(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) **1-0020602**

(51)[7] **C07D 417/12**, A61K 31/427, A61P 9/06, 9/10, C07D 417/14, 471/04, 487/04

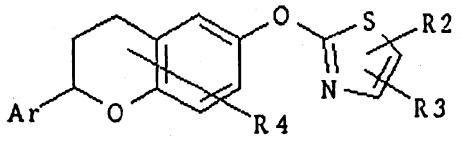
(13) **B**

(21) 1-2014-01171
(22) 10.09.2012
(86) PCT/EP2012/067622 10.09.2012
(87) WO2013/037724A1 21.03.2013
(30) 11306128.7 12.09.2011 EP
(45) 25.03.2019 372
(43) 27.10.2014 319
(73) SANOFI (FR)
54 rue La Boétie, F-75008 Paris, France
(72) CZECHTIZKY, Werngard (AT), WESTON, John (GB), RACKELMANN, Nils (DE), PODESCHWA, Michael (DE), ARNDT, Petra (DE), WIRTH, Klaus (DE), GOEGELEIN, Heinz (DE), RITZELER, Olaf (DE), KRAFT, Volker (DE), BELLEVERGUE, Patrice (FR), McCort, Gary (US)
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) HỢP CHẤT 2-(CHROMAN-6-YLOXY)-THIAZOL ĐƯỢC THẾ, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-(chroman-6-yloxy)-thiazol được thế có công thức I:

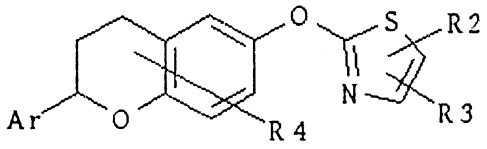
trong đó Ar, R2, R3 và R4 được xác định trong yêu cầu bảo hộ. Hợp chất có công thức I là chất ức chế chất trao đổi natri-canxi (Sodium-calcium exchanger - NCX), đặc biệt là chất trao đổi natri-canxi của kiểu phụ 1 (NCX1), và thích hợp dùng để điều trị các rối loạn khác nhau, trong đó cân bằng nội mô của canxi trong tế bào bị xáo trộn, như rối loạn nhịp tim, suy tim và đột quỵ. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức I và dược phẩm chứa chúng.



I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-(chroman-6-yloxy)-thiazol được thế có công thức I:



I

trong đó Ar, R2, R3 và R4 là như xác định dưới đây. Hợp chất có công thức I là chất ức chế của chất trao đổi natri-canxi (Sodium-calcium exchanger - NCX), đặc biệt là chất trao đổi natri-canxi của kiểu phụ 1 (NCX1), và thích hợp để điều trị các rối loạn khác nhau, trong đó cân bằng nội mô của canxi trong tế bào bị xáo trộn, như loạn nhịp tim, suy tim và đột quỵ. Sáng chế còn đề cập quy trình điều chế hợp chất có công thức I và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong thập kỷ qua, các tiến bộ dược lý được sử dụng để kiểm soát bệnh suy tim (Heart failure - HF), hoặc suy tim sung huyết (Congestive heart failure - CHF). Các chất phong bế beta và chất ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron được phát hiện là có tác động tích cực đối với CHF lên quan đến tỷ lệ tử vong và cải thiện các triệu chứng (K. Dickstein et al., Eur. J. Heart Fail. 10 (2008): 933-989). Tuy nhiên, sự hoành hành của bệnh và tỷ lệ tử vong vẫn còn cao ở mức không thể chấp nhận. Số lượng bệnh nhân mắc CHF, và đặc biệt là dạng nghiêm trọng hơn của CHF, thậm chí còn gia tăng, phần nào trái ngược với sự thành công của các phương pháp điều trị này. Như vậy, vẫn có nhu cầu đối với chất có thể giúp cải thiện hậu quả của CHF và nâng cao chất lượng cuộc sống. Chất phong bế chất trao đổi natri-canxi (NCX), protein vận chuyển tham gia vào sự điều hòa

mức canxi và natri trong tế bào, có khả năng cải thiện đự đoán về sự tiến triển của CHF và chất lượng cuộc sống.

Chức năng của NCX là đẩy canxi trong các tế bào cơ tim và các loại tế bào khác như các nơron tế bào thần kinh. Trong CHF, NCX được xác định là được tăng cường điều hòa, do đó không tải canxi từ tế bào và còn giúp làm giảm co bóp cơ tim (M. Flesch et al., Circulation 94 (1996): 992-1002; G. Hasenfuss et al., Circulation 99 (1999): 641-648). Suy thông khí trong CHF không chỉ là do sự thay đổi cấu trúc không thể đảo ngược và sự suy giảm cơ tim, mà còn do những thay đổi chức năng bất lợi bao gồm sự xáo trộn cân bằng nội mô của canxi trong tế bào. Sự mất cân bằng nội mô có thể được điều chỉnh bằng cách ức chế NCX. Ba kiểu phụ của NCX được mô tả. Ở tim, kiểu phụ 1 được biểu hiện chủ yếu.

Thông qua NCX, canxi được trao đổi với natri, và natri ngoại bào dẫn động chất trao đổi. Hóa học lượng pháp của chất trao đổi là ba ion natri vào trong tế bào để đẩy ra một ion canxi. Hóa học lượng pháp này tạo ra dòng ion dương hướng vào trong mà về bản chất là dòng khử cực. Dòng khử cực này, nếu đủ lớn, có thể gây ra hậu khử cực điện thế hoạt động tâm nhĩ và tâm thất. Hậu khử cực là các dao động của điện thế màng và có thể xảy ra trong hậu khử cực sớm (Early afterdepolarization - EAD) hoặc sau hậu khử cực chậm (Delayed afterdepolarization - DAD) điện thế hoạt động ở tim. Sự xuất hiện của EAD có liên quan với điện thế hoạt động ở tâm thất được kéo dài (có thể quan sát thấy như các khoảng QT kéo dài trên điện tâm đồ (Electrocardiogram - ECG), là đặc tính phổ biến của bệnh suy tim. Hậu khử cực được cho là yếu tố khởi phát chính của rối loạn nhịp tim, do đó còn được gọi là hoạt tính khởi phát (DM BER et al., Ann. NY Acad. Sci. 1080 (2006): 165-177; K. R. Sipido et al., Pflugers Arch. 430 (1995): 871-878; A. O. Verkerk et al., Circulation 104 (2001): 2728-2733; C. Pott et al., Current Drug Targets 12 (2011): 737-747; G. Antoons et al., Pharmacol. Ther. 134 (2012): 26-42). Ngoại tâm thu phát sinh từ các dòng khử cực NCX có thể gây ra chứng loạn nhịp tim phức tạp hơn và không thể đảo ngược như chứng tim đập nhanh, cuồng thất hoặc rung thất.

Các bệnh nhân suy thông khí, hoặc suy tim, thường tử vong do loạn nhịp tim và rối loạn nhịp tim. Khoảng 50% tỷ lệ tử vong do tim mạch trong CHF là do loạn nhịp tim. Do đó, việc phong bế NCX là phương pháp cải thiện sự suy thông khí và các triệu chứng liên quan cũng như giảm tử vong do loạn nhịp tim. Các loại thuốc có ảnh hưởng tích cực tới sự co thắt của tim hiện nay thường có tác động làm loạn nhịp tim hoặc làm tăng tỷ lệ tử vong, như trong trường hợp của chất ức chế phosphodiestaraza, hoặc triệt tiêu các tác dụng tích cực thu được bởi sự cải thiện của chứng suy thông khí do các tác dụng có ảnh hưởng tích cực tới sự co thắt của tim (JT Parissis et al., Curr. Opin. Crit. Care 16 (2010): 432-441). Mặt khác, một số loại thuốc chống loạn nhịp hữu ích về mặt lâm sàng có tác động bất lợi tới sự co thắt của tim, làm trầm trọng thêm các triệu chứng của bệnh suy tim. Chất phong bế NCX có tác dụng trị liệu đặt biệt ở chỗ chúng có thể giải quyết hai vấn đề lớn của CHF, suy thông khí và loạn nhịp tim.

Việc phong bế NCX đặc biệt đáng chú ý đối với giai đoạn tăng tiến của CHF, như NYHA lớp III và IV theo phân loại chức năng suy tim của Hiệp hội tim mạch New York, trong đó các lựa chọn trị liệu, cụ thể là chất phong bế beta, chất ức chế hệ renin angiotensin-aldosteron, thuốc lợi tiểu và thuốc giãn mạch, được khai thác tận dụng triệt để. Các bệnh nhân cao tuổi mắc HF tiến triển đến giai đoạn cuối là dạng bênh nhân mới. Trong giai đoạn cuối này, tác động giãn mạch không còn được mong muốn đối với phần lớn các bệnh nhân này vì huyết áp bị tụt do suy thông khí. Chất ức chế phosphodiestaraza như các loại thuốc có ảnh hưởng tích cực tới sự co thắt của tim không những gặp phải hạn chế là gây loạn nhịp tim, mà còn cả tác động giãn mạch.

Rung nhĩ (Atrial fibrillation - AF) là chứng rối loạn nhịp tim thường xuyên nhất. AF ảnh hưởng đến khoảng 6,8 triệu bệnh nhân ở Mỹ và Liên minh châu Âu, và tỷ lệ hiện hành của bệnh này đang tăng mạnh do số dân già đi và việc điều trị thành công nhồi máu cơ tim, bệnh động mạch vành và suy tim sung huyết. AF gây ra khoảng 25% các ca đột quỵ, và làm tăng tỷ lệ tử vong. Ngoài ra, sự tăng cường điều hòa NCX được chứng minh trong AF (U. Schotten et al., Cardiovasc. Res. 53 (2002): 192-201). Sự tăng cường điều hòa NCX có thể góp phần gây ra AF bởi hoạt động cơ tim thất phải của NCX và duy trì hoạt động này, và do đó chất phong bế NCX có nhiều tác dụng tích cực trong điều trị và

phòng ngừa AF. Do AF là bệnh ngày càng tăng trong số người già và thường đi kèm với suy tim lên đến mức khoảng 45% số bệnh nhân (I. Savelieva et al., Europace. 5 Suppl 1 (2004): S5-S19), chất phong bế NCX sẽ đặc biệt có lợi cho các bệnh nhân mắc RN và CHF.

Vì chất phong bế NCX cũng gây ra tác dụng co bóp tích cực trong tâm nhĩ, nên chúng có thể đặc biệt có lợi cho suy tim tâm trương khi việc làm đầy tâm thất là vấn đề lớn như làm cứng tâm thất. Sự co thắt tâm nhĩ mạnh hơn sẽ cải thiện việc làm đầy tâm thất trong suy tim tâm trương.

Vì lượng máu ra của tim bị giảm gây ra nhiều tác động bất lợi đến việc truyền dịch của các cơ quan như thận, não và tim, do đó sự ức chế NCX, mà làm tăng tính co bóp của tim, có thể cải thiện sự truyền dịch của não, tim và thận để làm liệu pháp hoặc ngăn ngừa chứng đột quỵ, chứng mất trí và bệnh Alzheimer, suy thận và thiếu máu cục bộ ở tim. Vì NCX còn góp phần sự tăng huyết áp do nhạy với muối, nên việc ức chế nó cũng phù hợp để điều trị chứng tăng huyết áp.

Chất ức chế của NCX cũng phù hợp để điều trị và phòng ngừa các tình trạng bệnh lý gây nguy hiểm đến tính mạng trong đó việc hỗ trợ ảnh hưởng tới sự co thắt của tim là cần thiết để duy trì lượng máu cấp ở mức đủ hiệu quả. Điều này bao gồm tất cả các dạng sốc, sốc huyết động, sốc tim và sốc nhiễm trùng. Chất ức chế NCX đặc biệt phù hợp để điều trị các tình trạng bệnh lý này vì chúng là trung tính đối với nhịp tim và không có các đặc tính gây loạn nhịp tim hoặc giãn mạch hoặc co mạch của các loại thuốc khác ảnh hưởng tới sự co thắt của tim.

Với bệnh đột quỵ, chất phong bế NCX có khả năng cải thiện kết quả do ở tình trạng thiếu oxy trong tế bào thần kinh, như xảy ra trong bệnh đột quỵ, NCX đảo ngược hướng vận chuyển theo cách thức ngược, và nạp canxi vào các tế bào dẫn đến tình trạng quá mức canxi. Điều này làm tăng sự chết tế bào do nồng độ canxi trong tế bào quá mức. Hơn nữa, lượng máu trong tim bơm ra thấp có thể dẫn đến chứng thiếu máu cục bộ ở não dễ gây ra đột quỵ. Chất phong bế NCX sẽ làm tăng lượng máu ở tim bơm ra và tăng dịch

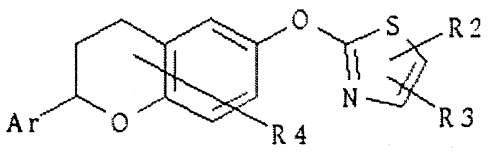
truyền ở não. Do đó, chất phong bế NCX có khả năng điều trị và phòng ngừa đột quỵ (T. Matsuda et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 298 (2001): 249-2569. Exp. Ther.

Một số hợp chất nhất định có khả năng ức chế NCX được mô tả, ví dụ, trong EP 0978506, JP 2008/189592, WO 2004/000813, WO 2004/063191, WO 03/006452, WO 02/32883, WO 97/09306. Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu đối với các hợp chất khác mà ức chế NCX và phù hợp để sử dụng làm dược phẩm để điều trị các tình trạng bệnh lý trên đây. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra hợp chất có công thức I sau đây là chất ức chế hiệu quả chất trao đổi natri-canxi (NCX), đặc biệt là trao đổi natri-canxi của kiểu phụ 1 (NCX1), và có các đặc tính có lợi làm dược phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I sau đây là chất ức chế hiệu quả chất trao đổi natri-canxi (Sodium-calcium exchanger- NCX), đặc biệt là trao đổi natri-canxi của kiểu phụ 1 (NCX1), và có các đặc tính có lợi dùng làm dược phẩm.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ của chúng và hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể ở tỷ lệ bất kỳ, và muối dược dụng của chúng,



I

trong đó:

Ar được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và dị vòng thơm đơn vòng có 5 cạnh hoặc 6 cạnh, mà tất cả không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R1 giống hoặc khác nhau, trong đó dị vòng này chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác

nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và được liên kết thông qua nguyên tử cacbon trên vòng;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, phenyl, Het1, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-O-, phenyl-O-, Het1-O- và (C_1-C_6)-alkyl-S(O)n-, và hai nhóm R1 liên kết với các nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong Ar, cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng, có thể tạo thành vòng đơn không no có từ 5 cạnh đến 7 cạnh mà chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5- N(R6) C(O), R5-N(R6)-CH_2-, R7-C(O)-NH-CH_2- và R7-$S(O)_2$-NH-CH_2-;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O-;

R4 là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O-;

R5 và R6 được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl, phenyl, Het1 và Het2, trong đó (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau,

hoặc các nhóm R5 và R6, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành dị vòng không no một phần hoặc no, vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 4 cạnh đến 10 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R5 và R6, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm

bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R12 giống hoặc khác nhau;

R7 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, phenyl, Het2 và Het3, trong đó (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và phenyl và Het3 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R13 giống hoặc khác nhau;

R10 được chọn từ nhóm bao gồm R14, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH_2-OC(O)-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_n$-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-OC(O)- và R16-N(R17)-S(O)$_2$-;

R11 và R12 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, R19-OC(O)-(C_1-C_4)-alkyl-, R14, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH_2-OC(O)-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_n$-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-OC(O)- và R16-N(R17)-S(O)$_2$-;

R13 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- và R16-N(R17)-, và hai nhóm thế R13 liên kết với các nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong R7, cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng, có thể tạo thành vòng đơn không no có từ 5 cạnh đến 7 cạnh mà chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

R14 là vòng đôi hoặc đơn có từ 3 cạnh đến 10 cạnh, mà là vòng no, không no một phần hoặc thơm và chứa 0, 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại trên vòng giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R20 giống hoặc khác nhau;

R15 và R18 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, phenyl-(C_1-C_4)-alkyl và Het1-(C_1-C_4)-alkyl-;

R16 và R17 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, phenyl-(C_1-C_4)-alkyl và Het1-(C_1-C_4)-alkyl-,

hoặc các nhóm R16 và R17, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành dị vòng no đơn vòng có từ 4 cạnh đến 7 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R16 và R17, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng các nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

R19 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, phenyl-(C_1-C_4)-alkyl và Het1-(C_1-C_4)-alkyl-;

R20 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH_2-OC(O)-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_n$-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-OC(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-OC(O)- và R16-N(R17)-S(O)$_2$-;

Het1 là dị vòng thơm vòng đơn có từ 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế khác nhau hoặc giống nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O-;

Het2 là dị vòng không no hoặc không no một phần, vòng đôi hoặc vòng đơn có từ 4 cạnh đến 10 cạnh, chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh;

Het3 là dị vòng thơm vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 5 cạnh đến 10 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh;

n được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1 và 2, trong đó tất cả các giá trị số n là độc lập với nhau;

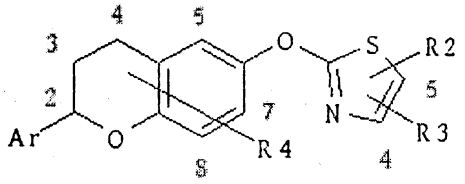
trong đó tất cả nhóm phenyl, trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và -O-(C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả nhóm xycloalkyl và bixycloalkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm xycloalkyl hoặc bixycloalkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được thế được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả nhóm alkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm alkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nhóm R2 và R3 trong hợp chất có công thức I và tất cả hợp chất khác trong đó nhóm R2 và R3 có mặt và trong các công thức tương ứng không được liên kết với nguyên tử khác loại cụ thể nào trong vòng, có thể được liên kết với một nguyên tử bất kỳ trong số hai nguyên tử cacbon của hệ vòng thiazol được mô tả trong công thức I có vị trí liên kết tự do, cụ thể là nguyên tử cacbon trong vòng ở các vị trí 4 và 5 của hệ vòng thiazol, như được chỉ ra bởi các liên kết bắt nguồn từ R2 và R3 mà không được hướng đến nguyên tử cacbon cụ thể nào. Một trong số các nhóm R2 và R3 được liên kết với nguyên tử cacbon ở vị trí 4 trong vòng của hệ vòng thiazol, và nhóm còn lại trong số các nhóm R2 và R3 được liên kết với nguyên tử cacbon ở vị trí 5 trong vòng của hệ vòng thiazol. Điều này cũng áp dụng tương ứng với các nhóm khác trong hợp chất theo sáng chế mà vị trí liên kết là không cố định trong công thức của chúng, như, ví dụ, nhóm Y trong hợp chất có công thức III và IV theo sáng chế.



I

Tương tự, nhóm R4 trong hợp chất có công thức I và tất cả hợp chất khác trong đó nhóm R4 có mặt, mà khác với hydro, có thể được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ của hệ vòng chroman được mô tả trong công thức I có vị trí liên kết tự do, cụ thể là nguyên tử cacbon trong vòng ở các vị trí 2, 3, 4, 5, 7 và 8 của hệ vòng chroman, như được thể hiện bởi các liên kết bắt nguồn từ R4 mà không được hướng đến nguyên tử cacbon cụ thể nào của vòng chroman. Trong tất cả các vị trí liên kết tự do của nguyên tử cacbon trong vòng ở các vị trí 2, 3, 4, 5, 7 và 8 của hệ vòng chroman mà không bị chiếm giữ bởi nhóm R4 khác hydro, các hydro sẽ có mặt. Cụ thể là, nếu trong hợp chất có công thức I không có nhóm R4 có mặt mà khác hydro, thì nguyên tử cacbon trong vòng ở các vị trí 2, 5, 7 và 8 của hệ vòng chroman mang hydro, và nguyên tử cacbon trong vòng ở các vị trí 3 và 4 của hệ vòng chroman mang theo hai hydro. Nếu nhóm thế R4 có mặt, cụ thể là nguyên tử hoặc nhóm là R4 mà khác hydro, thì một hoặc nhiều hydro nói trên được thế bằng các nhóm thế R4.

Nếu các thành phần cấu trúc như nhóm, nhóm thế hoặc các số, ví dụ, có thể có mặt nhiều lần trong hợp chất có công thức I, thì chúng đều độc lập với nhau và trong từng trường hợp có thể có nghĩa bất kỳ trong số các nghĩa được mô tả, và chúng có thể trong mỗi trường hợp là giống hoặc khác thành phần cấu trúc này bất kỳ khác. Trong nhóm dialkylamino, ví dụ, nhóm alkyl có thể giống hoặc khác nhau.

Nhóm alkyl, cụ thể là gốc hydrocacbon no, có thể là mạch thẳng (chuỗi thẳng) hoặc phân nhánh. Điều này cũng áp dụng nếu nhóm này được thế hoặc là phần của nhóm khác, ví dụ nhóm -O-alkyl (nhóm alkyloxy, nhóm alkoxy) hoặc nhóm alkyl được thế HO- (nhóm hydroxyalkyl, HO-alkyl-). Tùy thuộc vào định nghĩa tương ứng, số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl có thể là 1, 2, 3, 4, 5, 6, hoặc 1, 2, 3 hoặc 4, hoặc 1, 2 hoặc 3, hoặc 1 hoặc 2, hoặc 1. Các ví dụ về alkyl là metyl, etyl, propyl bao gồm cả n-propyl và

isopropyl, butyl bao gồm cả n-butyl, sec-butyl, isobutyl và tert-butyl, pentyl bao gồm n -pentyl, 1-metylbutyl, isopentyl, neopentyl và tert-pentyl, và hexyl bao gồm cả n-hexyl, 3,3-dimetylbutyl và isohexyl. Các ví dụ về nhóm alkyl-O-là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, n-pentoxy. Các ví dụ về alkyl-$S(O)_n$- là metylsulfanyl -(CH_3-S-), metansulfinyl -(CH_3-S(O)-), metansulfonyl (CH_3-$S(O)_2$-); etylsulfanyl -(CH_3-CH_2-S-), etansulfinyl -(CH_3-CH_2-S(O)-), etansulfonyl (CH_3-CH_2-$S(O)_2$-), 1-metyletylsulfanyl -((CH_3)$_2$CH-S-), 1-metyletansulfinyl -((CH_3)$_2$CH-S(O)-), 1-metyletansulfonyl ((CH_3)$_2$CH-$S(O)_2$-). Theo một phương án của sáng chế, số n được chọn từ nhóm bao gồm 0 và 2, trong đó tất cả các giá trị số n là độc lập với nhau và có thể giống hoặc khác nhau. Theo một phương án khác, số n trong mỗi lần có mặt bất kỳ của nó, độc lập với nghĩa của nó trong các lần có mặt khác, là 0. Theo một phương án khác, số n trong mỗi lần có mặt bất kỳ của nó, độc lập với nghĩa của nó trong lần có mặt khác, là 2.

Nhóm alkyl được thế có thể được thế ở vị trí bất kỳ, với điều kiện là hợp chất tương ứng đủ ổn định và phù hợp làm dược chất. Điều kiện tiên quyết đó là nhóm cụ thể và hợp chất có công thức I đủ ổn định và thích hợp làm dược chất, và được áp dụng chung đối với các định nghĩa của tất cả nhóm trong hợp chất có công thức I. Ví dụ về nhóm alkyl được thế, đặc biệt của nhóm HO-(C_1-C_4)alkyl, ví dụ, có thể là hydroxymetyl, 1-hydroxyetyl, 2-hydroxyetyl, 1-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-hydroxy-1-metyletyl, 2-hydroxy-1-metyletyl, 1-hydroxybutyl, 4 hydroxybutyl, 2-hydroxy-1-metylpropyl hoặc 2-hydroxy-1-metylpropyl. Nhóm alkyl mà, độc lập với bất kỳ nhóm thế khác, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo, có thể không được thế bởi nhóm thế flo, cụ thể là không mang nhóm thế flo, hoặc được thế, ví dụ, bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11 nhóm thế flo, hoặc bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế flo, hoặc bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế flo, có thể ở vị trí bất kỳ. Ví dụ, trong nhóm alkyl được thế flo, một hoặc nhiều nhóm metyl có thể mang theo ba nhóm thế flo và có mặt ở dạng nhóm triflometyl, và/hoặc một hoặc nhiều nhóm metylen (CH_2) có thể mang hai nhóm thế flo mỗi và có mặt ở dạng nhóm diflometylen. Phần mô tả chi tiết liên quan đến việc thế nhóm bằng flo cũng được áp dụng nếu nhóm còn mang nhóm thế khác và/hoặc là

phần của nhóm khác, ví dụ về nhóm alkyl-O-. Các ví dụ về nhóm alkyl được thế flo là triflometyl, 2-floetyl, 1-floetyl, 1,1-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, pentafloetyl, 3,3,3-triflopropyl, 2,2,3,3,3-pentaflopropyl, 4,4,4-triflobutyl và heptafloisopropyl. Ví dụ về nhóm alkyl-O- được thế flo là triflometoxyl, 2,2,2-trifloetoxy, pentafloetoxy và 3,3,3-triflopropoxy. Ví dụ về nhóm nhóm -$S(O)_n$- được thế flo là triflometylsulfanyl -(CF_3S-), triflometansulfinyl -(CF_3-S(O)-) và triflometansulfonyl (CF_3-$S(O)_2$-). Đối với tất cả nhóm hoặc nhóm thế trong hợp chất có công thức I có thể là nhóm alkyl mà thường có thể chứa một hoặc nhiều nhóm thế flo, như ví dụ về nhóm hoặc nhóm thế chứa alkyl được thế flo có thể bao gồm trong định nghĩa của nhóm hoặc nhóm thế, có thể kể đến nhóm CF_3 (triflometyl), hoặc nhóm tương ứng như CF_3-O-hoặc CF_3-S-.

Phần mô tả trên đây đối với nhóm alkyl áp dụng tương ứng với nhóm alkyl mà trong định nghĩa của nhóm trong hợp chất có công thức I liên kết với hai nhóm liền kề, hoặc liên kết với hai nhóm, và có thể được coi là nhóm alkyl hóa trị hai (nhóm alkandiyl), như trong trường hợp của phần alkyl của nhóm alkyl được thế. Do đó, nhóm này cũng có thể là mạch thẳng hoặc phân nhánh, liên kết với nhóm liền kề có thể ở vị trí bất kỳ và có thể bắt đầu từ một nguyên tử cacbon hoặc từ nguyên tử cacbon khác, và chúng có thể không được thế hoặc được thế bằng các nhóm thế flo độc lập với bất kỳ nhóm thế khác. Ví dụ về nhóm alkyl hóa trị II là -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)$-CH_2-, -CH_2-$CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-CH_2-, -CH_2-$C(CH_3)_2$-. Ví dụ về các nhóm alkandiyl được thế flo, có thể chứa 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế flo, ví dụ, -CHF-, -CF_2-, -CF_2-CH_2-, -CH_2-CF_2-, -CF_2CF_2-, -$CF(CH_3)$-, -$C(CF_3)_2$-, -$C(CH_3)_2$-CF_2-, -CF_2-$C(CH_3)_2$-.

