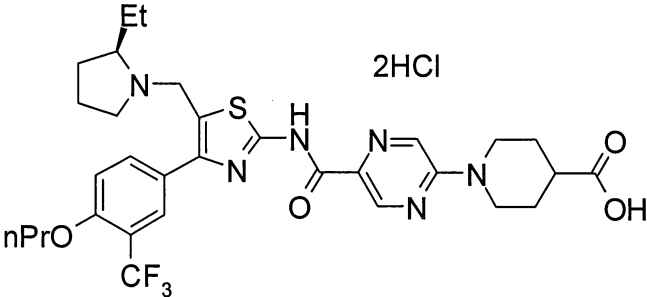
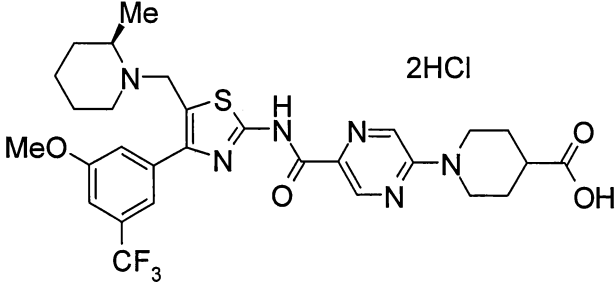
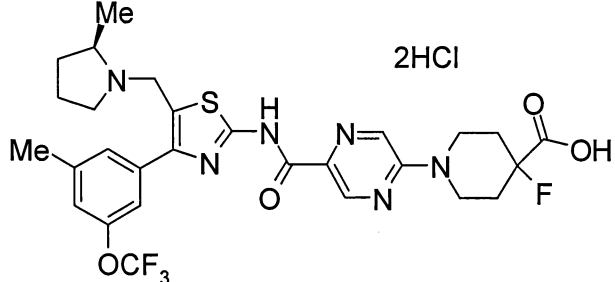
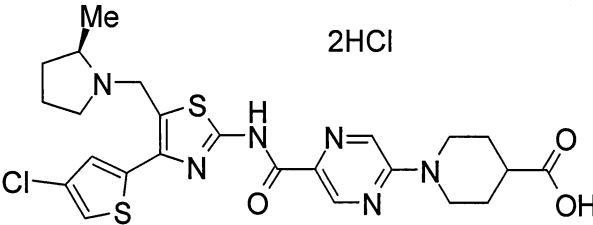
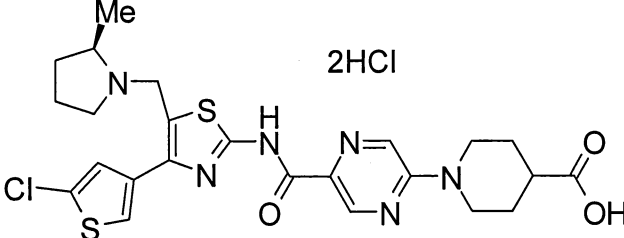
PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
195	27		ESI+: 360
196	27		ESI+: 420
197	27		ESI+: 376 , 378
198	30		EI: 274
199	31		ESI+: 274
200	39		ESI+: 179

Bảng 35

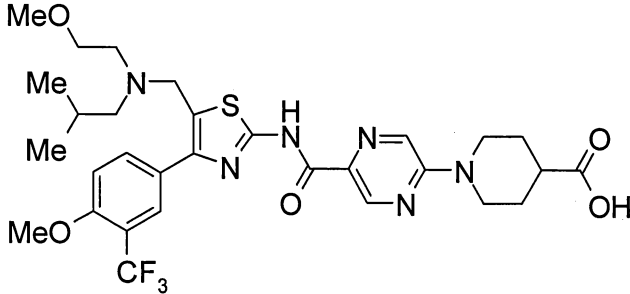
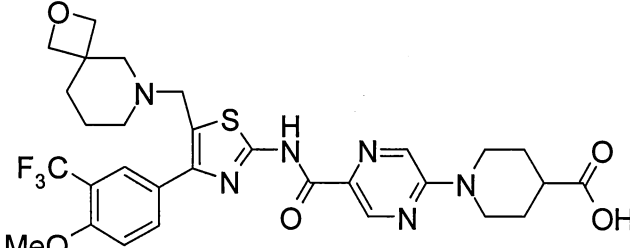
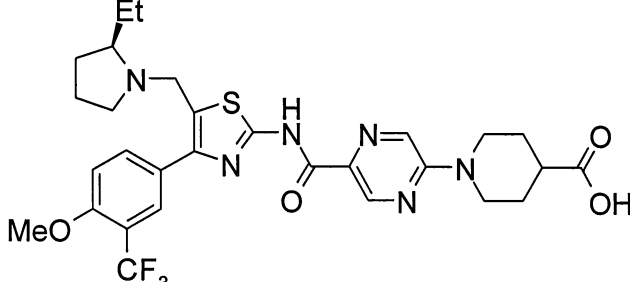
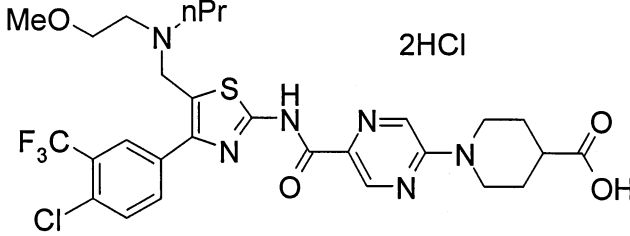
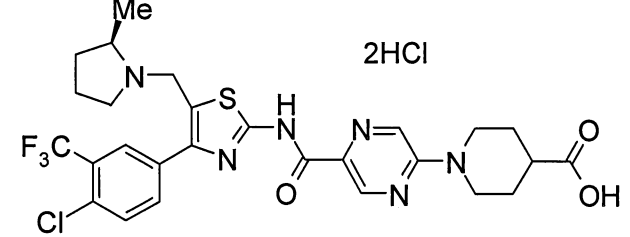
PEX	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
201	39		ESI+: 219
202	40		ESI+: 230
203	43		ESI+: 402
204	46		ESI+: 356
205	47		CI+: 200
206	5		ESI+: 279
207	23		ESI+: 675

Bảng 36			
PEx	PSyn	Công thức cấu trúc	DỮ LIỆU
208	16		ESI+: 321
209	209		ESI+: 232
210	21		ESI-: 573, 575
211	23		ESI+: 647
212	26		ESI+: 130

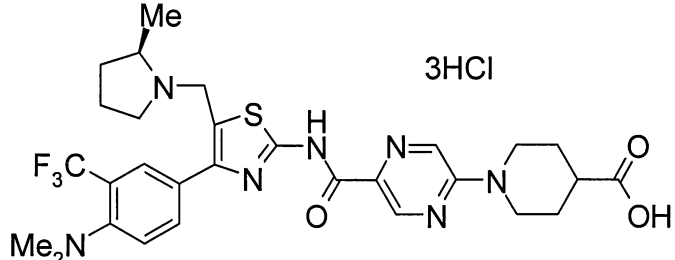
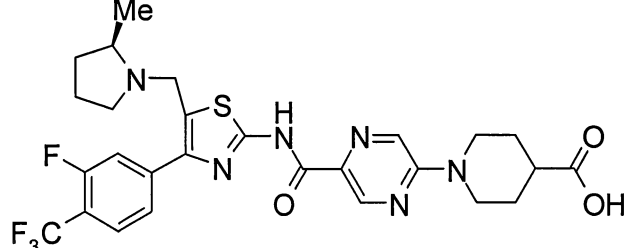
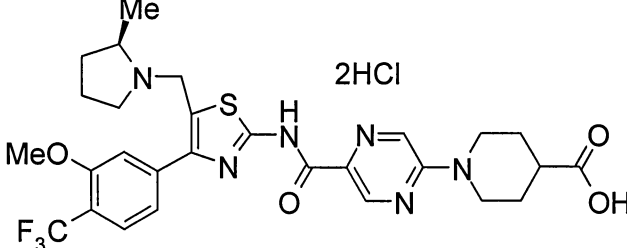
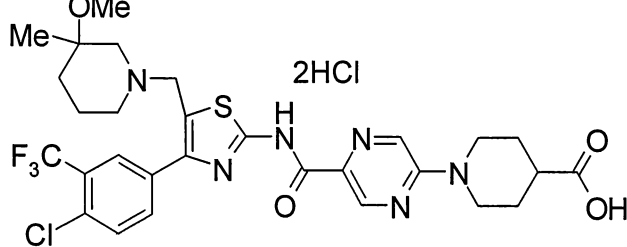
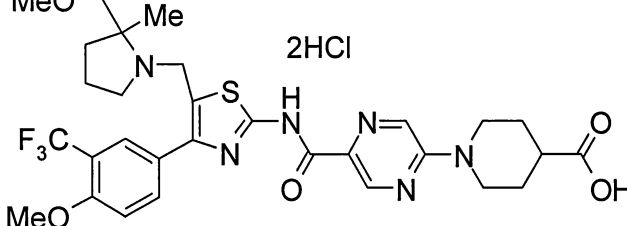
Bảng 37

Ví dụ	Công thức cấu trúc
1	
2	
3	
4	
5	

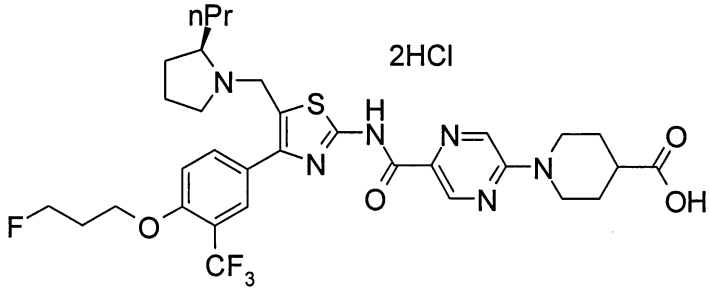
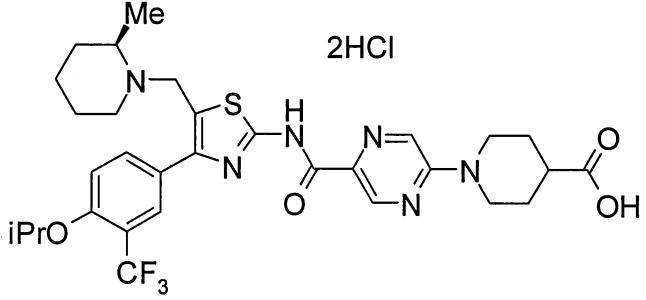
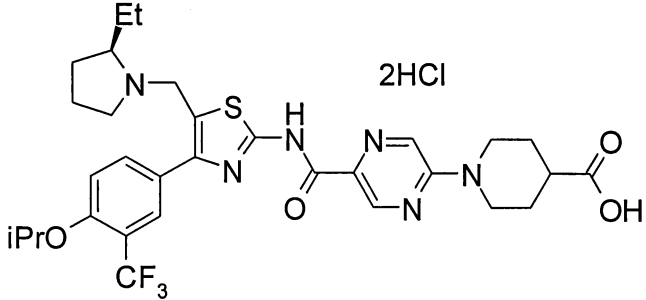
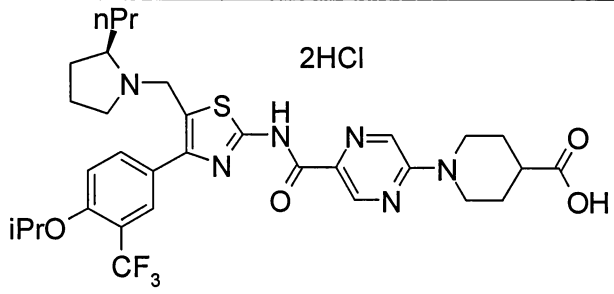
Bảng 38

Ví dụ	Công thức cấu trúc
6	
7	
8	
9	
10	

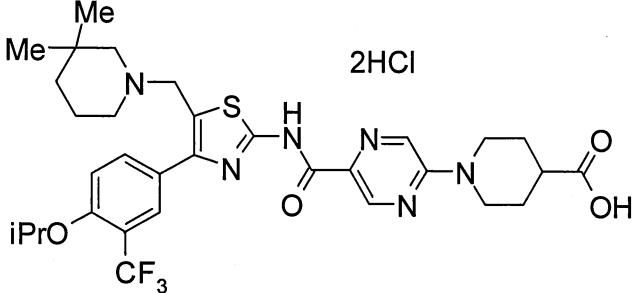
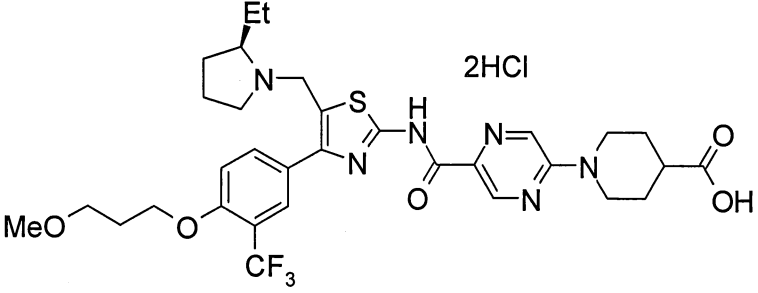
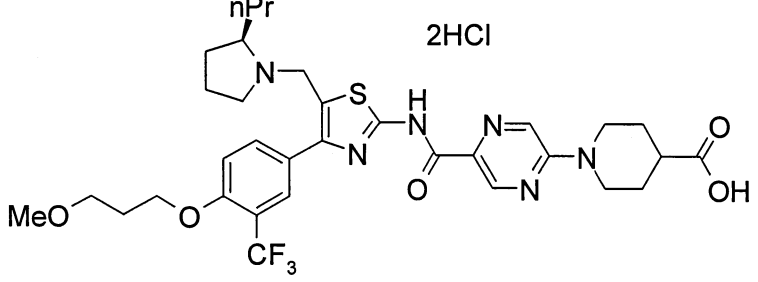
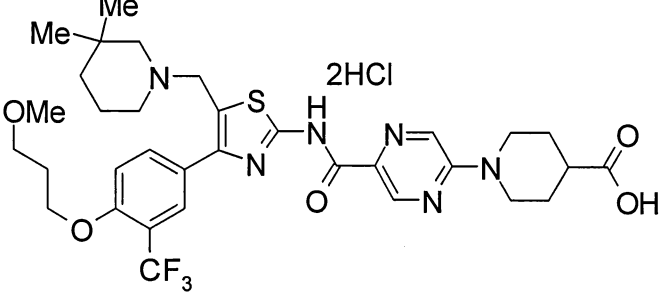
Bảng 39

Ví dụ	Công thức cấu trúc
11	
12	
13	
14	
15	

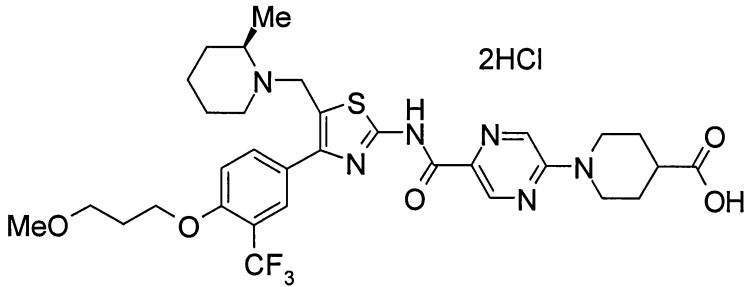
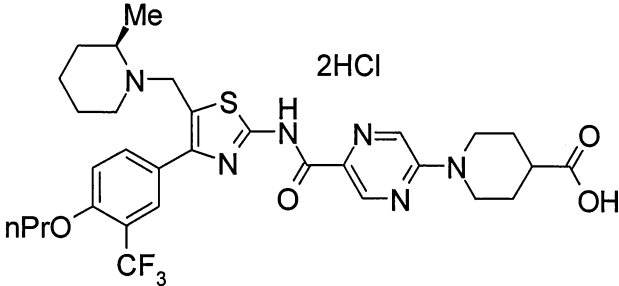
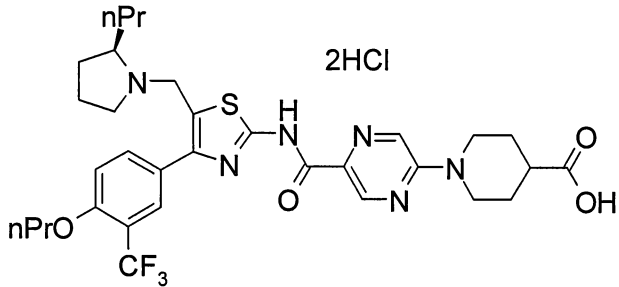
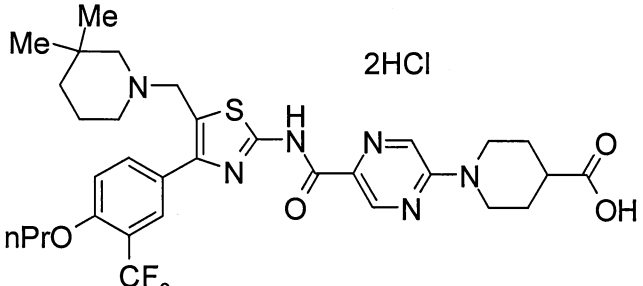
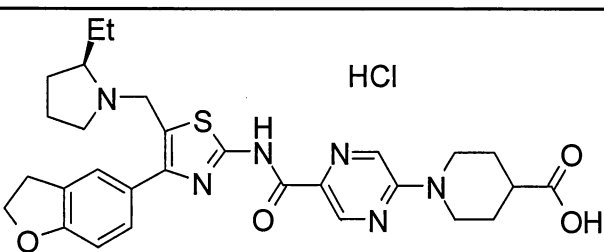
Bảng 40

Ví dụ	Công thức cấu trúc
16	
17	
18	
19	

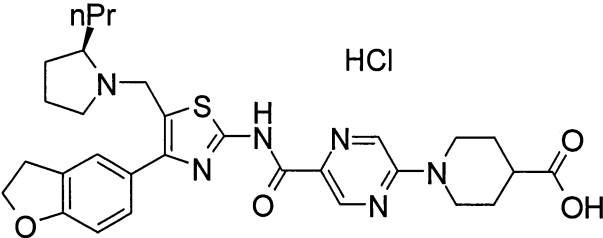
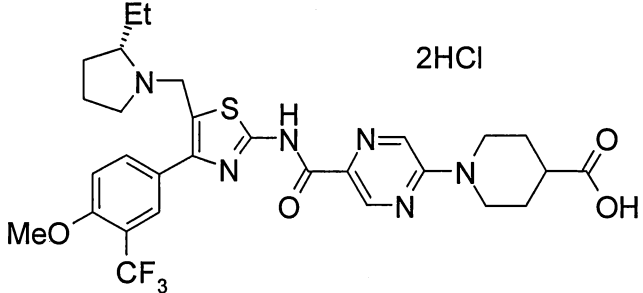
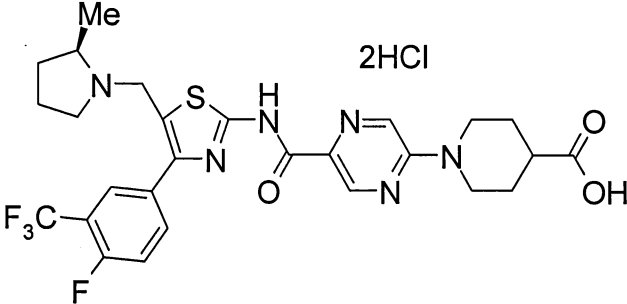
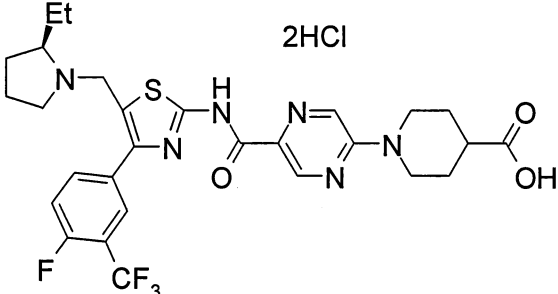
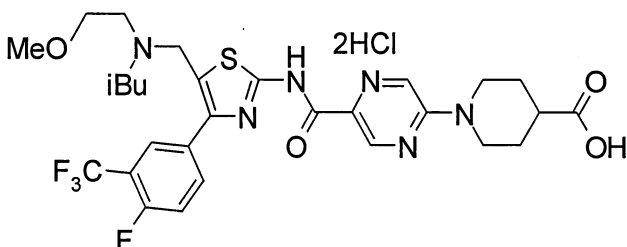
Bảng 41

Ví dụ	Công thức cấu trúc
20	
21	
22	
23	

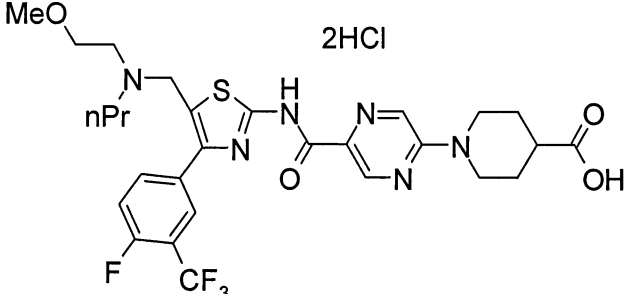
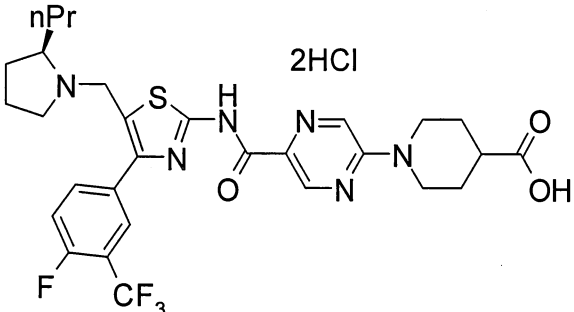
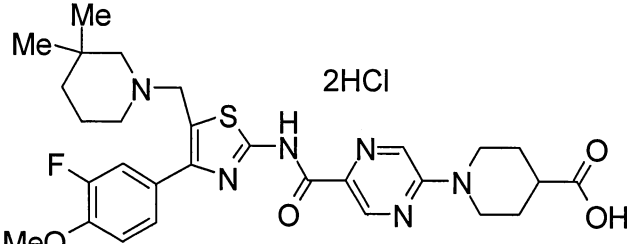
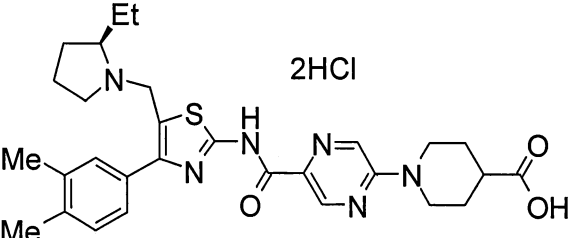
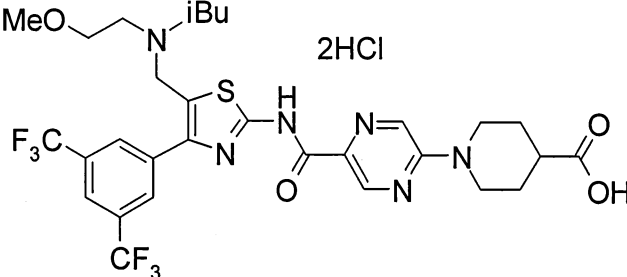
Bảng 42

Ví dụ	Công thức cấu trúc
24	
25	
26	
27	
28	

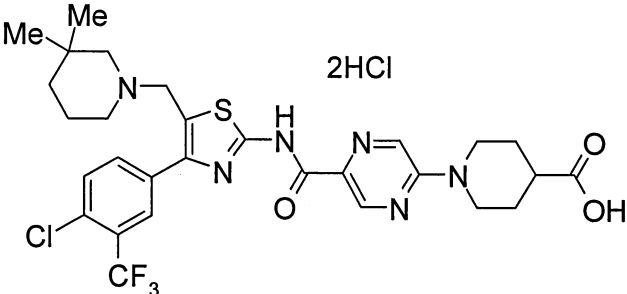
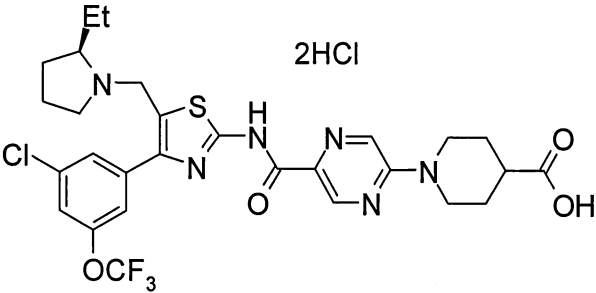
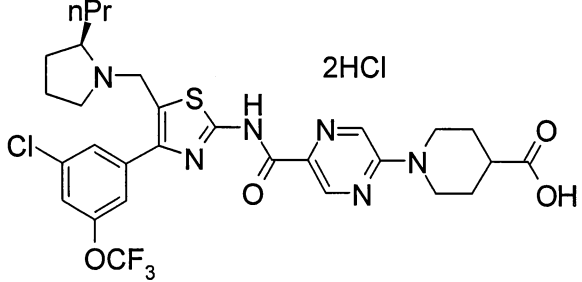
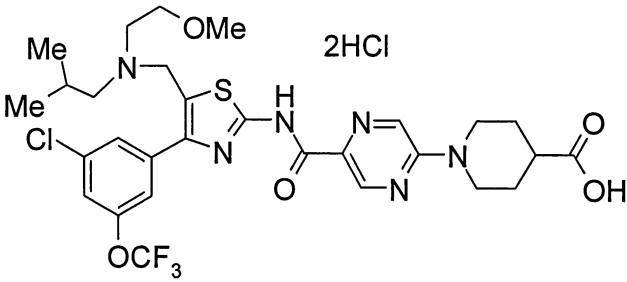
Bảng 43

Ví dụ	Công thức cấu trúc
29	
30	
31	
32	
33	

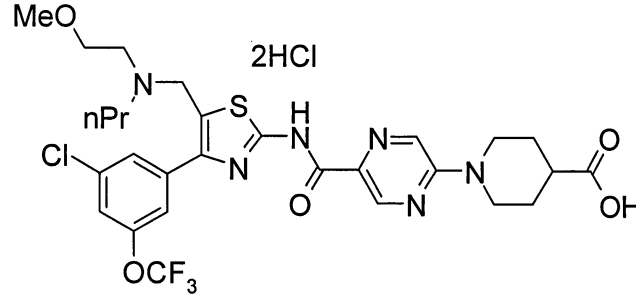
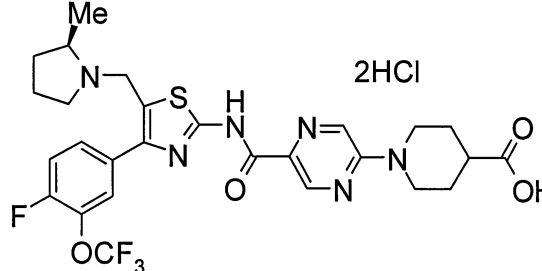
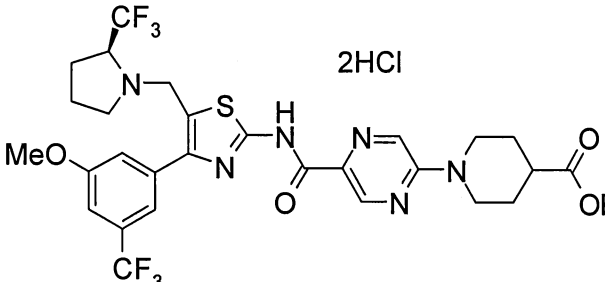
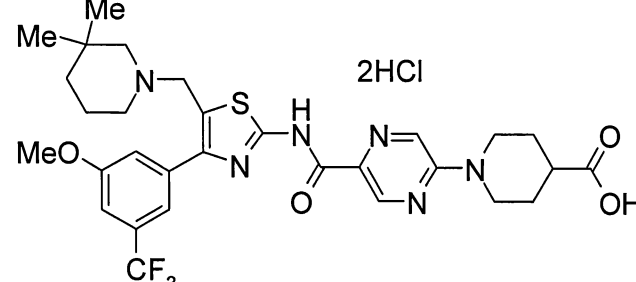
Bảng 44

Ví dụ	Công thức cấu trúc
34	
35	
36	
37	
38	

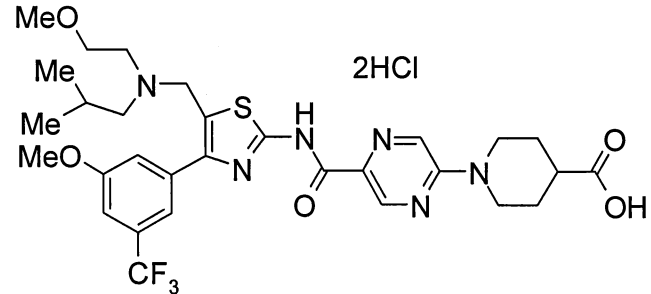
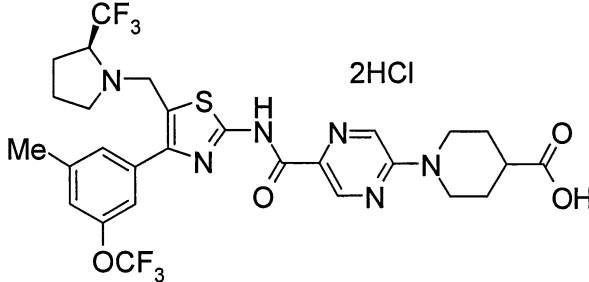
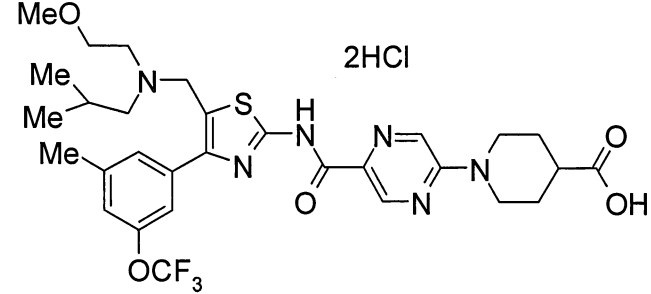
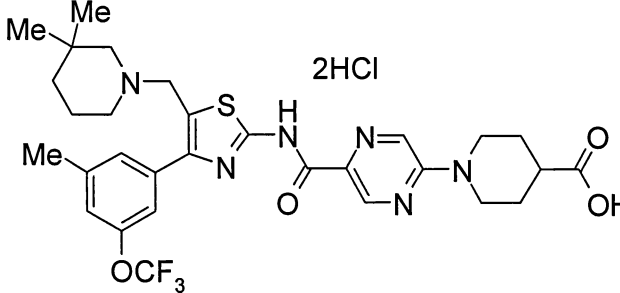
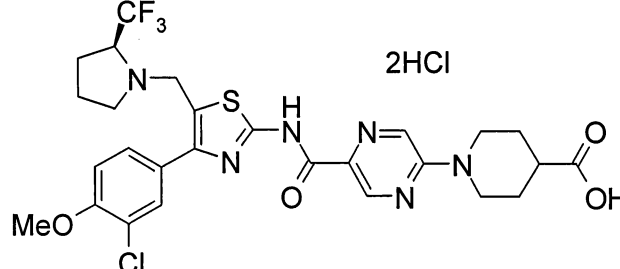
Bảng 45

Ví dụ	Công thức cấu trúc
39	
40	
41	
42	

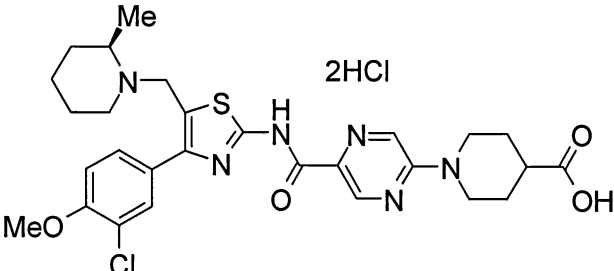
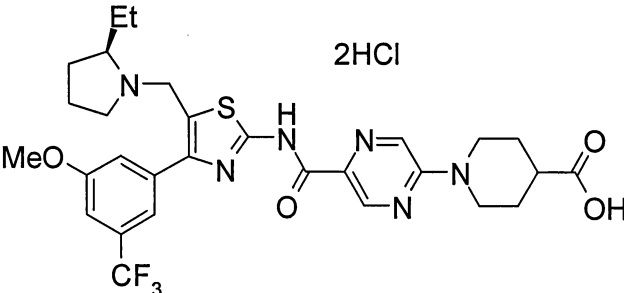
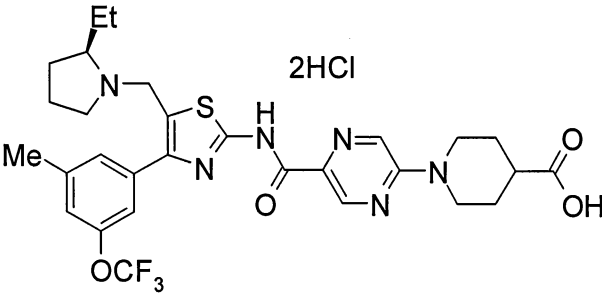
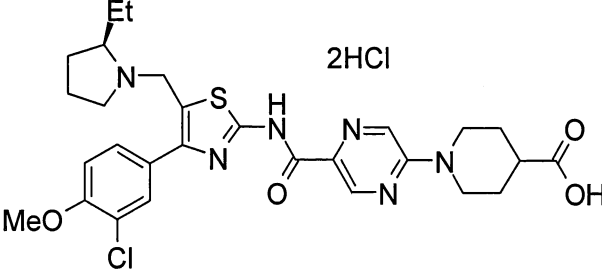
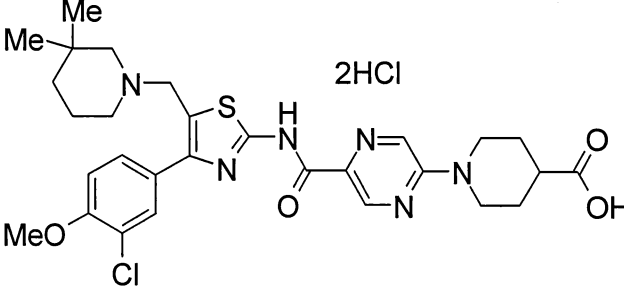
Bảng 46

Ví dụ	Công thức cấu trúc
43	
44	
45	
46	

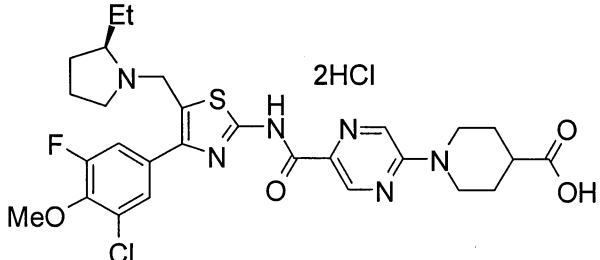
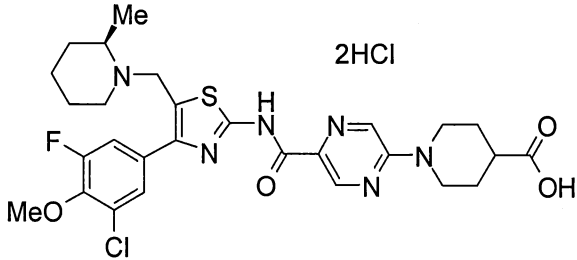
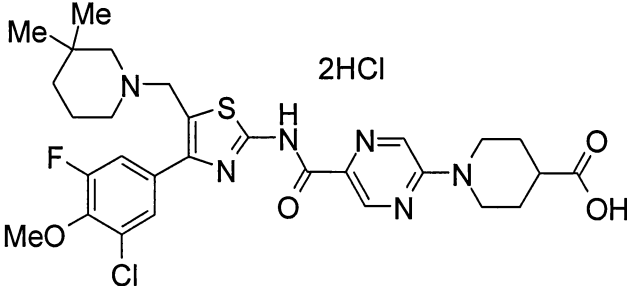
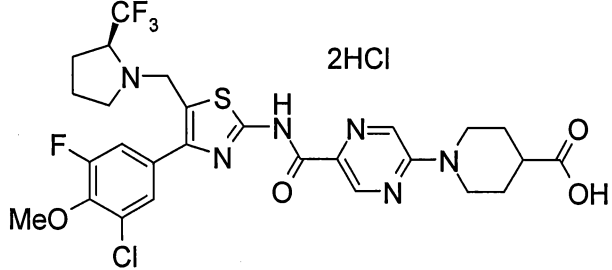
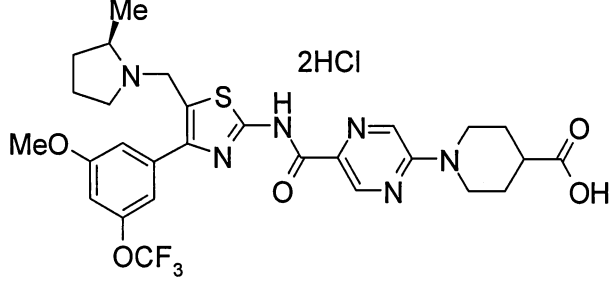
Bảng 47

Ví dụ	Công thức cấu trúc
47	
48	
49	
50	
51	

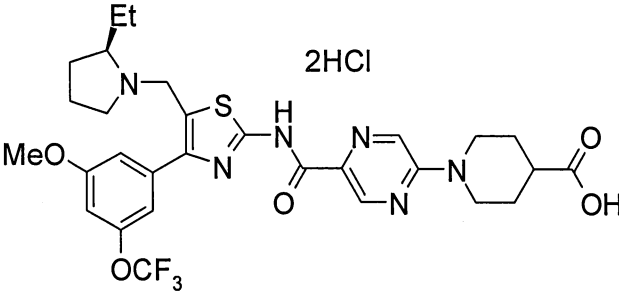
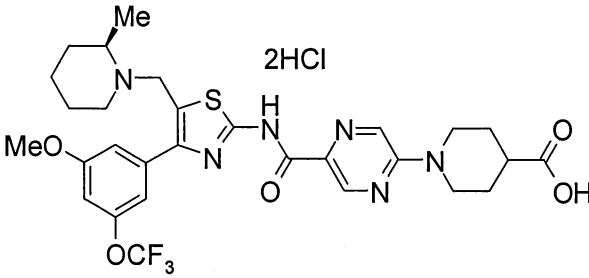
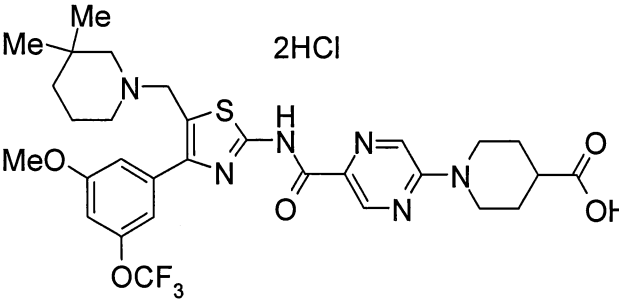
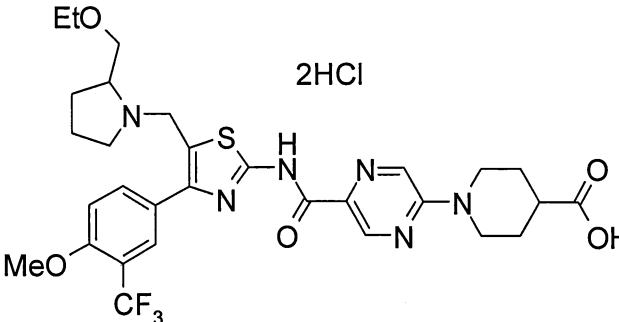
Bảng 48