Số lượng nguyên tử cacbon trên vòng trong nhóm (C_3-C_7)-xycloalkyl có thể là 3, 4, 5, 6 hoặc 7. Ví dụ về xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Số lượng nguyên tử cacbon trên vòng trong nhóm (C_6-C_{10})-bixycloalkyl có thể là 6, 7, 8, 9 hoặc 10. Hai vòng trong nhóm bixycloalkyl có thể có chung một, hai đến nhiều nguyên tử cacbon trên vòng và có thể được ngưng tụ hoặc tạo thành vòng đôi có liên kết cầu hoặc vòng xoắn. Ví dụ về bixycloalkyl là bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[3.1.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[3.2.1]octyl,

bixyclo[3.2.2]nonyl và bixyclo[4.4.0]dexyl. Nhóm bixycloalkyl có thể được liên kết thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ trên vòng. Nhóm xycloalkyl và bixycloalkyl, độc lập với bất kỳ nhóm thế khác, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (C_1-C_4)-alkyl, có thể không được thế bằng các nhóm thế alkyl, cụ thể là không mang nhóm thế alkyl, hoặc được thế, ví dụ, bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế (C_1-C_4)-alkyl giống hoặc khác nhau, ví dụ, bằng các nhóm metyl, mà nhóm thế có thể ở vị trí bất kỳ. Ví dụ về nhóm xycloalkyl và nhóm bixycloalkyl được thế alkyl là 1-metylxyclopropyl, 2,2-dimetylxyclopropyl, 1-metylxyclopentyl, 2,3-dimetylxyclopentyl, 1-metylxyclohexyl, 4-metylxyclohexyl, 4-isopropylxyclohexyl, 4-tert-butylxyclohexyl, 3,3,5,5-tetrametylxyclohexyl, 7,7-dimetylbixyclo[2.2.1]heptyl, 6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]heptyl và 1,7,7-trimetylbixyclo[2.2.1]heptyl. Nhóm xycloalkyl và nhóm bixycloalkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo, có thể không được thế bằng các nhóm thế flo, cụ thể là không mang nhóm thế flo, hoặc được thế, ví dụ, bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11 nhóm thế flo, hoặc 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nhóm thế flo, hoặc bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế flo. Nhóm thế flo có thể ở vị trí bất kỳ của nhóm xycloalkyl hoặc nhóm bixycloalkyl và cũng có thể là trong nhóm thế alkyl. Ví dụ về nhóm xycloalkyl và nhóm bixycloalkyl được thế flo là 1-floxyclopropyl, 2,2-difloxyclopropyl, 3, 3-difloxyclobutyl, 1-floxyclohexyl, 4,4-difloxyclohexyl, 3,3, 4.4, 5, 5-hexafloxyclohexyl, 1-flobixyclo[2.2.2]octyl và 1, 4-diflobixyclo[2.2.2]octyl. Nhóm xycloalkyl cũng có thể được thế đồng thời bằng flo và alkyl. Ví dụ về nhóm (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl- như -xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl-, -xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl-, xycloheptylmetyl-1-xyclopropyletyl-2-xyclopropyletyl-, 1-xyclobutyletyl-2-xyclobutyletyl-1-xyclopentyletyl-2-xyclopentyletyl-1-xyclohexyletyl-2-xyclohexyletyl-1-xycloheptyletyl-2-xycloheptyletyl-. Theo một phương án của sáng chế, nhóm (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl trong bất kỳ một hoặc nhiều lần có mặt của nhóm này, độc lập với lần có mặt bất kỳ khác, là nhóm (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_2)-alkyl, theo phương án khác là (C_3-C_7)-xycloalkyl-CH_2-. Trong nhóm (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, và tương tự trong tất cả nhóm khác, các dấu nối ở cuối thể hiện liên kết tự do thông qua đó nhóm được liên kết, và do đó chỉ ra phân nhóm phụ thông qua đó mà nhóm được cấu thành từ các phân nhóm phụ được liên kết.

Trong nhóm phenyl được thế, bao gồm nhóm phenyl là Ar và R14, nhóm thế có thể ở vị trí bất kỳ. Trong nhóm phenyl được thế một lần, nhóm thế có thể ở vị trí 2, vị trí 3 hoặc vị trí 4. Trong nhóm phenyl được thế hai lần, nhóm thế có thể ở các vị trí 2 và 3, ở các vị trí 2 và 4, ở các vị trí 2 và 5, ở các vị trí 2 và 6, ở các vị trí 3 và 4, hoặc ở các vị trí 3 và 5. Trong nhóm phenyl được thế ba lần, nhóm thế có thể ở các vị trí 2, 3 và 4, ở các vị trí 2, 3 và 5, ở các vị trí 2, 3 và 6, ở các vị trí 2, 4, 5, ở các vị trí 2, 4 và 6, hoặc ở các vị trí 3, 4 và 5. Nếu nhóm phenyl mang bốn nhóm thế, một số nhóm trong đó có thể là nguyên tử flo, ví dụ, nhóm thế có thể ở các vị trí 2, 3, 4, 5, ở các vị trí 2, 3, 4, 6, hoặc ở các vị trí 2, 3, 5 và 6. Nếu nhóm phenyl được thế nhiều lần hoặc bất kỳ nhóm thế nhiều lần khác mang các nhóm thế khác nhau, mỗi nhóm thế có thể ở bất kỳ vị trí phù hợp, và sáng chế này bao gồm tất cả các chất đồng phân vị trí . Số lượng nhóm thế trong nhóm phenyl được thế có thể là 1, 2, 3, 4 hoặc 5. Theo một phương án của sáng chế, số lượng nhóm thế trong nhóm phenyl thế, như số lượng nhóm thế trong bất kỳ nhóm thế khác mà có thể mang một hoặc nhiều nhóm thế, là 1, 2, 3 hoặc 4, theo phương án khác 1, 2 hoặc 3, theo phương án khác 1 hoặc 2, theo phương án khác 1, trong đó số lượng nhóm thế trong lần có mặt bất kỳ trong số các lần có mặt của nhóm thế là độc lập với số nhóm thế trong những lần có mặt khác.

Trong nhóm dị vòng, bao gồm nhóm Het1, Het2 và Het3, nhóm dị vòng là Ar và R14 và các dị vòng vòng khác mà có thể có mặt trong hợp chất có công thức I, như các vòng được hình thành bởi hai nhóm cùng với nguyên tử hay nguyên tử mang chúng, các phần tử dị vòng có thể có mặt trong bất kỳ sự kết hợp và nằm ở các vị trí bất kỳ phù hợp nào trong vòng với điều kiện nhóm còn lại và hợp chất có công thức I là phù hợp và đủ ổn định làm dược chất. Theo một phương án của sáng chế, hai nguyên tử oxy trong bất kỳ dị vòng trong hợp chất có công thức I không thể có mặt ở các vị trí vòng liền kề. Theo phương án khác của sáng chế, hai phần tử dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh không thể có mặt ở các vị trí vòng liền kề trong bất kỳ dị vòng nào trong hợp chất có công thức I. Theo một phương án của sáng chế, hai phần tử dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ mang nhóm exocyclic như hydro hoặc nhóm thế, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy không thể có mặt ở các vị trí vòng liền

kề trong bất kỳ dị vòng nào trong hợp chất có công thức I. Trong dị vòng thơm sự lựa chọn của các phần tử dị vòng được giới hạn bởi các điều kiện tiên quyết là vòng thơm, cụ thể là nó bao gồm hệ vòng có sáu điện tử pi bất định. Các dị vòng đơn thơm là các vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh và, trong trường hợp vòng 5 cạnh, bao gồm nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm oxy, lưu huỳnh và nitơ, trong đó nitơ trên vòng này mang nhóm exocyclic như hydro hoặc nhóm thế, và theo tùy ý thêm một hoặc nhiều nguyên tử nitơ trên vòng hơn nữa, và, trong trường hợp của vòng 6 cạnh, bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử nitơ như nguyên tử khác loại, nhưng không có nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh là nguyên tử khác loại. Trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác trong định nghĩa của nhóm, nhóm dị vòng có thể được liên kết thông qua bất kỳ nguyên tử của vòng phù hợp, cụ thể là bất kỳ nguyên tử của vòng có thể mang theo hydro hoặc nhóm thế, bao gồm nguyên tử cacbon của vòng và nguyên tử nitơ của vòng Theo một phương án của sáng chế, nhóm dị vòng có mặt bất kỳ trong hợp chất có công thức I với lần có mặt bất kỳ của nó, là độc lập với những lần có mặt khác của nó và độc lập với nhóm dị vòng bất kỳ khác, liên kết qua nguyên tử cacbon của vòng, và theo phương án khác thông qua nguyên tử nitơ trên vòng, nếu có. Trong nhóm dị vòng được thế, nhóm thế có thể ở các vị trí bất kỳ.

Số lượng nguyên tử khác loại có thể có mặt trong nhóm dị vòng trong hợp chất có công thức I, số vòng, cụ thể là nhóm dị vòng có thể vòng đơn và/hoặc đôi, số lượng cạnh của vòng có thể có mặt, và mức no, cụ thể là nhóm dị vòng no và không chứa liên kết đôi trong vòng, hoặc cho dù đó là phần không no và chứa hay nhiều, ví dụ hoặc hai, liên kết đôi trong vòng nhưng không thơm, hoặc cho dù đó là thơm và do đó có hai liên kết đôi trong vòng trong trường hợp của dị vòng thơm vòng đơn 5 cạnh, ba liên kết đôi trong vòng trong trường hợp của dị vòng thơm vòng đơn 6 cạnh, bốn liên kết đôi trong vòng trong trường hợp của nhóm dị vòng thơm vòng đôi có từ 9 cạnh, và năm liên kết đôi trong vòng trong trường hợp của dị vòng thơm 10 cạnh, được quy định trong các định nghĩa của nhóm riêng rẽ trong hợp chất có công thức I. Hai vòng trong nhóm dị vòng đôi có thể có một, hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại chung và có thể được ngưng tụ hoặc tạo thành vòng đôi có liên kết cầu hoặc vòng xoắn. Ví dụ về các hệ vòng dị vòng, maf

nhóm dị vòng trong hợp chất có công thức I có thể được tạo ra từ đó, và từ bất kỳ một hoặc nhiều trong số đó, nhóm dị vòng bất kỳ trong hợp chất có công thức I được chọn theo một phương án của sáng chế, với điều kiện hệ vòng bao gồm các định nghĩa của nhóm, oxetan, thietan, azetidin, furan, tetrahydrofuran, thiophen, tetrahydrothiophen, pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolan, isoxazol ([1,2]oxazol), isoxazolin, isoxazolidin, oxazol ([1,3]oxazol), oxazolin, oxazolidin, isothiazol ([1,2]thiazol), isothiazolin, isothiazolidin, thiazol ([1,3]thiazol), thiazolin, thiazolidin, pyrazol, pyrazolin, pyrazolidin, imidazol, imidazolin, imidazolidin, [1,2,3]triazol, [1,2, 4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, [1,2,4]thiadiazol, 1H-tetrazol, pyran, tetrahydropyran, thiopyran, tetrahydrothiopyran, 2,3-dihydro[1,4]dioxin, 1,4-dioxan, pyridin, 1,2,5,6-tetrahydropyridin, piperidin, morpholin, thiomorpholin, piperazin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, [1,2,4]triazin, oxepan, thiepan, azepan, [1,3]diazepan, [1,4]diazepan, [1,4]oxazepan, [1,4]thiazepanel, azocan, 3-azabixyclo[3.1.0]hexan, octahydroxyclopenta[b]pyrol, octahydroxyclopenta[c]pyrol, 2azaspiro[4.4]nonan, 7-azabixyclo[2.2.1]heptan, 2,7-diazaspiro[4.4]nonan, octahydropyrolo[3,4-b]pyrol, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol, imidazo[2,1-b]thiazol, 6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a] pyrimidin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen(benzo[b]thiophen), 1H-indol, 2,3-dihydro-1H-indol, octahydroindol, 2H-isoindol, octahydroisoindol, benzo[1,3]dioxol, benzoxazol, benzthiazol, 1H-benzimidazol, imidazo[1,2-a]pyridin, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin, chroman, isochroman, thiochroman, benzo[1,4]dioxan, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin, 2azaspiro[4,5]decan, 3-azabixyclo[3.2.2]nonan, quinolin, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin, isoquinolin, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin, 2,7-diazaspiro[4,5]decan, 2,8-diazaspiro[4,5]decan, xinolin, quinazolin, quinoxalin, phtalazin và [1, 8]naphtyridin có thể được đề cập đến, mà tất cả có thể không được thế hoặc được thế ở vị trí bất kỳ thích hợp như được xác định trong định nghĩa của nhóm tương ứng trong hợp chất có công thức I, trong đó mức độ không no xác định bằng ví dụ, và trong mỗi nhóm cũng như hệ vòng với mức độ no cao hơn hoặc thấp hơn, hoặc hydro hóa, hoặc không no có thể có mặt như được xác định trong định nghĩa của nhóm.

Như trên đây, nhóm dị vòng có thể được liên kết thông qua bất kỳ nguyên tử khác loại phù hợp. Ví dụ, trong số những nhóm khác có thể được liên kết với oxetan và vòng thietan qua các vị trí 2 và 3, vòng azetidin qua các vị trí 1, 2 và 3, vòng furan, vòng tetrahydrofuran, vòng thiophen và tetrahydrothiophen qua các vị trí 2 và 3, vòng pyrol và vòng pyrolidin qua các vị trí 1, 2 và 3, vòng isoxazol và vòng isothiazol qua các vị trí 3, 4 và 5, vòng pyrazol qua các vị trí 1, 3, 4 và 5, vòng oxazol và vòng thiazol qua các vị trí 2, 4 và 5, vòng imidazol và vòng imidazolidin qua các vị trí 1, 2, 4 và 5, vòng 1H-tetrazol qua vị trí 1 và 3, tetrahydropyran và vòng tetrahydrothiopyran qua các vị trí 2, 3 và 4, vòng 1,4-dioxan qua vị trí 2, vòng pyridin qua các vị trí 2, 3 và 4, vòng piperidin qua các vị trí 1, 2, 3 và 4, vòng morpholin và vòng thiomorpholin qua các vị trí 2, 3 và 4, vòng piperazin qua các vị trí 1 và 2, vòng pyrimidin qua các vị trí 2, 4 và 5, vòng pyrazin qua vị trí 2, vòng azepan qua các vị trí 1, 2, 3, 4, 3-azabixyclo[3.1.0] vòng hexan qua vị trí 3 và 6, octahydroxyclopenta[b]pyrol và vòng octahydroxyclopenta[c]pyrol qua vị trí 1, 2-azaspiro[4.4] vòng nonan qua vị trí 2, 7-azabixyclo[2.2.1]heptan vòng thông qua vị trí 7, octahydropyrolo[3,4-b]pyrol vòng qua vị trí 1 và 5, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,2,4] vòng triazol qua vị trí 3, imidazo[2,1-b]thiazol qua vị trí 2, 5 và 6, 6,7-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin qua vị trí 3, vòng và vòng benzofuran benzothiophen qua vị trí 2, 3, 4, 5, 6 và 7, vòng 1H-indol, vòng 2,3-dihydro-1H-indol và vòng octahydroindol qua vị trí 1, 2, 3, 4, 5, 6 và 7, vòng benzo[1,3]dioxol qua vị trí 4, 5, 6 và 7, vòng benzoxazol và vòng benzthiazol qua các vị trí 2, 4, 5, 6 và 7, vòng 1H-benzimidazol qua các vị trí 1, 2, 4, 5, 6 và 7, vòng imidazo[1,2-a]pyridin qua vị trí 2 và 3, vòng [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin qua vị trí 3, vòng benzo[1,4]dioxan qua các vị trí 5, 6, 7, 8, vòng 3-azabixyclo[3.2.2]nonan qua vị trí 3, vòng quinolin qua vị trí 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, vòng 1,2,3,4-tetrahydroquinolin qua vị trí 1, 5, 6, 7 và 8, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin qua vị trí 2, 3 và 4, vòng isoquinolin qua vị trí 1, 3, 4, 5, 6, 7 và 8, vòng 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin qua vị trí 2, 5, 6, 7 và 8, vòng 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin qua vị trí 1, 3, 4, 5, vòng 2,7-diazaspiro[4,5]decan qua vị trí 2 và 7, vòng 2,8-diazaspiro[4,5]decan qua vị trí 2 và 8, ví dụ, trong đó tất cả các gốc còn lại của nhóm dị vòng có thể không được thế hoặc được thế ở vị trí bất kỳ thích hợp như được xác định trong định nghĩa của nhóm tương ứng trong hợp chất có công thức I.

Halogen là flo, clo, brom hoặc iot. Theo một phương án của sáng chế, trong lần có mặt bất kỳ trong số các lần có mặt halogen của nó là flo, clo hoặc brom, theo phương án khác flo hoặc clo, theo phương án khác flo, theo phương án khác clo, trong đó tất cả các lần có mặt của halogen là độc lập với nhau.

Nhóm oxo, cụ thể là nguyên tử oxy liên kết đôi, khi liên kết với nguyên tử cacbon, thế hai hydro trên nguyên tử cacbon của hệ ban đầu. Do đó, nếu nhóm CH_2 được thế bằng oxo, nó trở thành nhóm cacbonyl (C(O), C=O). Nhóm oxo cũng có thể có mặt trên nguyên tử lưu huỳnh, như nguyên tử lưu huỳnh trong dị vòng vòng no và không no một phần nói chung, bên cạnh nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, ngoài ra nhóm (S(O), S(=O)) và $S(O)_2$ nhóm ($S(=O)_2$) có thể có mặt ở dạng các phần tử dị vòng. Nhóm oxo không có mặt ở dạng nhóm thế trên nguyên tử cacbon trong vòng thơm như trong nhóm phenyl.

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức I, ví dụ, tất cả các chất đồng phân lập thể và bất đối bao gồm các chất đồng phân cis/trans. Sáng chế còn bao gồm các hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể, ví dụ các hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể và/hoặc bất đối bao gồm các chất đồng phân cis/trans, trong tất cả các tỷ lệ. Các trung tâm bất đối xứng có trong hợp chất có công thức I, ví dụ, nguyên tử cacbon ở vị trí 2 của hệ vòng chroman hoặc nhóm alkyl không được thế hoặc được thế, tất cả độc lập với nhau có thể có cấu hình S hoặc cấu hình R. Sáng chế đề cập đến chất đồng phân lập thể, bao gồm cả sự đối lập quay phải và quay trái, ở dạng tinh khiết quang học và chủ yếu là dạng tinh khiết quang học, ví dụ với tỷ lệ mol của hai đồng phân đối hình 98:2, hoặc 99:1, hoặc cao hơn, và ở dạng raxemat của chúng, cụ thể là hỗn hợp của hai đồng phân đối hình trong tỷ lệ mol là 1:1, và trong các dạng của các hỗn hợp của hai đồng phân đối hình trong tất cả các tỷ lệ. Sáng chế tương tự đề cập đến chất đồng phân đối ảnh theo dạng tinh khiết và chủ yếu là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết trong các dạng của các hỗn hợp của hai hay nhiều chất đồng phân đối ảnh trong tất cả các tỷ lệ. Sáng chế cũng bao gồm tất cả đồng phân cis/trans của hợp chất có công thức I ở dạng tinh khiết và chủ yếu là dạng tinh khiết, ví dụ với tỷ lệ mol của đồng phân cis/trans 98: 2, hoặc 99: 1, hoặc cao hơn, và ở dạng hỗn hợp của đồng phân cis và đồng phân trans trong tất cả các tỷ lệ. Đồng phân cis/trans có thể có mặt trong các vòng

thể. Việc điều chế chất đồng phân lập thể riêng rẽ, nếu cần, có thể được thực hiện bằng cách phân giải hỗn hợp theo các phương pháp thông thường, ví dụ, bằng sắc ký hoặc kết tinh, hoặc bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu đồng nhất về mặt lập thể trong quá trình tổng hợp, hoặc bởi các phản ứng chọn lọc tập thể. Tùy ý, trước khi tách chất đồng phân lập thể, quá trình tạo dẫn xuất có thể được thực hiện. Việc tách hỗn hợp của chất đồng phân lập thể có thể được thực hiện ở giai đoạn của hợp chất có công thức I hoặc ở giai đoạn trung gian trong quá trình tổng hợp. Ví dụ, trong trường hợp của hợp chất có công thức I có trung tâm bất đối xứng, các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ có thể được điều chế bằng cách điều chế raxemat của hợp chất có công thức I và phân giải nó thành chất đồng phân đối ảnh bằng sắc ký chất lỏng cao áp trên pha đảo theo phương pháp chuẩn, hoặc phân giải các raxemat của chất trung gian bất kỳ trong quá trình tổng hợp của nó bằng sắc ký hoặc kết tinh muối của nó với amin hoạt tính hoặc axit và biến đổi các chất đồng phân lập thể trung gian vào các dạng của đồng phân đối hình của hợp chất cuối có công thức I, hoặc bằng cách thực hiện phản ứng chọn lọc đối quang trong quá trình tổng hợp. Sáng chế cũng bao gồm tất cả các tautome của hợp chất có công thức I.

Nếu hợp chất có công thức I bao gồm một hoặc nhiều nhóm có tính axit hoặc bazơ, ví dụ, nhóm dị vòng bazơ, muối sinh lý hoặc muối độc chất học tương ứng cũng được bao gồm trong sáng chế, đặc biệt là muối dược dụng. Do đó, hợp chất có công thức I có thể được khử proton trong nhóm có tính axit và được sử dụng ví dụ, muối kim loại kiềm, ví dụ natri hoặc muối kali, hoặc như muối amoni, ví dụ, muối với amoniac hoặc amin hữu cơ hoặc các axit amin. Hợp chất có công thức I bao gồm ít nhất nhóm bazơ cũng có thể được điều chế và được sử dụng trong các dạng của muối cộng axit của chúng, ví dụ ở dạng muối dược dụng với axit vô cơ và axit hữu cơ, như muối với axit clohydric và do đó có mặt trong các dạng của, ví dụ, hydroclorua. Nói chung, muối có thể được điều chế từ hợp chất có tính axit và bazơ có công thức I bằng phản ứng với axit hoặc bazơ trong dung môi hoặc chất pha loãng theo các phương pháp thông thường. Nếu hợp chất có công thức I đồng thời có axit và nhóm bazơ trong phân tử, sáng chế cũng bao gồm muối nội (betain, ion lưỡng tính) ngoài các dạng muối trên đây. Sáng chế này cũng bao gồm tất cả muối của hợp chất có công thức I, vì tính dung nạp sinh lý thấp, không

phù hợp để sử dụng trực tiếp như dược phẩm, nhưng phù hợp như chất trung gian cho các phản ứng hóa hoặc cho việc điều chế của muối sinh lý có thể chấp nhận, ví dụ, bằng cách trao đổi anion hoặc trao đổi cation.

Theo một phương án của sáng chế, dị vòng thơm là nhóm Ar chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại thuộc vòng giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ và lưu huỳnh. Theo một phương án khác, dị vòng thơm là Ar là dị vòng 5 cạnh mà chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại thuộc vòng giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ và lưu huỳnh, theo một phương án, 1 nguyên tử khác loại mà là nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nó là dị vòng 6 cạnh mà chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại là nguyên tử nitơ. Theo một phương án khác, dị vòng thơm là Ar được chọn từ nhóm bao gồm thiophen, thiazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin và pyrazin, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm thiophen, pyridin, pyridazin, pyrimidin và pyrazin, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm thiophen, pyridin, pyrimidin và pyrazin, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm thiophen, pyridin và pyrazin, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm pyridin và pyrazin, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm thiophen và pyridin, theo phương án khác là thiophen, và theo phương án khác là pyridin, tất cả các dị vòng đều không được thế hoặc được thế như được mô tả. Theo một phương án của sáng chế, Ar là phenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R1 giống hoặc khác nhau, theo phương án khác Ar là dị vòng thơm 5 cạnh hoặc 6 cạnh không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R1 giống hoặc khác nhau. Theo một phương án của sáng chế, số lượng nhóm thế R1 có thể có mặt trong nhóm Ar là 1, 2 hoặc 3, theo phương án khác nó là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1.

Liên kết đôi có mặt trong vòng đơn không no có thể được tạo ra bởi hai nhóm thế R1 liên kết với nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong Ar cùng với nguyên tử cacbon mang chúng, có mặt giữa hai cacbon trên vòng liền kề trong vòng thơm Ar mà chung cho vòng Ar và vòng được tạo ra bởi hai nhóm R1, và vì các quy tắc danh pháp cho các vòng ngưng tụ được coi là liên kết đôi có mặt trong cả hai vòng. Trường hợp hai nhóm R1 liên kết với nguyên tử cacbon liền kề trong Ar cùng với nguyên tử cacbon mang chúng tạo ra vòng đơn không no có từ 5 cạnh đến 7 cạnh, đó là vòng vòng đơn, có thể trong các thuật

ngữ khác được coi là hai nhóm R1 cùng nhau tạo thành gốc hóa trị II bao gồm mạch từ 3 đến 5 nguyên tử trong đó 0, 1 hoặc 2 là nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, nguyên tử cuối trong đó, được liên kết với hai nguyên tử cacbon liền kề các tại Ar, được ngăn cách với nhau bằng 1 đến 3 nguyên tử. Ví dụ về gốc hóa trị hai này, từ bất kỳ một hoặc nhiều trong số đó hai nhóm R1 liên kết với nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong Ar được chọn theo một phương án của sáng chế, là gốc $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-NH-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-NH-$, $-S-CH_2-CH_2-NH-$ và $-NH-CH_2-CH_2-S-$, mà tất cả có thể thế vào nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ bằng các nhóm được thế chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl, ví dụ, flo và metyl, và do đó có thể cũng có mặt, ví dụ, gốc hóa trị hai $-O-CF_2-O-$, $-OC(CH_3)_2-O-$, $-N(CH_3)-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$, $-S-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$ và $-N(CH_3)-CH_2-CH_2-S-$. Theo một phương án của sáng chế, vòng có thể được tạo ra bởi hai nhóm R1 liên kết với nguyên tử cacbon của vòng liền kề trong Ar cùng với nguyên tử cacbon mang chúng, là vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh, theo phương án khác là 5 cạnh, theo phương án khác là vòng 6 cạnh. Theo một phương án của sáng chế, số lượng nhóm được thế chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl, có thể có mặt trong vòng được tạo ra bởi hai nhóm R1 liên kết với nguyên tử cacbon của vòng liền kề trong Ar cùng với nguyên tử cacbon mang chúng, là 1, 2 hoặc 3, theo phương án khác là 1 hoặc 2, theo phương án khác là 1. Theo một phương án của sáng chế, nhóm thế có thể có mặt trong vòng được tạo ra bởi hai nhóm R1 liên kết với nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong Ar cùng với nguyên tử cacbon mang chúng là nhóm thế flo, và theo phương án khác chúng là nhóm thế (C_1-C_4)-alkyl, ví dụ, các nhóm thế metyl, và theo phương án khác nhóm thế ở vòng này liên kết với nguyên tử nitơ trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl.

Theo một phương án của sáng chế, R1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-O- và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO- và (C_1-C_6)-alkyl-O-, theo phương án khác, từ

nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl và (C_1-C_6)-alkyl-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C1-C6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-O- và (C_1-C_6)-alkyl-S(O)n-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O- và (C_1-C_6)-alkyl-S(O)n-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O- và (C_1-C_6)-alkyl-S(O)n-, và trong tất cả các phương án hai nhóm R1 liên kết với nguyên tử cacbon liền kề trong Ar, cùng với nguyên tử cacbon mang chúng, có thể tạo thành vòng đơn không no có từ 5 cạnh đến 7 cạnh mà chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl. Theo một phương án khác, R1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, phenyl, Het1, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-O-, phenyl-O-, Het1-O- và (C_1-C_6)-alkyl-S(O)n-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-O- và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO- và (C_1-C_6)-alkyl-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl và (C_1-C_6)-alkyl-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-O- và (C_1-C_6)-alkyl-S(O)n-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O- và (C_1-C_6)-alkyl-S(O)n-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O- và (C_1-C_6)-alkyl-S(O)n- . Theo một phương án, nhóm thế R1 được liên kết với nguyên tử nitơ trong vòng Ar, như trong trường hợp của vòng pyrol, pyrazol hoặc imidazol là Ar, được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-

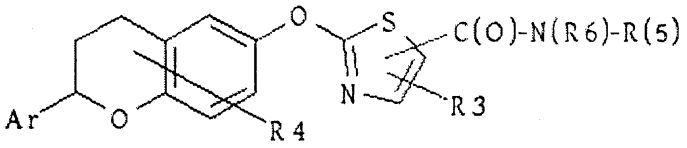
xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, phenyl và Het1, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl.

Theo một phương án của sáng chế, nhóm (C_1-C_6)alkyl là R1 hoặc có mặt trong nhóm (C_1-C_6)-alkyl-O- và (C_1-C_6)-alkyl-S(O)n- là R1, là nhóm (C_1-C_4)alkyl, theo phương án (C1-C3)nhóm alkyl, theo phương án khác nhóm (C_1-C_2)-alkyl, theo phương án nhóm metyl. Theo một phương án của sáng chế, nhóm (C_3-C_7)-xycloalkyl là R1 hoặc có mặt tại R1, là nhóm (C_3-C_6)-xycloalkyl, theo phương án khác là nhóm (C_3-C_4)-xycloalkyl, theo phương án nhóm là xyclopropyl.

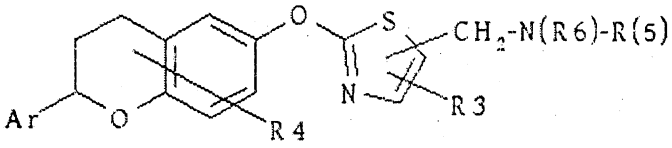
Ví dụ về nhóm Ar bao gồm nhóm thế tùy ý R1, từ bất kỳ một hoặc nhiều nhóm trong đó Ar được chọn theo một phương án của sáng chế, là phenyl, cụ thể là phenyl không được thế, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrazin-2-yl, 2-flo-phenyl, 3-flo-phenyl, flo-4-phenyl, 2-clo-phenyl, 3-clo-phenyl, 4-clo-phenyl, 2-metyl-phenyl (o-tolyl), 3-metyl-phenyl (m-tolyl), 4-metyl-phenyl (p-tolyl), 2-etyl-phenyl, 3-etyl-phenyl, 4-etyl-phenyl, 2-metoxy-phenyl, 3-metoxy-phenyl, 4-metoxy-phenyl, 2-etoxy-phenyl, 3-etoxy-phenyl, 4-etoxy-phenyl, 2-propoxy-phenyl, 3-propoxy-phenyl, 4-propoxy-phenyl, 2-isopropoxy-phenyl, 3-isopropoxy-phenyl, 4-isopropoxy-phenyl, 2,3-diflo-phenyl, 2,4-diflo-phenyl, 2,5-diflo-phenyl, 2,6-diflo-phenyl, 3,4-diflo-phenyl, 3,5-diflo-phenyl, 2,3-diclo-phenyl, 2,4-diclo-phenyl, 2,5-diclo-phenyl, 2,6-diclo-phenyl, 3,4-diclo-phenyl, 3,5-diclo-phenyl, 2-clo-flo-3-phenyl, 2-clo-flo-4-phenyl, 2-clo-5-flo-phenyl, 2-clo-flo-6-phenyl, 3-clo-2-flo-phenyl, 3-clo-flo-4-phenyl, 3-clo-flo-5-phenyl, 4-clo-2-flo-phenyl, 4-clo-flo-3-phenyl, 5-clo-2-flo-phenyl, 2,3-dimetyl-phenyl, 2,4-dimetyl-phenyl, 2,5-dimetyl-phenyl, 2,6-dimetyl-phenyl, 3,4-dimetyl-phenyl, 3,5-dimetyl-phenyl, 2-flo-3-metyl-phenyl, 2-flo-4-metyl-phenyl, 2-flo-5-metyl -phenyl, 2-flo-6-metyl-phenyl, 3-flo-2-metyl-phenyl, 3-flo-4-metyl-phenyl, 3-flo-5-metyl-phenyl, 4-flo-2-metyl -phenyl, 4-flo-3-metyl-phenyl, 5-flo-2-metyl-phenyl, 2-clo-3-metyl-phenyl, 2-clo-4-metyl-phenyl, 2-clo-5-metyl -phenyl, 2-clo-6-metyl-phenyl, 3-clo-2-metyl-phenyl, 3-clo-4-metyl-phenyl, 3-clo-5-metyl-phenyl, 4-clo-2-metyl -phenyl, 4-clo-3-metyl-phenyl, 5-clo-2-metyl-phenyl, 2-flo-3-metoxy-phenyl, 2-flo-4-metoxy-phenyl, 2-flo-5-metoxy -phenyl, 2-flo-6-metoxy-phenyl, 3-flo-2-metoxy-phenyl, 3-flo-4-metoxy-phenyl,

3-flo-5-metoxy-phenyl, 4-flo-2-metoxy -phenyl, 4-flo-3-metoxy-phenyl, 5-flo-2-metoxy-phenyl, 2-metoxy-3-metyl-phenyl, 2-metoxy-4-metyl-phenyl, 2-metoxy-5-metyl -phenyl; 2-metoxy-6-metyl-phenyl, 3-metoxy-2-metyl-phenyl, 3-metoxy-4-metyl-phenyl, 3-metoxy-5-metyl-phenyl, 4-metoxy-2-metyl-phenyl, 4-metoxy-3-metyl-phenyl, 5-metoxy-2-metyl-phenyl, 3-flo-thiophen-2-yl, 4-flo-thiophen-2-yl, 5-flo-thiophen-2-yl, 2-flo-thiophen-3-yl, 4-flo-thiophen-3-yl, 5-flo-thiophen-3-yl, 3-clo-thiophen-2-yl, 4-clo-thiophen-2-yl, 5-clo-thiophen-2-yl, 2-clo-thiophen-3-yl, 4-clo-thiophen-3-yl, 5-clo-thiophen-3-yl, 3-metyl-thiophen-2-yl, 4-metyl-thiophen-2-yl, 5-metyl-thiophen-2-yl, 2-metyl-thiophen-3-yl, 4-metyl-thiophen-3-yl, 5-metyl-thiophen-3-yl, 3-flo-pyridin-2-yl, 4-flo-pyridin-2-yl, 5-flo-pyridin-2-yl, 6-flo-pyridin-2-yl, 2-flo-pyridin-3-yl, 4-flo-pyridin-3-yl, 5-flo-pyridin-3-yl, 6-flo-pyridin-3-yl, 2-flo-pyridin-4-yl, 3-flo-pyridin-4-yl, 3-clo-pyridin-2-yl, 4-clo-pyridin-2-yl, 5-clo-pyridin-2-yl, 6-clo-pyridin-2-yl, 2-clo-pyridin-3-yl, 4-clo-pyridin-3-yl, 5-clo-pyridin-3-yl, 6-clo-pyridin-3-yl, 2-clo-pyridin-4-yl, 3-clo-pyridin-4 -yl, 3-metyl-pyridin-2-yl, 4-metyl-pyridin-2-yl, 5-metyl-pyridin-2-yl, 6-metyl-pyridin-2-yl, 2-metyl-pyridin-3-yl, 4-metyl-pyridin-3-yl, 5-metyl-pyridin-3-yl, 6-metyl-pyridin-3-yl, 2-metyl-pyridin-4-yl, 3-metyl-pyridin-4-yl, 3-metoxy-pyridin-2-yl, 4-metoxy-pyridin-2-yl, 5-metoxy-pyridin-2-yl, 6-metoxy-pyridin-2-yl, 2-metoxy-pyridin-3-yl, 4-metoxy-pyridin-3-yl, 5-metoxy-pyridin-3-yl, 6-metoxy-pyridin-3-yl, 2-metoxy-pyridin-4-yl, 3-metoxy-pyridin-4 -yl.

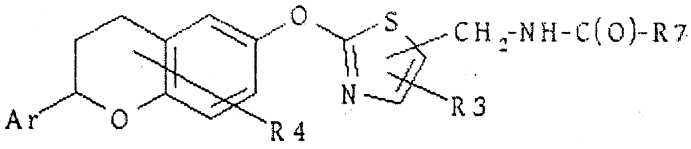
Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)- và R5-N(R6)-CH_2-, và theo phương án khác, từ nhóm bao gồm R7-C(O)-NH-CH_2- và R7-$S(O)_2$-NH-CH_2-. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 là nhóm R5-N(R6)-C(O)-, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ hợp chất có công thức Ia. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 là nhóm R5-N(R6)-CH_2-, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ hợp chất có công thức Ib. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 là nhóm R7-C(O)-NH-CH_2-, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ hợp chất có công thức Ic. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 là nhóm R7-$S(O)_2$-NH-CH_2-, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ hợp chất có công thức Id.



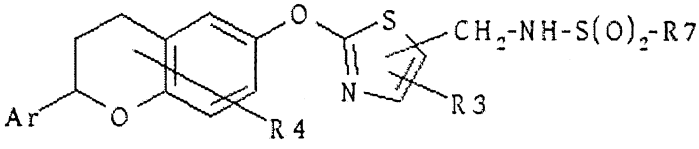
Ia



Ib



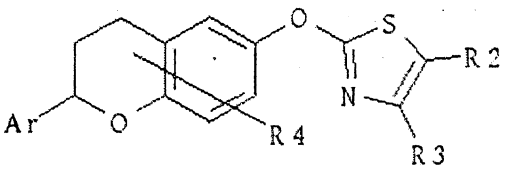
Ic



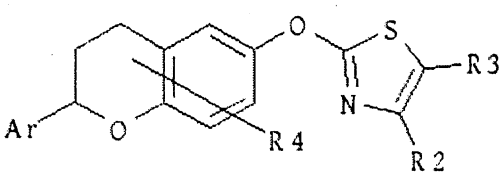
Id

Nhóm Ar, R3, R4, R5, R6 và R7 trong hợp chất có công thức Ia, Ib, Ic và Id là như được xác định trong hợp chất có công thức I.

Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 được liên kết ở trong vòng ở vị trí 5 của hệ vòng thiazol và nhóm R3 được liên kết ở vị trí 4 của hệ vòng thiazol, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ hợp chất có công thức Ie. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R3 được liên kết ở trong vòng ở vị trí 5 của hệ vòng thiazol và nhóm R2 được liên kết ở vị trí 4 của hệ vòng thiazol, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ hợp chất có công thức If.



Ie

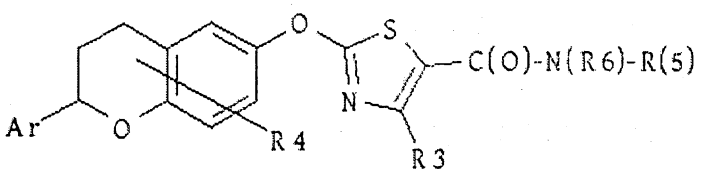


If

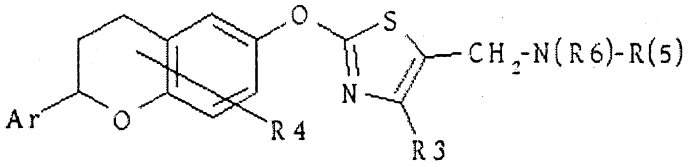
Nhóm Ar, R2, R3 và R4 trong hợp chất có công thức Ie và If là như được xác định trong hợp chất có công thức I.

Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 được liên kết ở ở vị trí 5 trong vòng của hệ vòng thiazol và nhóm R3 được liên kết ở vị trí 4 của hệ vòng thiazol, và nhóm R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)- và R5-N(R6)-CH_2-, và theo phương án khác, từ nhóm bao gồm R7-C(O)-NH-CH_2- và R7-S(O)2-NH-CH_2-. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 được liên kết ở ở vị trí 4 trong vòng của hệ vòng thiazol và nhóm R3 được liên kết ở vị trí 5 của hệ vòng thiazol, và nhóm R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)- và R5-N(R6)-CH_2-, và theo phương án khác, từ nhóm bao gồm R7-C(O)-NH-CH_2- và R7-S(O)2-NH-CH_2-. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 được liên kết ở vị trí 5 trong vòng của hệ vòng thiazol và là nhóm R5-N(R6)-C(O)-, và nhóm R3 được liên kết ở các vị trí 4 trong vòng của hệ vòng thiazol, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ hợp chất có công thức Ig. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 được liên kết ở vị trí 5 trong vòng của hệ vòng thiazol và là nhóm R5-N(R6)-CH_2-, và nhóm R3 được liên kết ở vị trí 4 trong vòng của hệ vòng thiazol hợp chất tương ứng, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ có công thức Ih. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 được liên kết ở vị trí 5 trong vòng của hệ vòng thiazol và là nhóm R7-C(O)-NH-CH_2-, và nhóm R3 được liên kết ở vị trí 4 trong vòng của hệ vòng thiazol, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ hợp chất có công thức Ij. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 được liên kết ở vị trí 5 trong vòng của hệ vòng thiazol và là nhóm R7-S(O)2-NH-CH_2-, và nhóm R3 được liên kết ở vị trí 4 trong vòng của hệ vòng thiazol, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ hợp chất có công thức Ik. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 được liên kết ở vị trí 4 trong vòng của hệ vòng thiazol và là nhóm R5-N(R6)-C(O)-, và nhóm R3 được liên kết ở vị trí 5 trong vòng của hệ vòng thiazol, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ hợp chất có công thức Im. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 được liên kết ở vị trí 4 trong vòng của hệ vòng thiazol và là nhóm R5-N(R6)-CH2-, và nhóm R3 được liên kết ở vị trí 5 trong vòng của vòng thiazol hợp chất tương ứng hệ thống, và được dùng để chỉ hợp chất có công thức In. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 được liên kết ở vị trí 4 trong vòng của hệ vòng thiazol và là nhóm

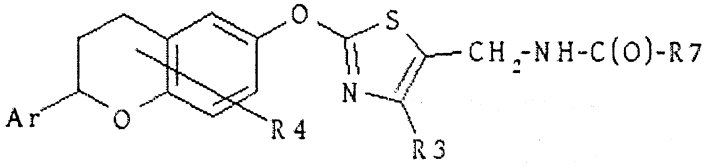
R7-C(O)-NH-CH_2-, và nhóm R3 được liên kết ở vị trí 5 trong vòng của hệ vòng thiazol, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ hợp chất có công thức Io. Theo một phương án của sáng chế, nhóm R2 được liên kết ở vị trí 4 trong vòng của hệ vòng thiazol và là nhóm R7-$S(O)_2$-NH-CH_2-, và nhóm R3 được liên kết ở vị trí 5 trong vòng hệ vòng thiazol, và hợp chất tương ứng được dùng để chỉ hợp chất có công thức Ip.



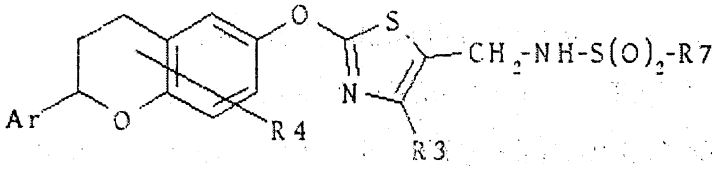
Ig



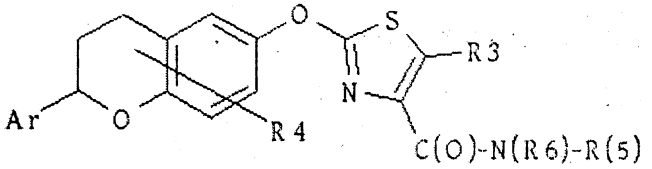
Ih



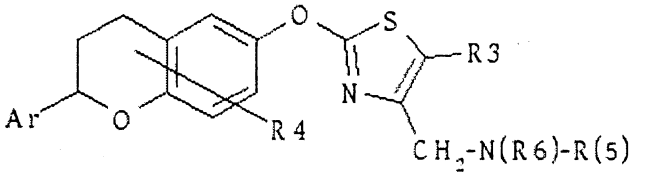
Ij



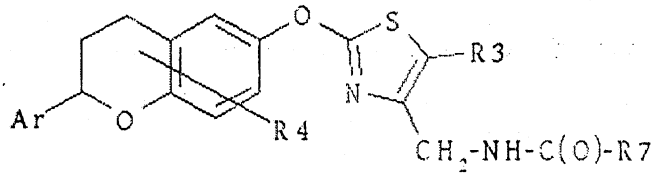
Ik



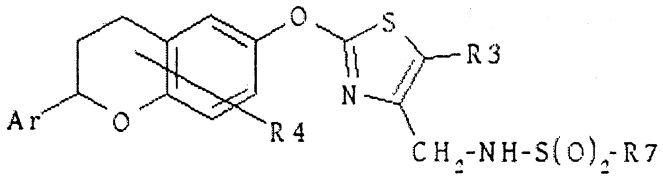
Im



In



Io



Ip

Nhóm Ar, R3, R4, R5, R6 và R7 trong hợp chất có công thức Ig, Ih, Ij, Ik, Im, In, Io và Ip là như được xác định trong hợp chất có công thức I.

Theo một phương án của sáng chế, nhóm R3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen và (C_1-C_4)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và halogen, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, flo và clo, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_4)-alkyl, và theo phương án khác R3 là hydro. Theo một phương án của sáng chế, nhóm (C_1-C_4)-alkyl là R3 hoặc có mặt tại R3 là (C_1-C_2)-alkyl, theo phương án khác nó là metyl, trong đó nhóm alkyl bao gồm nhóm metyl cũng có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo và, ví dụ, nhóm triflometyl có mặt, như áp dụng đối với nhóm alkyl nói chung.

Như được mô tả trên đây, trong các vị trí liên kết tự do của vòng chroman, cụ thể là liên kết các vị trí ở các vị trí 2, 3, 4, 5, 7 và 8 của hệ vòng chroman mà không bị chiếm giữ bằng các liên kết trong vòng hoặc liên kết vào nhóm Ar, thì các hydro hoặc nhóm được thế chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O- có thể có mặt mà là nhóm R4. Theo một phương án của sáng chế, trong các vị trí liên kết tự do ở vị trí 2của hệ vòng chroman, cụ thể là vị trí liên kết tự do của nguyên tử cacbon trên vòng mà mang nhóm Ar, hydro có mặt, và trong các vị trí liên kết tự do trong vị trí 3, 4, 5, 7 và 8 của các hydro của hệ vòng chroman hoặc nhóm được thế chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O- có mặt. Theo một phương án của sáng chế, trong các vị trí liên kết tự do ở các vị trí 2, 3 và 4 của các hydro thuộc hệ vòng chroman có mặt, và

trong các vị trí liên kết tự do ở các vị trí 5, 7 và 8 của các hydro thuộc hệ vòng chroman hoặc nhóm được thế chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O- có mặt. Theo một phương án của sáng chế, trong các vị trí liên kết tự do ở các vị trí 2 và 5 của các hydro thuộc hệ vòng chroman có mặt, và trong các vị trí liên kết tự do ở các vị trí 3, 4, 7 và 8 của các hydro thuộc hệ vòng chroman hoặc nhóm được thế chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O- có mặt. Theo một phương án của sáng chế, trong các vị trí liên kết tự do ở các vị trí 2, 5, 7 và 8 của các hydro thuộc hệ vòng chroman có mặt, và trong các vị trí liên kết tự do ở các vị trí 3 và 4 của các hydro thuộc hệ vòng chroman hoặc nhóm được thế chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O- có mặt. Theo một phương án, số lượng nhóm R4 khác hydro, nghĩa là số lượng nhóm thế R4 được chọn từ halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O-, là 3, theo phương án khác nó là 2, theo phương án nó là 1, và theo phương án khác nó là 0, và do đó theo phương án thứ sau không có nhóm R4 khác hydro có mặt trong hệ vòng chroman, và các hydro có mặt trong tất cả các vị trí liên kết tự do của nó. Theo một phương án, R4 là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl, theo phương án khác R4 là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo và (C_1-C_4)-alkyl. Theo một phương án, R4 trong các vị trí liên kết tự do ở các vị trí 2, 3 và 4 của hệ vòng chroman là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl, theo phương án R4 trong các vị trí liên kết tự do ở các vị trí 2, 3 và 4 của hệ vòng chroman là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, và R4 trong các vị trí liên kết tự do ở các vị trí 5, 7 và 8 của hệ vòng chroman là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O-, theo phương án R4 trong các vị trí liên kết tự do ở các vị trí 5, 7 và 8 của hệ vòng chroman là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl, theo phương án R4 trong các vị trí liên kết tự do ở các vị trí 5, 7 và 8 của hệ vòng chroman là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen. Theo một phương án của

sáng chế, nhóm (C_1-C_4)alkyl là R4 hoặc có mặt tại R4 là (C_1-C_2)-alkyl, theo một phương án khác, nó là metyl.

Theo một phương án của sáng chế, R5 và R6 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_6-C_{10})-bixycloalkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_6)-alkyl, trong đó trong tất cả các phương án (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau, hoặc các nhóm R5 và R6, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành dị vòng có từ 4 cạnh đến 10 cạnh, vòng đơn hoặc, no hoặc không no một phần, cùng với nguyên tử nitơ mang R5 và R6, bao gồm 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R12 giống hoặc khác nhau. Theo một phương án của sáng chế, R5 và R6 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_6-C_{10})-bixycloalkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_6)-alkyl, trong đó trong tất cả các phương án (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau.

Theo một phương án của sáng chế, một trong số các nhóm R5 và R6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_4)-alkyl, theo phương án trong nhóm bao gồm hydro và metyl, và theo phương án khác là hydro, và trong số nhóm R5 và R6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-

alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_6-C_{10})-bixycloalkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_6)-alkyl, trong đó trong tất cả các phương án (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl và metyl đại diện cho R5 hoặc R6 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau, hoặc các nhóm R5 và R6, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành dị vòng có từ 4 cạnh đến 10 cạnh, vòng đơn hoặc vòng đôi, no hoặc không no một phần, cùng với nguyên tử nitơ mang R5 và R6, bao gồm 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R12 giống hoặc khác nhau. Theo một phương án của sáng chế, một trong số các nhóm R5 và R6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_4)-alkyl, theo phương án trong nhóm bao gồm hydro và metyl, và theo phương án khác là hydro, và trong số nhóm R5 và R6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_6-C_{10})-bixycloalkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_6)-alkyl, trong đó trong tất cả các phương án (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl và metyl đại diện cho R5 hoặc R6 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau.

Theo một phương án của sáng chế, một trong số các nhóm R5 và R6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_4)-alkyl, theo phương án trong nhóm bao gồm hydro và metyl, và theo phương án

khác là hydro, và trong số nhóm R5 và R6 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_6-C_{10})-bixycloalkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl, theo phương án khác trong nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, trong đó trong tất cả các phương án (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl và metyl đại diện cho R5 hoặc R6 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau, hoặc các nhóm R5 và R6, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành dị vòng có từ 4 cạnh đến 10 cạnh, vòng đơn hoặc vòng đôi, no hoặc không no một phần mà, cùng với nguyên tử nitơ mang R5 và R6, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R12 giống hoặc khác nhau. Theo một phương án của sáng chế, một trong số các nhóm R5 và R6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_4)-alkyl, theo phương án trong nhóm bao gồm hydro và metyl, và theo phương án khác là hydro, và trong số nhóm R5 và R6 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_6-C_{10})-bixycloalkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl, theo phương án khác trong nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, trong đó trong tất cả các phương án (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl và metyl đại diện cho R5 hoặc R6 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau.

Theo một phương án của sáng chế, nhóm (C_1-C_6)-alkyl đại diện cho R5 hoặc R6 là nhóm (C_1-C_4)alkyl, theo phương án nhóm (C_1-C_3)alkyl, theo phương án khác nhóm (C1-C2)-alkyl, theo phương án khác bất kỳ một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao

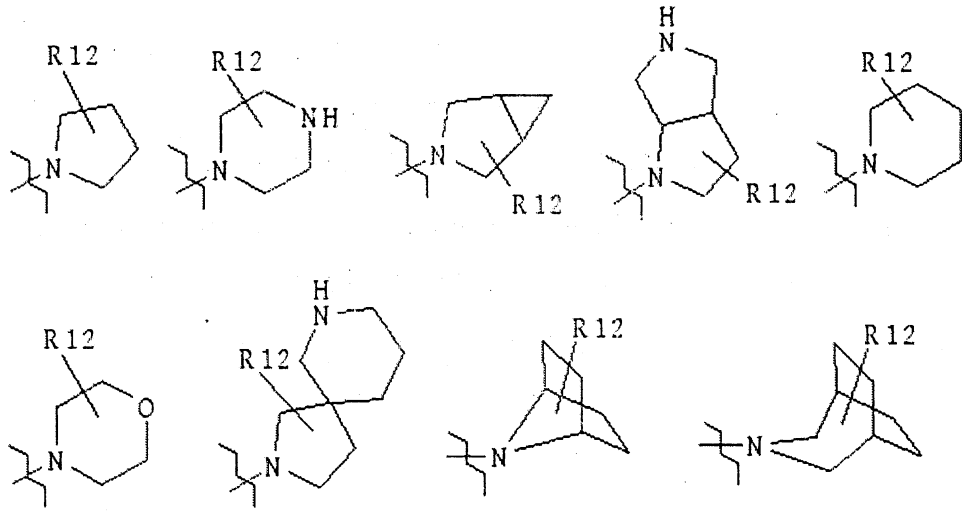
gồm butyl, propyl, isopropyl, etyl và metyl, ví dụ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl và propyl, tất cả không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều, ví dụ 1,2 hoặc 3, hoặc 1 hoặc 2, hoặc 1, nhóm thế giống hoặc khác nhau R10, trong đó nhóm thế có thể có mặt trong vị trí bất kỳ, ví dụ ở các vị trí 1 và/hoặc ở các vị trí 2 của nhóm etyl là R5 hoặc R6, hoặc ở các vị trí 1 và/hoặc ở các vị trí 2 và/hoặc ở các vị trí 3 của nhóm propyl là R5 hoặc R6.

Theo một phương án của sáng chế, số lượng nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau là tùy ý có trong nhóm (C_1-C_6)alkyl đại diện cho R5 hoặc R6, là 1, 2, 3 hoặc 4, theo phương án nó là 1, 2 hoặc 3, theo phương án khác nó là 1 hoặc 2, theo phương án nó là 1. Theo một phương án, số lượng nhóm R14 đại diện cho nhóm thế R10, mà tùy ý có trong nhóm (C_1-C_6)alkyl đại diện cho R5 hoặc R6 ngoài nhóm thể bất kỳ khác R10, là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1, theo phương án khác nó là 0 (không), cụ thể là trong phương án sau R10 như được xác định, nhưng không phải là R14. Theo một phương án, số lượng nhóm oxo là nhóm thế R10, mà tùy ý có trong nhóm (C_1-C_6)alkyl đại diện cho R5 hoặc R6 ngoài nhóm thể bất kỳ khác R10, là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1. Theo một phương án, số lượng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm R16-N(R17)-C(O)-, R19-OC(O)- và R16-N(R17)-$S(O)_2$- là nhóm thế R10, mà tùy ý có trong nhóm (C_1-C_6)alkyl đại diện cho R5 hoặc R6 ngoài nhóm thể bất kỳ khác R10, là 1 hoặc 2, theo phương án nó là 1.

Theo một phương án của sáng chế, số lượng nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau là tùy ý có trong (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và nhóm Het2 đại diện cho R5 hoặc R6, độc lập nhau là 1, 2, 3 hoặc 4, theo phương án khác nó là 1, 2 hoặc 3, theo phương án khác nó là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1. Theo một phương án, số lượng nhóm R14 là nhóm thế R11, mà tùy ý có trong (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và nhóm Het2 đại diện cho R5 hoặc R6 ngoài nhóm thể bất kỳ khác R11, là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1, theo phương án nó là 0, Theo một phương án, số lượng nhóm oxo là nhóm thế R11, mà tùy ý có trong (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và nhóm Het2 đại diện cho R5 hoặc R6 ngoài nhóm thể bất kỳ khác R11, là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1. Theo một phương án, số lượng nhóm được chọn

từ nhóm bao gồm R19-OC(O)-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-OC(O)- và R16-N(R17)-S(O)$_2$- là nhóm thế R11, mà tùy ý có trong (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và nhóm Het2 đại diện cho R5 hoặc R6 ngoài nhóm thể bất kỳ R11 khác, là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1.

Các dị vòng đơn hoặc vòng đôi có thể được tạo ra bởi nhóm R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, mà do đó dị vòng được liên kết qua nguyên tử nitơ trên vòng, có thể là 4 cạnh, 5 cạnh, 6 cạnh, 7 cạnh, 8 cạnh, 9 cạnh hoặc 10 cạnh. Theo một phương án của sáng chế, dị vòng này có từ 5 cạnh đến 10 cạnh, theo phương án khác là 5 cạnh đến 8 cạnh, theo phương án khác là 5 cạnh hoặc 6 cạnh. Theo một phương án của sáng chế, dị vòng được tạo thành bởi nhóm R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, là 4 cạnh, 5 cạnh, 6 cạnh hoặc 7 cạnh, và dị vòng đôi tạo ra bởi nhóm R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, là 6 cạnh, 7 cạnh, 8 cạnh, 9 cạnh hoặc 10 cạnh. Theo một phương án, dị vòng được tạo thành bởi nhóm R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, là vòng đơn, theo phương án khác là vòng đôi. Hai vòng trong nhóm dị vòng đôi tạo ra bởi nhóm R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, có thể được ngưng tụ hoặc tạo thành vòng đôi có liên kết cầu hoặc vòng xoắn. Theo một phương án, dị vòng được tạo thành bởi nhóm R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, no hoặc chứa liên kết đôi trong vòng, theo phương án khác nó là no. Theo một phương án, nguyên tố khác loại trên vòng hơn nữa tùy ý có trong dị vòng được tạo thành bởi nhóm R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, được chọn từ nhóm bao gồm nitơ và oxy, theo phương án khác nó là nguyên tử nitơ, và theo phương án khác nó là nguyên tử oxy. Ví dụ về nhóm dị vòng, từ bất kỳ một hoặc nhiều trong số nhóm dị vòng được tạo ra bởi nhóm R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng được chọn theo một phương án của sáng chế, là nhóm có công thức sau đây:



trong đó đường thẳng được chéo qua với biểu tượng là liên kết tự do thông qua đó nhóm được liên kết. Liên kết bắt nguồn từ nhóm thế R12 được mô tả trong các công thức, mà không được mô tả tới nguyên tử cụ thể, chỉ ra rằng nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R12 giống hoặc khác nhau có thể có mặt ở vị trí bất kỳ.