Ví dụ	Công thức cấu trúc
52	
53	
54	
55	
56	

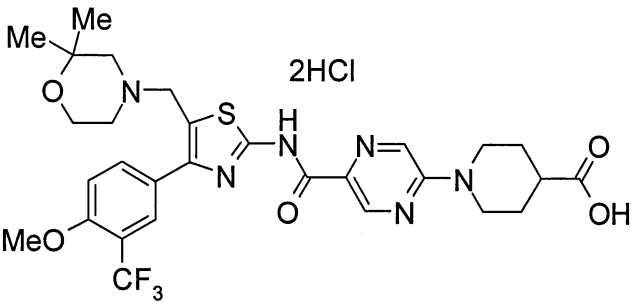
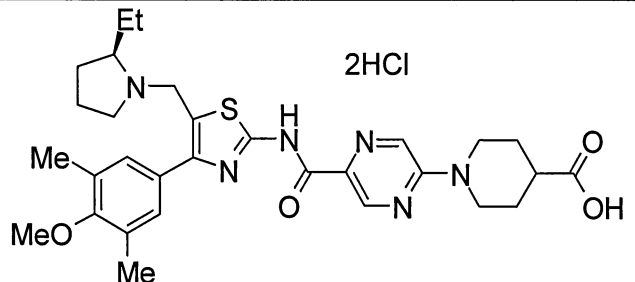
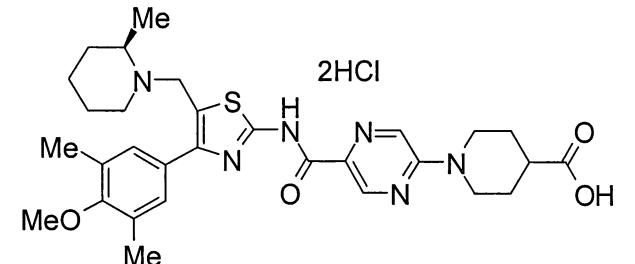
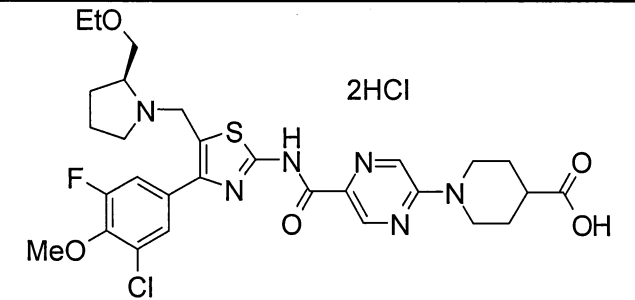
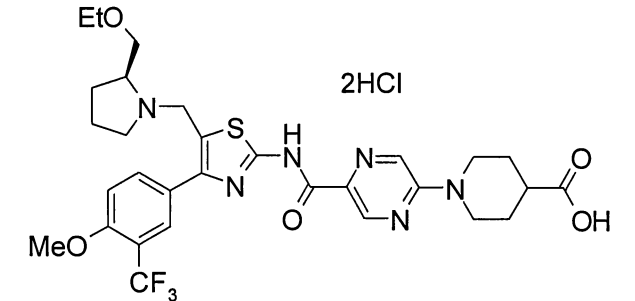
Bảng 49

Ví dụ	Công thức cấu trúc
57	
58	
59	
60	
61	

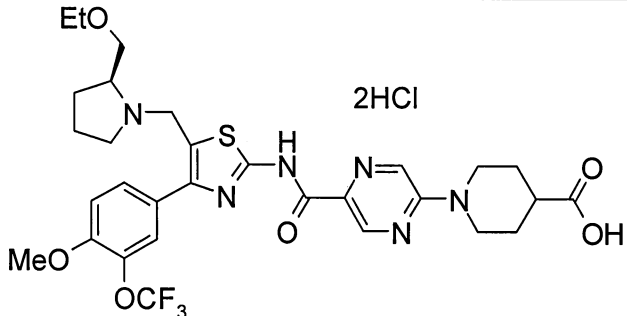
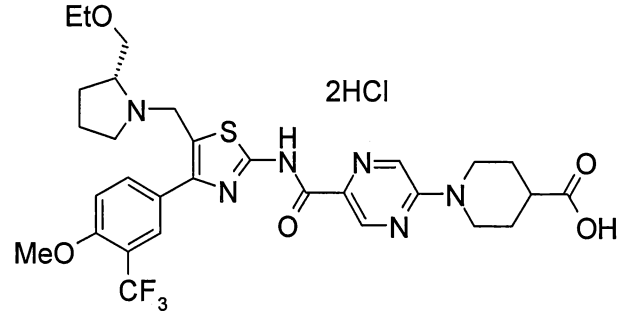
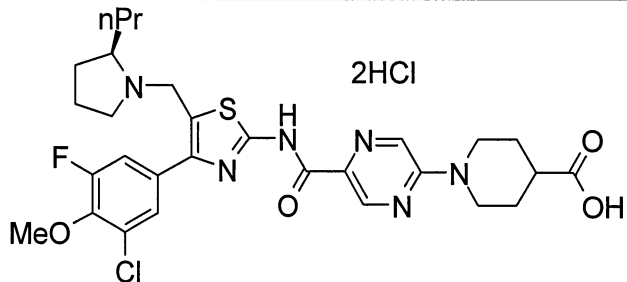
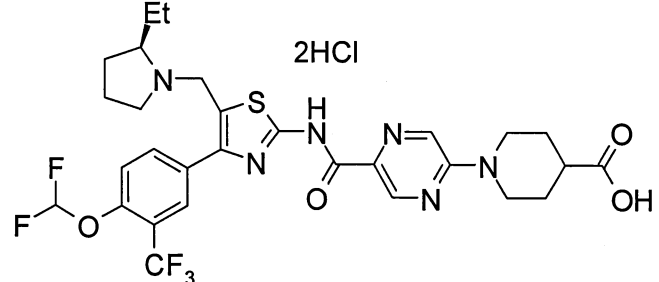
Bảng 50

Ví dụ	Công thức cấu trúc
62	
63	
64	
65	

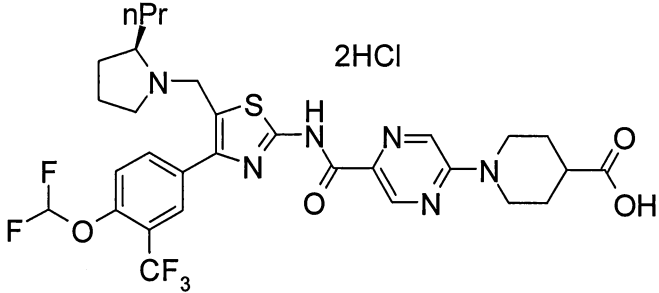
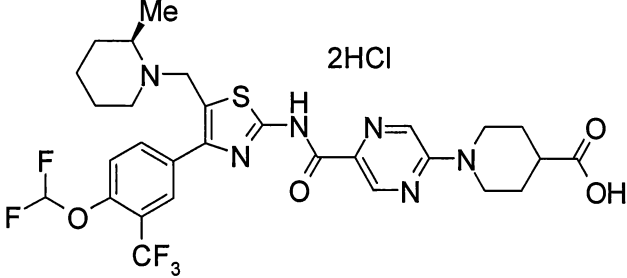
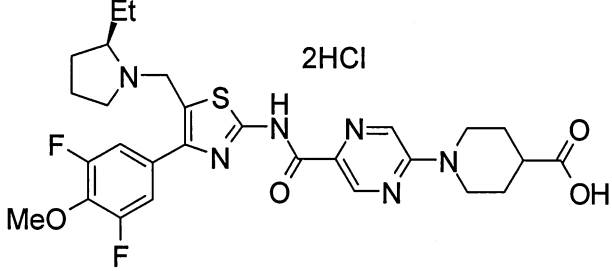
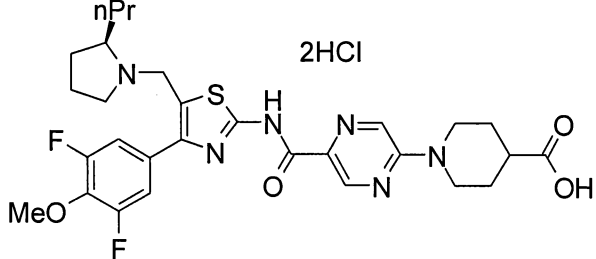
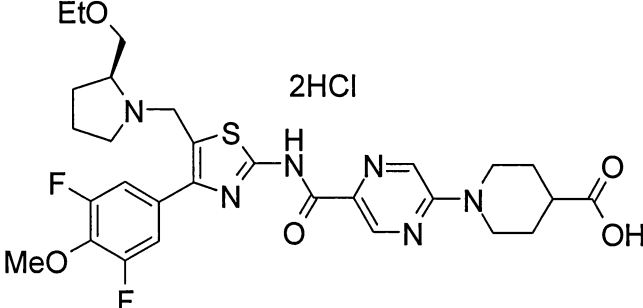
Bảng 51

Ví dụ	Công thức cấu trúc
66	
67	
68	
69	
70	

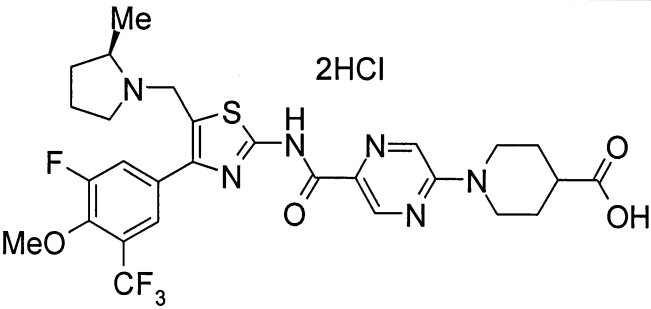
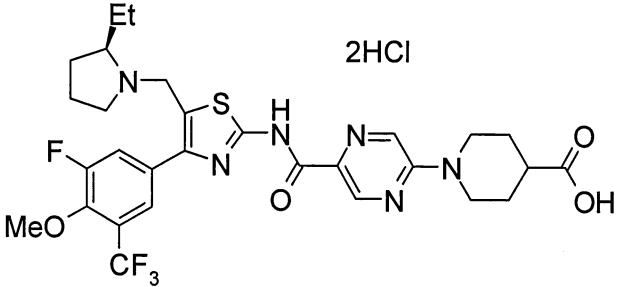
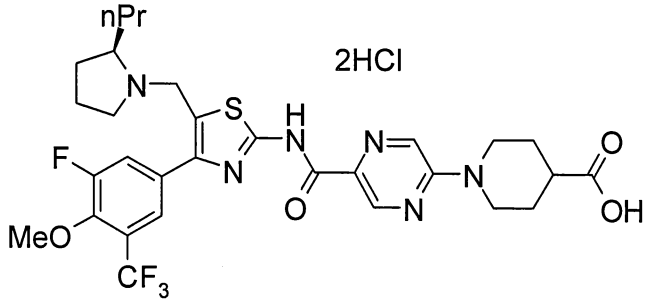
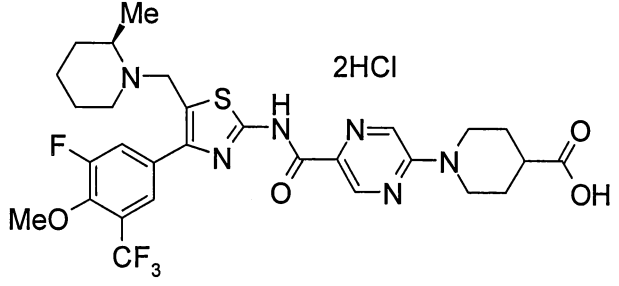
Bảng 52

Ví dụ	Công thức cấu trúc
71	
72	
73	
74	

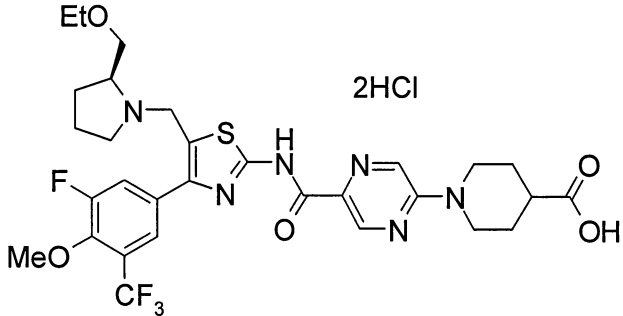
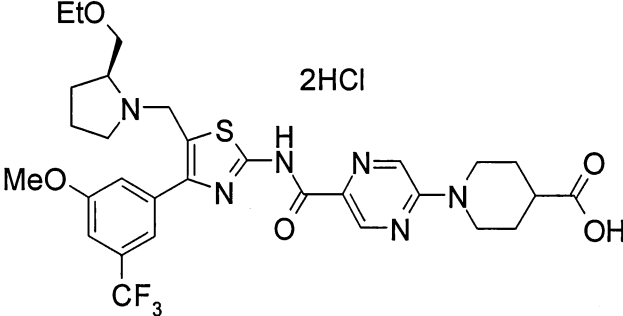
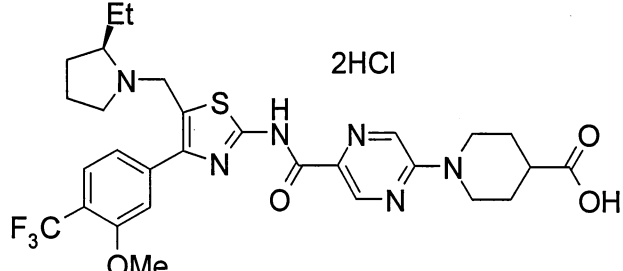
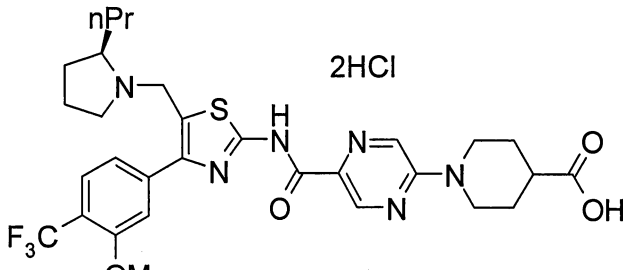
Bảng 53

Ví dụ	Công thức cấu trúc
75	
76	
77	
78	
79	

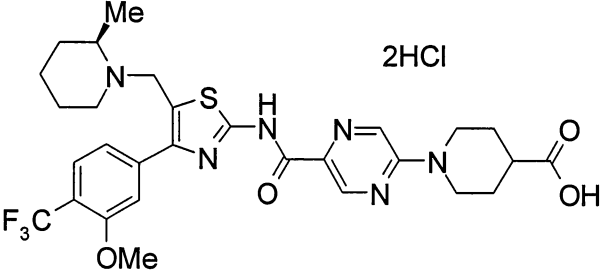
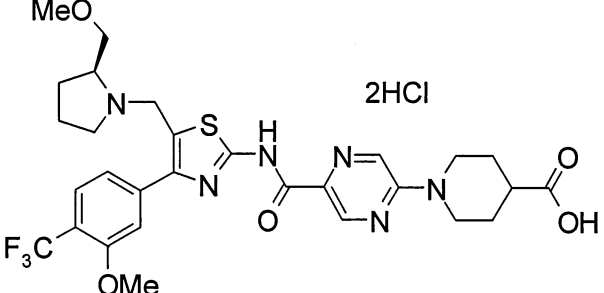
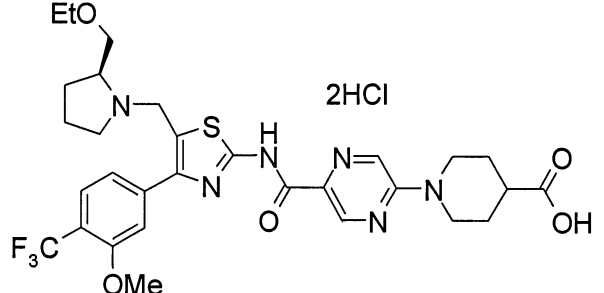
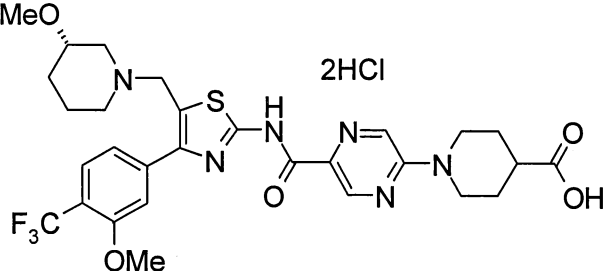
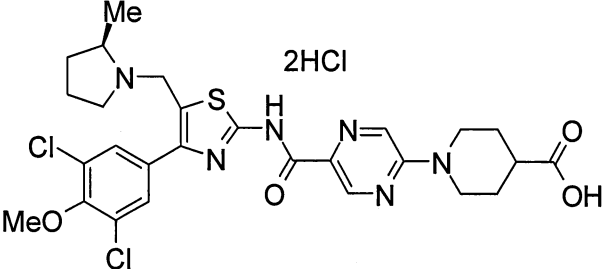
Bảng 54

Ví dụ	Công thức cấu trúc
80	
81	
82	
83	

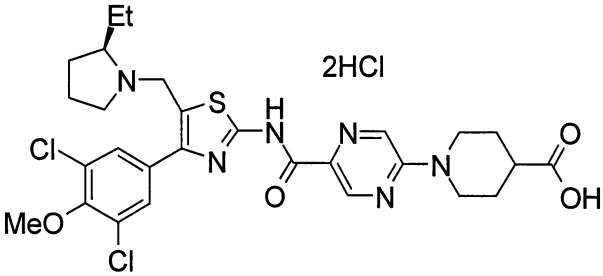
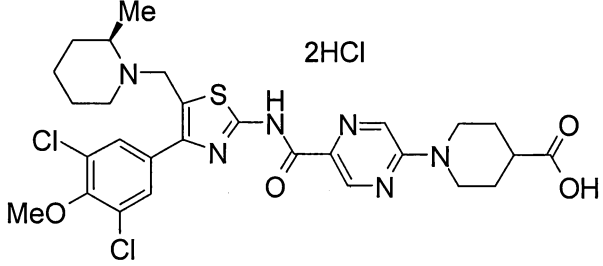
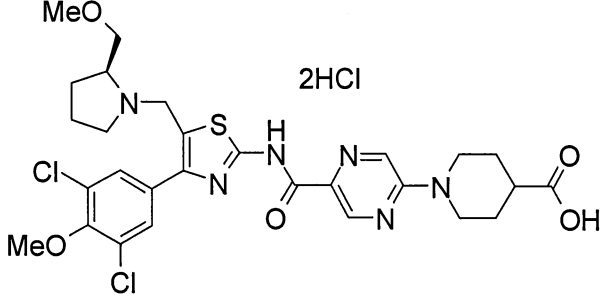
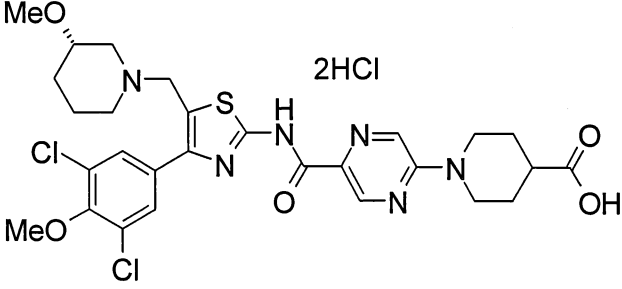
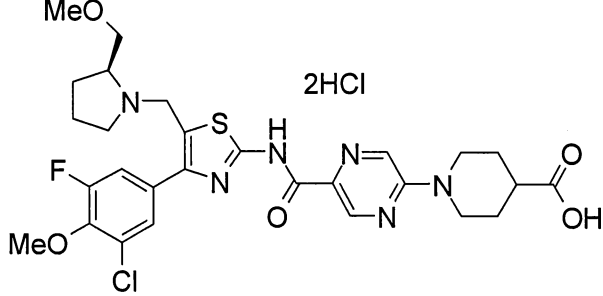
Bảng 55