Theo một phương án của sáng chế, số lượng nhóm thế R12 giống hoặc khác nhau là tùy ý có trong dị vòng được tạo thành bởi R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, là 1, 2, 3 hoặc 4, theo phương án khác nó là 1, 2 hoặc 3, theo phương án khác nó là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1. Theo một phương án, số lượng nhóm R14 là nhóm thế R12, tùy ý có trong dị vòng được tạo thành bởi R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng ngoài nhóm thể bất kỳ khác R12, là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1, theo phương án khác nó là 0. Theo một phương án, số lượng nhóm oxo là nhóm thế R12, mà tùy ý có trong dị vòng được tạo thành bởi R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng ngoài nhóm thể bất kỳ khác R12, là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1. Theo một phương án, số lượng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm R19-OC(O)-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-OC(O)- và R16-N(R17)-$S(O)_2$- là nhóm thế R12, tùy ý có trong dị vòng được tạo thành bởi R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng ngoài nhóm thể bất kỳ khác R12, là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1.

Theo một phương án của sáng chế, R7 trong mỗi lần có mặt bất kỳ của nó, độc lập với các lần có mặt khác, được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, phenyl, Het2 và Het3, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, Het2 và Het3, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl và Het2, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl và Het3, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm phenyl và Het3, và theo phương án khác là (C_1-C_6)-alkyl, và theo phương án khác là phenyl, và theo phương án khác là Het2, và theo phương án khác là Het3, trong đó tất cả nhóm (C_1-C_6)-alkyl và Het2 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và tất cả nhóm phenyl và Het3 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R13 giống hoặc khác nhau.

Theo một phương án của sáng chế, số lượng nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau là tùy ý có trong (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và nhóm Het2 là R7, là độc lập với nhau 1,2 hoặc 3, theo phương án khác nó là 1 hoặc 2, theo phương án nó là 1. Theo một phương án, số lượng nhóm R14 là nhóm thế R1 0, tùy ý có trong (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và nhóm Het2 là R7 ngoài nhóm thể bất kỳ khác R10, là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1, theo phương án nó là 0, Theo một phương án, số lượng nhóm oxo là nhóm thế R1 0, mà tùy ý có trong (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và nhóm Het2 là R7 ngoài nhóm thể bất kỳ khác R10, là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1. Theo một phương án, số lượng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm R16-N(R17)-C(O)-, R19-OC(O)- và R16-N(R17)-S(O)$_2$- là nhóm thế R10, mà tùy ý có trong (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và nhóm Het2 là R7 ngoài nhóm thể bất kỳ khác R10, là 1 hoặc 2, theo phương án nó là 1. Theo một phương án của sáng chế, số lượng nhóm thế giống hoặc khác nhau R13 là tùy ý có trong phenyl và nhóm Het3 là R7, là độc lập với nhau 1,2 hoặc 3, theo phương án khác nó là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1, theo phương án khác nó là 0.

Theo một phương án của sáng chế, R10 được chọn từ nhóm bao gồm R14, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH -C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH$_2$-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- và R19-OC(O)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm flo, HO-, oxo,

(C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, (C_1-C_6)-alkyl -S(O)n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-OC(O)- và R16-N(R17)-$S(O)_2$-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm R14, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm R14, flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- và R19-OC(O)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm flo, HO-, (C1-C6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, (HO)2P(O)-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- và R19-OC(O)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm R14, flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- và R19-OC(O)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- và R19-OC(O)-, theo phương án khác trong nhóm bao gồm R14, flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, (HO)2P(O)-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)- và R18 -C(O)-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm R14, HO-, (C1-C6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, -R15 NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm R14, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O- và $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, theo phương án khác trong nhóm bao gồm HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O- và $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm R14, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, -R15 C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-

$S(O)_2$-O- và $(HO)_2P(O)$-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm của HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O- và $(HO)_2P(O)$-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm HO-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O- và $(HO)_2P(O)$-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm HO-, HO-$S(O)_2$-O- và $(HO)_2P(O)$-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm HO- và $(HO)_2P(O)$-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm R14, HO- và $(HO)_2P(O)$-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm R14 và HO-, và theo phương án khác R10 là HO-, và theo phương án khác R10 là R14, trong đó trong trường hợp đó nhiều hơn chất thế R10 có mặt, nhóm thế R10 là độc lập với nhóm đã xác định như trong các phương án bất kỳ này.

Theo một phương án của sáng chế, R11 và R12 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, R19-OC(O)-(C_1-C_4)-alkyl-, R14, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, (HO)2P(O)-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- và R19-OC(O)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, R19-OC(O)-(C_1-C_4)-alkyl-, R14, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)- và R19-OC(O)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, R19-OC(O)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)- và R19-OC(O)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, -R15 C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, R19-OC(O)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)- và R19-OC(O)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-

C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-(HO)$_2$P(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-(C_1-C_6)-alkyl-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O- và R16-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O- và R16-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, oxo và R16-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, flo và oxo, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO- và-R16 N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, HO- và R16-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, R19-OC(O)-(C_1-C_4)-alkyl-, HO-, R16-N(R17)- và R19-OC(O)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, HO-, R16-N(R17)- và R19-OC(O)-, trong đó trong trường hợp đó nhiều hơn nhóm thế R11 hoặc R12 có mặt, nhóm thế R11 và R12 là độc lập với nhau là như được xác định trong bất kỳ các những phương án này. Theo một phương án, nhóm thế R11 và R12 được liên kết với nguyên tử nitơ trên vòng, như có thể có mặt trong trường hợp của nhóm Het2 hoặc vòng có thể được tạo ra bởi R5 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl và R14, trong đó R14 là liên kết thông qua nguyên tử cacbon trên vòng, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl.

Phần mô tả trên đây mô tả các vòng có thể được tạo ra bởi hai nhóm thế R1 liên kết với nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong Ar cùng với nguyên tử cacbon mang chúng, áp dụng tương ứng với vòng có thể được tạo ra bởi hai nhóm thế R13 liên kết với nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong R7, đó là vòng vòng đơn. Cụ thể là, vòng có thể

được tạo ra bởi hai nhóm thế R13 liên kết với nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong R7, là vòng đơn không no bởi vì nó được ngưng tụ với vòng thơm, cụ thể là nhóm phenyl hoặc nhóm Het3 là R7, và hai nhóm R13 này tạo thành vòng cùng với nguyên tử cacbon mang chúng có thể trong các thuật ngữ khác được coi là cùng nhau tạo thành chất còn lại hóa trị II bao gồm mạch từ 3 đến 5 nguyên tử trong đó 0, 1 hoặc 2 là nguyên tử giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Ví dụ về chất còn lại hóa trị II như nêu trên đối với các vòng có thể được tạo ra bởi hai nhóm R1 cùng với nguyên tử cacbon trên vòng mang chúng, áp dụng Tương tự để vòng có thể được tạo ra bởi hai nhóm thế R13 cùng với nguyên tử cacbon trên vòng mang chúng. Theo một phương án của sáng chế, vòng có thể được tạo ra bởi hai nhóm R13 liên kết với nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong R7 cùng với nguyên tử cacbon mang chúng, vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh, theo phương án khác 5 cạnh, theo phương án vòng 6 cạnh. Theo một phương án của sáng chế, số lượng nhóm được thế chọn từ nhóm bao gồm flo và $(C1\text{-}C4)$-alkyl, trong đó có thể có mặt trong vòng tạo ra bởi hai nhóm R13 liên kết với nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong cùng R7 với nguyên tử cacbon mang chúng, là 1, 2 hoặc 3, theo phương án 1 hoặc 2, theo phương án 1. Theo một phương án của sáng chế, nhóm thế có thể có mặt trong vòng tạo ra bởi hai nhóm R13liên kết với nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong R7 cùng với nguyên tử cacbon mang chúng, là nhóm thế flo, và theo phương án khác chúng là nhóm thế (C1-C4)-alkyl, ví dụ, bằng các nhóm thế metyl, và theo phương án khác là nhóm thế ở vòng này liên kết với nguyên tử nitơ trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm (C1-C4)-alkyl. Theo một phương án, vòng tạo ra bởi hai nhóm thế R13 liên kết với nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong R7 cùng với nguyên tử cacbon mang chúng, chứa 1 hoặc 2, theo phương án 2, nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau, trong đó theo phương án nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ và lưu huỳnh, và theo phương án 1 nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh thuộc 1 vòng có trong vòng này.

Theo một phương án của sáng chế, R13 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O- và R16-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, HO- và $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm

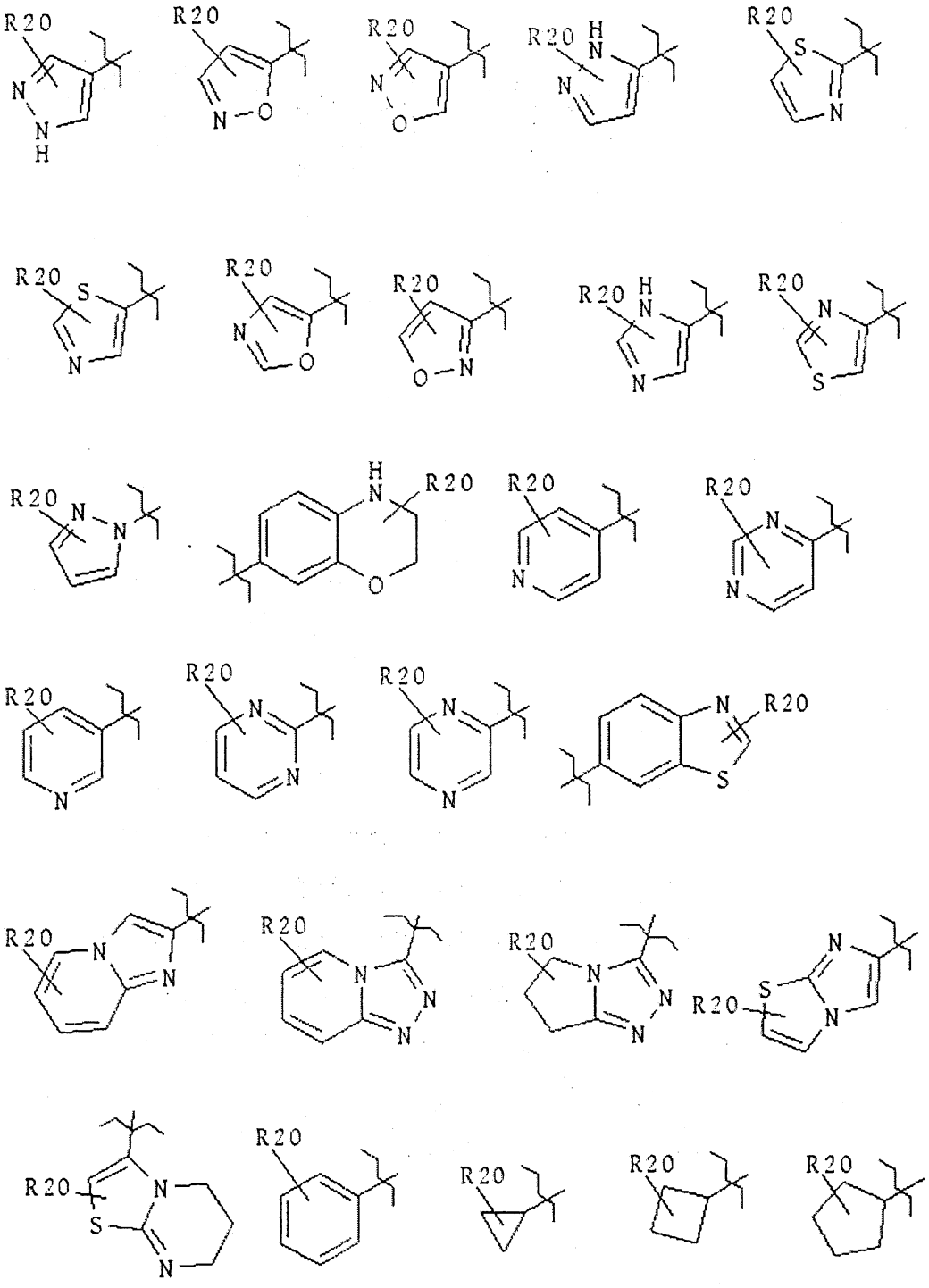
halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và R16-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl, và hai nhóm thế R13 liên kết với nguyên tử cacbon trên vòng liền kề trong R7, cùng với nguyên tử cacbon mang chúng, có thể tạo thành vòng đơn không no 5 cạnh đến 7 cạnh mà chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl. Theo một phương án khác, R13 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- và R16-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- và R16-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO- và (C_1-C_4)-alkyl-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và R16-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl.

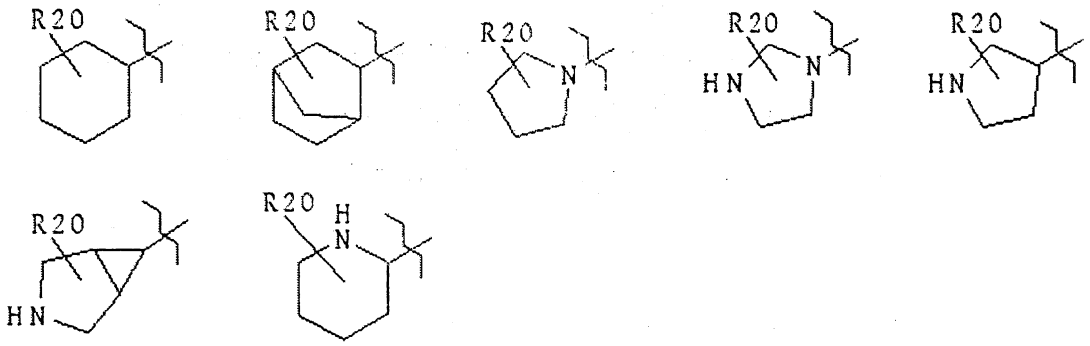
Nhóm vòng đơn hoặc vòng đôi R14 có thể là 3 cạnh, 4 cạnh, 5 cạnh, 6 cạnh, 7 cạnh, 8 cạnh, 9 cạnh hoặc 10 cạnh. Theo một phương án của sáng chế, nhóm vòng đơn R14 là3cạnh, 4 cạnh, 5 cạnh, 6 cạnh hoặc 7 cạnh, và nhóm vòng đôi R14 là 6 cạnh, 7 cạnh, 8 cạnh, 9 cạnh hoặc 10 cạnh. Theo một phương án của sáng chế, R14 là vòng đơn, theo phương án khác nó là vòng đôi. Hai vòng trong nhóm R14 vòng đôi có thể được ngưng tụ hoặc tạo thành vòng đôi có liên kết cầu hoặc vòng xoắn. Vòng R14 đơn hoặc vòng đôi có thể no, cụ thể là không chứa bất kỳ liên kết đôi trong hệ vòng, hoặc là phần không no, cụ thể là chứa một hoặc nhiều liên kết đôi trong hệ vòng, ví dụ, hoặc hai, ba hoặc bốn liên kết đôi, hoặc một, hai hoặc ba liên kết đôi, hoặc hoặc hai liên kết đôi, hoặc liên kết đôi, nhưng không phải là hoàn toàn thơm, cụ thể là nó không chứa hệ vòng có sáu điện tử pi bất định xứ trong trường hợp của monocycle hoặc mười điện tử pi bất định xứ trong trường hợp của vòng đôi, hoặc nó có thể là vòng thơm. Số lượng các liên kết đôi có thể có mặt trong vòng, phụ thuộc vào loại của hệ vòng và kích thước vòng. Vòng phần không no R14 cũng bao gồm các hệ vòng đôi trong đó vòng trong hai vòng là thơm và vòng còn lại là không thơm. Vòng R14 có thể là vòng cacbon, cụ thể là nguyên tử khác

loại 0 (không) vòng, hoặc dị vòng, cụ thể là có 1,2,3 hoặc 4 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau. Theo một phương án, số lượng nguyên tử khác loại vòng có mặt tại R14 là 0, 1,2 hoặc 3, theo phương án khác 0, 1 hoặc 2, theo phương án 0 hoặc 1. Theo một phương án của sáng chế, R14 là bất kỳ trong những lần có mặt của nó, độc lập với các lần có mặt khác của nó, vòng vòng cacbon, và theo phương án khác nó là vòng loại dị vòng. Trong vòng đôi R14, nguyên tử khác loại có thể có mặt trong hoặc hai vòng hoặc ở cả hai vòng trong vị trí bất kỳ thích hợp. Trong các vòng dạng cầu nối và vòng đôi hợp nhất, nguyên tử nitơ trên vòng cũng có thể có mặt ở các vị trí đầu cầu và vị trí hợp nhất. Theo một phương án của sáng chế, vòng 3cạnh R14 là vòng vòng cacbon, đặc biệt là vòng xyclopropan, cụ thể là trong trường hợp này, nhóm R14 là nhóm xyclopropyl. Theo một phương án, nguyên tử khác loại có mặt tại R14, được chọn từ nhóm bao gồm nitơ và oxy, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm nitơ và lưu huỳnh, và theo phương án khác chúng là nguyên tử nitơ. Theo một phương án khác, R14 như đã xác định, nhưng không phải là nhóm pyrazolyl mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế hoặc giống hoặc khác nhau (C_1-C_4)-alkyl. R14 có thể được liên kết thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ của vòng và nguyên tử nitơ của vòng trong đó có vị trí liên kết tự do. Trong nhóm vòng đôi R14, nguyên tử khác loại qua đó mà R14 là liên kết, có thể có mặt trong vòng no, vòng không no một phần hoặc trong vòng thơm. Theo một phương án của sáng chế, R14 được liên kết trong mỗi lần có mặt bất kỳ của nó, độc lập với lần có mặt khác của nó, thông qua nguyên tử cacbon trên vòng, theo phương án khác thông qua nguyên tử nitơ trên vòng.

Loại nhóm có vòng được bao gồm trong định nghĩa của R14, là nhóm xycloalkyl, nhóm bixycloalkyl, nhóm phenyl, nhóm naphtyl bao gồm nhóm naphtalen-1-yl và nhóm naphtalen-2-yl, nhóm naphtyl được hydro hóa một phần như nhóm 1,2,3,4-tetrahydronaphtalenyl, vòng đơn và nhóm dị vòng thơm vòng đôi như nhóm Het1 và Het3, và vòng đơn no và không no một phần và nhóm dị vòng đôi như nhóm Het2. Phần mô tả trên đây và dưới đây đối với nhóm này áp dụng tương ứng với nhóm là R14, cũng như phần mô tả trên đây mô tả nhóm dị vòng nói chung. Ví dụ về nhóm, từ bất kỳ một

hoặc nhiều nhóm trong đó nhóm R14 được chọn theo một phương án của sáng chế, là nhóm có công thức sau đây:





trong đó đường thẳng được chéo qua với biểu tượng là các liên kết tự do thông qua đó nhóm được liên kết. Liên kết gốc tại nhóm thế R20 được mô tả trong các công thức này, mà không được mô tả nguyên tử cụ thể, chỉ ra rằng nhóm này được tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R20 giống hoặc khác nhau, có thể có mặt ở vị trí bất kỳ.

Theo một phương án của sáng chế, số lượng nhóm thế R20 giống hoặc khác nhau là tùy ý có mặt trong nhóm R14, là 1, 2, 3 hoặc 4, theo phương án khác nó là 1, 2 hoặc 3, theo phương án khác nó là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1. Theo một phương án, số lượng nhóm oxo là nhóm thế R20, mà tùy ý có mặt tại R14 ngoài nhóm thể bất kỳ khác R20, là 1 hoặc 2, theo phương án khác nó là 1. Theo một phương án, số lượng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm R16-N(R17)-C(O)-, R19-OC(O)- và R16-N(R17)-$S(O)_2$- là nhóm thế R20, tùy ý có tại R14 ngoài nhóm thể bất kỳ R20 khác, là 1 hoặc 2, theo phương án nó là 1.

Theo một phương án của sáng chế, R15 trong lần có mặt bất kỳ trong số các lần có mặt của nó, độc lập với các lần có mặt khác của nó, được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, và theo phương án khác, R15 là metyl.

Theo một phương án của sáng chế, R16 và R17 trong lần có mặt bất kỳ trong số các lần có mặt của chúng, độc lập với lần có mặt khác, và độc lập với nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-

alkyl-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_4)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và metyl, hoặc các nhóm R16 và R17, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành dị vòng no vòng đơn 4 cạnh đến 7 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R16 và R17, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế khác nhau hoặc giống nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl. Theo một phương án khác, R16 và R17 trong lần có mặt bất kỳ trong số các lần có mặt của chúng, độc lập với các lần có mặt khác, và độc lập với nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_4)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và metyl.

Dị vòng vòng đơn có thể được tạo ra bởi nhóm R16 và R17 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, do đó mà dị vòng liên kết qua nguyên tử nitơ trên vòng, có thể là 4 cạnh, 5 cạnh, 6 cạnh hoặc 7 cạnh. Theo một phương án của sáng chế, các dị vòng được tạo ra bởi nhóm R16 và R17 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, là 5 cạnh hoặc 6 cạnh, theo phương án khác là 6 cạnh. Theo một phương án, nguyên tố khác loại của vòng đó là tùy ý có trong dị vòng được tạo thành bởi nhóm R16 và R17 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, được chọn từ nhóm bao gồm nitơ và oxy, theo phương án khác nó là nguyên tử nitơ, và theo phương án khác nó là nguyên tử oxy. Theo một phương án của sáng chế, số lượng nhóm được thế chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl, trong đó có thể có mặt trong vòng tạo ra bởi nhóm R16 và R17 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, là 1, 2 hoặc 3, theo phương án 1 hoặc 2, theo phương án 1. Theo một phương án của sáng chế, nhóm thế có thể có mặt trong vòng tạo ra bởi nhóm R16 và R17 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, là nhóm thế flo, và theo phương án khác chúng là nhóm thế (C_1-C_4)-alkyl, ví dụ, nhóm thế metyl, và theo phương án khác là nhóm thế ở vòng này liên kết với nguyên tử nitơ trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl. Ví dụ về nhóm dị vòng, từ bất kỳ một hoặc nhiều nhóm dị vòng được tạo ra bởi nhóm R16 và R17 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng được chọn theo một phương án của sáng chế, là

azetidin-1-yl, pyrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, và 4-metylpiperazin-1-yl.

Theo một phương án của sáng chế, R18 trong lần có mặt bất kỳ của nó, độc lập với những lần có mặt khác của nó, được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, và theo phương án khác R18 là metyl.

Theo một phương án của sáng chế, R19 trong mỗi lần có mặt bất kỳ của nó, độc lập với các lần có mặt khác của nó, được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_6)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm hydro và (C_1-C_4)-alkyl, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, và theo phương án khác R19 là hydro.

Theo một phương án của sáng chế, R20 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-OC(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)- và R19-OC(O)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-OC(O)-N(R17)- và NC-, theo phương án khác trong nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, R16-N(R17)- và NC-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, R16-N(R17)- và NC-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, R16-N(R17)- và NC-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen,

(C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R16-N(R17)- và NC-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R16-N(R17)- và NC-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm của halogen, (C_1-C_4)-alkyl, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O- và R16-N(R17)-, theo phương án khác trong nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O- và R16-N(R17)-, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl và oxo, trong đó trong trường hợp có hơn chất thế R20 có mặt, nhóm thế R20 là độc lập với nhau như xác định trong các phương án bất kỳ này.

Theo một phương án của sáng chế, nhóm thơm Het1 trong lần có mặt bất kỳ của nó, độc lập với các lần có mặt khác, dị vòng 5 cạnh mà chứa nguyên tử khác loại của vòng mà được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và thêm nguyên tử khác loại của vòng mà là nguyên tử nitơ trên vòng, hoặc nó là dị vòng 6 cạnh mà chứa hoặc hai nguyên tử nitơ trên vòng, theo phương án khác Het1 được chọn từ nhóm bao gồm các dị vòng thơm pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, thiazol, pyridin, pyrimidin và pyrazin, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm pyrazol, isoxazol, oxazol, thiazol, pyridin và pyrimidin, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm pyrazol, isoxazol, oxazol, thiazol và pyridin, tất cả không được thế hoặc được thế như đã chỉ ra. Theo một phương án, nhóm Het1 được liên kết thông qua nguyên tử cacbon trên vòng. Theo một phương án, số lượng nhóm thế là tùy ý có trong nhóm Het1, là 1, 2 hoặc 3, theo phương án 1 hoặc 2, theo phương án 1. Theo một phương án, nhóm thế là tùy ý có trong Het 1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl. Theo một phương án, nhóm thế mà được liên kết với nguyên tử nitơ trên vòng, như trong vòng pyrol, pyrazol hoặc imidazol, được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl.

Nhóm dị vòng Het2 có thể là 4 cạnh, 5 cạnh, 6 cạnh, 7 cạnh, 8 cạnh, 9 cạnh hoặc 10 cạnh. Theo một phương án của sáng chế, nhóm vòng đơn Het2 là 4 cạnh, 5 cạnh, 6 cạnh hoặc 7 cạnh, và nhóm vòng đôi Het2 là 6 cạnh, 7 cạnh, 8 cạnh, 9 cạnh hoặc 10 cạnh. Theo một phương án của sáng chế, Het2 trong mỗi lần có mặt bất kỳ của nó, độc lập với lần có mặt khác, vòng đơn, và theo phương án khác là vòng đôi. Hai vòng trong nhóm Het2 vòng đôi, có thể được ngưng tụ hoặc tạo thành vòng đôi có liên kết cầu hoặc vòng

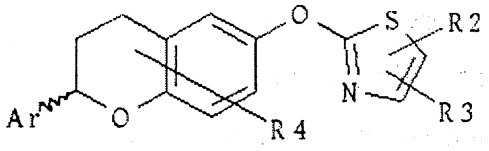
xoắn. Theo một phương án, nhóm Het2 no hoặc chứa liên kết đôi trong vòng, theo phương án khác nó no. Theo một phương án, nguyên tố khác loại của vòng là tùy ý có trong nhóm Het2, được chọn từ nhóm bao gồm nitơ và oxy, theo phương án khác nó là nguyên tử nitơ, và theo phương án khác nó là nguyên tử oxy. Het2 có thể được liên kết thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ và nguyên tử nitơ của vòng trong đó có vị trí liên kết tự do. Theo một phương án của sáng chế, Het2 được liên kết trong mỗi lần có mặt bất kỳ của nó, độc lập với các lần có mặt khác của nó, thông qua nguyên tử cacbon trên vòng, theo phương án khác thông qua nguyên tử nitơ trên vòng. Ví dụ về nhóm dị vòng, từ bất kỳ một hoặc nhiều nhóm trong đó Het2 được chọn theo một phương án của sáng chế, là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, azepanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl và3-azabixyclo[3.1.0]hexyl, mà theo phương án được liên kết qua vòng nguyên tử cacbon và, ví dụ, là chất còn lại azetidin-2-yl, azetidin-3-yl, pyrolidin-2-yl, pyrolidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl và3-azabixyclo[3.1.0]hex-6-yl.

Theo một phương án của sáng chế, nhóm thơm Het3 là dị vòng vòng đơn 5 cạnh hoặc 6 cạnh hoặc dị vòng đôi 8 cạnh, 9 cạnh hoặc 10 cạnh, theo một phương án dị vòng là vòng đơn 5 cạnh hoặc 6 thành hoặc dị vòng đôi 9 cạnh hoặc 10 cạnh. Trong dị vòng đôi là Het3, nguyên tử khác loại có thể có mặt trong vòng hoặc cả hai vòng. Theo một phương án, trong số nguyên tử khác loại của vòng trong Het3 là nguyên tử nitơ của vòng và không nguyên tố khác loại nào của vòng có mặt, hoặc nguyên tử khác loại của vòng M có mặt được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo một phương án, Het3 được chọn từ nhóm bao gồm các dị vòng thơm pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, thiazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, benzimidazol, benzoxazol, benzthiazol, quinolin và isoquinolin, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, thiazol, pyridin, benzimidazol, benzoxazol và benzthiazol, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm pyrazol, imidazol, isoxazol, thiazol, pyridin, benzimidazol và benzthiazol, theo phương án khác, từ nhóm bao gồm pyrazol, imidazol, isoxazol, thiazol, pyridin và benzthiazol.