Ví dụ	Công thức cấu trúc
84	
85	
86	
87	

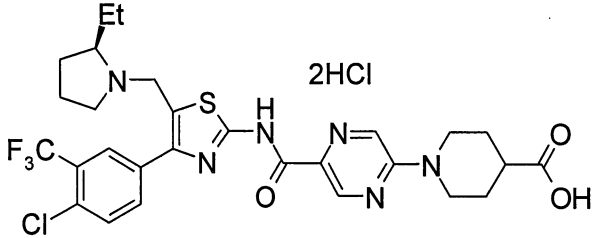
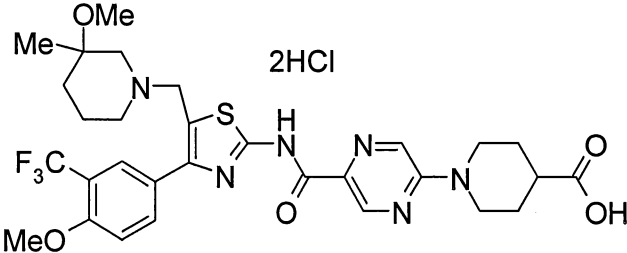
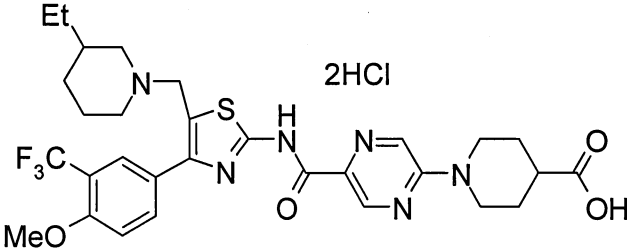
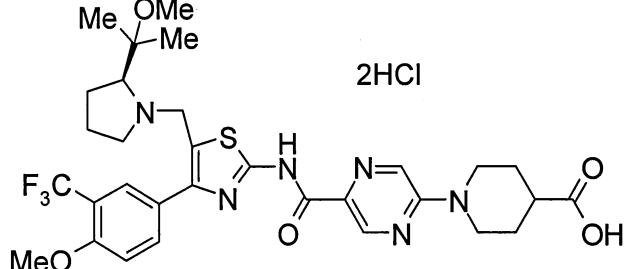
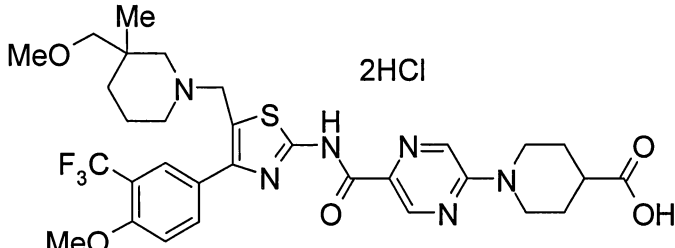
Bảng 56

Ví dụ	Công thức cấu trúc
88	
89	
90	
91	
92	

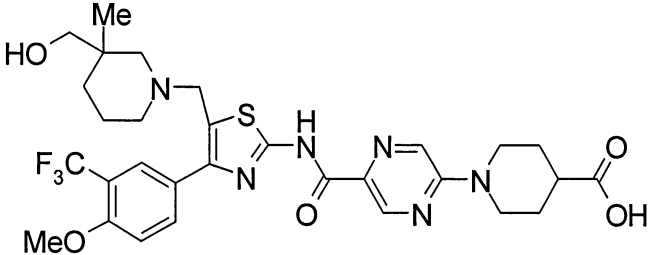
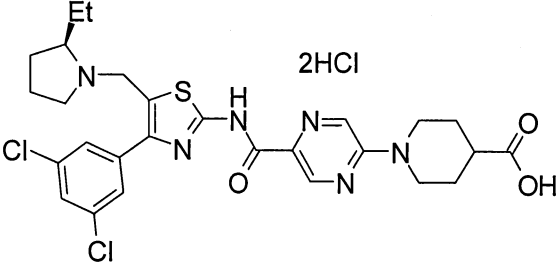
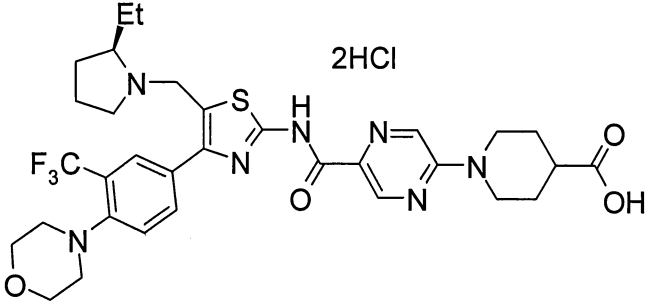
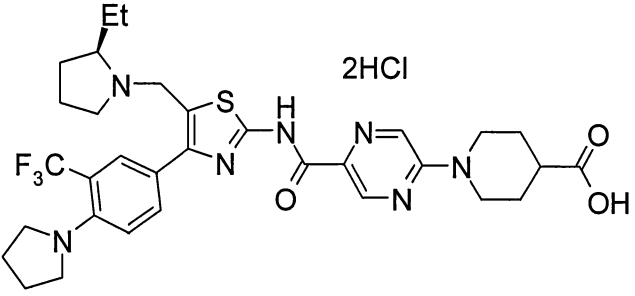
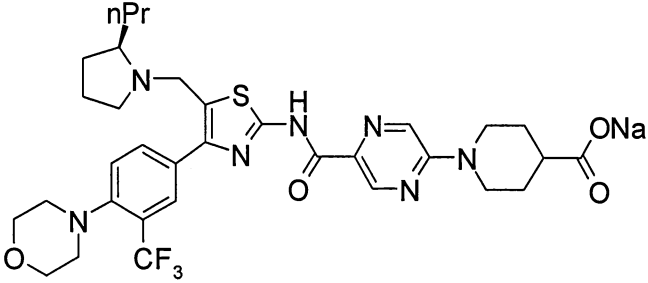
Bảng 57

Ví dụ	Công thức cấu trúc
93	
94	
95	
96	
97	

Bảng 58

Ví dụ	Công thức cấu trúc
98	
99	
100	
101	
102	

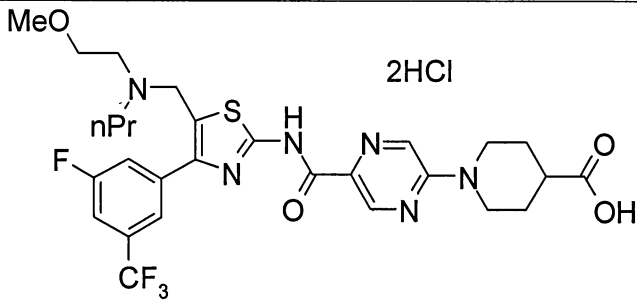
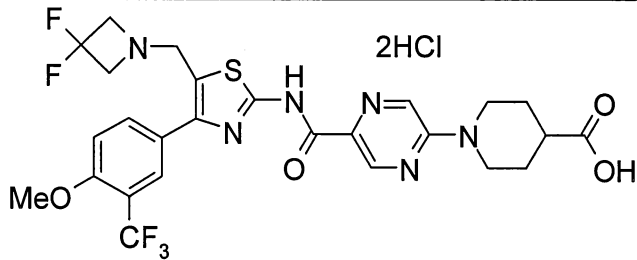
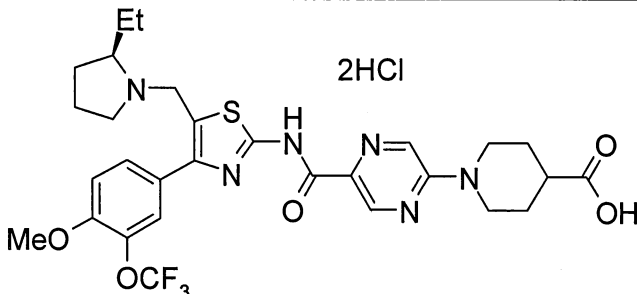
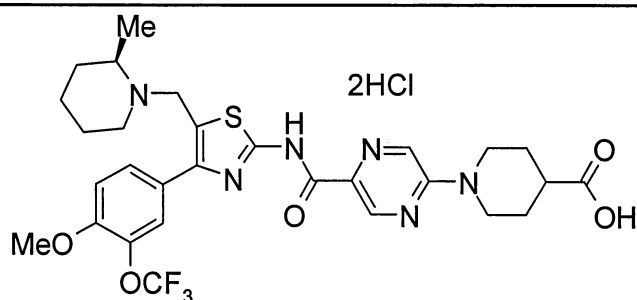
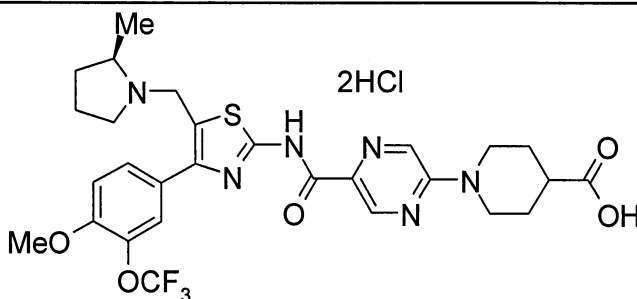
Bảng 59

Ví dụ	Công thức cấu trúc
103	
104	
105	
106	
107	

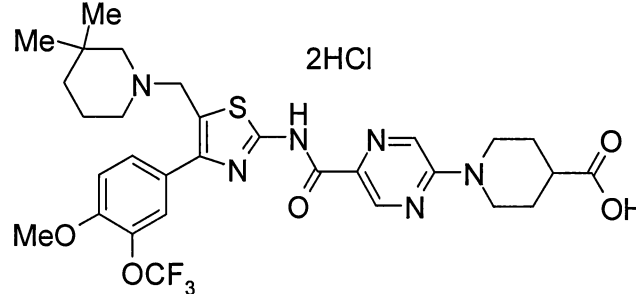
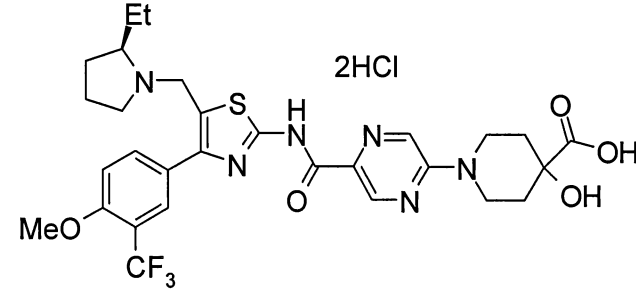
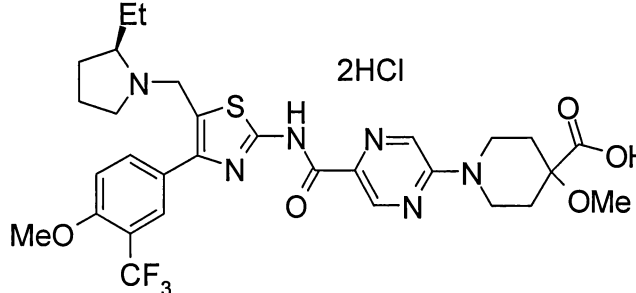
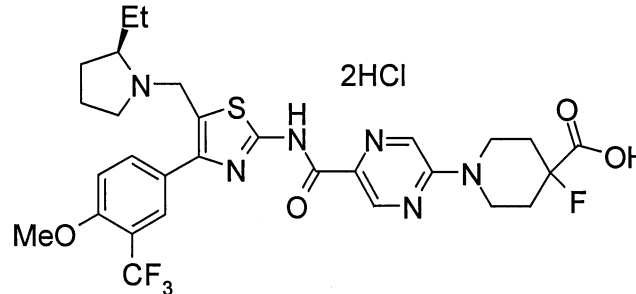
Bảng 60

Ví dụ	Công thức cấu trúc
108	
109	
110	
111	
112	

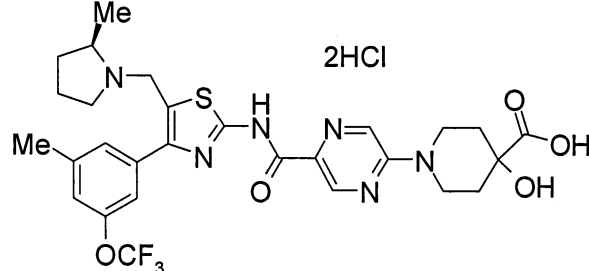
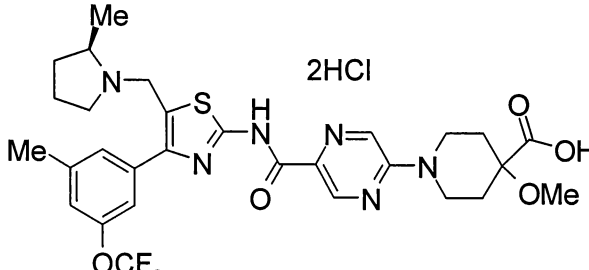
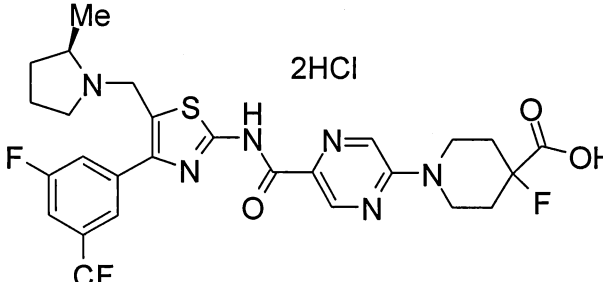
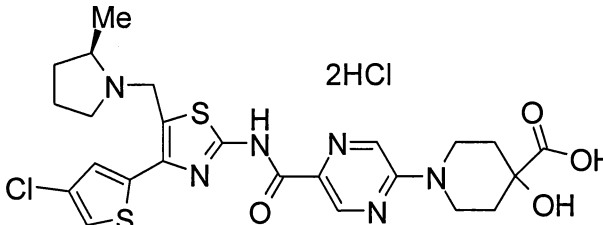
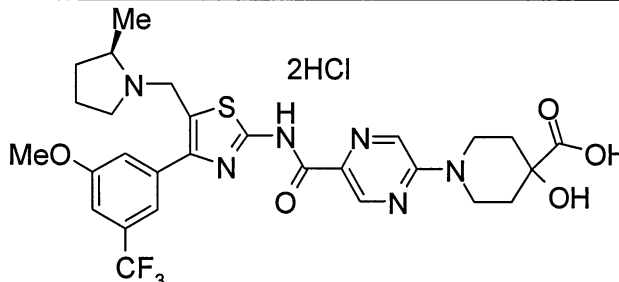
Bảng 62

Ví dụ	Công thức cấu trúc
117	 2HCl
118	 2HCl
119	 2HCl
120	 2HCl
121	 2HCl

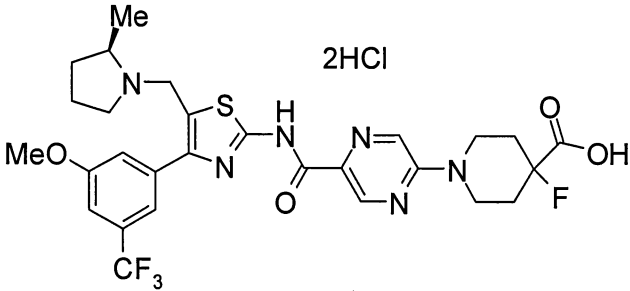
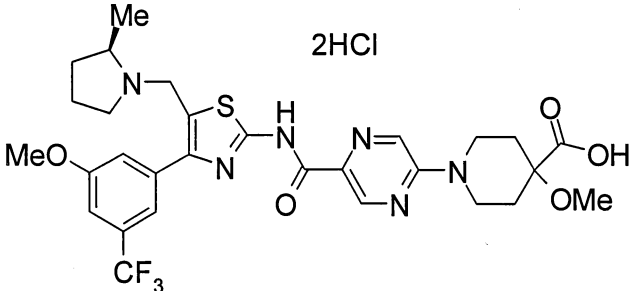
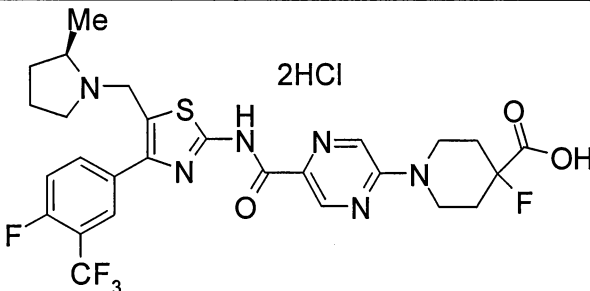
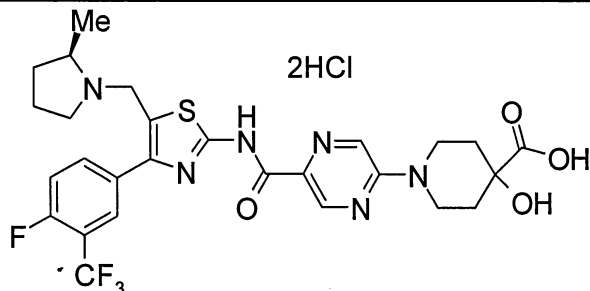
Bảng 63

Ví dụ	Công thức cấu trúc
122	
123	
124	
125	

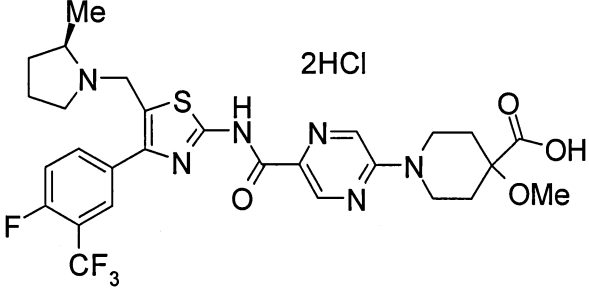
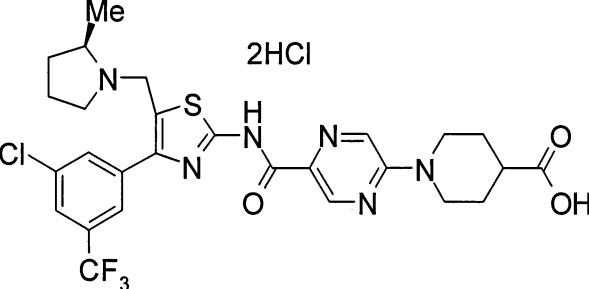
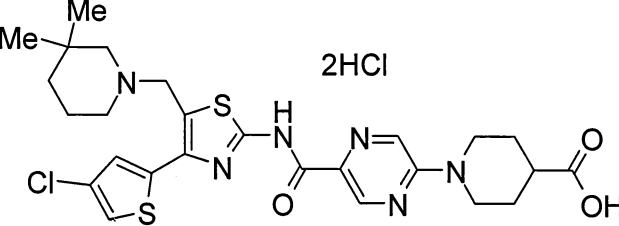
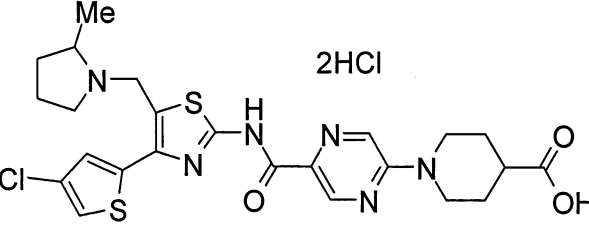
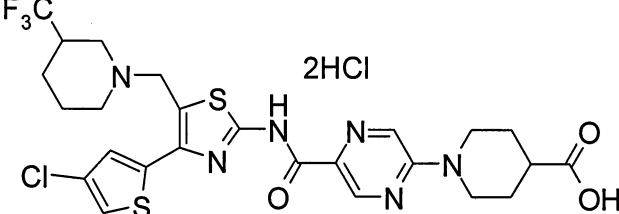
Bảng 64