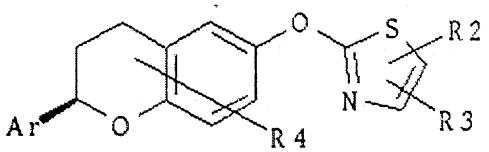
Theo một phương án của sáng chế, nhóm thế ở nhóm phenyl trong lần có mặt bất kỳ trong số các lần có mặt trong hợp chất có công thức I, độc lập với bất kỳ lần có mặt

khác, được chọn từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl, trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác. Theo một phương án, số lượng nhóm thế ở nhóm phenyl là 1, 2 hoặc 3, theo phương án 1 hoặc 2, theo phương án 1, trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác.

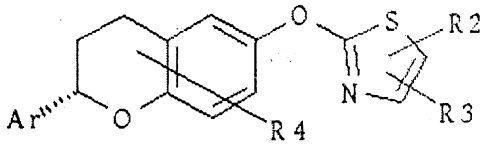
Theo một phương án của sáng chế, nguyên tử cacbon bất đối ở vị trí 2 của hệ vòng chroman trong hợp chất có công thức I có mặt, hoặc là chủ yếu có mặt, ví dụ, với tỷ lệ mol của hai đồng phân lập thể là 98:2, hoặc 99:1, hoặc cao hơn, trong cấu hình đồng nhất, trong cấu hình R hoặc trong cấu hình S, như được chỉ ra bởi hình nêm lượn sóng trong hợp chất có công thức Iq. Theo một phương án của sáng chế, nguyên tử cacbon bất đối ở vị trí 2 của hệ vòng chroman trong hợp chất có công thức I có mặt, hoặc chủ yếu có mặt, ví dụ, với tỷ lệ mol của hai đồng phân lập thể là 98:2, hoặc 99:1, hoặc cao hơn, trong cấu hình được mô tả trong công thức Ir, cụ thể là trong hợp chất tương ứng có công thức I nhóm Ar nằm trên đây mức có thể đã giả định được tạo ra bởi hệ vòng chroman sắp xếp như đã mô tả trong công thức Ir và Is, mà cấu hình là cấu hình R trong trường hợp tất cả nhóm R4 là hydro. Theo một phương án của sáng chế, nguyên tử cacbon bất đối ở vị trí 2 của hệ vòng chroman trong hợp chất có công thức I có mặt, hoặc là về bazơ hiện nay, ví dụ, với tỷ lệ mol của hai đồng phân lập thể là 98:2, hoặc 99:1, hoặc cao hơn, trong cấu hình được mô tả trong công thức là, cụ thể là trong hợp chất tương ứng có công thức I nhóm Ar nằm bên dưới mức có thể giả định được tạo ra bởi hệ vòng chroman sắp xếp như đã mô tả trong công thức Ir và Is, mà cấu hình là cấu hình S trong trường hợp tất cả nhóm R4 là hydro.



Iq



Ir



Is

Nhóm Ar, R2, R3 và R4 trong hợp chất có công thức Iq, Ir và Is là như được xác định trong hợp chất có công thức I.

Sáng chế còn đề cập đến tất cả hợp chất có công thức I trong đó bất kỳ một hoặc nhiều thành phần cấu trúc như nhóm, gốc, nhóm thế và giá trị số như được xác định trong bất kỳ các phương án cụ thể hoặc các định nghĩa của các thành phần cấu trúc, hoặc có một hoặc nhiều ý nghĩa cụ thể được đề cập ở đây là ví dụ về các thành phần cấu trúc, trong đó tất cả sự kết hợp của một hoặc nhiều định nghĩa về hợp chất hoặc các thành phần cấu trúc và/hoặc phương án cụ thể và/hoặc ý nghĩa cụ thể của các thành phần cấu trúc là đối tượng của sáng chế. Ngoài ra đối với tất cả hợp chất này có công thức I, sáng chế còn bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể và các hỗn hợp của chất đồng phân lập thể trong tỷ lệ bất kỳ, và muối dược dụng của chúng.

Ví dụ về hợp chất của sáng chế đối với bất kỳ thành phần cấu trúc là như được xác định trong những phương án cụ thể của sáng chế, định nghĩa về các thành phần cấu trúc này, hợp chất có công thức I theo sáng chế trong đó:

Ar được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, thiophenyl, pyridinyl và pyrazinyl, tất cả không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R1 giống hoặc khác nhau;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-O- và (C_1-C_6)-alkyl-S(O)n-;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH_2-, R7-C(O)-NH-CH_2- và R7-$S(O)_2$-NH-CH_2-;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

R4 là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

R5 và R6 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2, trong đó (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau,

hoặc các nhóm R5 và R6, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành dị vòng no 4 cạnh đến 10 cạnh, vòng đơn hoặc vòng đôi, ngoài nguyên tử nitơ mang R5 và R6, bao gồm 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R12 giống hoặc khác nhau;

R7 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, Het2 và Het3, trong đó (C_1-C_6)-alkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và Het3 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R13 giống hoặc khác nhau;

R10 được chọn từ nhóm bao gồm R14, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- và R19-OC(O)-;

R11 và R12 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, R19-OC(O)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- và R19-OC(O)-;

R13 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- và R16-N(R17)-;

R14 là vòng đơn hoặc vòng đôi no 3 cạnh đến 10 cạnh, không no một phần hoặc thơm và bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R20 giống hoặc khác nhau;

R15 và R18 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-;

R16 và R17 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-,

hoặc các nhóm R16 và R17, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo ra dị vòng no vòng đơn 5 cạnh đến 6 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R16 và R17, bao gồm 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng các nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

R19 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-;

R20 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, R16-N(R17)- và NC-;

Het2 là dị vòng phần không no hoặc no, vòng đơn hoặc vòng đôi 4 cạnh đến 10 cạnh, chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh;

Het3 là dị vòng thơm vòng đơn 5 cạnh đến 10 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại của vòng giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh;

n được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1 và 2, trong đó tất cả các giá trị số n là độc lập với nhau;

trong đó tất cả nhóm xycloalkyl và bixycloalkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt ở nhóm xycloalkyl hoặc bixycloalkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được thế được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả nhóm alkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm alkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo;

ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ của chúng hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể trong tỷ lệ bất kỳ, và muối dược dụng của chúng.

Ví dụ về hợp chất có công thức I theo sáng chế, trong đó:

Ar được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, thiophenyl, pyridinyl và pyrazinyl, tất cả không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R1 giống hoặc khác nhau;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO- và (C_1-C_6)-alkyl-O-;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH_2-, R7-C(O)-NH-CH_2- và R7-$S(O)_2$-NH-CH_2-;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

R4 là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

R5 và R6 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl, trong đó (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau,

hoặc các nhóm R5 và R6, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành dị vòng no vòng đơn hoặc vòng đôi 4 cạnh đến 10 cạnh, cùng với nguyên tử nitơ mang R5 và R6, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ nhóm bao gồm nitơ và oxy, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R12 giống hoặc khác nhau;

R7 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl và Het3, trong đó (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và Het3 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R13 giống hoặc khác nhau;

R10 được chọn từ nhóm bao gồm R14, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH$_2$-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- và R19-OC(O)-;

R11 và R12 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, -R16 N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-;

R13 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- và R16-N(R17)-;

R14 là vòng đơn hoặc vòng đôi 3 cạnh đến 10 cạnh, no, không no một phần hoặc thơm và bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R20 giống hoặc khác nhau;

R15 và R18 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-;

R16 và R17 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-,

hoặc các nhóm R16 và R17, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo ra dị vòng no vòng đơn 5 cạnh đến 6 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R16 và R17, bao gồm 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng các nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

R19 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-;

R20 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, R16-N(R17)- và NC-;

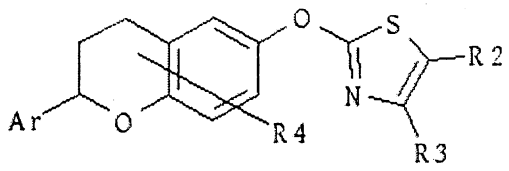
Het3 là dị vòng thơm vòng đơn hoặc vòng đôi 5 cạnh đến 10 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh;

trong đó tất cả nhóm xycloalkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt ở nhóm xycloalkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được thế được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả nhóm alkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm alkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo;

ở bất kỳ dạng nào thuộc chất đồng phân lập thể của chúng hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể ở tỷ lệ bất kỳ, và muối dược dụng của chúng.

Ví dụ về hợp chất có công thức I theo sáng chế là hợp chất có công thức Ie,



Ie

trong đó:

Ar là phenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R1 giống hoặc khác nhau;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO- và (C_1-C_6)-alkyl-O-;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)- và R5-N(R6)-CH_2-;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

R4 là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

một trong số các nhóm R5 và R6 là hydro và chất khác của nhóm R5 và R6 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl, trong đó (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau;

R10 được chọn từ nhóm bao gồm R14, flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-;

R11 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-;

R14 là vòng đơn hoặc vòng đôi 3 cạnh đến 10 cạnh, no hoặc không no một phần hoặc thơm và bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại của vòng giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R20 giống hoặc khác nhau;

R15 và R18 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-;

R16 và R17 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-,

hoặc các nhóm R16 và R17, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo ra dị vòng no vòng đơn 5 cạnh đến 6 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R16 và R17, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

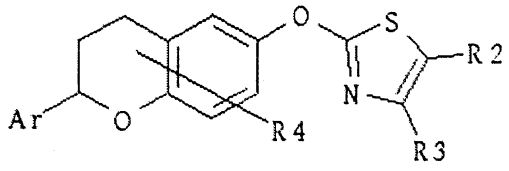
R20 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, R16-N(R17)- và NC-;

trong đó tất cả nhóm xycloalkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm xycloalkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được thế được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả nhóm alkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm alkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo;

ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ của chúng hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể trong tỷ lệ bất kỳ, và muối dược dụng của chúng.

Ví dụ về hợp chất có công thức I theo sáng chế là hợp chất có công thức Ie,



Ie

trong đó:

Ar là phenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R1 giống hoặc khác nhau;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO- và (C_1-C_6)-alkyl-O-;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)- và R5-N(R6)-CH_2-;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

R4 là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

một trong số các nhóm R5 và R6 là hydro và trong số nhóm R5 và R6 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl, trong đó (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau;

R10 được chọn từ nhóm bao gồm flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-;

R11 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-;

R15 và R18 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-;

R16 và R17 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-,

hoặc các nhóm R16 và R17, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo ra dị vòng no vòng đơn 5 cạnh đến 6 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R16 và R17, bao gồm 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng các nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả nhóm xycloalkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt ở nhóm xycloalkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được thế được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả nhóm alkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm alkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo;

ở bất kỳ dạng nào thuộc chất đồng phân lập thể của chúng hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể trong tỷ lệ bất kỳ, và muối dược dụng của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức I được chọn từ hợp chất cụ thể bất kỳ có công thức I được mô tả trong bản mô tả này, hoặc là bất kỳ một trong số các hợp chất cụ thể có công thức I được mô tả trong bản mô tả này, không phân biệt cho dù chúng có mặt ở dạng hợp chất tự do và/hoặc là muối cụ thể, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất có công thức I theo sáng chế ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các dạng chất đồng phân lập thể ở tỷ lệ bất kỳ. Ví dụ, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-etyl]-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

xyclopropylamit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-hydroxy-etyl)-amit của 2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)axit-thiazol-5-carboxylic,

2-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-N-[2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-axetamit,

[2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit isoxazol-5-carboxylic,

propylamit của 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 4-metyl-2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic,

propylamit của axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic,

mono-(2-{[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl)este của axit phosphoric,

(6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

propylamit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-clo-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonic,

(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-((R)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic, và

[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-pyridin-4-ylmetyl-amin,

hoặc hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này, và muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức I theo sáng chế ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể trong tỷ lệ bất kỳ, trừ khi chất đồng phân lập thể được mô tả một cách cụ thể đối với nguyên tử cacbon bất kỳ trong hợp chất tương ứng.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-etyl]-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

xyclopropylamit của 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-hydroxy-etyl)-amit của 2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)axit-thiazol-5-carboxylic,

2-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-N-[2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-axetamit,

[2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit isoxazol-5-carboxylic,

propylamit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 4-metyl-2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic,

propylamit của axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic,

Mono-(2-{[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl)este của axit phosphoric,

(6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

propylamit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-clo-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-((R)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic, và

[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-pyridin-4-ylmetyl-amin,

hoặc hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này, và muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức I theo sáng chế ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể trong tỷ lệ bất kỳ, trừ khi chất đồng phân lập thể được mô tả một cách cụ thể đối với nguyên tử cacbon bất kỳ trong hợp chất tương ứng.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức I được xác định như trên đây trong định nghĩa chung của chúng hoặc trong phương án hoặc định nghĩa cụ thể hơn, với điều kiện là hợp chất có công thức I không phải là một trong số các hợp chất sau đây, trong đó chúng được gọi tên theo hệ tóm tắt hóa học (Chemical Abstracts) về danh pháp :

5-thiazolmetanamin, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[1-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-,

5-thiazolmetanamin, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-,

1H-pyrazol-4-sulfonamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-1,3,5-trimetyl-,

1H-pyrazol-4-carboxamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-1,5-dimetyl-,

1H-pyrazol-4-carboxamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-1,3,5-trimetyl-,

5-thiazolmetanamin, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)etyl]-,

5-thiazolmetanamin, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-,

5-thiazolmetanamin, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-,

5-thiazolmetanamin, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]-,

5-thiazolmetanamin, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-,

1H-pyrazol-4-sulfonamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-1,5-dimetyl-,

1H-pyrazol-4-sulfonamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-1-metyl-,

1H-pyrazol-3-carboxamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-1-etyl-,

1H-pyrazol-1-axetamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-,

1H-pyrazol-1-axetamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-3-metyl-,

1H-pyrazol-5-carboxamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-1-etyl-,

5-thiazolmetanamin, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl]-,

5-thiazolmetanamin, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[2-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)etyl]-,

1H-pyrazol-4-carboxamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-1-etyl-,

5-thiazolcarboxamit, N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-2-[[2-(3-flophenyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy]-,

5-thiazolcarboxamit, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-,

1H-pyrazol-1-propanamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-,

1H-pyrazol-4-sulfonamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-5-metyl-1-(1-metyletyl)-,

5-thiazolcarboxamit, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-,

5-thiazolcarboxamit, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[1-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-,

5-thiazolcarboxamit, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[1-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-,

5-thiazolmetanamin, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-,

1H-pyrazol-4-sulfonamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-1-etyl-,

1H-pyrazol-5-carboxamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-1,3-dimetyl-,

5-thiazolmetanamin, 2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-N-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]-,

1H-pyrazol-5-sulfonamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-1-metyl-,

1H-pyrazol-5-carboxamit, N-[[2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-thiazolyl]metyl]-1-metyl-,

5-thiazolcarboxamit, N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-2-[[(2R)-2-(3-flophenyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy]-,

5-thiazolcarboxamit, N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-2-[[(2S)-2-(3-flophenyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy]-,

5-thiazolcarboxamit, 2-[[(2R)-3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy]-N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4 -yl)metyl]-, và

5-thiazolcarboxamit, 2-[[(2S)-3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy]-N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4 -yl)metyl]-,

trong đó trong hợp chất loại trừ, nguyên tử cacbon ở vị trí 2 của vòng chroman, có thể mang nhóm phenyl hoặc nhóm 3-flophenyl, có mặt ở dạng raxemic, trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, và theo phương án khác, hợp chất bị loại trừ được loại trừ ở dạng hợp chất tự do, cụ thể là không ở dạng muối cộng với axit, và dưới dạng 2,2,2-trifloaxetat của chúng, cụ thể là muối cộng axit với axit trifloaxetic.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức I được xác định như trên trong định nghĩa chung của chúng hoặc trong bất kỳ các định nghĩa hoặc phương án cụ thể hơn, với điều kiện là hợp chất có công thức I không phải là hợp chất trong đó đồng thời nhóm Ar là nhóm phenyl không được thế, nhóm R3 và R4 là hydro, một trong số các nhóm R5 và R6 là hydro, chất khác của nhóm R5 và R6 là R40-(C_1-C_4)-alkyl-, và R7 là R40 hoặc R40-(C_1-C_4)-alkyl-, trong đó R40 là pyrazolyl mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (C_1-C_4)-alkyl giống hoặc khác nhau, và nguyên tử cacbon ở vị trí 2 của vòng chroman có thể mang nhóm Ar là có mặt ở dạng raxemic, và với điều kiện là hợp chất có công thức I không phải là một trong số các hợp chất sau đây, trong đó chúng được gọi tên theo hệ tóm tắt hóa học về danh pháp:

5-thiazolcarboxamit, N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-2-[[2-(3-flophenyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy]-,

5-thiazolcarboxamit, N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-2-[[(2R)-2-(3-flophenyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy]-,

5-thiazolcarboxamit, N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-2-[[(2S)-2-(3-flophenyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy]-,

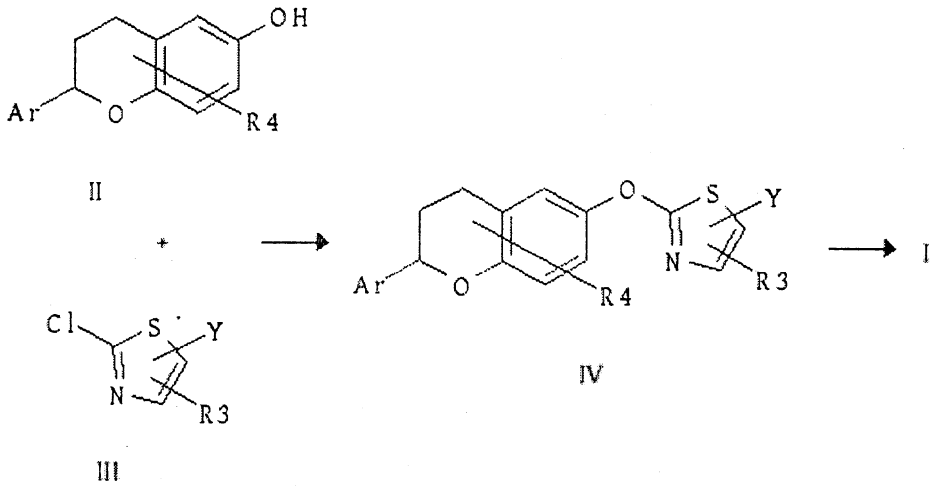
5-thiazolcarboxamit, 2-[[(2R)-3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy]-N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4 -yl)metyl]-, và

5-thiazolcarboxamit, 2-[[(2S)-3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy]-N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4 -yl)metyl]-,

và theo phương án khác, hợp chất loại trừ được loại trừ ở dạng hợp chất tự do, cụ thể là không ở dạng muối cộng với axit, và dưới dạng 2,2,2-trifloaxetat của chúng, cụ thể là muối cộng axit với axit trifloaxetic.

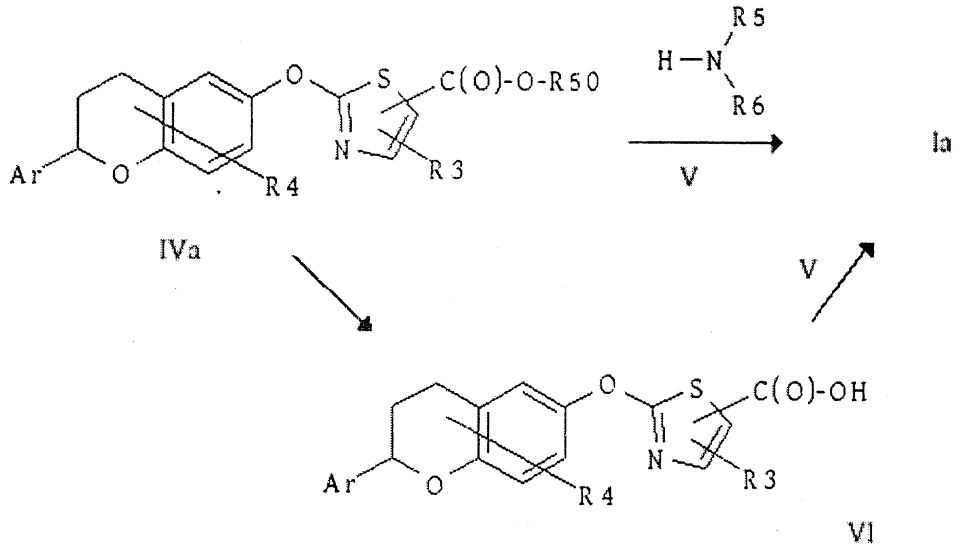
Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức I được xác định như trên trong định nghĩa chung của chúng hoặc trong bất kỳ các định nghĩa hoặc phương án cụ thể hơn, với điều kiện là hợp chất có công thức I không phải là hợp chất trong đó nhóm Ar không đồng thời là phenyl được thế hoặc 3-flophenyl, nhóm R3 và R4 là hydro, một trong số các nhóm R5 và R6 là hydro, nhóm còn lại của các nhóm R5 và R6 là R40-(C_1-C_4)-alkyl-, và R7 là R40 hoặc R40-(C_1-C_4)-alkyl-, trong đó R40 là pyrazolyl mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (C_1-C_4)-alkyl giống hoặc khác nhau, và theo phương án khác, hợp chất bị loại trừ được loại trừ ở dạng hợp chất tự do, cụ thể là không ở dạng muối cộng với axit, và dưới dạng 2,2,2-trifloaxetat của chúng, cụ thể là muối cộng axit với axit trifloaxetic.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế của hợp chất có công thức I được mô tả dưới đây và do đó có thể thu được hợp chất có công thức I và chất trung gian trong quá trình tổng hợp của chúng. Ví dụ, quá trình này liên quan đến việc tạo ra hợp chất có công thức I từ các chroman-6-ol có công thức II và 2-clo-thiazol có công thức III, và bao gồm liên kết của vòng thiazol vào vòng chroman để tạo ra hợp chất có công thức IV, và việc biến đổi tiếp theo của nhóm Y thành nhóm R2 được liên kết vào các vòng thiazol trong hợp chất cuối có công thức I.



Nhóm Ar, R3 và R4 trong hợp chất có công thức II, III và IV là như được xác định trong hợp chất có công thức I, và nhóm chức khác có thể có mặt ở dạng nhóm bảo vệ hoặc ở dạng nhóm tiền chất mà sau đó được biến đổi thành nhóm cuối. Nhóm Y trong hợp chất có công thức III và IV, mà nhóm này sau đó được biến đổi thành nhóm R2 trong hợp chất có công thức I, được chọn từ nhóm bao gồm R50-OC(O)-, HC(O)- và NC-, trong đó R50 là (C_1-C_4)-alkyl. Phản ứng của hợp chất có công thức II và III thường được thực hiện trong dung môi trơ, đặc biệt là dung môi không chứa ion hydro, ví dụ ete như tetrahydrofuran (THF), dioxan hoặc 1,2-dimetoxyetan (DME) hoặc amit như dimetylformamit (DMF), dimetylaxetamid hoặc N-metylpyrolidin-2-on (NMP) với sự có mặt của bazơ, ví dụ muối kim loại kiềm bazơ như cacbonat kim loại kiềm như natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xezi cacbonat, ở nhiệt độ từ khoảng 20°C đến 100°C, đặc biệt là từ khoảng 40°C đến 60°C. Theo một phương án của sáng chế, R50 là (C_1-C_2)-alkyl, ví dụ, metyl hoặc etyl, theo phương án khác là tert-butyl.

Hợp chất có công thức IV trong đó nhóm Y là nhóm R50-OC(O)-, được dùng để chỉ hợp chất có công thức IVa, trong hợp chất cụ thể của IVa công thức trong đó là R50 (C_1-C_2)-alkyl, có thể phản ứng với các amin có công thức V trong điều kiện chuẩn cho phản ứng amin hóa của este, ví dụ, trong dung môi như hydrocacbon giống toluen, hydrocacbon được clo hóa như diclometan, 1,2-dicloetan hoặc clobenzen hoặc ete giống THF, dioxan hoặc DME ở nhiệt độ từ 20°C đến 120°C, để tạo ra hợp chất có công thức I trong đó R2 là nhóm R5-N(R6)-C(O)-, cụ thể là hợp chất có công thức Ia.

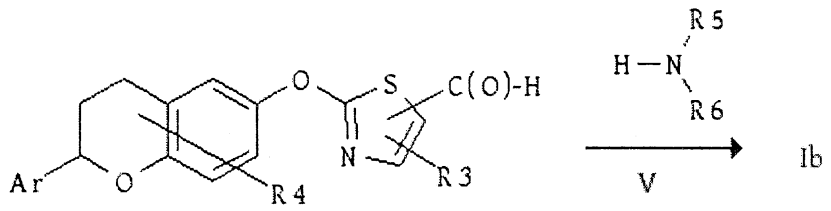


Hợp chất có công thức IV cũng có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức Ia cách thuận tiện bằng cách đầu tiên biến đổi hợp chất có công thức IVa thành axit carboxylic tương ứng có công thức VI, hoặc muối của chúng, và phản ứng hợp chất có công thức VI hoặc muối của nó với amin có công thức V trong điều kiện chuẩn cho sự tạo ra của các amit từ axit cacbo xylic. Nhóm Ar, R3, R4, R5 và R6 trong hợp chất có công thức IVa, V và VI là như được xác định trong hợp chất có công thức I, và nhóm chức khác có thể có mặt ở dạng nhóm bảo vệ hoặc ở dạng nhóm tiền chất mà sau đó được được biến đổi thành nhóm cuối.

Hợp chất của IVa công thức có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức VI bằng cách xử lý với axit hoặc bazơ, ví dụ, bằng cách xử lý với hydroxit kim loại kiềm như lithi hydroxit, natri hydroxit hoặc kali hydroxit trong dung môi như ete như THF, dioxan hoặc DME hoặc cồn như metanol hoặc etanol, hoặc hỗn hợp các dung môi, đặc biệt là dung môi có nước hoặc hỗn hợp các dung môi, hoặc bằng cách xử lý với axit clohydric hoặc axit trifloaxetic trong dung môi như hydrocacbon được clo hóa như diclometan, ete hoặc rượu, đặc biệt là trong trường hợp của este tert-butyl, ở nhiệt độ từ 20°C đến 100°C, tiếp theo là các quá trình chuẩn khác như quá trình axit hóa trong trường hợp este có công thức IVa được thủy phân với sự có mặt của bazơ và axit carboxylic tự do có công thức VI là phải được điều chế, trong đó các điều kiện cụ thể phụ thuộc vào đặc điểm của các trường hợp cụ thể, nói chung, và có thể dễ dàng lựa chọn bởi

người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Cho phản ứng với hợp chất có công thức V, nhóm axit carboxylic HO-C(O)-trong hợp chất có công thức VI thường hoạt tính tại chỗ bằng phương pháp của chất thử liên kết amit thông thường hoặc biến đổi thành phản ứng dẫn xuất axit carboxylic mà có thể được điều chế tại chỗ hoặc phân lập. Ví dụ, hợp chất có công thức VI có thể được biến đổi thành halogenua axit, ví dụ, bằng cách xử lý với thionyl clorua, phospho pentaclorua hoặc oxalyl clorua, hoặc xử lý bằng cloroformat alkyl như etyl cloroformat hoặc isobutyl cloroformat để tạo ra anhydrua hỗn hợp. Chất thử liên kết thông thường mà có thể được sử dụng, là anhydrua propanphosphonic, N,N-cacbonyldiazol như N,N-cacbonyldiimidazol (CDI), carbodiimit như 1,3-diisopropylcarbodiimit (DIC), 1,3-dixyclohexylcarbodiimit (DCC) hoặc 1-(3-dimetylminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (EDC), carbodiimit cùng với chất phụ gia như 1-hydroxy-benzotriazol (HOBT) hoặc 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT), chất phản ứng liên kết trên cơ sở uroni như O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU) hoặc O-(xyano (etoxycacbonyl)metylen eamino)-N,N,N',N-tetrametyluroni tetrafloborat (TOTU), và chất phản ứng liên kết trên cơ sở phosphoni như (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylminO)phosphoni hexaflophosphat (BOP), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBOP) hoặc bromotripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBROP). Phản ứng của hợp chất hoạt tính có công thức VI hoặc dẫn xuất phản ứng của hợp chất có công thức VI thường được mang trong dung môi trơ, ví dụ, hydrocacbon như toluen, hydrocacbon được clo hóa như diclometan, ete như THF, dioxan hoặc DME, este như etyl axetat hoặc butyl axetat, nitril như axetonitril, amit như DMF hoặc NMP, hoặc nước, hoặc hỗn hợp các dung môi, ở nhiệt độ khoảng từ -10°C đến 100°C, đặc biệt là ở nhiệt độ từ khoảng 0°C đến 60°C. Có lợi, phản ứng được tiến hành với sự có mặt của bazơ như amin bậc ba, như trietylamin, etyldiisopropylamin, N-metylmorpholin hoặc pyridin, hoặc bazơ vô cơ như hydroxit kiềm kim loại, cacbonat hoặc hydrocacbonat, như natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat hoặc natri hydrocacbonat.