Ví dụ	Công thức cấu trúc
126	
127	
128	
129	
130	

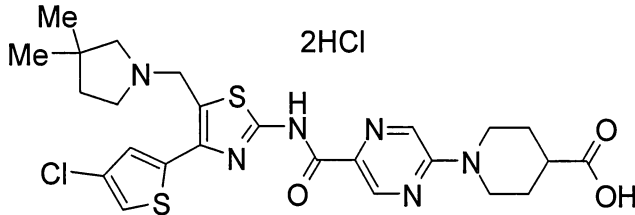
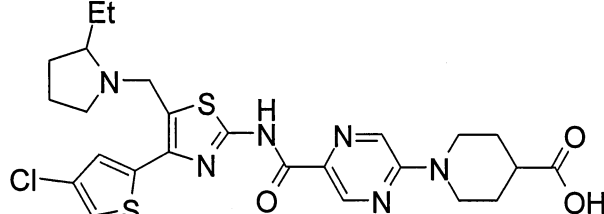
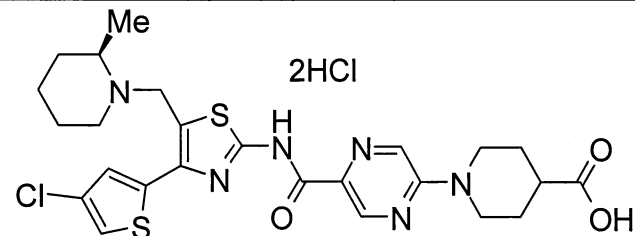
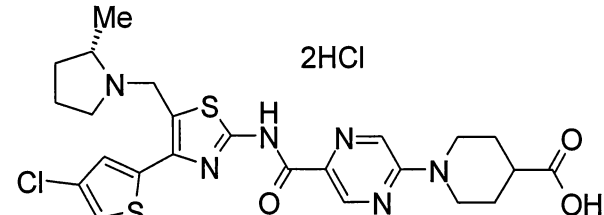
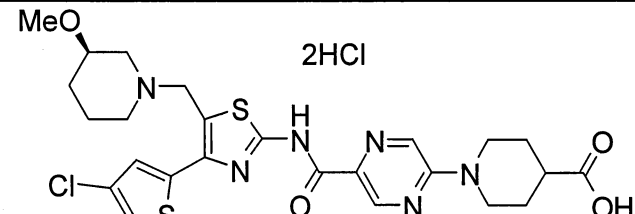
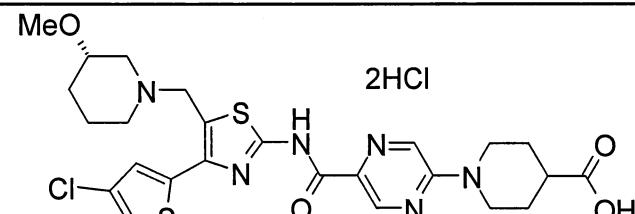
Bảng 65

Ví dụ	Công thức cấu trúc
131	
132	
133	
134	

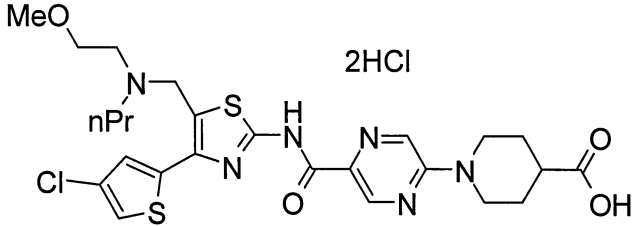
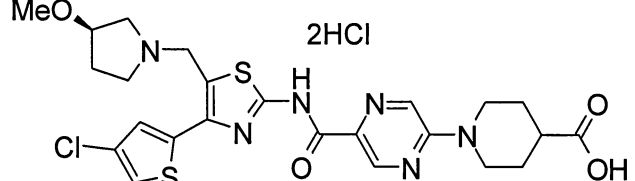
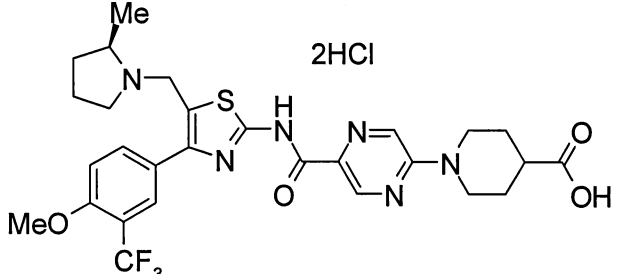
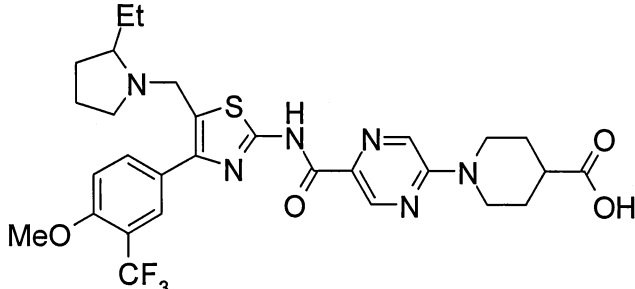
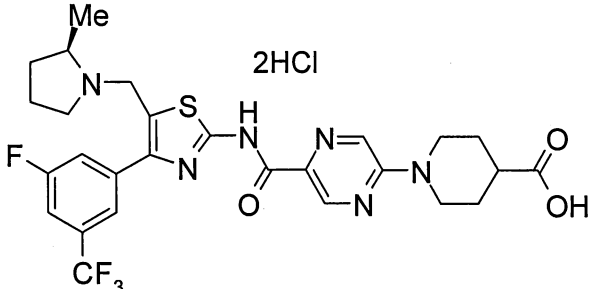
Bảng 66

Ví dụ	Công thức cấu trúc
135	
136	
137	
138	
139	

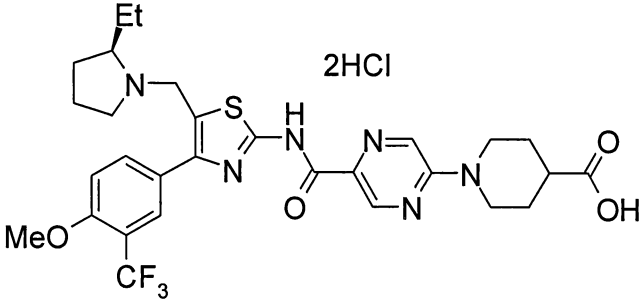
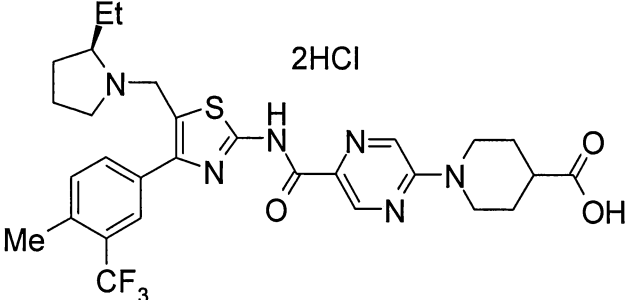
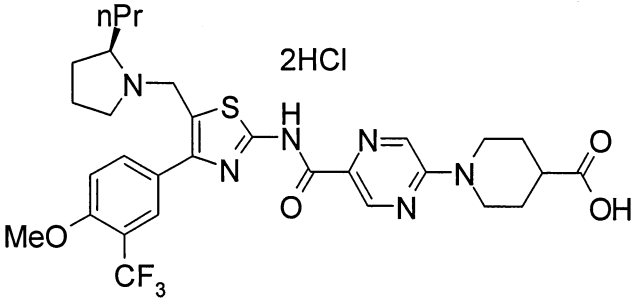
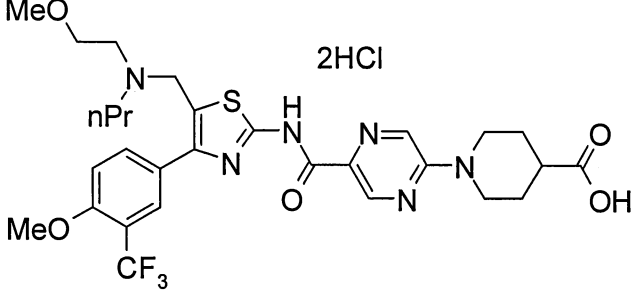
Bảng 67

Ví dụ	Công thức cấu trúc
140	
141	
142	
143	
144	
145	

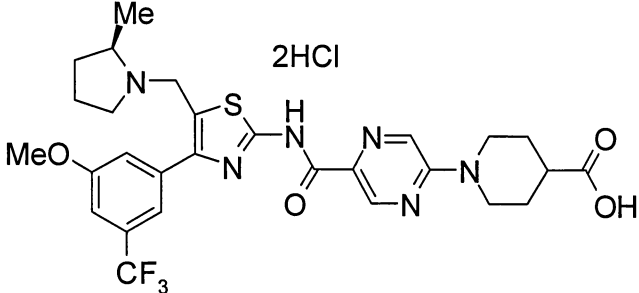
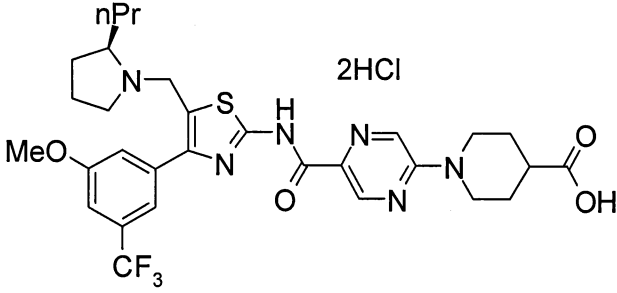
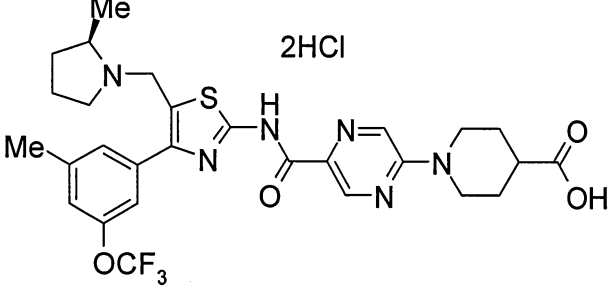
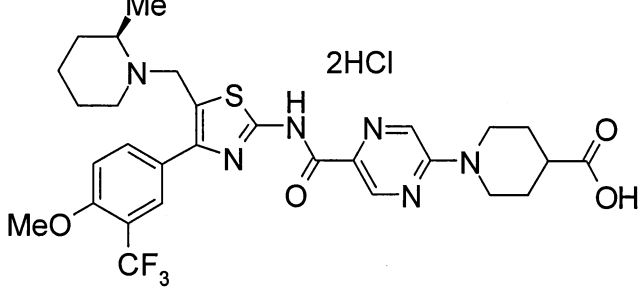
Bảng 68

Ví dụ	Công thức cấu trúc
146	
147	
148	
149	
150	

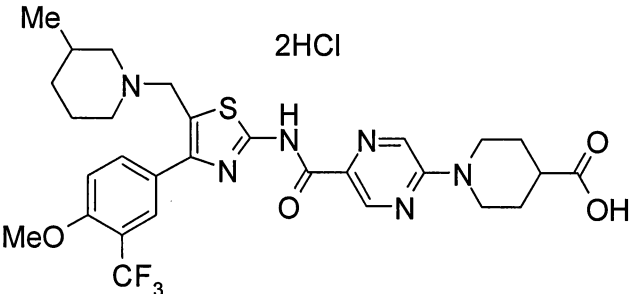
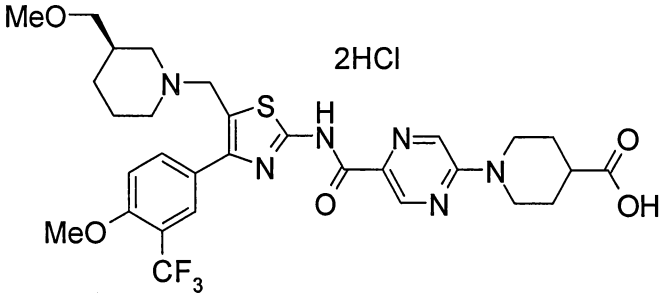
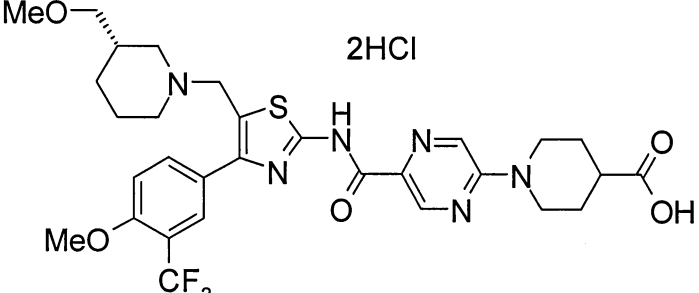
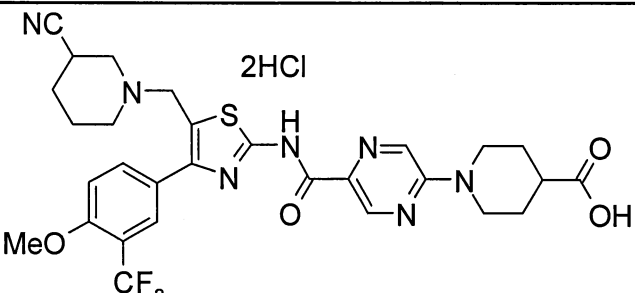
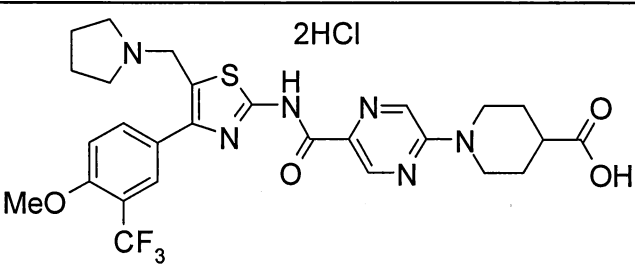
Bảng 70

Ví dụ	Công thức cấu trúc
156	
157	
158	
159	

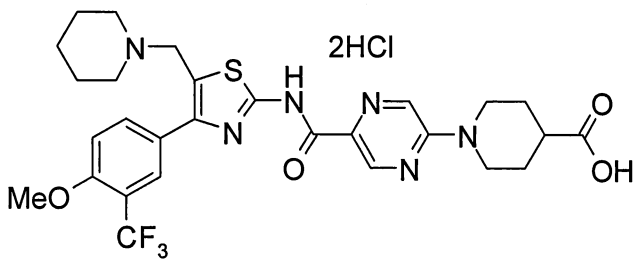
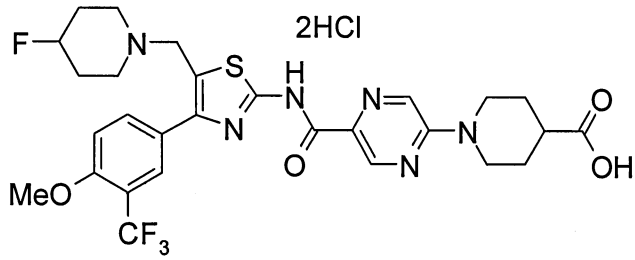
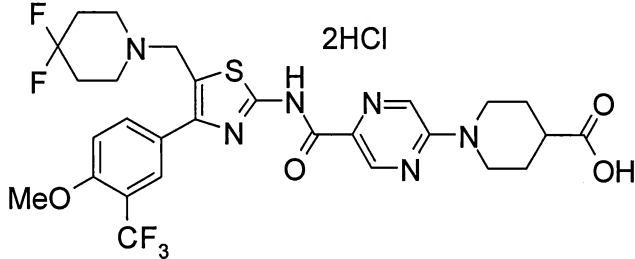
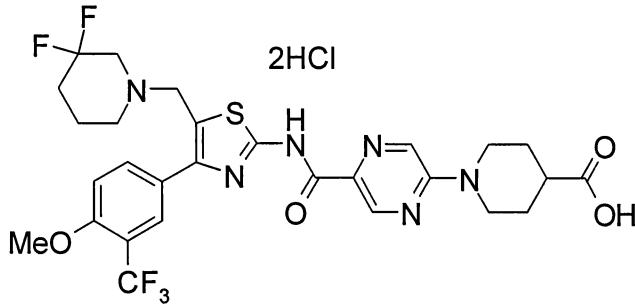
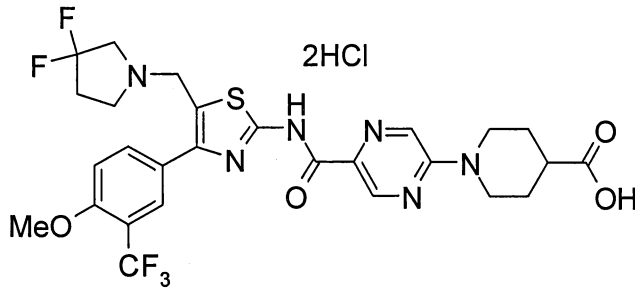
Bảng 71

Ví dụ	Công thức cấu trúc
160	
161	
162	
163	

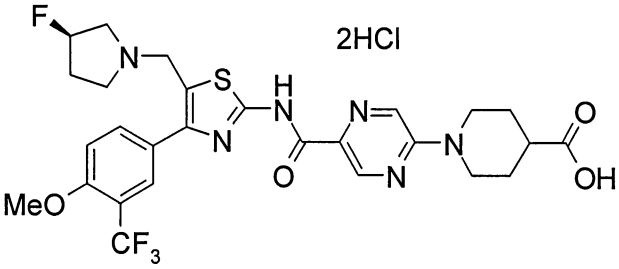
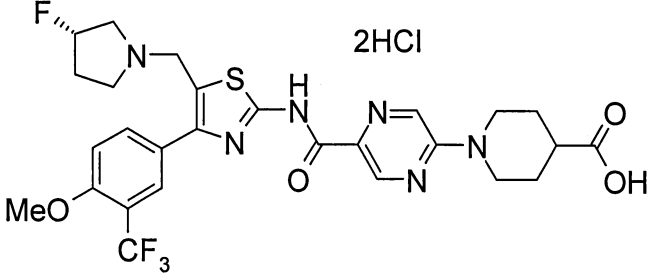
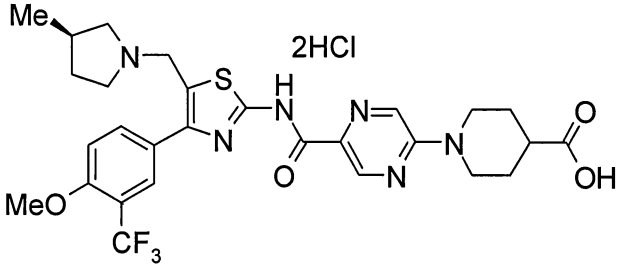
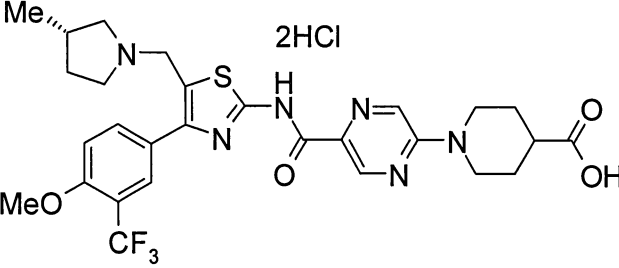
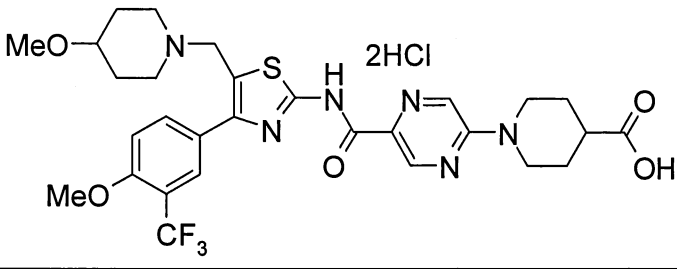
Bảng 72