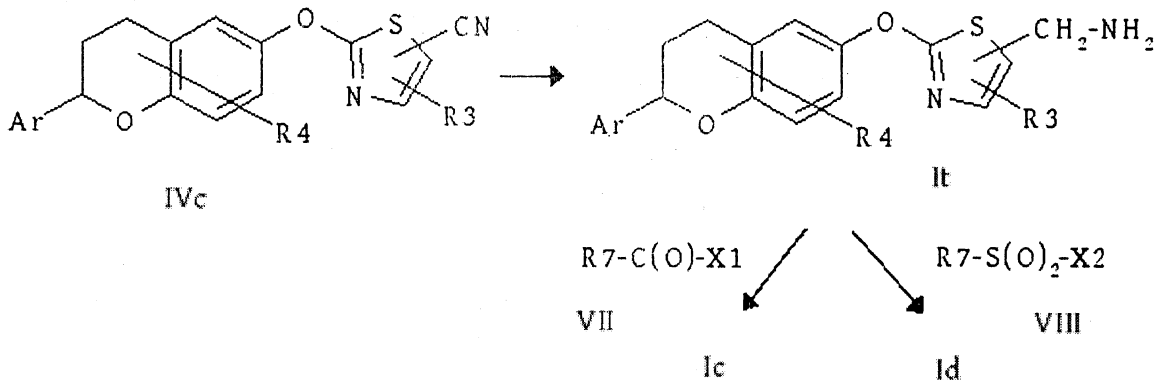
Hợp chất có công thức IV trong đó nhóm Y là nhóm H-C(O)-, cụ thể là nhóm aldehyt hoặc nhóm formyl, được dùng để chỉ hợp chất có công thức IVB, có thể được cho phản ứng với các amin có công thức V, đặc biệt các amin trong đó có ít nhất trong số nhóm R5 và R6 là khác hydro, trong phản ứng khử amin để tạo ra hợp chất có công thức I trong đó R2 là nhóm R5-N(R6)-CH_2-, hợp chất ví dụ có công thức Ib.



IVb

Nhóm Ar, R3 và R4 trong hợp chất có công thức IVB là như được xác định trong hợp chất có công thức I, và nhóm chức khác có thể có mặt ở dạng nhóm bảo vệ hoặc ở dạng nhóm tiền chất mà sau đó được được biến đổi thành nhóm cuối. Amin khử có thể được thực hiện với bophức chất hydrua như chất khử như natri xyanoborohydrua hoặc natri triaxetoxyborohydrua, mà có lợi có thể được sử dụng cũng ở dạng liên kết polyme, trong dung môi như ete như THF, dioxan hoặc DME, rượu như metanol hoặc etanol, hoặc loại axit như axit axetic, hoặc hỗn hợp các dung môi, ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến 70°C.

Hợp chất có công thức IV trong đó nhóm Y là nhóm NC-, cụ thể là nhóm nitril hoặc nhóm xyano, được dùng để chỉ hợp chất có công thức IVC, có thể được khử thành hợp chất aminometyl có công thức It, mà sau đó có thể được axyl hóa với hợp chất có công thức VII và sulfolat hóa với hợp chất có công thức VIII để tạo ra hợp chất có công thức I trong đó R2 là nhóm R7-C(O)-NH-CH_2- và nhóm R7-$S(O)_2$-NH-CH_2-, tương ứng, cụ thể là hợp chất có công thức Ic và Id.



Nhóm Ar, R3, R4 và R7 trong hợp chất có công thức It, IVC, VII và VIII là như được xác định trong hợp chất có công thức I, và nhóm chức khác có thể có mặt ở dạng nhóm bảo vệ hoặc ở dạng nhóm tiền chất mà sau đó được được biến đổi thành nhóm cuối. Nhóm X1 và X2 trong hợp chất có công thức VII và VIII là nhóm chuyển rời được thế ưa nhân, đặc biệt là clo, trong trường hợp sau hợp chất có công thức VII và VIII là clorua axit carboxylic và clorua axit sulfonic. Nhóm X1 và X2 cũng có thể là nhóm hydroxy, trong trường hợp hợp chất có công thức VII và VIII là các axit carboxylic và axit sulfonic thường được kích hoạt tại chỗ bằng phương pháp của chất phản ứng liên kết amit thông thường hoặc biến đổi thành phản ứng dẫn xuất axit carboxylic, như hợp chất trong đó X1 hoặc X2 là clo, cho phản ứng với hợp chất có công thức It. Phần mô tả về việc kích hoạt các chất và điều kiện phản ứng nêu trên đề cập đến phản ứng của hợp chất có công thức VI với hợp chất có công thức V để tạo ra carboxamit áp dụng tương ứng với phản ứng của hợp chất có công thức VII và VIII với hợp chất có công thức này để tạo ra carboxamit và sulfonamit. Khử nhóm nitril trong hợp chất có công thức IVc thành nhóm aminometyl trong hợp chất có công thức It có thể được thực hiện với các chất khử khác nhau được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như phức hydrua kim loại hoặc boran, hoặc bằng cách hydro hóa có xúc tác với sự có mặt của chất xúc tác hydro, ví dụ Raney nickel, trong dung môi như ete như THF, dioxan hoặc DME, rượu như metanol hoặc etanol, hoặc nước hoặc hỗn hợp của dung môi, ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến 80°C, các điều kiện cụ thể phụ thuộc vào các chất khử đã chọn và các chất cụ thể của các trường hợp cụ thể.

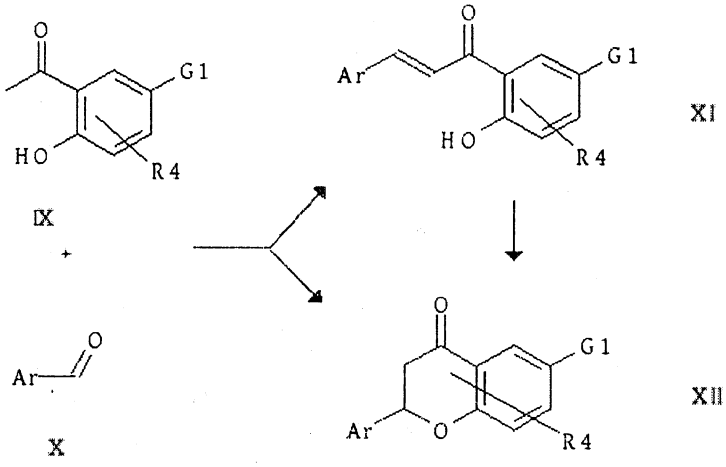
Hợp chất có công thức IV và có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức I cũng theo các phương pháp tổng hợp khác. Ví dụ, trong trường hợp hợp chất có công thức Ib là phải được điều chế trong đó, một trong số các nhóm R5 và R6 là hydro và nhóm kia là nhóm metyl thế, như nhóm các loại R14-CH_2-, amin khử phản ứng với hợp chất có công thức It và aldehyt có công thức R14-C(O)-H có thể được tiến hành cách như mô tả trên đây cho phản ứng của hợp chất có công thức IVb và V. Hợp chất có công thức Ib, ic và Id cũng có thể thu được bằng cách khử hợp chất có công thức IVa hoặc sự hợp chất có công thức IVb thành hợp chất tương ứng trong đó nhóm Y là nhóm hydroxymetyl HO-CH2-, biến đổi nhóm hydroxy thành nhóm rời chuyển ưa nhân như clo hoặc brom hoặc nhóm sulfonyloxy như metansulfonyloxy, và phản ứng alkyl hóa các chất thu được với amin có công thức V, amit có công thức R7-C(O)-NH_2 hoặc muối của chúng, hoặc sulfonamit có công thức R7-$S(O)_2$-NH_2 hoặc muối của chúng, tương ứng, trong đó trong hợp chất có công thức R7-C(O)-NH_2 và R7-S(O)2-NH_2 nhóm R7 là xác định là trong hợp chất có công thức I và nhóm chức khác có thể có mặt ở dạng nhóm bảo vệ hoặc ở dạng nhóm tiền chất phương án sau đó được được biến đổi thành nhóm cuối. Hơn nữa, hợp chất có công thức IVa, IVb, IVc và VI có thể được biến đổi thành hợp chất khác. Nếu nó thuận tiện hơn trong trường hợp cụ thể để phản ứng hợp chất có công thức II với hợp chất có công thức III, trong đó Y là R50-OC(O)-hoặc HC(O)-hoặc NC-, hợp chất thu được có công thức IV hoặc hợp chất thu được sau đó có công thức VI có thể được biến đổi bởi các phương pháp chuẩn thành hợp chất có công thức IV, trong đó Y có ý nghĩa khác. Ví dụ, este của axit carboxylic có công thức IVa hoặc nitril có công thức IVc có thể khử thành aldehyt có công thức IVb, hoặc hợp chất có công thức IVa hoặc công thức VI có thể được biến đổi thành các carboxamit và sau này aldehyt hóa thành nitril có công thức IVc, hoặc aldehyt có công thức IVb có thể được oxy hóa thành axit carboxylic có công thức VI, hoặc nitril có công thức IVc có thể được thủy phân thành axit carboxylic có công thức VI.

Để thu được hợp chất có công thức I, nhiều biến đổi khác nhau đối với nhóm chức có thể được tiến hành trong điều kiện chuẩn trong hợp chất có công thức I là như được mô tả trên đây, hoặc chất trung gian hoặc hợp chất khởi đầu từ sự tổng hợp của hợp chất

có công thức I. Ví dụ, nhóm hydroxy có thể phản ứng với axit carboxylic hoặc dẫn xuất phản ứng của chúng trong cách tương tự như trên đây cho phản ứng của axit carboxylic với amin để tạo ra este của axit carboxylic. Sự hóa ete của nhóm hydroxy có thể được tiến hành bằng cách alkyl hóa với hợp chất halogen hóa tương ứng, ví dụ, bromua hoặc iodit, với sự có mặt của bazơ như cacbonat kim loại kiềm như kali cacbonat hoặc cacbonat xezi trong dung môi trơ như amit như DMF hoặc NMP hoặc xeton như axeton hay butan-2-one, hoặc với rượu tương ứng theo các điều kiện của phản ứng Mitsunobu với sự có mặt của phosphin như triphenylphosphin hoặc tributylphosphin và dẫn xuất axit azodicarboxylic như dietyl azodicarboxylat hoặc diisopropyl azodicarboxylat. Bằng phản ứng với isoxyanat, nhóm hydroxy có thể được biến đổi thành este của axit carbamic được thế N. Bằng cách xử lý với chất halogen hóa phù hợp, nhóm hydroxy có thể được biến đổi thành halogen. Bằng cách xử lý với trioxit lưu huỳnh với sự có mặt của pyridin, nhóm hydroxy có thể được biến đổi thành các mono este của axit sulfuric. Bằng cách xử lý với phosphoramidit phù hợp, như dibenzyl N,N-diisopropyl-phosphoramidit, dialyl N,N-diisopropylphosphoramidit hoặc di-tert-butyl N,N-diisopropyl-phosphoramidit có công thức $(isopropyl)_2P(O\text{-}R55)_2$, trong đó R55 là benzyl, alyl hoặc tert-butyl, ví dụ, với sự có mặt của tetrazol và tiếp theo oxy hóa, ví dụ với peraxit như axit 3-clo-perbenzoic, nhóm hydroxy có thể lần lượt được biến đổi thành dibenzyl este của axit phosphoric của nó, dialyl este của axit phosphoric và di-tert-butyl este của axit phosphoric, mà có thể được phân tách thành các mono este của axit phosphoric có nhóm hydroxy, ví dụ, hợp chất trong đó nhóm $(HO)_2P(O)$-liên kết với nguyên tử oxy của nhóm hydroxy, bởi quá trình hydro có xúc tác với sự có mặt của chất xúc tác paladi trong trường hợp của các dibenzyl este, bởi phản ứng thế ưa nhân xúc tác bằng paladi trong trường hợp của các dialyl este, và bằng cách xử lý với axit như axit trifloaxetic trong trường hợp của các di-tert-butyl este. Bằng cách xử lý với clometyl cloroformat và sau đó với dibenzylphosphat bạc, nhóm hydroxy có thể được biến đổi thành este dibenzyl esteoxyphosphoryloxymetyl este của axit carbonic, có thể được tách thành este phosphonooxymetyl este của axit carbonic có nhóm hydroxy, cụ thể là hợp chất mà có nhóm $(HO)_2P(O)\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}OC(O)$-liên kết với nguyên tử oxy của nhóm hydroxy, bởi hydro hóa có xúc tác với sự có mặt của chất xúc tác paladi (xem, WO 2010/039474). Nguyên tử halogen có thể được thế bằng các nhóm

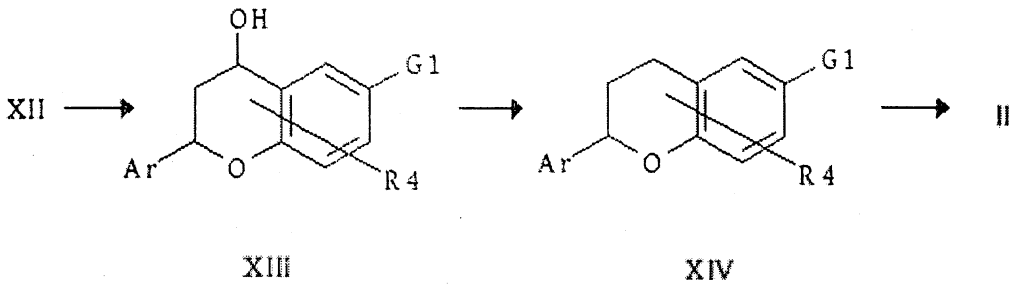
khác nhau trong phản ứng thế mà cũng có thể là phản ứng xúc tác kim loại chuyển tiếp. Nhóm amin có thể được biến đổi trong điều kiện alkyl hóa chuẩn, ví dụ, bằng phản ứng với hợp chất halogen hóa hoặc amin khử của hợp chất cacbonyl, hoặc cho axyl hóa hoặc sulfonylat hóa, ví dụ, bằng phản ứng với axit carboxylic hoạt động hoặc dẫn xuất carboxylic như clorua axit hoặc anhydrit. Nhóm este của axit carboxylic có thể được thủy phân trong điều kiện có tính axit hoặc bazơ để tạo ra axit carboxylic. Nhóm axit carboxylic có thể được hoạt hóa hoặc biến đổi thành dẫn xuất phản ứng như được mô tả trên đây và phản ứng với rượu hoặc amin hoặc amoniac để tạo ra este hoặc amit. amit bậc hai có thể được khử để tạo ra nitril. Nguyên tử lưu huỳnh trong nhóm alkyl-S-hoặc trong dị vòng có thể bị oxy hóa với peroxit như hydro peroxit hoặc peraxit để tạo ra phần sulfoxit (S(O)) hoặc phần sulfon ($S(O)_2$). Nhóm axit carboxylic, nhóm este axit carboxylic và nhóm xeton có thể được khử thành rượu, ví dụ với phức chất hydrua như al lithi nhôm hydrua, lithi bohydrua hoặc bohydrua natri. Nhóm hydroxy có thể được oxy hóa thành nhóm oxo bằng, ví dụ, pyridini clochromat hoặc thuốc thử Dess-Martin periodinan. Tất cả các phản ứng điều chế hợp chất có công thức I đều đã biết và có thể được tiến hành theo cách quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này theo, hoặc tương tự, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuẩn, ví dụ trong Houben-Weyl, Metods of Organic Chemistry, Thieme, hoặc Organic Reactions, John Wiley & Sons, hoặc RC Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons, và các tài liệu tham khảo trích dẫn trong đó.

Các chroman-6-ol có công thức II được sử dụng trong quá trình tổng hợp hợp chất có công thức IV trên đây, có thể thu được bởi các quá trình khác nhau. Trong số chúng, axetophenon có công thức IX, mà được thế ở vòng benzen bởi nhóm hydroxy và nhóm G1 và ngoài ra có thể được thế ở vòng benzen và nhóm axetyl của nhóm thế R4, được ngưng tụ với aldehyt có công thức X với sự có mặt của bazơ để tạo ra chroman-4-on có công thức XII và/hoặc chalcon có công thức XI, và chalcon thu được có công thức XI sau đó tạo vòng thành chroman-4-on có công thức XII.



Nhóm Ar và R4 trong hợp chất có công thức IX, X, XI và XII là như được xác định trong hợp chất có công thức I, và nhóm chức khác có thể có mặt ở dạng nhóm bảo vệ hoặc ở dạng nhóm tiền chất mà sau đó được biến đổi thành nhóm cuối. Nhóm G 1 trong hợp chất có công thức IX, XI và XII là nhóm hydroxy hoặc brom. Khi tiến hành phản ứng của hợp chất có công thức IX và X với sự có mặt của hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit làm bazơ trong dung môi như rượu như metanol hoặc etanol ở nhiệt độ từ 30°C đến 70°C, sản phẩm thu được là chalcon có công thức XI. Khi tiến hành phản ứng của hợp chất có công thức IX và X với sự có mặt của muối của axit yếu như amoni axetat, ví dụ, trong dung môi như axit axetic ở nhiệt độ từ 100°C đến 120°C, sản phẩm thu được là hỗn hợp của chalcon có công thức XI và chroman-4-on có công thức XII. Hợp chất có công thức XI, cũng như hỗn hợp của hợp chất có công thức XI và XII, có thể được sử dụng trong các phản ứng tạo vòng để tạo ra hợp chất có công thức XII, có thể được thực hiện bằng cách xử lý chất liệu bắt đầu với axit như axit clohydric hoặc với amin như etyldiisopropylamin và kali florua, trong dung môi như rượu như metanol hoặc etanol ở nhiệt độ từ 60°C đến 100°C.

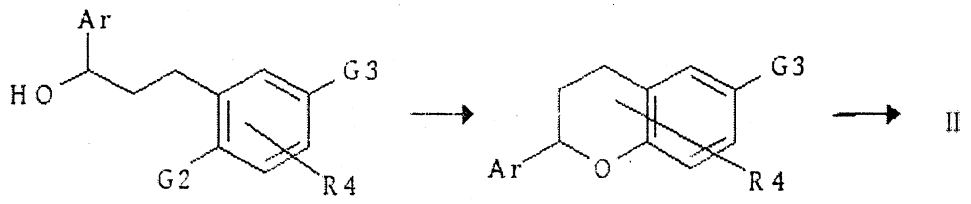
Nhóm oxo ở vị trí 4 trong vòng của hợp chất có công thức XII sau đó được khử thành nhóm CH2 để tạo ra hợp chất có công thức XIV, theo bước có lợi thông qua dẫn xuất 4-hydroxy-chroman có công thức XIII.



Nhóm Ar và R4 trong hợp chất có công thức XIII và XIV là như được xác định trong hợp chất có công thức I, và nhóm chức khác có thể có mặt ở dạng nhóm bảo vệ hoặc ở dạng nhóm tiền chất mà sau đó được được biến đổi thành nhóm cuối. Nhóm G 1 trong hợp chất có công thức XIII và XIV là nhóm hydroxy hoặc brom. Khử hợp chất có công thức XII để hợp chất có công thức XIII có thể được tiến hành trong điều kiện chuẩn cho việc khử xeton thành rượu, ví dụ, bằng phức chất hydrua như chất khử, hoặc dẫn xuất boran, như phức chất boran-tetrahydrofuran trong dung môi như ete như THF hoặc dioxan, ở nhiệt độ từ 30°C đến 80°C. Khử hợp chất có công thức XIII để hợp chất có công thức XIV có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách xử lý với silan khử như trialkylsilan như trietylsilan và axit như axit trifloaxetic trong dung môi như hydrocacbon được clo hóa như diclometan ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến 40°C. Trong trường hợp nhóm G1 trong hợp chất có công thức XIII và hợp chất tiền thân là nhóm hydroxy, hợp chất thu được có công thức XIV đã là hợp chất có công thức II. Trong trường hợp nhóm G1 trong hợp chất thu được có công thức XIV là brom, nó có thể được biến đổi thành nhóm hydroxy bằng cách thế kim loại của hợp chất có công thức XIV với hợp chất cơ-lithi như butyllithi và xử lý với borat trialkyl như triisopropyl borat trong dung môi như hydrocacbon như heptan hoặc xyclohexan hoặc ete như THF hoặc dioxan ở nhiệt độ khoảng từ -80°C đến khoảng 0°C, tiếp theo là sự phân tách oxy hóa, ví dụ, bằng hydro peroxit với sự có mặt của bazơ như natri hydroxit.

Quy trình khác để điều chế các chroman-6-ol có công thức II bao gồm bước tạo vòng của dẫn xuất thế benzen 3-hydroxypropyl- có công thức XV, mà được thế ở vòng benzen bởi hai nhóm phù hợp G2 và G3 và có thể được tiếp tục thế ở vòng benzen và nhóm propyl bởi nhóm thế R4, để tạo ra dẫn xuất của chroman công thức XVI, trong đó

nhóm G3 sau đó được biến đổi thành nhóm hydroxy có mặt trong hợp chất có công thức II.

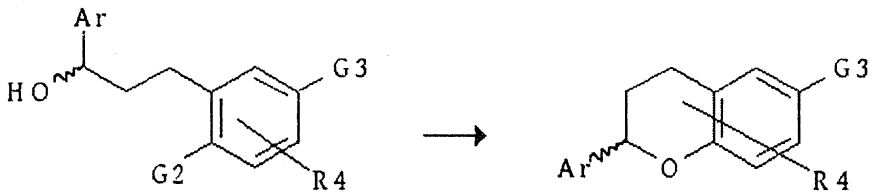


XV XVI

Nhóm Ar và R4 trong hợp chất có công thức XV và XVI là như được xác định trong hợp chất có công thức I, và nhóm chức khác có thể có mặt ở dạng nhóm bảo vệ hoặc ở dạng nhóm tiền chất mà sau đó được được biến đổi thành nhóm cuối. Nhóm G2 trong hợp chất có công thức XV có thể là nhóm hydroxy hoặc nhóm chuyển rời ưa nhân thể thế, ví dụ, flo. Nhóm G3 trong hợp chất có công thức XV và XVI có thể là brom hoặc (C1-C4)-alkyl-O- như, ví dụ, metoxy. Trong trường hợp G3 là brom, việc biến đổi của nhóm G3 trong hợp chất có công thức XVI vào nhóm hydroxy trong hợp chất có công thức II có thể được tiến hành như mô tả trên đây cho việc biến đổi hợp chất có công thức XIV thành hợp chất có công thức II. Trong trường hợp G3 là (C_1-C_4)-alkyl-O-, biến đổi thành nhóm hydroxy có thể được tiến hành theo phương pháp chuẩn cho sự phân tách ete, ví dụ, bằng cách xử lý với boron tribromua trong hydrocacbon được clo hóa như diclometan ở nhiệt độ từ khoảng -20°C đến 10°C trong trường hợp của nhóm metoxy. Trong trường hợp nhóm G2 là nhóm hydroxy, việc tạo vòng của hợp chất có công thức XV với hợp chất có công thức XVI thuận tiện có thể được tiến hành theo các điều kiện của phản ứng Mitsunobu bằng cách xử lý với phosphin như triphenylphosphin hoặc tributylphosphin và azodicarboxylic dẫn xuất axit như dietyl azodicarboxylat hoặc diisopropyl azodicarboxylat trong dung môi như ete như THF hoặc dioxan ở nhiệt độ khoảng từ 0° đến 30°C. Trong trường hợp vòng benzen mang G2 trong hợp chất có công thức XV là vòng thơm dễ thế ưa nhân và G2 là nhóm chuyển rời như flo, việc tạo vòng có thể được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất có công thức XV với bazơ mà tăng cường các tính ưa nhân có nhóm hydroxy ở vị trí 3 của nhóm propyl, ví dụ amit kim loại kiềm

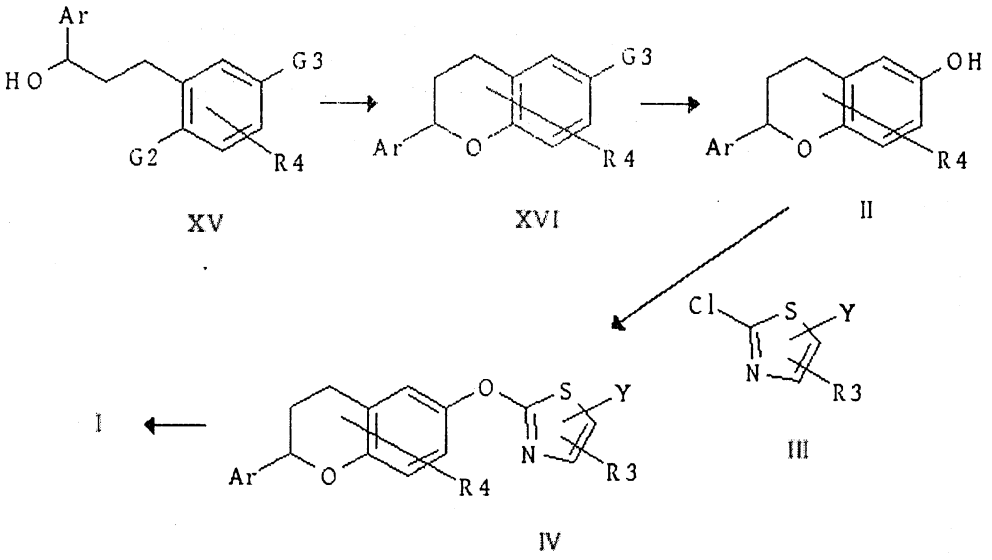
hoặc hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, trong dung môi trơ như ete như THF hoặc dioxan hoặc amit như DMF hoặc NMP ở nhiệt độ từ khoảng -20°C đến 100°C.

Bởi cách tạo vòng của hợp chất có công thức XV cũng như các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của hợp chất có công thức XVI và II, và sau cùng là hợp chất có công thức I, có thể được điều chế thuận lợi trong đó nguyên tử cacbon bất đối ở các vị trí 2 của hệ vòng chroman có mặt trong cấu hình R hoặc trong cấu hình S. Để tổng hợp đồng phân lập thể riêng rẽ, mà có thể thu được, ví dụ, phân giải sắc ký trên pha bất đối hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của hợp chất cuối có công thức I hoặc tại bất kỳ giai đoạn của quá trình tổng hợp, các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của benzen được thế 3-hydroxypropyl- có công thức XV được thực hiện, cụ thể là hợp chất của công thức XVa. Tùy thuộc vào phản ứng tạo vòng và các điều kiện lựa chọn, việc tạo vòng có thể được thực hiện với việc duy trì hoặc đảo ngược của các cấu hình của nguyên tử cacbon bất đối để tạo ra các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của hợp chất có công thức XVI, cụ thể là hợp chất có công thức XVIa, mà có thể được cho phản ứng thêm để dạng chất đồng phân lập thể riêng rẽ hợp chất có công thức II và I. Trong hợp chất có công thức XVa và XVIa là những nhóm Ar, R4, G2 và G3 là như được xác định trong hợp chất có công thức XV và XVI, tương ứng, và nguyên tử cacbon bất đối đã mô tả có mặt, hoặc chủ yếu có mặt, trong cấu hình R hoặc trong cấu hình S, như được chỉ ra bởi hình nêm lượn sóng.



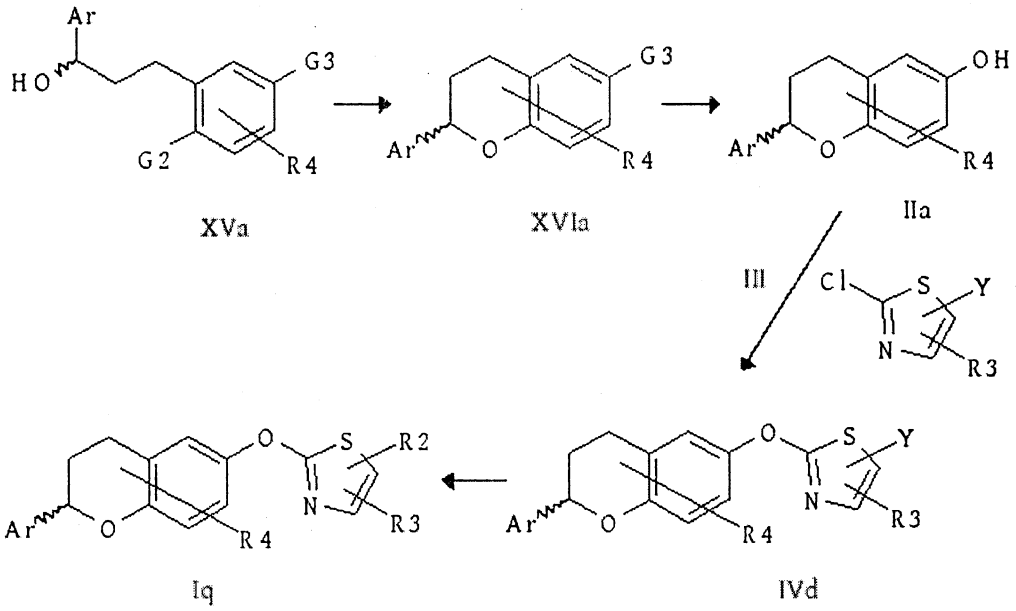
XVa XVIa

Do đó, phương án của sáng chế đề cập đến quá trình điều chế của hợp chất có công thức I,



trong đó bao gồm bước tạo vòng hợp chất có công thức XV với hợp chất có công thức XVI, biến đổi hợp chất có công thức XVI thành hợp chất có công thức II, phản ứng hợp chất có công thức II với hợp chất có công thức III để tạo ra hợp chất có công thức IV, và biến đổi hợp chất có công thức IV thành hợp chất có công thức I, trong đó nhóm Ar, R3 và R4 trong hợp chất có công thức II, III, IV, XV và XVI là như được xác định trong hợp chất có công thức I, và nhóm chức khác có thể có mặt ở dạng nhóm bảo vệ hoặc ở dạng nhóm tiền chất mà sau đó được được biến đổi thành nhóm cuối, Nhóm G2 trong hợp chất có công thức XV là nhóm hydroxy hoặc nhóm chuyển rời có thể thế ưa nhân, ví dụ, flo, nhóm G3 trong hợp chất có công thức XV và XVI là brom hoặc (C_1-C_4)-alkyl-O-, và nhóm Y trong hợp chất có công thức III và IV là R50 -OC(O)-, HC(O)-hoặc NC-, trong đó R50 là (C_1-C_4)-alkyl.

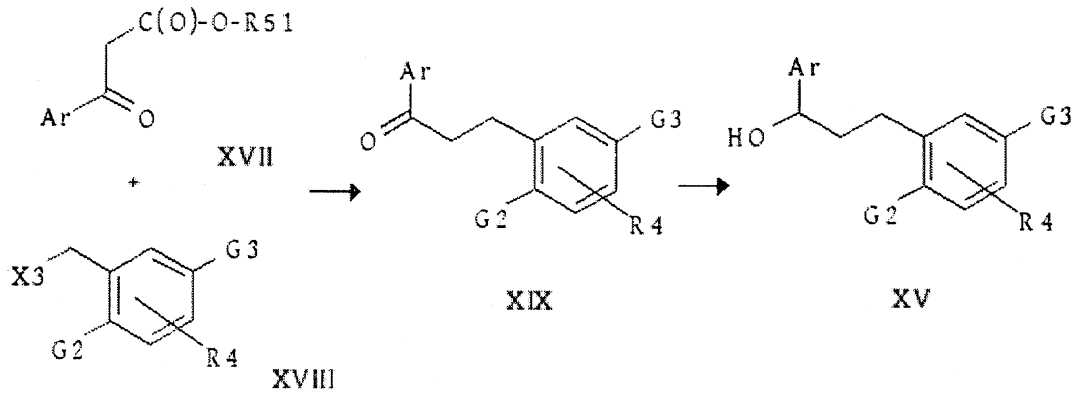
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình tổng hợp trên đây, trong đó nguyên tử cacbon bất đối mang nhóm Ar trong hợp chất có công thức II, IV, XV và XVI có mặt, hoặc chủ yếu có mặt, trong cấu hình đồng dạng, trong cấu hình R hoặc trong cấu hình S, cụ thể là quá trình điều chế của hợp chất có công thức Iq,



mà bao gồm bước tạo vòng hợp chất có công thức XVa thành hợp chất có công thức XVIa, biến đổi hợp chất có công thức XVIVa thành hợp chất có công thức IIa, phản ứng hợp chất có công thức IIa với hợp chất có công thức III để tạo ra hợp chất có công thức IVd, và biến đổi hợp chất có công thức IVd thành hợp chất có công thức Iq, trong đó nhóm Ar, R2, R3 và R4 trong hợp chất có công thức Iq, IIa, III, IVd, XVa và XVIa là như được xác định trong hợp chất có công thức I, và nhóm chức khác có thể có mặt ở dạng nhóm bảo vệ hoặc ở dạng nhóm tiền chất mà sau đó được được biến đổi thành nhóm cuối, nhóm G2 trong hợp chất có công thức XVa là nhóm hydroxy hoặc nhóm rời chuyển ưa nhân, ví dụ, flo, nhóm G3 trong hợp chất có công thức XVa và XVIa là brom hoặc (C_1-C_4)-alkyl-O-, và nhóm Y trong hợp chất có công thức III và IVd là R50-OC(O)-, HC(O)-hoặc NC-, trong đó R50 là (C_1-C_4)-alkyl, trong đó nguyên tử cacbon bất đối mang nhóm Ar trong hợp chất có công thức Iq, IIa, IVd, XVa và XVIa có mặt, hoặc chủ yếu có mặt, trong cấu hình đồng nhất, trong cấu hình R hoặc trong cấu hình S.

Hợp chất có công thức XV, bao gồm các chất đồng phân lập thể có công thức XVa, được thực hiện trong phản ứng tạo vòng thành hợp chất có công thức XVI và XVIa mô tả trên đây, có thể thu được theo, hoặc tương tự với, quá trình khác nhau được mô tả trong tài liệu. Ví dụ, este của axit 3-oxo-propionic có công thức XVII có thể được alkyl hoá với halogen benzyl có công thức XVIII để tạo ra dẫn xuất benzen được thế 3-oxo-

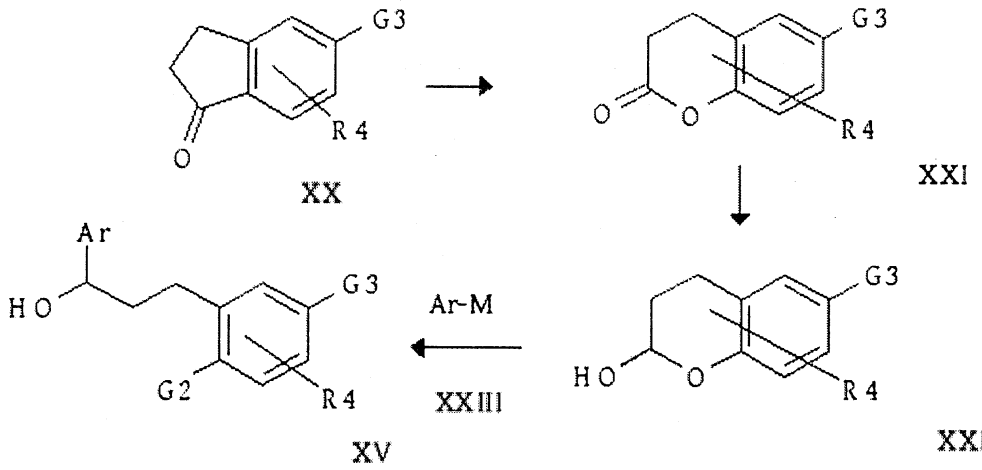
propyl- có công thức XIX, trong đó nhóm xeton sau đó được khử thành nhóm rượu để tạo ra hợp chất có công thức XV.



Nhóm Ar và R4 trong hợp chất có công thức XVII, XVIII và XIX là như được xác định trong hợp chất có công thức I, và nhóm chức khác có thể có mặt ở dạng nhóm bảo vệ hoặc ở dạng nhóm tiền chất mà sau đó được được biến đổi thành nhóm cuối. Trong việc điều chế của hợp chất có công thức XV theo quá trình này, nhóm G2 trong hợp chất có công thức XVIII và XIX là nhóm chuyển rời có thể thế ưa nhân, ví dụ, flo, và nhóm G3 trong hợp chất có công thức XVIII và XIX đặc biệt là brom. Nhóm R51 trong hợp chất có công thức là XVII (C_1-C_4)-alkyl, ví dụ, metyl hoặc etyl. Nhóm X3 trong hợp chất có công thức XVIII là nhóm chuyển rời có thể thế ưa nhân, ví dụ clo hoặc brom. Phản ứng của hợp chất có công thức XVII và XVIII để tạo ra hợp chất có công thức IX được mang trong dung môi trơ như ete như THF, dioxan hoặc DME với sự có mặt của bazơ như alkoxit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm hydrua, ví dụ natri hydrua, ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến 50°C. Bằng cách xử lý của benzylat thu được este với axit 3-oxo-propionic, ví dụ axit clohydric trong dung môi có nước như ete như dioxan hoặc axit như axit axetic hoặc hỗn hợp các dung môi ở nhiệt độ từ 60°C đến khoảng 120°C phần este sau đó được hóa xà phòng và khử cacbonxylat hóa để tạo ra các xeton có công thức XIX. Để khử phần keton trong hợp chất có công thức IX thành hợp chất có công thức XV, các chất khử khác nhau có thể được sử dụng, ví dụ phức hydrua kim loại như bohydrua natri hoặc lithi bohydrua trong dung môi như ete hoặc rượu. Trong phản ứng khử không đối xứng, bằng cách sử dụng chất khử bất đối, ví dụ, dạng đối hình của phức hydrua kim loại hoặc boran bất đối, như hợp chất cơ boran alpha-pinen trên cơ sở như B-clo-

diisopinocampheylboran, mà lần lượt được ký hiệu là (-)-Ipc2BCl hoặc (-)-DipCl, và (+)-Ipc2BCl hoặc (+)-DipCl, trong dung môi trơ như ete như THF hoặc dioxan ở nhiệt độ từ khoảng -40°C đến 30°C, và các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của hợp chất có công thức XV có thể thu được một cách thuận lợi, ví dụ, hợp chất của XVa công thức, có thể được tạo vòng thành các dạng đối hình của hợp chất có công thức XVI, cụ thể là hợp chất có công thức XVIa, như được mô tả trên đây.

Trong quá trình điều chế của hợp chất có công thức XV, indan-1-on có công thức XX được mở vòng để tạo ra chroman-2-on có công thức XXI, trong đó phần lacton có thể được khử thành phần aldehyt mà có mặt trong các dạng của vòng hemiaxetal có công thức XXII và có thể được cho phản ứng với hợp chất cơ kim phù hợp có công thức XXIII.



Nhóm Ar và R4 trong hợp chất có công thức XX, XXI, XXII và XXIII là như được xác định trong hợp chất có công thức I, và nhóm chức khác có thể có mặt ở dạng nhóm bảo vệ hoặc ở dạng nhóm tiền chất mà sau đó được biến đổi thành nhóm cuối. Trong việc điều chế của hợp chất có công thức XV theo quy trình này, nhóm G3 trong hợp chất có công thức XX, XXI và XXII chính là nhóm (C_1-C_4)-alkyl-O-. Nhóm M trong hợp chất có công thức XXIII là kim loại hoặc tương đương kim loại, ví dụ, lithi. Việc biến đổi hợp chất có công thức XX vào hợp chất có công thức XXI có thể được tiến hành bằng cách xử lý với peraxit như axit 3-clo-perbenzoic trong dung môi như hydrocacbon được clo hóa như diclometan ở nhiệt độ từ khoảng -10°C khoảng 30°C. Để khử phần

lacton trong hợp chất có công thức XXI thành phần aldehyt được bảo vệ trong hợp chất có công thức XXII, kim loại khử chất phức chất có thể được sử dụng, như diisobutylnhôm hydrua, trong dung môi như hydrocacbon như xyclohexan hoặc toluen hoặc hydrocacbon được clo hóa như diclometan hoặc ete như THF hoặc dioxan, hoặc hỗn hợp các dung môi, ở nhiệt độ khoảng từ -80°C đến 30°C. Đối với bước tiếp theo, hợp chất có công thức XXIII thường được điều chế tại chỗ từ benzen hoặc dị vòng thơm benzen hoặc benzen hoặc dị vòng thơm được thế halogen tương ứng phù hợp bằng bằng phản ứng thế kim loại, ví dụ với hợp chất cơ-lithi như butyllithi hoặc amit lithi như lithi diisopropylamit hoặc lithi 2,2,6,6-tetrametylpiperidit, và phản ứng với hợp chất có công thức XXII trong dung môi trơ như hydrocacbon như heptan hoặc xyclohexan hoặc ete như THF hoặc hỗn hợp các dung môi ở nhiệt độ từ khoảng -80°C đến 30°C.

Như được mô tả, tất cả các phản ứng được tiến hành trong quá trình điều chế của hợp chất có công thức I, có thể có lợi hoặc cần thiết, tạm thời bảo vệ nhóm chức hoặc đầu tiên sử dụng chúng trong các dạng có nhóm tiền chất, và sau đó khử bảo vệ chúng hoặc biến đổi chúng thành nhóm mong muốn. Các phương pháp thích hợp tổng hợp và nhóm bảo vệ và tiền thân của nhóm và phù hợp với các trường hợp tương ứng, được biết đối bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và có thể được mô tả trong, ví dụ PGM Wuts and TW Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons. Ví dụ về nhóm bảo vệ có thể là nhóm bảo vệ benzyl, ví dụ benzyl ete của hợp chất hydroxy và benzyl este của axit carboxylic, mà nhóm benzyl có thể được loại bỏ bằng hydro hóa có xúc tác với sự có mặt của chất xúc tác paladi, nhóm bảo vệ tert-butyl, ví dụ este tert-butyl của axit carboxylic, mà từ đó nhóm tert-butyl có thể được loại bỏ bằng cách xử lý với axit trifloaxetic, nhóm bảo vệ axyl, ví dụ este và amit của hợp chất hydroxy và hợp chất amin, có thể được phân cắt trở lại bằng cách thủy phân có tính axit hoặc bazơ, hoặc nhóm bảo vệ alkoxycacbonyl, ví dụ các dẫn xuất tert-butoxycacbonyl của hợp chất amin, có thể được phân cắt trở lại bằng cách xử lý với axit trifloaxetic. Ví dụ về các tiền chất có thể là nguyên tử halogen mà có thể được thế bằng nhiều nhóm khác, hoặc nhóm nitro mà có thể được biến đổi, ví dụ, hydro hóa có xúc tác, thành nhóm amin mà có thể được diazo hóa và biến đổi thành các nhóm khác.

Các nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong các phương pháp nêu trên là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp, hoặc phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong các tài liệu trong lĩnh vực này. Các phương pháp điều chế các dẫn xuất 2-clo-thiazol có công thức III được mô tả, ví dụ, trong US 4168380, WO 01/17995 hoặc I. Sawhney et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1990), 329-331.

Trong tất cả các phản ứng thực hiện trong quá trình tổng hợp hợp chất có công thức I, như được áp dụng rộng rãi trong lĩnh vực này, phần mô tả chi tiết phù hợp về các điều kiện áp dụng trong quá trình điều chế cụ thể, bao gồm các dung môi, bazơ hoặc axit, nhiệt độ, thứ tự thêm vào, tỷ lệ mol và các thông số khác, thường được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này trên cơ sở đặc tính của hợp chất khởi đầu và hợp chất đích và đặc thù khác của các trường hợp cụ thể. Ngoài ra, như được biết đến bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, không phải tất cả các quá trình được mô tả trong tài liệu này sẽ theo cùng cách thích hợp cho việc điều chế tất cả hợp chất có công thức I và chất trung gian của chúng, và chất thích hợp được tạo ra. Trong tất cả quy trình điều chế của hợp chất có công thức I, hỗn hợp phản ứng và quá trình tinh chế sản phẩm thu được theo phương pháp thông thường đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này mà bao gồm, ví dụ, việc làm dừng phản ứng của hỗn hợp phản ứng bằng nước, việc điều chỉnh pH, việc làm kết tủa, phương pháp chiết, làm khô, cô, kết tinh, chưng cất và sắc ký. Đối với việc xác định các đặc tính của sản phẩm, các phương pháp thông thường được sử dụng là NMR, IR và quang phổ khối.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất khởi đầu mới và chất trung gian trong quá trình tổng hợp hợp chất có công thức I, mà bao gồm hợp chất có công thức II, III, IV, IVa, IVb, IVc, IVd, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVa, XVI, XVIa, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII và XXIII, trong đó nhóm Ar, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R50, R51, G1, G2, G3, M, X1, X2, X3 và Y được xác định như trên đây, ở bất kỳ dạng chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể trong tỷ lệ bất kỳ, và muối của chúng, và mô tả việc sử dụng các hợp chất này làm chất trung gian tổng hợp hoặc hợp chất khởi đầu. Tất cả các phần mô tả chung, phương án, định nghĩa, giá trị số và nhóm nêu trên đối với hợp chất có công thức I áp dụng tương ứng với chất trung gian và

hợp chất khởi đầu. Sáng chế còn đề cập đến hợp chất khởi đầu mới và chất trung gian cụ thể được mô tả trong tài liệu này. Bất kể các hợp chất được mô tả làm hợp chất tự do và/hoặc muối cụ thể, chúng đều là đối tượng của sáng chế, bao gồm dạng hợp chất tự do và dạng muối của chúng, và nếu muối cụ thể được mô tả, thì sáng chế bao gồm cả dạng muối cụ thể này.

Hợp chất có công thức I ức chất chế chất trao đổi natri-canxi (NCX), đặc biệt là chất trao đổi natri-canxi của kiểu phụ 1 (NCX1), như được chứng minh trong các thử nghiệm dược lý mô tả dưới đây và trong các thử nghiệm dược lý khác được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, trong mẫu động vật, trong đó ảnh hưởng đến chức năng của tim có thể được xác định ngoài cơ thể hoặc trong cơ thể. Hợp chất có công thức I và muối dược dụng của chúng do đó là dược chất có trị số. Hợp chất có công thức I và muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng để xử lý suy tim, bao gồm cả suy cấp tính và mãn tính tim sung huyết (CHF), suy tim tâm thu, suy tim tâm trương, suy tim với tỷ lệ tiêm được duy trì, suy tim bệnh tiểu đường và suy tim mất bù và theo dõi suy tim kết hợp với thiết bị, rối loạn nhịp tim bao gồm rối loạn nhịp nhĩ, rung nhĩ, rung nhĩ ở bệnh nhân CHF, loạn nhịp thất, chứng tim đập nhanh ở tâm thất, chứng tim đập nhanh ở tâm thất đơn hình, chứng tim đập nhanh ở tâm thất đa hình, tim đập nhanh xoắn đỉnh và loạn nhịp tim tâm thất ở những bệnh nhân CHF, đột quỵ, mất trí nhớ bao gồm bệnh Alzheimer, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ tim, suy thận, sốc bao gồm huyết động sốc, sốc tim và sốc nhiễm trùng, rối loạn liên quan đến tuổi, và các bệnh được gây ra thứ yếu bởi, ví dụ, sự hủy hoại liên quan NCX. Xử lý các bệnh phải được hiểu là cả hai phương pháp xử lý của biến đổi bệnh lý tồn tại hoặc sai chức năng của cơ thể hoặc các triệu chứng tồn tại với mục đích giảm nhẹ, giảm hoặc chữa bệnh, và phòng ngừa hoặc ngăn chặn các thay đổi bệnh lý hoặc sai chức năng của cơ thể hoặc các triệu chứng ở người hoặc động vật nhạy với và có nhu cầu như dự phòng hoặc phòng ngừa, với mục đích phòng ngừa hoặc ngăn chặn có mặt của chúng hoặc của sự suy giảm trong trường hợp có mặt của chúng. Ví dụ, ở những bệnh nhân do lịch sử bệnh của họ dễ bị rối loạn nhịp tim hoặc tình trạng mất bù tim, bằng phương pháp của dự phòng hoặc xử lý dự phòng thuốc sự có mặt hoặc tái có mặt của các rối loạn nhịp tim hoặc tình trạng mất bù

có thể ngăn ngừa hoặc mức cảu chúng và di chứng của chúng giảm. Điều chế các bệnh có thể có mặt cả trong trường hợp cấp tính và trong trường hợp mãn tính. Hợp chất có công thức I và muối dược dụng của chúng có thể tiếp tục được sử dụng trong những rối loạn khác nhau để thu được sự cải tiến của dịch truyền của tim, não, thận, và nói chung trong các rối loạn trong đó tế bào cân bằng nội mô của canxi trong tế bào bị xáo trộn, hoặc NCX được hoạt tính cách không mong muốn, hoặc dự định dùng để ức chế NCX của bác sỹ để cải thiện tình trạng của bệnh nhân, trong đó hợp chất có công thức I và muối dược dụng của chúng cũng có thể được sử dụng trong trường hợp chỉ có sự ức chế phần nào đó của NCX là dự định, ví dụ, bằng cách sử dụng liều lượng thấp.

Hợp chất có công thức I và muối dược dụng của chúng do đó có thể được sử dụng trong động vật, đặc biệt là ở động vật có vú và đặc biệt là trong con người, ở dạng dược phẩm hoặc thuốc chứa chúng, trong hỗn hợp với nhau, hoặc ở dạng dược phẩm. Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức I và muối dược dụng của chúng để sử dụng làm dược phẩm. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và thuốc chữa bệnh trong đó chứa ít nhất hợp chất có công thức I và/hoặc muối dược dụng của chúng làm thành phần hoạt chất, trong liều có hiệu quả cho việc sử dụng mong muốn, và chất mang dược dụng, nghĩa là một hoặc nhiều chất mang dược dụng không độc, hoặc không nguy hiểm, và/hoặc các tá dược, và theo tùy ý thêm một hoặc nhiều dược chất khác. Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức I và muối dược dụng của chúng để sử dụng làm chất chống loạn nhịp. Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức I và muối dược dụng của chúng để sử dụng điêu trị các bệnh nêu trên hoặc dưới đây, bao gồm cả việc điều trị bất kỳ trong những bệnh trên đây, ví dụ cho sự suy tim, rối loạn nhịp tim, đột quỵ, mất trí nhớ, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ tim, suy thận, sốc, rối loạn liên quan đến tuổi hoặc bệnh được gây ra thứ yếu bởi sự hủy hoại liên quan đến NCX, trong đó điều trị các bệnh bao gồm điều trị và dự phòng như trên đây trên đây, hoặc sử dụng chất ức chế NCX. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I và muối dược dụng của chúng để sản xuất thuốc để điều trị các bệnh nêu trên hoặc dưới đây, bao gồm cả việc điều trị bất kỳ trong những bệnh trên đây, ví dụ, suy tim, rối loạn nhịp tim, đột quỵ, mất trí nhớ, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ tim, suy thận, sốc, rối loạn liên quan đến tuổi hoặc bệnh

được gây ra thứ yếu bởi sự hủy hoại của liên quan đến NCX, trong đó điều trị các bệnh bao gồm điều trị và dự phòng của chúng như trên đây trên đây, hoặc thuốc ức chế NCX. Sáng chế còn mô tả phương pháp để điều trị các bệnh nêu trên hoặc dưới đây, bao gồm cả việc điều trị bất kỳ trong những bệnh trên đây, ví dụ cho sự suy tim, rối loạn nhịp tim, đột quỵ, mất trí nhớ, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ tim, suy thận, sốc, rối loạn liên quan đến tuổi hoặc bệnh được gây ra thứ yếu bởi sự hủy hoại của liên quan đến NCX, trong đó điều trị các bệnh bao gồm điều trị và dự phòng như trên đây trên đây, và phương pháp để ức chế sự NCX, trong đó bao gồm sử dụng số lượng hiệu quả của ít nhất hợp chất có công thức I và/hoặc muối dược dụng của chúng với con người hoặc con vật cần nó. Hợp chất có công thức I và muối dược dụng của chúng, và dược phẩm và thuốc chữa bệnh chứa chúng, có thể được sử dụng theo đường ruột, ví dụ, dùng đường uống hoặc trực tràng, ngoài đường ruột, ví dụ, bằng cách tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da hoặc tiêm truyền, hoặc bằng cách khác loại chính như cục bộ, dưới da, qua da, mũi, qua hầu hoặc sử dụng hít, dạng được ưu tiên của việc sử dụng tùy thuộc vào các đặc điểm của trường hợp cụ thể. Hợp chất có công thức I và muối dược dụng của chúng cũng có thể được sử dụng kết hợp với dược chất khác.

Dược phẩm và thuốc chữa bệnh theo sáng chế thường chứa từ 0,5 đến khoảng 90 phần trăm trọng lượng của hợp chất hoặc các hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của chúng, và lượng thành phần hoạt tính có công thức I và/hoặc muối dược dụng của nó mà nói chung là từ khoảng 0,1 mg đến 1 g, đặc biệt là từ khoảng 0,2 mg tới khoảng 500 mg, ví dụ từ khoảng 1 mg đến 300 mg, trên mỗi đơn vị liều. Tùy thuộc vào loại chế phẩm dược và các đặc điểm khác của các trường hợp cụ thể, số lượng có thể đi ra khỏi những chỉ định. Việc sản xuất dược phẩm và thuốc chữa bệnh có thể được thực hiện theo cách và quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Để sản xuất dược phẩm hoặc thuốc này, hợp chất có công thức I và/hoặc muối dược dụng của chúng được trộn với nhau và với một hoặc nhiều chất dẫn thuốc lỏng và/hoặc tá dược, nếu cần, kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác, và được bào chế ở dạng thích hợp về liều lượng và việc sử dụng, sau đó có thể được sử dụng cho người hoặc thú y.

Đối với chất dẫn thuốc, mà cũng có thể được xem là chất pha loãng hoặc dung môi hay chất độn, và tá dược, chất hữu cơ và vô cơ thích hợp có thể được sử dụng mà không phản ứng cách không mong muốn với hợp chất có công thức I. Ví dụ về các loại tá dược, hoặc chất phụ gia, trong đó có thể được chứa trong dược phẩm và thuốc chữa bệnh theo sáng chế có thể bao gồm chất bôi trơn, chất bảo quản, chất tạo gel, chất làm đặc, chất ổn định, chất gây phân rã, chất làm ướt, chất nhũ hoá, chất phân tán, chất chống tạo bọt, muối, chất đệm, chất màu, hương liệu và chất chống oxy hóa. Ví dụ về chất dẫn thuốc và tá dược là nước, nước muối sinh lý, các loại dầu thực vật như dầu hướng dương, dầu động vật như dầu gan cá, các loại sáp, rượu như etanol, isopropanol, 1,2-propandiol, glyxerol, polyol, polyetylen glycol, polyvinylpyrolidon, gelatin, gôm arabic, xenluloza, cacbohydrat như glucoza, lactoza hoặc tinh bột như bột bắp, magie cacbonat, kali phosphat, natri clorua, axit stearic và muối của nó như magie stearat, đá talc, lanolin, chất làm trơn, hoặc hỗn hợp của chúng, Ví dụ hỗn hợp của nước hoặc nước muối với một hoặc nhiều dung môi hữu cơ như hỗn hợp nước với rượu.