Ví dụ	Công thức cấu trúc
164	2HCl 
165	2HCl 
166	2HCl 
167	2HCl 
168	2HCl 

Bảng 73

Ví dụ	Công thức cấu trúc
169	
170	
171	
172	
173	

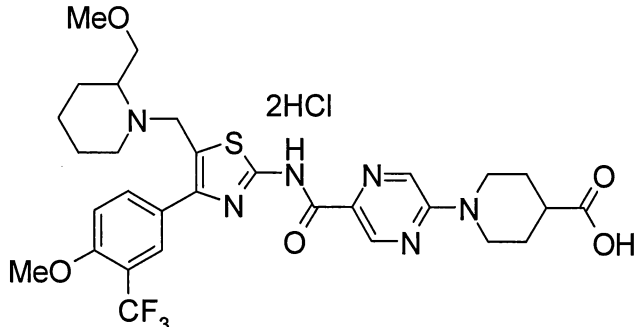
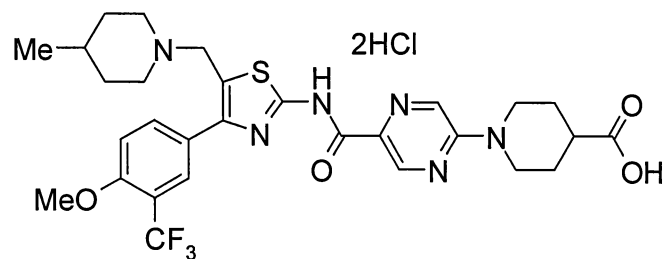
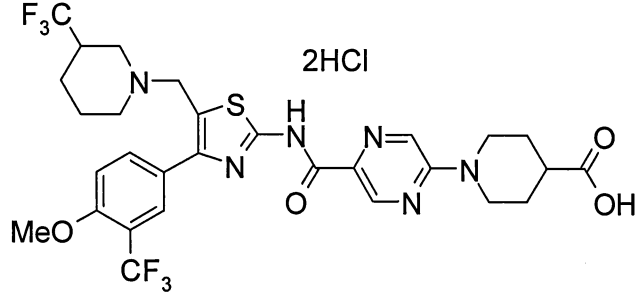
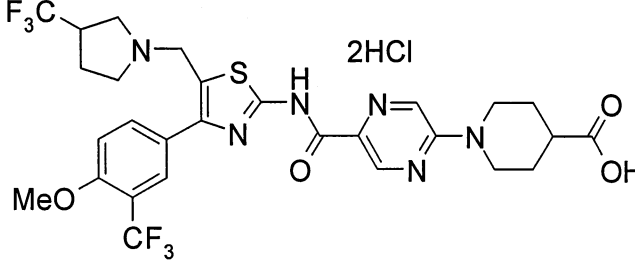
Bảng 74

Ví dụ	Công thức cấu trúc
174	
175	
176	
177	
178	

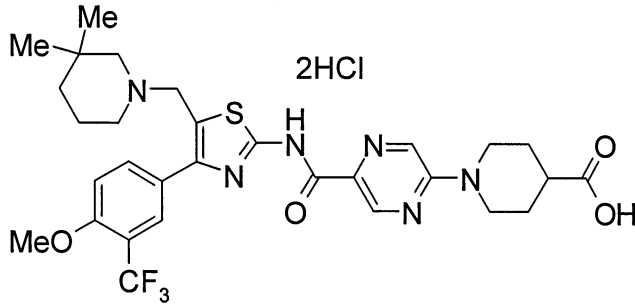
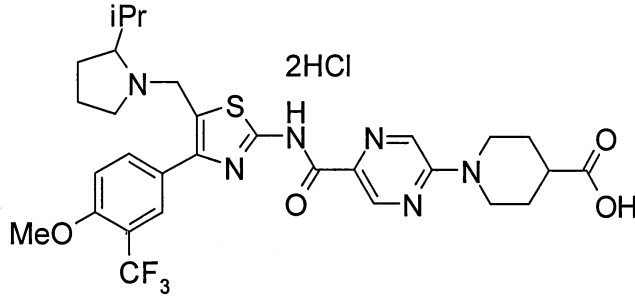
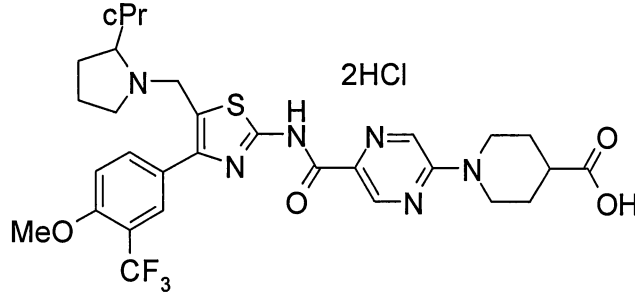
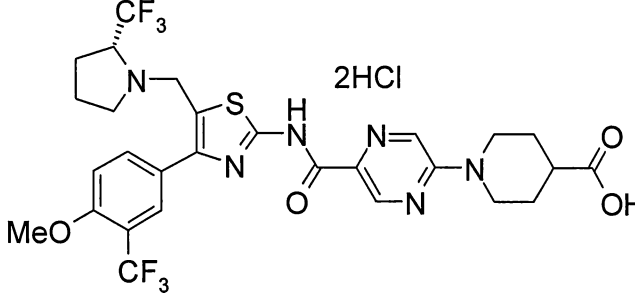
Bảng 75

Ví dụ	Công thức cấu trúc
179	
180	
181	
182	

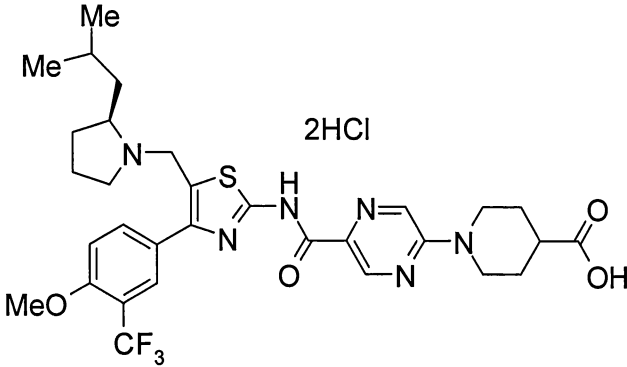
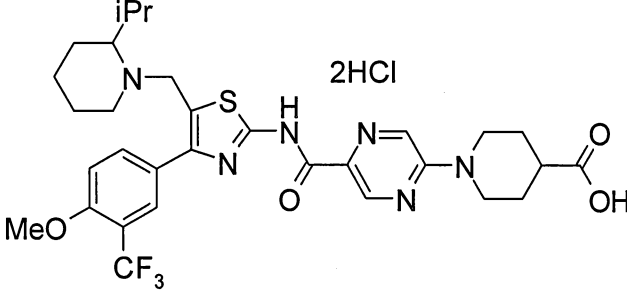
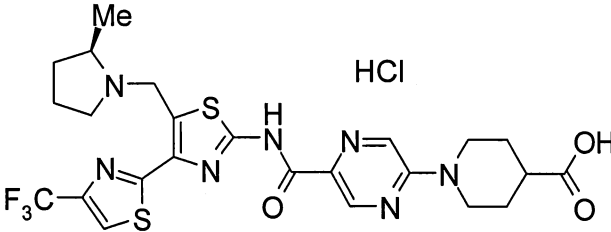
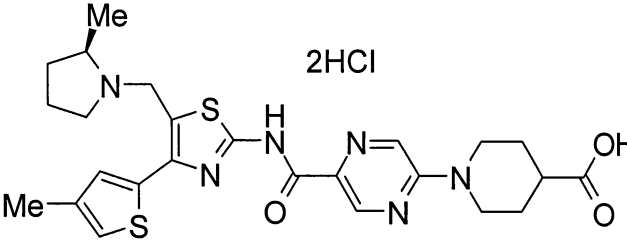
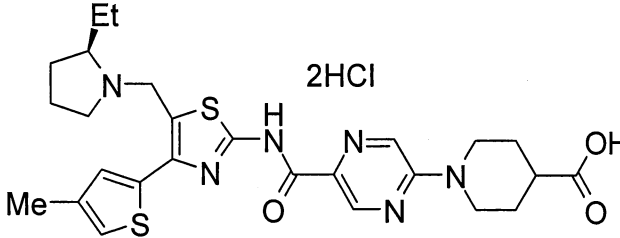
Bảng 76

Ví dụ	Công thức cấu trúc
183	
184	
185	
186	

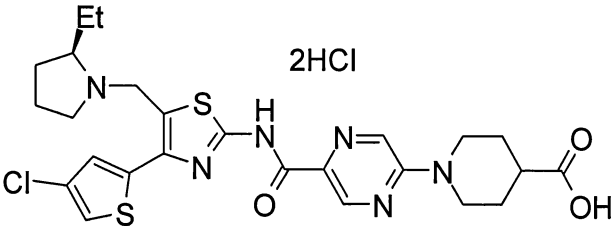
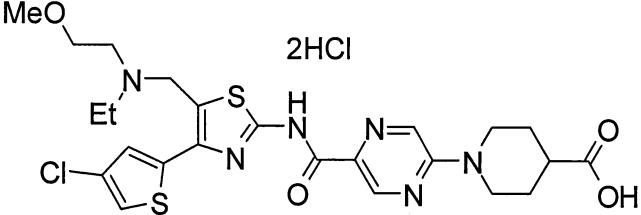
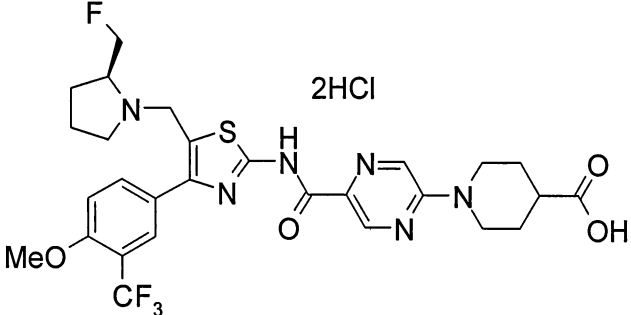
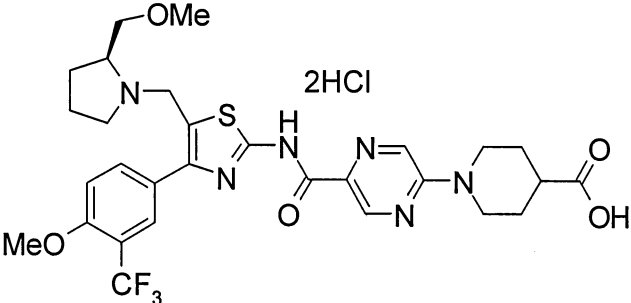
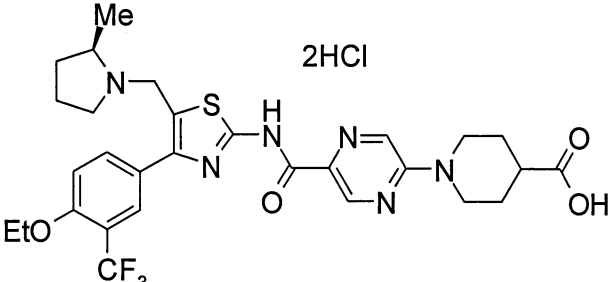
Bảng 77

Ví dụ	Công thức cấu trúc
187	
188	
189	
190	

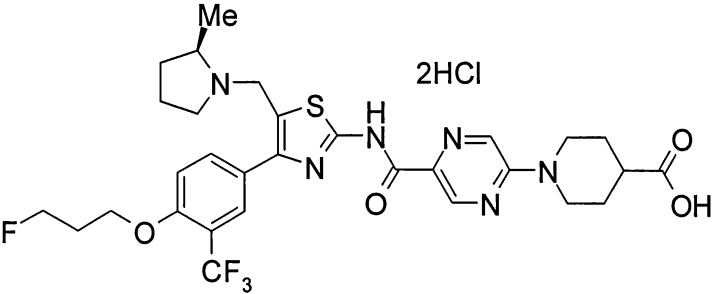
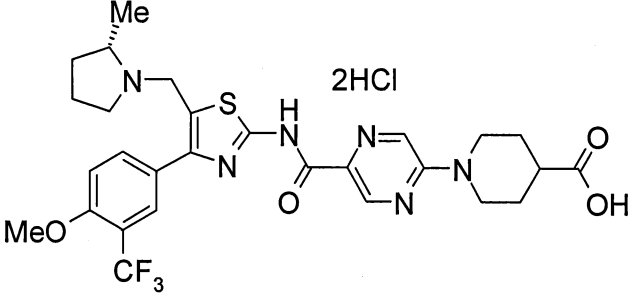
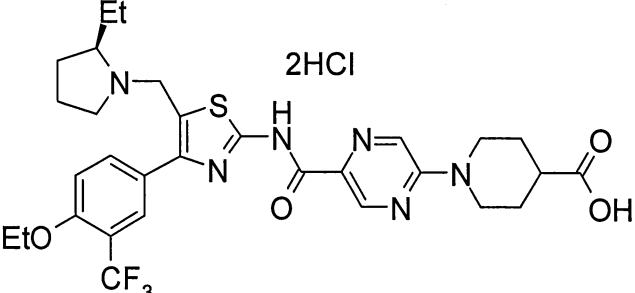
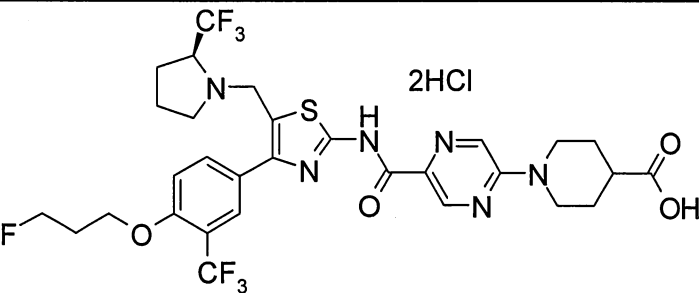
Bảng 78

Ví dụ	Công thức cấu trúc
191	
192	
193	
194	
195	

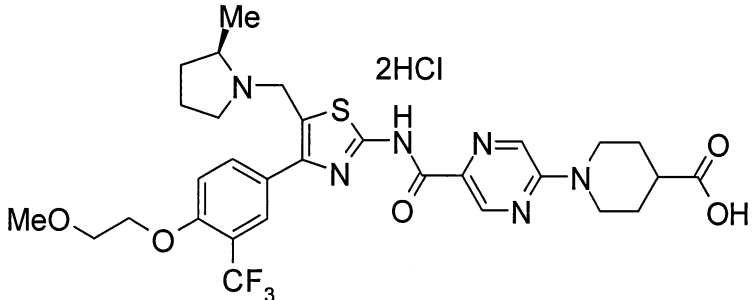
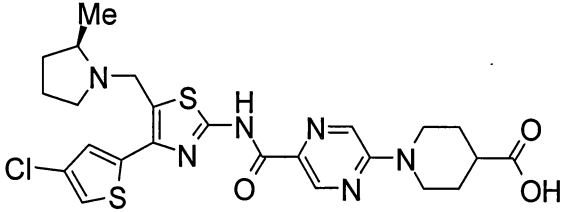
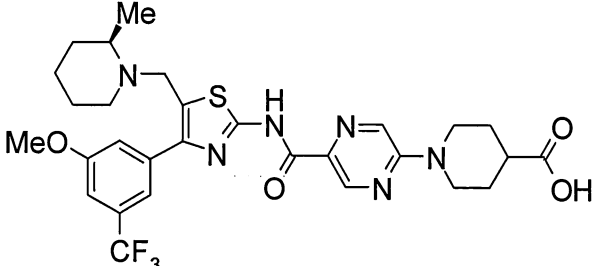
Bảng 79

Ví dụ	Công thức cấu trúc
196	
197	
198	
199	
200	

Bảng 80

Ví dụ	Công thức cấu trúc
201	
202	
203	
204	

Bảng 81

Ví dụ	Công thức cấu trúc
205	
206	
207	

Bảng 82

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
1	1	ESI+: 647
2	2	ESI+: 619 NMR-DMSO-d ₆ : 1,06-1,35 (3H, m), 1,49-2,00 (10H, m), 2,58-2,72 (2H, m), 3,09-3,29 (4H, m), 3,89-3,93 (3H, m), 4,35-4,49 (3H, m), 4,64-5,21 (3H, m), 7,34-7,36 (1H, m), 7,47-7,59 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,33-10,51 (1H, m), 12,11-12,19 (1H, m)
3	3	ESI+: 623 NMR-DMSO-d ₆ : 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,58-1,71 (1H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 1,97-2,22 (5H, m), 2,44 (3H, s), 3,05-3,18 (1H, m), 3,31-3,45 (3H, m), 3,46-3,56 (1H, m), 3,80-4,30 (2H, m), 4,44-4,54 (3H, m), 4,72-4,80 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,61 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,3 Hz), 10,56 (1H, brs), 12,17 (1H, s)
4	4	ESI+: 547 , 549 NMR-DMSO-d ₆ : 1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,53-1,77 (3H, m), 1,89-2,06 (4H, m), 2,15-2,26 (1H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 3,12-3,29 (3H, m), 3,43-3,60 (2H, m), 4,40-4,48 (2H, m), 4,59-4,67 (1H, m), 4,83-4,90 (1H, m), 7,68-7,74 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,76 (1H, d, J = 1,1 Hz), 9,45-10,37 (2H, br), 11,22 (1H, brs), 12,09 (1H, s)
5	5	ESI+: 547
6	6	ESI+: 651
7	7	ESI+: 647
8	8	ESI+: 619 NMR-DMSO-d ₆ : 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,25-1,36 (1H, m), 1,39-1,48 (1H, m), 1,53-1,72 (5H, m), 1,86-1,99 (3H, m), 2,14 (1H, q, J = 8,6 Hz), 2,32-2,41 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 2,98-3,04 (1H, m), 3,17-3,26 (2H, m), 3,49 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,94 (3H, s), 4,17 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,38-4,45 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 1,3 Hz), 11,54 (1H, s), 12,32 (1H, brs) m.p.:194°C
9	1	ESI+:641 , 643

Bảng 83

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
10	1	ESI+:609 , 611
11	1	ESI+:618 NMR-DMSO-d ₆ : 1,35 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,51-1,70 (3H, m), 1,84-2,02 (5H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 2,76 (6H, s), 3,09-3,29 (3H, m), 3,37-3,58 (2H, m), 3,92-4,90 (6H, m), 7,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,92-7,98 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 1,0 Hz), 10,54 (1H, brs), 12,11 (1H, s)
12	1	ESI+:593
13	1	ESI+:605
14	1	ESI+:653
15	1	ESI+:649
16	4	APCI/ESI+: 679
17	1	ESI+: 647
18	1	ESI+: 647
19	1	ESI+: 661
20	1	ESI+: 661
21	1	ESI+: 677
22	1	ESI+: 691
23	1	ESI+: 691
24	1	ESI+: 677
25	1	ESI+: 647
26	1	ESI+: 661
27	1	ESI+: 661
28	1	ESI+: 563

Bảng 84

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
29	1	ESI+: 577
30	1	ESI+: 619
31	2	ESI-: 591
32	2	ESI-: 605
33	2	ESI-: 637
34	2	ESI-: 623
35	2	ESI-: 619
36	2	ESI-: 581
37	2	ESI-: 547
38	6	ESI+: 689 NMR-DMSO-d ₆ : 0,77-0,87 (6H, m), 1,51-1,64 (2H, m), 1,76-2,00 (3H, m), 2,57-2,91 (3H, m), 3,11-3,33 (7H, m), 3,56-3,68 (2H, m), 3,96-4,49 (4H, m), 4,63-4,72 (2H, m), 8,23-8,28 (1H, m), 8,34-8,38 (2H, m), 8,39-8,41 (1H, m), 8,77-8,80 (1H, m), 9,90 (1H, brs), 12,26 (1H, s)
39	6	ESI+: 637
40	2	ESI+: 639
41	2	ESI+: 653
42	2	ESI+: 671
43	2	ESI+: 657
44	2	ESI+: 609
45	2	ESI+: 659
46	2	ESI+: 633
47	2	ESI+: 651

Bảng 85

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
48	2	ESI+: 659
49	2	ESI+: 651
50	2	ESI+: 633
51	2	ESI+: 625
52	2	ESI+: 585
53	2	ESI+: 619
54	2	ESI+: 619
55	2	ESI+: 585
56	2	ESI+: 599
57	2	APCI/ESI+: 603
58	2	APCI/ESI+: 603
59	2	APCI/ESI+: 617
60	2	APCI/ESI+: 643
61	2	ESI+: 621
62	2	ESI+: 635
63	2	ESI+: 635
64	2	ESI+: 649
65	2	ESI+: 649
66	2	ESI+: 635
67	2	ESI+: 579
68	2	ESI+: 579

Bảng 86

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
69	2	ESI+: 633 , 635 NMR-DMSO-d ₆ : 1,05 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51-1,71 (3H, m), 1,79-2,02 (4H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 3,12-3,28 (3H, m), 3,42-3,81 (8H, m), 3,95-3,98 (3H, m), 4,38-4,47 (2H, m), 4,56-4,64 (1H, m), 4,88-4,95 (1H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,45 (1H, brs), 12,10 (1H, s)
70	2	ESI+: 649
71	2	ESI+: 665
72	2	ESI+: 649
73	2	ESI+: 617
74	2	ESI+: 655
75	2	ESI+: 669
76	2	ESI+: 655
77	2	ESI+: 587
78	2	ESI+: 601
79	2	ESI+: 617
80	2	ESI+: 623
81	2	ESI+: 637
82	2	ESI+: 651
83	2	ESI+: 637
84	2	ESI+: 667 NMR-DMSO-d ₆ : 1,03 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52-1,70 (3H, m), 1,80-2,00 (4H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 3,14-3,27 (3H, m), 3,39-3,56 (3H, m), 3,59-4,00 (5H, m), 4,02-4,04 (3H, m), 4,39-4,47 (2H, m), 4,57-4,65 (1H, m), 4,89-4,96 (1H, m), 7,78-7,80 (1H, m), 8,07 (1H, dd, J = 12,5, 1,9 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,44 (1H, brs), 12,15 (1H, s)

Bảng 87

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
85	2	ESI+: 649
86	2	ESI+: 619
87	2	ESI+: 633
88	2	ESI+: 619
89	2	ESI+: 635
90	2	ESI+: 649
91	2	ESI+: 635
92	2	ESI+: 605 , 607 NMR-DMSO-d ₆ : 1,41 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,52-1,71 (3H, m), 1,86-2,01 (4H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,08-3,29 (3H, m), 3,39-3,87 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,38-4,51 (3H, m), 4,75-4,82 (1H, m), 7,82-7,85 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,41 (1H, brs), 12,11 (1H, s)
93	2	ESI+: 619
94	2	ESI+: 619
95	2	ESI+: 635
96	2	ESI+: 635
97	2	ESI+: 619
98	2	ESI+: 623 , 625
99	2	ESI+: 649
100	2	ESI+: 633
101	2	ESI+: 663
102	2	ESI+: 663
103	103	ESI+: 649

Bảng 88

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
104	2	ESI+: 589 , 591 NMR-DMSO-d6: 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46-1,74 (4H, m), 1,74-2,01 (4H, m), 2,06-2,24 (1H, m), 2,57-2,70 (1H, m), 3,00-3,30 (4H, m), 3,40-3,60 (1H, m), 4,20-5,50 (7H, m), 7,74 (1H, t, J = 1,9 Hz), 7,76-7,80 (2H, d, J = 1,9 Hz), 8,37-8,43 (1H, m), 8,75-8,79 (1H, m), 10,40-10,70 (1H, m), 12,15 (1H, s)
105	2	ESI+: 674 NMR-DMSO-d6: 0,76 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,48-1,76 (5H, m), 1,80-2,02 (4H, m), 2,06-2,22 (1H, m), 2,56-2,72 (1H, m), 2,83-3,00 (4H, m), 3,08-3,30 (4H, m), 3,45-3,60 (1H, m), 3,66-3,80 (4H, m), 4,00-5,40 (6H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93-8,05 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,39-10,64 (1H, m), 12,14 (1H, s)
106	2	ESI+: 658
107	107	ESI+: 688 NMR-DMSO-d6: 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,15-1,49 (4H, m), 1,49-1,71 (5H, m), 1,76-1,98 (3H, m), 2,08-2,27 (2H, m), 2,31-2,44 (1H, m), 2,83-2,96 (4H, m), 2,96-3,05 (1H, m), 3,10-3,60 (4H, m), 3,66-3,80 (4H, m), 4,15 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,20-4,32 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 1,7, 8,4 Hz), 8,12 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,29 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 1,0 Hz)
108	107	ESI+: 674 NMR-DMSO-d6: 1,09 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,21-1,71 (9H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 2,13-2,24 (1H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 2,72-2,84 (1H, m), 2,85-2,97 (4H, m), 3,10-3,66 (3H, m), 3,66-3,82 (4H, m), 4,08 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,17-4,33 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,95-8,07 (1H, m), 8,15-8,25 (1H, m), 8,29 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 1,0 Hz)
109	107	ESI+: 660 NMR-DMSO-d6: 1,13 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,30-1,46 (1H, m), 1,48-1,74 (4H, m), 1,77-2,02 (3H, m), 2,10-2,31 (2H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,84-2,97 (4H, m), 2,97-3,06 (1H, m), 3,10-3,93 (8H, m), 4,16 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,20-4,38 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,29-8,34 (1H, m), 8,74 (1H, d, J = 1,2 Hz)

Bảng 89

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
110	107	ESI+: 689 NMR-DMSO-d6: 0,90 (6H, s), 1,15-1,30 (2H, m), 1,47-1,65 (4H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 1,96-2,31 (4H, m), 2,31-2,49 (1H, m), 3,00-3,70 (7H, m), 3,75-3,88 (3H, m), 3,97 (1H, dd, J = 4,6, 10,3 Hz), 4,17-4,35 (2H, m), 5,22-5,30 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96-8,02 (1H, m), 8,11-8,18 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 1,1 Hz)
111	107	ESI+: 675 NMR-DMSO-d6: 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,19-1,75 (7H, m), 1,76-2,08 (4H, m), 2,08-2,42 (4H, m), 2,90-3,72 (5H, m), 3,75-3,90 (3H, m), 3,97 (1H, dd, J = 4,6, 10,3 Hz), 4,13 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,20-4,35 (2H, m), 5,22-5,30 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 1,9, 8,7 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,30 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 1,1 Hz)
112	107	ESI+: 689 NMR-DMSO-d6: 0,90 (6H, s), 1,15-1,30 (2H, m), 1,47-1,65 (4H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 1,96-2,31 (4H, m), 2,31-2,49 (1H, m), 3,00-3,70 (7H, m), 3,75-3,88 (3H, m), 3,97 (1H, dd, J = 4,6, 10,3 Hz), 4,17-4,35 (2H, m), 5,22-5,30 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,96-8,02 (1H, m), 8,11-8,18 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 1,1 Hz)
113	107	ESI+: 675 NMR-DMSO-d6: 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,19-1,75 (7H, m), 1,76-2,08 (4H, m), 2,08-2,42 (4H, m), 2,90-3,72 (5H, m), 3,75-3,90 (3H, m), 3,97 (1H, dd, J = 4,6, 10,3 Hz), 4,13 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,20-4,35 (2H, m), 5,22-5,30 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 1,9, 8,7 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,30 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 0,9 Hz)
114	2	ESI+: 639 NMR-DMSO-d6: 0,76-0,92 (6H, m), 1,51-1,64 (2H, m), 1,77-1,88 (1H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,59-2,92 (3H, m), 3,17-3,33 (7H, m), 3,53-3,93 (4H, m), 4,38-4,49 (2H, m), 4,70 (2H, brs), 7,80-7,91 (3H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,1 Hz), 9,65 (1H, brs), 12,20 (1H, s)
115	2	ESI+: 607 NMR-DMSO-d6: 0,82 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51-2,01 (9H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,09-3,28 (4H, m), 3,47-3,59 (1H, m), 3,86-4,65 (5H, m), 4,72-4,85 (1H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,93-8,00 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,78 (1H, s), 10,80 (1H, brs), 12,18 (1H, s)
116	2	ESI+: 621 NMR-DMSO-d6: 0,83 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,03-1,35 (2H, m), 1,49-1,72 (5H, m), 1,82-2,00 (4H, m), 2,08-2,21 (1H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 3,12-3,30 (4H, m), 3,49-3,58 (1H, m), 4,00-4,89 (6H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,93-7,99 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,78 (1H, s), 10,82 (1H, brs), 12,18 (1H, s)

Bảng 90

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
117	2	ESI+: 625 NMR-DMSO-d ₆ : 0,74 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46-1,66 (4H, m), 1,89-2,01 (2H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 3,16-3,29 (7H, m), 3,60-3,69 (2H, m), 4,37-5,26 (6H, m), 7,78-7,95 (3H, m), 8,40 (1H, s), 8,78 (1H, s), 10,71 (1H, brs), 12,17 (1H, s)
118	2	ESI+: 613 NMR-DMSO-d ₆ : 1,51-1,65 (2H, m), 1,89-2,01 (2H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 3,16-3,28 (2H, m), 3,60-3,73 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,18-4,29 (1H, m), 4,38-4,69 (6H, m), 5,20-7,00 (2H, br), 7,35-7,41 (1H, m), 7,86-8,01 (2H, m), 8,39 (1H, s), 8,75-8,79 (1H, m), 9,80-10,60 (1H, br), 11,98 (1H, s)
119	2	ESI+: 635
120	2	ESI+: 635
121	2	ESI+: 621
122	2	ESI+: 649
123	3	ESI+: 635
124	3	ESI+: 649
125	3	ESI+: 637 NMR-DMSO-d ₆ : 0,81 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,66 (2H, m), 1,69-1,80 (1H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 1,98-2,23 (5H, m), 3,08-3,25 (2H, m), 3,30-3,41 (2H, m), 3,45-3,80 (3H, m), 3,97 (3H, s), 4,43-4,57 (3H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,42 (1H, brs), 12,17 (1H, s)
126	3	ESI+: 621
127	3	ESI+: 635
128	3	ESI+: 611 NMR-DMSO-d ₆ : 1,37 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,60-1,72 (1H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 1,98-2,22 (5H, m), 3,09-3,20 (1H, m), 3,30-3,58 (4H, m), 3,82-4,36 (2H, m), 4,43-4,55 (3H, m), 4,75-4,83 (1H, m), 7,78-7,84 (1H, m), 7,92-7,99 (2H, m), 8,47 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1,3 Hz), 10,75 (1H, brs), 12,25 (1H, s)

Bảng 91

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
129	3	ESI+: 563 , 565 NMR-DMSO-d6: 1,43 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,59-1,77 (3H, m), 1,83-2,03 (4H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 3,12-3,64 (8H, m), 4,27-4,37 (2H, m), 4,59-4,70 (1H, m), 4,90-4,99 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,42 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,3 Hz), 10,23 (1H, brs), 12,14 (1H, s)
130	3	ESI+: 621
131	3	ESI+: 623
132	3	ESI+: 635
133	3	ESI+: 611 NMR-DMSO-d6: 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,58-1,69 (1H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 1,98-2,22 (5H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,30-3,80 (6H, m), 4,42-4,53 (3H, m), 4,73-4,80 (1H, m), 7,64-7,73 (1H, m), 8,06-8,13 (2H, m), 8,47 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,46 (1H, brs), 12,22 (1H, s)
134	3	ESI+: 609
135	3	ESI+: 623
136	3	ESI+: 609 , 611
137	4	ESI+: 575
138	4	ESI+: 547
139	4	ESI+: 615
140	4	ESI+: 561
141	141	ESI+: 561 , 563 NMR-DMSO-d6: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28-1,78 (7H, m), 1,87-2,00 (3H, m), 2,17-2,27 (1H, m), 2,56-2,69 (1H, m), 3,00-3,09 (1H, m), 3,15-3,36 (2H, m), 3,64 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,19 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,38-4,46 (2H, m), 7,40-7,43 (1H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,74 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,55 (1H, s), 12,31 (1H, brs)
142	4	ESI+: 561 , 563 NMR-DMSO-d6: 1,22-2,00 (12H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 2,76-2,88 (1H, m), 3,10-3,71 (7H, m), 4,38-4,48 (2H, m), 4,52-4,67 (1H, m), 4,90-5,00 (1H, m), 7,64-7,76 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,08-10,26 (1H, m), 12,12-12,17 (1H, m)

Bảng 92

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
143	4	ESI+: 547
144	4	ESI+: 577
145	4	ESI+: 577
146	4	ESI+: 579 , 581 NMR-DMSO-d6: 0,84 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,52-1,74 (4H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,17-3,27 (2H, m), 3,28-3,40 (4H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 4,37-5,11 (7H, m), 7,64 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,53 (1H, brs), 12,14 (1H, s)
147	4	ESI+: 563
148	4	ESI+: 605
149	141	ESI+: 619
150	4	ESI+: 593 NMR-DMSO-d6: 1,36 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,51-1,70 (3H, m), 1,85-2,00 (4H, m), 2,12-2,23 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,08-3,27 (3H, m), 3,38-3,80 (4H, m), 4,38-4,54 (3H, m), 4,77-4,85 (1H, m), 7,79-7,85 (1H, m), 7,91-7,97 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,3 Hz), 10,51 (1H, brs), 12,20 (1H, s)
151	4	ESI+: 625
152	4	ESI+: 593 , 595 NMR-DMSO-d6: 0,82-1,00 (6H, m), 1,51-1,65 (2H, m), 1,89-2,06 (3H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 2,79-3,11 (2H, m), 3,16-3,44 (7H, m), 3,56-4,08 (4H, m), 4,38-4,48 (2H, m), 4,73-4,89 (2H, m), 7,57-7,81 (2H, m), 8,38-8,42 (1H, m), 8,74-8,79 (1H, m), 9,84 (1H, brs), 12,15 (1H, s)
153	4	ESI+: 589
154	4	ESI+: 577
155	4	ESI+: 561
156	4	ESI+: 619 NMR-DMSO-d6: 0,80 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45-2,01 (9H, m), 2,04-2,20 (1H, m), 2,56-2,70 (1H, m), 3,05-3,28 (4H, m), 3,44-3,56 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,07-4,77 (6H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,62 (1H, brs), 12,10 (1H, s)

Bảng 93

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
157	4	ESI+: 603
158	4	ESI+: 633 NMR-DMSO-d ₆ : 0,81 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,97-1,11 (1H, m), 1,19-1,32 (1H, m), 1,50-1,66 (5H, m), 1,82-2,00 (4H, m), 2,06-2,20 (1H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 3,08-3,28 (4H, m), 3,46-3,57 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,03-4,86 (6H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,55 (1H, brs), 12,11 (1H, s)
159	4	ESI+: 637
160	4	ESI+: 605
161	4	ESI+: 633
162	4	ESI+: 605
163	4	ESI+: 619
164	4	ESI+: 619
165	4	ESI+: 649
166	4	ESI+: 649
167	4	ESI+: 630
168	4	ESI+: 591
169	4	ESI+: 605
170	4	ESI+: 623
171	4	ESI+: 641
172	4	ESI+: 641
173	4	ESI+: 627
174	4	ESI+: 609

Bảng 94

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
175	4	ESI+: 609
176	4	ESI+: 605
177	4	ESI+: 605
178	4	ESI+: 635
179	4	ESI+: 659 NMR-DMSO-d6: 1,51-1,65 (2H, m), 1,67-2,16 (7H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 3,16-3,27 (2H, m), 3,51-3,66 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,98-4,05 (1H, m), 4,29 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,38-4,46 (2H, m), 4,80-6,12 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,90-7,97 (2H, m), 8,39 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,63 (1H, brs)
180	4	ESI+: 623
181	4	ESI+: 647
182	4	ESI+: 633
183	4	ESI+: 649
184	4	ESI+: 619
185	4	ESI+: 673
186	4	ESI+: 659
187	4	ESI+: 633
188	4	ESI+: 633 NMR-DMSO-d6: 0,79 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,51-2,00 (9H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 3,12-3,28 (4H, m), 3,31-3,86 (3H, m), 3,97 (3H, s), 4,38-4,47 (2H, m), 4,52-4,62 (1H, m), 4,68-4,77 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,80 (1H, brs), 12,12 (1H, s)
189	4	ESI+: 631
190	4	ESI+: 659

Bảng 95

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
191	4	ESI+: 647
192	4	ESI+: 647
193	4	ESI+: 582
194	4	ESI+: 527
195	4	ESI+: 541
196	4	ESI-: 559 NMR-DMSO-d ₆ : 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50-2,27 (10H, m), 2,60-2,69 (1H, m), 3,12-4,00 (7H, m), 4,39-4,48 (2H, m), 4,66-4,75 (1H, m), 4,92-5,00 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,1 Hz), 10,10 (1H, brs), 12,15 (1H, s)
197	4	ESI-: 563 NMR-DMSO-d ₆ : 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,51-1,65 (2H, m), 1,89-2,01 (2H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,15-3,43 (9H, m), 3,66-4,14 (4H, m), 4,37-4,48 (2H, m), 4,70-4,84 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,39-8,41 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,1 Hz), 10,28 (1H, brs), 12,14 (1H, s)
198	4	ESI+: 623 NMR-DMSO-d ₆ : 1,51-2,00 (8H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 2,92-3,53 (5H, m), 3,82-4,35 (5H, m), 4,39-3,69 (4H, m), 4,94-5,12 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,84-7,96 (2H, m), 8,38-8,41 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,14 (1H, brs), 12,09 (1H, brs)
199	4	ESI+: 635 NMR-DMSO-d ₆ : 1,52-1,69 (3H, m), 1,80-2,01 (4H, m), 2,06-2,16 (1H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 3,16-3,28 (5H, m), 3,48-3,78 (4H, m), 3,94-4,01 (4H, m), 4,31-4,99 (6H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 8,39-8,40 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,62 (1H, brs), 12,09 (1H, s)
200	4	ESI+: 619 NMR-DMSO-d ₆ : 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,38 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,51-1,67 (3H, m), 1,84-1,99 (4H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,07-3,28 (3H, m), 3,38-3,55 (2H, m), 3,80-4,55 (7H, m), 4,71-4,80 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,79-7,97 (2H, m), 8,38-8,42 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,1 Hz), 10,33 (1H, brs), 12,09 (1H, s)

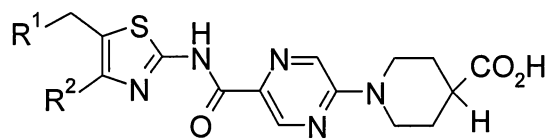
Bảng 96

Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
201	4	ESI+: 651 NMR-DMSO-d ₆ : 1,35 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,53-1,68 (3H, m), 1,86-1,99 (5H, m), 2,10-2,23 (3H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 3,07-3,25 (3H, m), 3,38-3,55 (2H, m), 4,29 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,37-5,01 (7H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,92-8,00 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,0 Hz), 10,52 (1H, brs), 12,10 (1H, brs)
202	4	ESI+: 605 NMR-DMSO-d ₆ : 1,34 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,51-1,68 (3H, m), 1,83-1,99 (4H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 3,07-3,27 (3H, m), 3,37-3,56 (2H, m), 3,62-3,92 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,38-4,52 (3H, m), 4,72-4,79 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,95-7,99 (1H, m), 8,37-8,42 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,25 (1H, brs), 12,10 (1H, s)
203	4	ESI+: 633 NMR-DMSO-d ₆ : 0,80 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,48-1,66 (4H, m), 1,68-1,80 (1H, m), 1,83-1,99 (4H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 3,08-3,28 (4H, m), 3,44-3,56 (1H, m), 3,67-4,23 (2H, m), 4,25 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,37-4,80 (4H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,88-7,98 (2H, m), 8,37-8,43 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,1 Hz), 10,37 (1H, brs), 12,10 (1H, s)
204	4	ESI+: 705 NMR-DMSO-d ₆ : 1,49-2,22 (10H, m), 2,38-3,65 (7H, m), 3,98-4,06 (1H, m), 4,23-4,32 (2H, m), 4,37-4,47 (2H, m), 4,54-4,72 (2H, m), 4,93-6,00 (2H, br), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,75 (1H, s), 9,99-11,00 (1H, m), 11,62 (1H, s)
205	4	ESI+: 649 NMR-DMSO-d ₆ : 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,51-1,67 (3H, m), 1,84-2,00 (4H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 3,06-3,27 (3H, m), 3,34 (3H, s), 3,38-3,55 (2H, m), 3,61-3,90 (4H, m), 4,29-4,35 (2H, m), 4,38-4,52 (3H, m), 4,71-4,79 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,90-7,98 (2H, m), 8,38-8,42 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,33 (1H, brs), 12,10 (1H, s)
206	8	ESI+: 547, 549 NMR-DMSO-d ₆ : 1,16 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,34-1,44 (1H, m), 1,52-1,72 (4H, m), 1,90-2,01 (3H, m), 2,17-2,25 (1H, m), 2,54-2,68 (2H, m), 3,00-3,06 (1H, m), 3,17-3,26 (2H, m), 3,59 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,19 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,37-4,45 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,74 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,57 (1H, brs), 12,20-12,45 (1H, br) m.p.: 201°C

Bảng 97

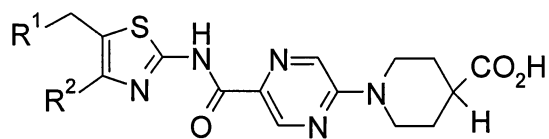
Ví dụ	Syn	DỮ LIỆU
207	8	ESI+: 619 NMR-DMSO-d ₆ : 1,09 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,25-1,67 (8H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,07-2,14 (1H, m), 2,33-2,68 (2H, m), 2,73-2,79 (1H, m), 3,17-3,40 (2H, m), 3,49 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,90 (3H, s), 4,14 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,38-4,46 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,75 (1H, s), 11,58 (1H, s), 12,22-12,45 (1H, br) m.p.:136°C

Bảng 98



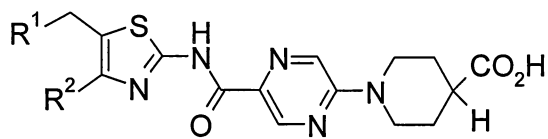
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
A1			A8		
A2			A9		
A3			A10		
A4			A11		
A5			A12		
A6			A13		
A7			A14		

Bảng 99



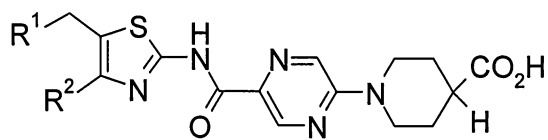
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
A15			A23		
A16			A24		
A17			A25		
A18			A26		
A19			A27		
A20			A28		
A21			A29		
A22			A30		

Bảng 100



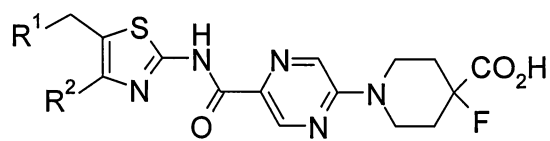
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
B1			B8		
B2			B9		
B3			B10		
B4			B11		
B5			B12		
B6			B13		
B7			B14		

Bảng 101



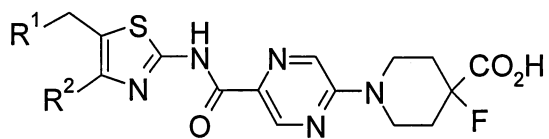
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
B15			B23		
B16			B24		
B17			B25		
B18			B26		
B19			B27		
B20			B28		
B21			B29		
B22			B30		

Bảng 102



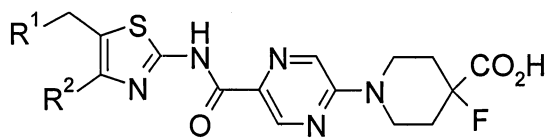
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
C1			C8		
C2			C9		
C3			C10		
C4			C11		
C5			C12		
C6			C13		
C7			C14		

Bảng 103



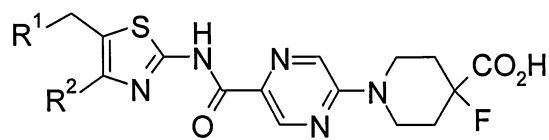
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
C15			C23		
C16			C24		
C17			C25		
C18			C26		
C19			C27		
C20			C28		
C21			C29		
C22			C30		

Bảng 104



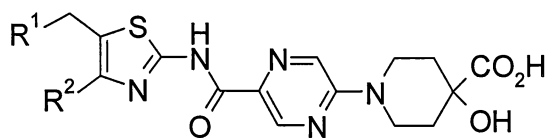
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
D1			D8		
D2			D9		
D3			D10		
D4			D11		
D5			D12		
D6			D13		
D7			D14		

Bảng 105



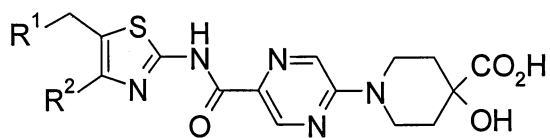
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
D15			D23		
D16			D24		
D17			D25		
D18			D26		
D19			D27		
D20			D28		
D21			D29		
D22			D30		

Bảng 106



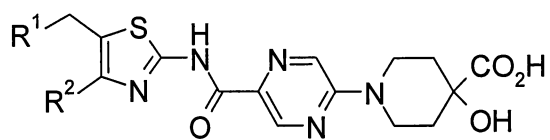
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
F1			F8		
F2			F9		
F3			F10		
F4			F11		
F5			F12		
F6			F13		
F7			F14		

Bảng 107



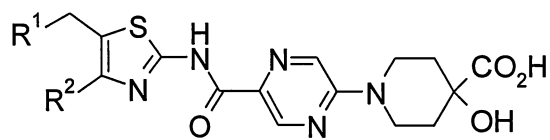
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
F15			F23		
F16			F24		
F17			F25		
F18			F26		
F19			F27		
F20			F28		
F21			F29		
F22			F30		

Bảng 108



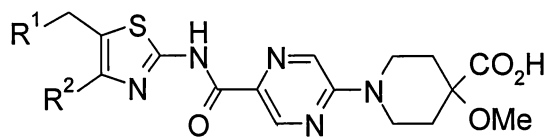
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
H1			H8		
H2			H9		
H3			H10		
H4			H11		
H5			H12		
H6			H13		
H7			H14		

Bảng 109



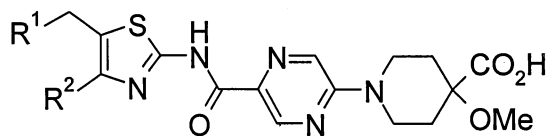
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
H15			H23		
H16			H24		
H17			H25		
H18			H26		
H19			H27		
H20			H28		
H21			H29		
H22			H30		

Bảng 110



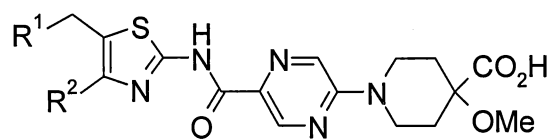
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
I1			I8		
I2			I9		
I3			I10		
I4			I11		
I5			I12		
I6			I13		
I7			I14		

Bảng 111



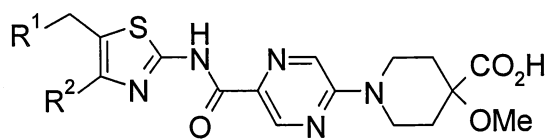
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
I15			I23		
I16			I24		
I17			I25		
I18			I26		
I19			I27		
I20			I28		
I21			I29		
I22			I30		

Bảng 112



Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
J1			J8		
J2			J9		
J3			J10		
J4			J11		
J5			J12		
J6			J13		
J7			J14		

Bảng 113



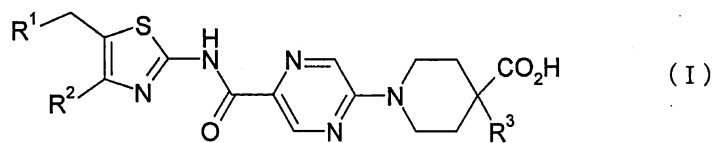
Stt	R1	R2	Stt	R1	R2
J15			J23		
J16			J24		
J17			J25		
J18			J26		
J19			J27		
J20			J28		
J21			J29		
J22			J30		

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng có thể được sử dụng làm chất để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh ở bàng quang hoặc đường tiết niệu, liên quan đến sự co bàng quang do thụ thể muscarinic kiểu phụ M_3 , làm chất điều biến dị lập thể dương tính thụ thể muscarinic kiểu phụ M_3 .

YÊU CẦU BẢO HỘ

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



trong đó,

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

R^{11} là C_{1-6} alkyl;

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

R^2 là aryl có thể được thế, vòng dị vòng thơm một vòng có thể được thế, hoặc vòng dị vòng thơm hai vòng có thể được thế; và

R^3 là $-H$, $-OH$, $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, hoặc halogen.

2. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, azetidin-1-yl và morpholin-4-yl, hoặc $-N(-R^{11})(-R^{12})$ và amin vòng có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G1,

trong đó, nhóm G1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm $-OH$, $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ và halogen;

$-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$;

C_{3-8} xycloalkyl;

halogen; và

$-CN$;

R^{11} là C_{1-6} alkyl;

R^{12} là C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$, hoặc C_{3-8} xycloalkyl có thể được thế bằng C_{1-6} alkyl được thế bằng $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl})$;

R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G2, thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G3, thiazolyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G3, hoặc 2,3-dihydrobenzofuranyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G3,

trong đó, nhóm G2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau;

$-O-(C_{1-6} \text{ alkyl}$ có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và $-O-(C_{1-6} \text{ alkyl}))$;

vòng dị vòng $-O-$ no,

halogen;

$-N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$;

$-NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$;

$-NH_2$; và

amin vòng, và

nhóm G3 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau;

$-O-(C_{1-6} \text{ alkyl}$ có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau);

halogen;

$-N(C_{1-6} \text{ alkyl})_2$;

$-NH(C_{1-6} \text{ alkyl})$;

$-NH_2$; và

amin vòng; và

R^3 là $-H$, $-OH$, metoxy, hoặc flo.

3. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 2, trong đó R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G2 mà là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau;

$-O-(C_{1-6}$ alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và $-O-(C_{1-6}$ alkyl));

vòng dị vòng $-O-$ no,

halogen;

$-N(C_{1-6}$ alkyl)₂; và

amin vòng, và

thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G3 mà là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau; và

halogen.

4. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 3, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl, hoặc $-N(-R^{11})(-R^{12})$ và amin vòng có thể được thế bằng C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm $-O-(C_{1-6}$ alkyl) và halogen;

R^{12} là C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng $-O-(C_{1-6}$ alkyl);

R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G2 mà là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau;

$-O-(C_{1-6}$ alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và $-O-(C_{1-6}$ alkyl));

halogen; và

$-N(C_{1-6}$ alkyl)₂;

và thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau; và

R^3 là -H, -OH, hoặc flo.

5. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 4, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl, và amin vòng được thế bằng C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm -O-(C_{1-6} alkyl) giống nhau hoặc khác nhau;

R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G2 mà là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau;

-O-(C_{1-6} alkyl); và

halogen;

và thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau,

R^3 là -H.

6. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 5, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl và amin vòng được thế bằng C_{1-6} alkyl; và

R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm G2 mà là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{1-6} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau; và

-O-(C_{1-6} alkyl)

và thienyl có thể được thế bằng 1 đến 3 halogen giống hoặc khác nhau.

7. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, trong đó R^1 là amin vòng được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidin-1-yl và piperidin-1-yl và amin vòng được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl; và

R^2 là phenyl hoặc thienyl, trong đó phenyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl và metoxy và thienyl có thể được thế bằng một clo.

8. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 7, trong đó R^2 là phenyl có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl và metoxy.

9. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 7, trong đó R^2 là thienyl có thể được thế bằng một clo.

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

axit $1-\{5-[(4-[3\text{-metoxy-5-(triflometyl)phenyl}]-5-\{[(2R)\text{-2-metyl}]\text{piperidin-1-yl}\}]\text{metyl}\}-1,3\text{-thiazol-2-yl}\}\text{carbamoyl}\}\text{pyrazin-2-yl}\}\text{piperidin-4-carboxylic}$,

axit $1-(5-\{[4-(4\text{-clo-2-thienyl})-5-\{[(2R)\text{-2-metyl}]\text{pyrrolidin-1-yl}\}]\text{metyl}\}-1,3\text{-thiazol-2-yl}\}\text{carbamoyl}\}\text{pyrazin-2-yl}\}\text{piperidin-4-carboxylic}$,

axit $1-\{5-[(5-\{[(2R)\text{-2-etyl}]\text{pyrrolidin-1-yl}\}]\text{metyl}\}-4-[3\text{-flo-5-(triflometyl)phenyl}]-1,3\text{-thiazol-2-yl}\}\text{carbamoyl}\}\text{pyrazin-2-yl}\}\text{piperidin-4-carboxylic}$, và

axit $1-\{5-[(5-\{[(2R)\text{-2-etyl}]\text{pyrrolidin-1-yl}\}]\text{metyl}\}-4-[4\text{-metoxy-3-(triflometyl)phenyl}]-1,3\text{-thiazol-2-yl}\}\text{carbamoyl}\}\text{pyrazin-2-yl}\}\text{piperidin-4-carboxylic}$.

11. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 10, và tá dược được dụng.

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

axit $1-\{5-[(4-[3\text{-metoxy-5-(triflometyl)phenyl}]-5-\{[(2R)\text{-2-metyl}]\text{piperidin-1-yl}\}]\text{metyl}\}-1,3\text{-thiazol-2-yl}\}\text{carbamoyl}\}\text{pyrazin-2-yl}\}\text{piperidin-4-carboxylic}$.

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

axit $1-(5-\{[4-(4\text{-clo-2-thienyl})-5-\{[(2R)\text{-2-metyl}]\text{pyrrolidin-1-yl}\}]\text{metyl}\}-1,3\text{-thiazol-2-yl}\}\text{carbamoyl}\}\text{pyrazin-2-yl}\}\text{piperidin-4-carboxylic}$.

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

axit 1-{5-[(5-{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic.

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

axit 1-{5-[(5-{[(2R)-2-ethylpyrrolidin-1-yl]metyl}-4-[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]pyrazin-2-yl}piperidin-4-carboxylic.

Fig. 1

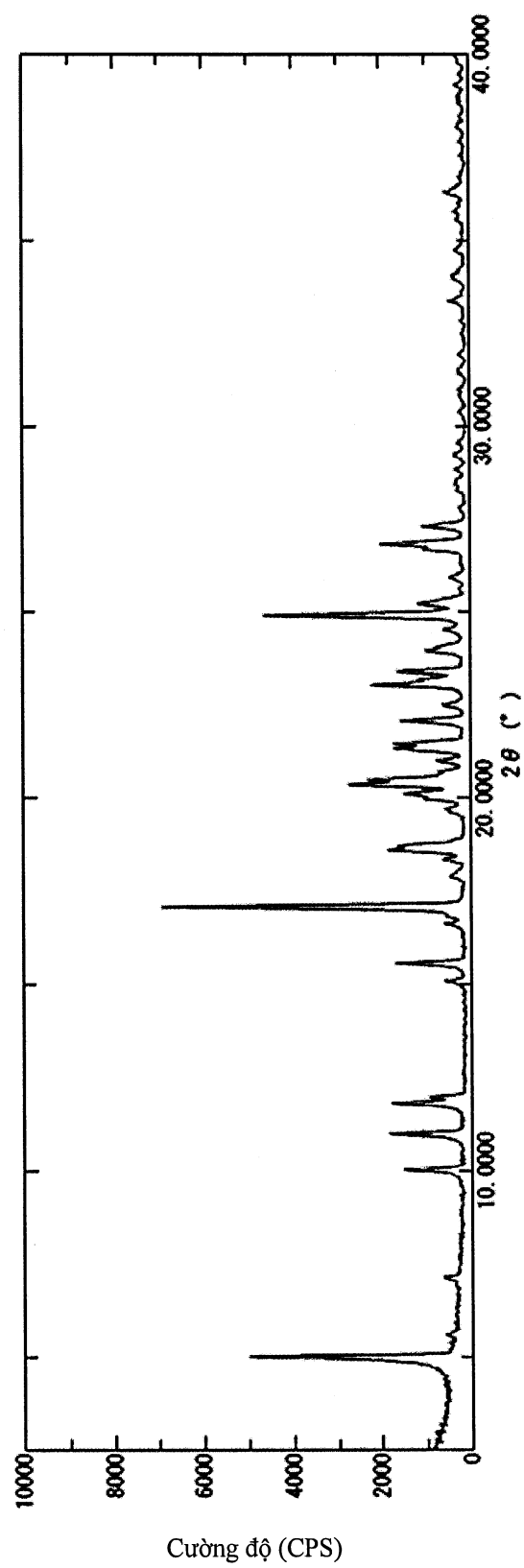


Fig. 2

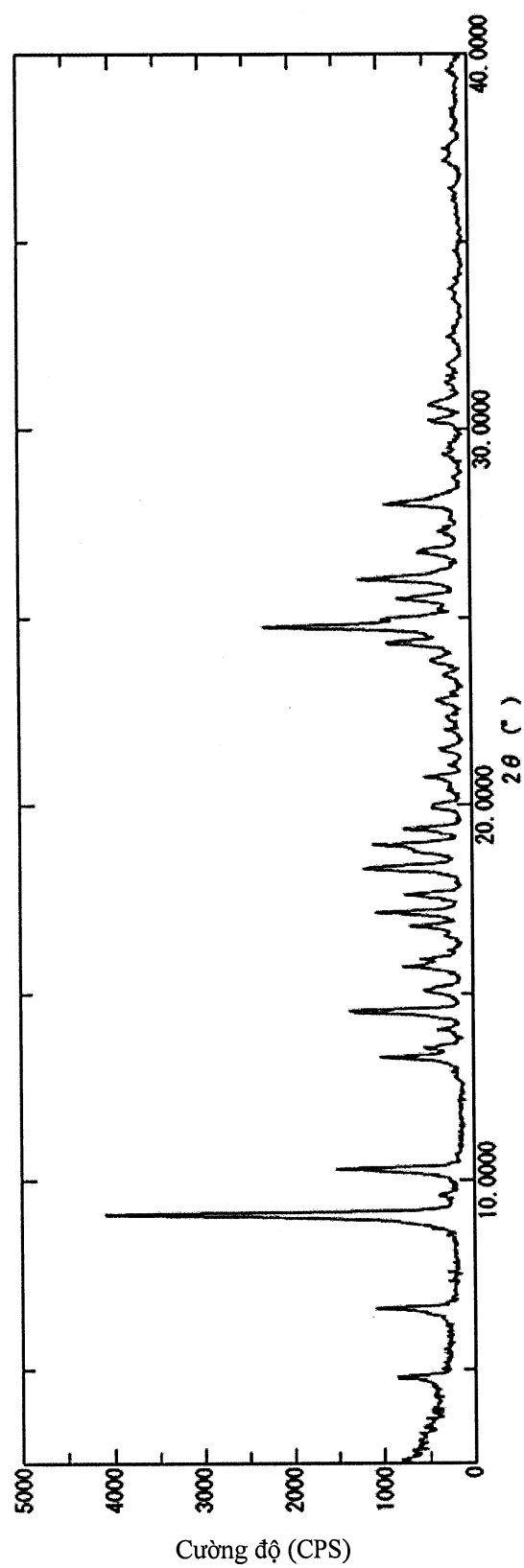


Fig. 3