Việc sử dụng theo đường miệng và trực tràng, dược phẩm dạng như, ví dụ, dạng viên, viên nén được bọc, viên bọc đường, hạt, viên nang gelatin mềm và cứng, thuốc đạn, dung dịch, bao gồm cả dung dịch dầu, rượu hoặc dung dịch, hoặc các giọt, thêm nữa chất lơ lửng hay nhũ tương, có thể được sử dụng. Việc sử dụng đường tiêm, ví dụ, bằng cách tiêm hoặc tiêm truyền, các dược phẩm dạng như dung dịch, ví dụ, dung dịch nước, có thể được sử dụng. Để sử dụng tại chỗ, dược phẩm dạng như thuốc mỡ, kem, bột nhão, sữa, gel, thuốc xịt, xà phòng, bình xịt, dung dịch hoặc bột có thể được sử dụng. Dược phẩm dạng như, ví dụ, bình xịt và thuốc xịt có thể bao gồm dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương của các thành phần hoạt chất trong dung môi dược dụng, như etanol hoặc nước, hoặc hỗn hợp các dung môi này. Dược phẩm cũng có thể bao gồm các tá dược dược dụng khác như chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hoá và chất ổn định, và chất đẩy. Dược phẩm dạng này thường bao gồm các thành phần hoạt tính với lượng khoảng 0,1 đến khoảng 10%, đặc biệt là khoảng 0, 3 đến 3% tính theo trọng lượng.

Nói chung, liều lượng của hợp chất có công thức I và tần xuất sử dụng phụ thuộc vào trường hợp cụ thể và được điều chỉnh bởi bác sỹ theo các quy tắc và phương pháp

thông dụng. Liều phụ thuộc vào, ví dụ, hợp chất cụ thể có công thức I được sử dụng và mức hiệu quả và thời gian tác dụng của nó, theo tính chất, mức nghiêm trọng của bệnh, giới tính, tuổi tác, cân nặng và tình trạng phản ứng lại riêng rẽ của người hoặc động vật được điều trị, phụ thuộc vào việc điều trị là cấp tính hoặc mãn tính hay chữa bệnh, hoặc phụ thuộc vào việc dược chất khác được sử dụng, cùng với hợp chất có công thức I. Thông thường, trong trường hợp sử dụng với người trưởng thành với thể trọng khoảng 75 kg, liều từ khoảng 0,1 mg đến 100 mg mỗi kg mỗi ngày, đặc biệt là từ khoảng 1 mg đến 10 mg cho mỗi kg mỗi ngày (trong mỗi trường hợp là theo mg mỗi kg thể trọng), là đủ hiểu quả. Liều dùng hàng ngày có thể được sử dụng dưới dạng liều duy nhất hay chia thành số liều riêng rẽ, ví dụ, hai, ba, hoặc bốn liều riêng rẽ. Việc sử dụng thuốc cũng có thể được thực hiện liên tục, ví dụ, bằng cách tiêm liên tục hoặc tiêm truyền. Tùy thuộc vào mỗi trường hợp cụ thể, có thể cần giảm hoặc tăng liều lượng chỉ định.

Bên cạnh dùng làm dược chất trong thuốc dùng cho người và thuốc thú y, hợp chất có công thức I cũng có thể được sử dụng làm chất trợ giúp trong nghiên cứu sinh hóa hoặc làm công cụ khoa học hoặc cho các mục đích chuẩn đoán, ví dụ chẩn đoán in vitro của các mẫu sinh học, nếu dự định dùng để ức chế NCX. Hợp chất có công thức I và muối của chúng cũng có thể được sử dụng làm chất trung gian để tiếp tục điều chế hoạt chất cho dược phẩm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Khi hợp chất minh họa chứa nhóm bazơ được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp diều chế (HPLC) vào nguyên liệu cột pha đảo (RP) và chất rửa giải thường là hỗn hợp của nước và axit trifloaxetic chứa axetonitril, chúng một phần thu được ở dạng muối cộng axit với axit trifloaxetic, tùy thuộc vào điều kiện làm việc như điều kiện hóa hơi hoặc điều kiện đông lạnh. Trong tên gọi của hợp chất minh họa và công thức cấu trúc, axit trifloaxetic này có mặt nhưng không được chỉ ra một cách cụ thể.

Hợp chất được điều chế nói chung đặc trưng bởi dữ liệu quang phổ và dữ liệu sắc ký, cụ thể là phổ khối lượng (MS) và thời gian lưu HPLC (Rt, phút) mà thu được bằng

cách kết hợp phân tích HPLC/đặc tính MS (LC/MS), và/hoặc phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR). Trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, quang phổ ^{1}H-NMR được ghi tại 500 MHz trong D_6-DMSO làm dung môi ở 298 K. Đối với đặc tính NMR, độ dịch chuyển hóa học δ (ppm), số lượng của các nguyên tử hydro (H) và độ bội (s: vạch đơn, d: vạch đôi, dd: song đôi, t: vạch ba, m: vạch bội; br: rộng) của các đỉnh cực đại được xác định trên bản in thu được. Đối với đặc tính MS, nói chung số khối (m/z) của các đỉnh cực đại của ion phân tử [M], ví dụ, [M +], hoặc của ion liên quan như các ion [M+1], ví dụ, [(M +1)+], cụ thể là các ion phân tử proton [(M+H)+] ([MH+]), hoặc ion [M-1], ví dụ, [(M-1)$^-$], cụ thể là ion phân tử được khử proton hóa [(M-1)$^-$], mà được tạo thành tùy thuộc vào phương pháp ion hóa được sử dụng, được tạo ra. Nói chung, phương pháp ion hóa là phương pháp hóa phun mù điện tử (ESI$^+$). Bước sóng UV để phát hiện HPLC thường là 220 nm. Các đặc điểm của phương pháp LC/MS được sử dụng là như sau. "ACN" có nghĩa là axetonitril, "TFA" có nghĩa là axit trifloaxetic, và "FA" có nghĩa là "axit formic".

Phương pháp A

Cột: Waters XBridge C18, 3,5 µM, 3x100 µM, nhiệt độ: 55°C; chất rửa giải A: nước + 0,05% TFA (axit trifloaxetic); chất rửa giải B: ACN (axetonitril)+ 0,05% TFA; tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút ; gradien: từ 5% đến 95% B của B trong 5 phút.

Phương pháp B

Cột: Waters XBridge C18, 2,5 µM, 4,6x50 µM, nhiệt độ: 50°C; chất rửa giải A: nước + 0,05% TFA; chất rửa giải B: ACN + 0,05% TFA, tốc độ dòng chảy: 1,7 ml/phút; gradien: 5% B trong 0,2 phút, sau đó đến 95% của B trong 2,2 phút, sau đó 95% B trong 1,1 phút, sau đó đến 5% của B trong 0,1 phút, sau đó 5% B trong 0,9 phút.

Phương pháp C

Cột: Atlantis T3 C18, 3μM, 3x100 μM, nhiệt độ: 55°C; chất rửa giải A: nước + 0,05% TFA; chất rửa giải B: ACN + 0,05% TFA, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút; gradien: từ 5 của B đến 95% của B trong 5 phút.

Phương pháp D

Cột: Acquity BEH C18, 1,7 μM, 2,1x50 μM, nhiệt độ: 40°C; chất rửa giải A: nước + 0,05% TFA; chất rửa giải B: ACN + 0,035% TFA, tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút; gradien: từ 2% B 100% của B trong 1,6 phút, sau đó 100% B trong 0,5 phút, sau đó đến 2% của B trong 0,4 phút, sau đó 2% B trong 0,5 phút.

Phương pháp E

Cột: Merck Chromolith FastGrad RP-18E, 1,6 μm, 2x50 μM, nhiệt độ: 50°C; chất rửa giải A: nước + 0,05% TFA; chất rửa giải B:; ACN + 0,05% TFA tốc độ dòng chảy: 2,0 ml/phút; gradien: 2% B trong 0,2 phút, sau đó đến 98% của B trong 2,2 phút, sau đó 98% B trong 0,8 phút, sau đó đến 2% của B trong 0,1 phút, sau đó 2% B trong 0,7 phút.

Phương pháp F

Cột: Kromasil C18, 3,5 μM, 2x50 μM, nhiệt độ: 40°C; chất rửa giải A; 5 μM dung dịch amoni axetat dung dịch nước + 3% ACN; chất rửa giải B: ACN; tốc độ dòng chảy: 0,8 ml/phút; gradien: từ 0% B đến 100% của B trong 5, 5. phút, 100% B trong 1,5 phút, sau đó xuống 0% của B trong 0,1 phút, sau đó 0% B trong 2,9 phút.

Phương pháp G

Cột: YMC-Pack Jsphere H80, 4 μM, 2,1x33 μM, nhiệt độ: nhiệt độ phòng; chất rửa giải A: nước + 0,05% TFA; chất rửa giải B: ACN + 0,05% TFA, tốc độ dòng chảy: 1 ml/phút; gradien: 2% B trong 1,0 phút, sau đó đến 95% B trong 4 phút, sau đó 95% B cho 1,25 phút.

Phương pháp H

Cột: Waters UPLC Beh C18, 1,7 µM, 2,1x50 µM, nhiệt độ: 55°C; chất rửa giải A: nước + 0,1% FA, rửa giải B: ACN + 0,08% FA, tốc độ dòng chảy: 0,9 ml/phút; gradien: từ 5 % của B đến 95% của B trong 1,1 phút, sau đó 95% B trong 0,6 phút, sau đó đến 5% của B trong 0,1 phút, sau đó 5% B trong 0,2 phút.

Phương pháp I

Cột: Waters BEH C18, 1,7 µM, 2,1x50 µM, nhiệt độ: 50°C; chất rửa giải A: nước + 0,1% FA, rửa giải B: ACN + 0,1% FA, tốc độ dòng chảy: 0,8 ml/phút; gradien: từ 5% B đến 6% của B trong 0,05 phút, sau đó 100% B trong 2,45 phút.

Phương pháp J

Cột: Waters XBridge C18, 2,5 µM, 4,6x50 µM, nhiệt độ: 45°C; chất rửa giải A: nước + 0,1% FA, rửa giải B: ACN + 0,1% FA, tốc độ dòng chảy: 1,3 ml/phút; gradien: từ 3% B 60% B trong 3,5 phút, sau đó đến 98% của B trong 0,5 phút, sau đó 98% của B trong 1 phút, sau đó đến 3% của B trong 0,2 phút, sau đó 3% B trong 1,3 phút.

Phương pháp K

Cột: Waters UPLC Beh C18 2,1,7 µM, 1x50 µM, nhiệt độ: 55°C; chất rửa giải A: nước + 0,05% FA, rửa giải B: ACN + 0,035% FA, tốc độ dòng chảy: 0,9 ml/phút; gradien: từ 5 % của B đến 95% của B trong 1,1 phút, sau đó 95% B trong 0,6 phút, sau đó đến 5% của B trong 0,1 phút, sau đó 5% B trong 0,2 phút.

Phương pháp L

Cột: YMC-Pack Jsphere H80,4µm, 2,1x33 µM, nhiệt độ: nhiệt độ phòng; chất rửa giải A: nước + 0,05% TFA; tốc độ dòng chảy:1 ml/phút; chất rửa giải B: metanol + 0,05% TFA; gradien: 2% B trong 1 phút, sau đó đến 95% B trong 4 phút, sau đó 95% B trong 1,25 phút.

Phương pháp M

Cột: Acquity BEH C18, 1,7 µM, 2,1x50 µM, nhiệt độ: 40°C; chất rửa giải A: nước + 0,05% FA, rửa giải B: ACN + 0,035% FA, tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút; gradien: từ 2% B 100% của B trong 1,6 phút, sau đó 100% B trong 0,5 phút, sau đó đến 2% của B trong 0,4 phút, sau đó 2% B trong 0,5 phút.

Phương pháp N

Cột: Waters UPLC BEH C18, 1, 7 µm, 2,1x50 µM, nhiệt độ: 55°C; chất rửa giải A: nước + 0,05% FA, rửa giải B: ACN + 0,035% FA, tốc độ dòng chảy: 0,9 ml/phút; gradien: từ 5 % của B đến 95% của B trong 1,1 phút, sau đó 95% B trong 0,6 phút, sau đó đến 5% của B trong 0,2 phút, sau đó 5% B trong 0,1 phút.

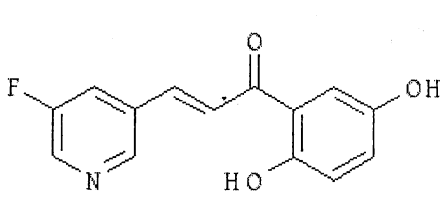
Phương pháp O

Cột: Waters BEH Shield RP18, 1,7 µm, 2,1x50 µM, nhiệt độ: 50°C; chất rửa giải A: nước + 0,1% của FA; chất rửa giải B: ACN + 0,1% của FA, tốc độ dòng chảy: 0,8 ml/phút; gradien: từ 5% đến 6% B trong 0,05 phút, sau đó 100% B trong 2,45 phút.

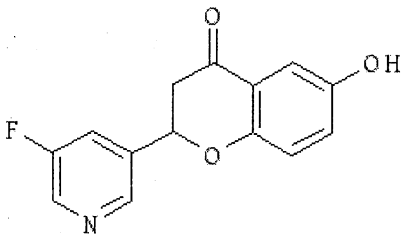
Ví dụ tổng hợp

Ví dụ A

(E)-1-(2,5-dihydroxy-phenyl)-3-(5-flo-pyridin-3-yl)-propenon và 2-(5-flo-pyridin-3-yl)-6-hydroxy-chroman-4-on



và



2,5-dihydroxy-axetophenon (3,4 g, 22,4 mmol), 5-flo-pyridin-3-carbaldehyt (3,1 g, 24, 6 mmol, 1,1 đương lượng (eq)) và amoni axetat (2,2 g, 29, 1 mmol, 1,3 eq), được

phân tán trong axit axetic (100%, 70 ml) và gia nhiệt đến hồi lưu trong 8 h. Dung dịch được để cho tự đạt đến nhiệt độ phòng. Lượng huyền phù còn lại được làm giảm xuống còn nửa khối lượng dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được đổ vào nước đá và trung hòa một cách cẩn thận bằng cách sử dụng natri cacbonat. Lớp nước được rửa sạch bằng etyl axetat và phần kết tủa còn lại được lọc. Chất rắn (E)-1-(2,5-dihydroxy-phenyl)-3-(5-flo-pyridin-3-yl)-propenon (2,4 g, 42%) thu được dưới dạng chất nâu rắn và được sử dụng trong phản ứng tạo vòng mà không cần tinh chế thêm. Dung dịch nước còn lại được chiết với etyl axetat và các lớp hữu cơ được kết hợp được sấy khô với natri sulfat, được lọc, dung môi loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn còn lại được phân loại với một lượng diclometan. 2-(5-flo-pyridin-3-yl)-6-hydroxy-chroman-4-on thu được dưới dạng chất màu nâu rắn (2,3 g, 39%) và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

(E)-1-(2,5-dihydroxy-phenyl)-3-(5-flo-pyridin-3-yl)-propenon (2,4 g, 9, 3 mmol) được tạo huyền phù trong metanol (55 ml) và kali florua (2,7 g, 46,3 mmol, 5 eq) và diisopropyletylamin (1,2 g, 9,3 mmol, 1 eq) được thêm vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu trong 8 giờ và sau đó được cho đạt đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong nước và rửa sạch bằng etyl axetat. Hỗn hợp này được lọc và các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa sạch bằng nước, sấy khô với natri sulfat, được lọc, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn còn lại được phân loại với một lượng diclometan. 2-(5-flo-pyridin-3-yl)-6-hydroxy-chroman-4-on thu được dưới dạng chất màu nâu rắn (2,1 g, 88%) và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Theo phương pháp được mô tả này, các chromanon sau đây còn được tổng hợp:

2-(6-clo-pyridin-3-yl)-6-hydroxy-chroman-4-on

6-hydroxy-2-(6-metyl-pyridin-3-yl)-chroman-4-on

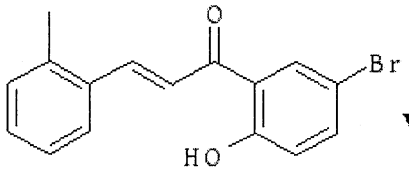
6-hydroxy-3-metyl-2-phenyl-chroman-4-on

2-(2-flo-3-metoxy-phenyl)-6-hydroxy-chroman-4-on

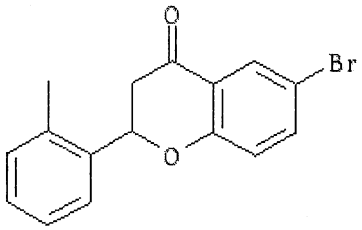
6-hydroxy-3-metyl-2-phenyl-chroman-4-on

Ví dụ B

(E)-1-(5-Bromo-2-hydroxy-phenyl)-3-o-tolyl-propenon và 6-bromo-2-o-tolyl-chroman-4-on



và



Dung dịch o-tolylaldehyt (4,1 g, 33,7 mmol, 1,1 eq) và 5-bromo-2-hydroxy-axetophenon (6,9 g, 32,1 mmol) ở nhiệt độ phòng trong etanol (100 ml) được bổ sung bột hydroxit kali (5,2 g, 93 mmol, 5 eq) và huyền phù được khuấy ở 50°C trong 3giờ trong khi đó dung dịch màu đỏ được tạo ra. Dung dịch được để cho tự đạt đến nhiệt độ phòng và rót lên đá. Hỗn hợp trong nước được điều chỉnh đến pH <7 bằng cách sử dụng dung dịch nước axit clohydric. Huyền phù màu vàng thu được được khuấy cho đến khi chất rắn màu vàng tạo ra, và kết tủa được lọc, rửa sạch với nước và sấy khô. (E)-1-(5-bromo-2-hydroxy-phenyl)-3-o-tolyl-propenon màu vàng (9,6 g, 94%) được sử dụng trong phản ứng tạo vòng mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch (E)-1-(5-bromo-2-hydroxy-phenyl)-3-o-tolyl-propenon (9,6 g, 30,3 mmol) trong etanol (130 ml) được thêm dung dịch nước axit clohydric đặc (1,5 ml). Dung dịch được gia nhiệt đến hồi lưu trong 5 giờ. Sau đó dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất màu đỏ còn lại 6-bromo-2-o-tolyl-chroman-4-on (9,5 g, 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Theo phương pháp được mô tả này, các chromanon sau đây còn được tổng hợp:

2-(3-flo-phenyl)-6-hydroxy-chroman-4-on

6-Bromo-2-(3-isopropoxy-phenyl)-chroman-4-on

6-Bromo-2-(2-etyl-phenyl)-chroman-4-on

6-hydroxy-2-thiophen-3-yl-chroman-4-on

2-(2,5-Diflo-phenyl)-6-hydroxy-chroman-4-on

6-Bromo-2-(2,6-dimetyl-phenyl)-chroman-4-on

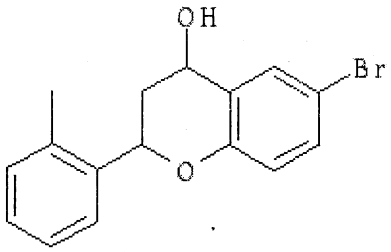
6-hydroxy-2-(4-metansulfonyl-phenyl)-chroman-4-on

6-Bromo-2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-4-on

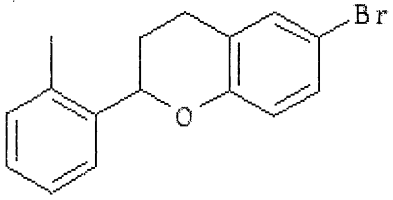
6-hydroxy-2-pyridin-3-yl-chroman-4-on

Ví dụ C

6-Bromo-2-o-tolyl-chroman-4-ol và 6-bromo-2-o-tolyl-chroman



và



Dung dịch 6-bromo-2-o-tolyl-chroman-4-on (11,0 g, 34,7 mmol) trong tetrahydrofuran (100 ml) ở nhiệt độ phòng được thêm nhỏ giọt dung dịch sản phẩm cộng boran tetrahydrofuran (1M trong tetrahydrofuran , 86,7 ml, 2,5 eq). Dung dịch được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ phòng và bổ sung cẩn thận vào hỗn hợp nước đá và dung dịch nước axit clohydric 1N. Lớp nước được chiết với diclometan, và các lớp hữu cơ kết hợp rửa sạch bằng nước, sấy khô với natri sulfat và được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. 6-Bromo-2-o-tolyl-chroman-4-ol thu được dưới dạng dầu màu vàng (11,1 g, 100%) và được sử dụng trong phản ứng khử thành chroman mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch 6-bromo-2-o-tolyl-chroman-4-ol (11,9 g, 37, 3 mmol) trong diclometan (130 ml) ở 0°C được thêm vào trietylsilan (29,6 g, 255 mmol, 6,8 eq) và axit trifloaxetic (75 ml, 27 eq). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất còn lại được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết với etyl axetat và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa sạch bằng nước và dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa, sấy khô với natri sulfat và lọc, và dung môi loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, gradien etyl axetat/heptan). 6-Bromo-2-o-tolyl-chroman thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt (7,10 g, 63%).

Theo phương pháp được mô tả này, các dẫn xuất chroman sau đây còn được tổng hợp:

2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-ol

6-Bromo-2-(3-isopropoxy-phenyl)-chroman

6-Bromo-2-(2-etyl-phenyl)-chroman

2-(6-Metyl-pyridin-3-yl)-chroman-6-ol

2-(2,5-Diflo-phenyl)-chroman-6-ol

6-Bromo-2-(2,6-dimetyl-phenyl)-chroman

6-Bromo-2-(4-metansulfonyl-phenyl)-chroman

6-Bromo-2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman

2-(6-clo-pyridin-3-yl)-chroman-6-ol

2-pyridin-3-yl-chroman-6-ol

2-thiophen-3-yl-chroman-6-ol

2-(5-flo-pyridin-3-yl)-chroman-6-ol

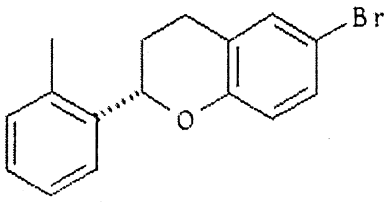
7-metyl-2-o-tolyl-chroman-6-ol

2-(2-flo-3-metoxy-phenyl)-chroman-6-ol

3-metyl-2-phenyl-chroman-6-ol

Ví dụ D

(S)-6-Bromo-2-o-tolyl-chroman



a) 3-(5-Bromo-2-flo-phenyl)-1-o-tolyl-propan-1-on

Natri hydrua (60% trong dầu, 2,1 g,52 mmol) và metyl 3-oxo-3-o-tolylpropanoat (10 g, 52 mmol) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran và 4-Bromo-2-(bromometyl)-1-flo-benzen (15, 3 g,57 mmol) được thêm vào. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn, hỗn hợp được làm dừng phản ứng với nước đá và dung dịch bão hòa amoni clorua và chiết với n-heptan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần với dung dịch bão hòa amoni clorua, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô qua magie sulfat và hóa hơi đến khô. Dầu vàng thu được hòa tan trong 25 ml dung dịch axit axetic, 25 ml dung dịch axit clohydric đặc và 20 ml dung dịch 1,4-dioxan và gia nhiệt hồi lưu trong 4 giờ cho đến khi LC/MS cho thấy tiêu thụ nguyên liệu ban đầu. 50 ml nước và 100 ml metyl tert-butyl ete được thêm vào và sản phẩm được chiết. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt với dung dịch bão hòa amoni clorua, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô qua magie sulfat và hóa hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, gradien heptan/etyl axetat) để tạo ra 11,2 g 3-(5-bromo-2-flo-phenyl)-1-o-tolyl-propan-1-on dưới dạng dầu không màu.

b) (S)-3-(5-Bromo-2-flo-phenyl)-1-o-tolyl-propan-1-ol

3-(5-Bromo-2-flo-phenyl)-1-o-tolyl-propan-1-on (14 g, 43,6 mmol) được pha loãng với 20 ml tetrahydrofuran khô và thêm từng giọt dung dịch (-)-B-clo-diisopinocampheyl-boran ((-)-DipCl, 27,96 g, 87,2 mmol) trong 100 ml tetrahydrofuran

khô trong khi duy trì nhiệt độ từ -30°C và -25°C. Sau 6 giờ, LC/MS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn của nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp lạnh được làm dừng phản ứng với 10 ml metanol và 10 g natri hydrocacbonat và được cho đạt đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và dầu màu vàng thu được hòa tan trong 200 ml etyl axetat và dung dịch bão hòa amoni clorua. Các pha được tách ra và lớp hữu cơ được rửa lần lượt với 50 ml nước muối, sấy khô qua magie sulfat và hóa hơi để tạo ra 45 g dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, gradien heptan/etyl axetat) để tạo ra 11,2 g (S)-3-(5-bromo-2-flo-phenyl)-1-o-tolyl-propan-1-ol dưới dạng dầu không màu.

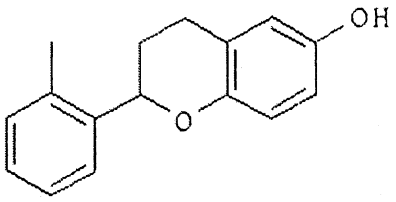
Tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh (HPLC; cột: bất đốicel OJ-H, 250 x 4,6 µM; chất rửa giải heptan/etyl axetat/metanol 20:01:01): (S): (R)= 99,4:0,6

c) (S)-6-Bromo-2-o-tolyl-chroman

3-(5-Bromo-2-flo-phenyl)-1-o-tolyl-propan-1-ol (10,5 g) được hòa tan trong 10 ml N-metylpyrolidin-2-on khô, và dung dịch được thêm nhỏ giọt vào huyền phù natri hydrua (60% trong dầu, 1,56 g, 39 mmol) trong 20 ml N-metylpyrolidin-2-on khô ở 60°C. Ngoài ra sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở 60°C để tiêu thụ hoàn toàn snguyên liệu ban đầu sau 12 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng trên đá và dung dịch bão hòa amoni clorua và chiết với n-heptan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt với dung dịch bão hòa amoni clorua, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô qua magie sulfat và hóa hơi để tạo ra 12 g dầu trong. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, gradien heptan/etyl axetat) để tạo ra 7,7 g (S)-6-Bromo-2-o-tolyl-chroman dưới dạng dầu không màu.

Ví dụ E

2-o-tolyl-chroman-6-ol



Dung dịch 6-bromo-2-o-tolyl-chroman (1 g, 3,3 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) ở -78°C, n-butyllithi (2,2M trong xyclohexan, 1,8 ml, 1,2 eq) được thêm từ từ vào và hỗn hợp được duy trì ở -78°C trong 30 phút. Triisopropyl borat (1,9 g, 2,3 ml,9,9 mmol, 3 eq) được thêm vào và tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch lạnh được đổ vào dung dịch etanol (1,1 ml), nước (3,0 ml) và natri hydroxit trong nước (8 M, 1,6 ml). Dung dịch này được thêm từ từ hydroperoxit (nước 35%, 0,9 ml, 3,1 eq) trong khi nhiệt độ được giữ <30°C. Khuấy ở nhiệt độ phòng được tiếp tục trong 15 phút, huyền phù được làm lạnh đến 0°C và điều chỉnh pH <7 sử dụng dung dịch nước axit clohydric. Dung dịch thu được được thêm dung dịch nước bão hòa natri sulfit (4 ml) và lớp nước chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô với natri sulfat và lọc, và dung môi loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, gradien etyl axetat/heptan). 2-o-tolyl-chroman-6-ol thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (480 mg, 60%).

Theo phương pháp được mô tả này, các chromanol sau được tổng hợp:

2-(3-isopropoxy-phenyl)-chroman-6-ol

2-(2-Etyl-phenyl)-chroman-6-ol

(S)-2-o-tolyl-chroman-6-ol

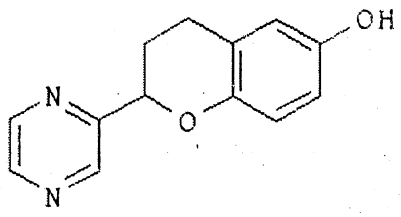
2-(4-metansulfonyl-phenyl)-chroman-6-ol

2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-ol

2-(2,6-Dimetyl-phenyl)-chroman-6-ol

Ví dụ F

2-Pyrazin-2-yl-chroman-6-ol



a) 6-metoxy-chroman-2-on

Dung dịch 5-metoxy-indan-1-on (4,2 g, 25,9 mmol) trong 240 ml diclometan được làm lạnh trong bể nước đá được thêm natri hydrocacbonat (4, 35 g,51,8 mmol). Axit 3-clo-perbenzoic (11,61 g, 51,8 mmol) được thêm vào từng phần, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2giờ và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Kết tủa được lọc ra và rửa sạch bằng diclometan. Phần lọc được rửa sạch bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa và được sấy khô với natri sulfat. Sau khi làm bay hơi dung môi, 6-metoxy-chroman-2-on (3,68 g, 80%) thu được ở dạng dầu màu cam được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

b) 6-metoxy-chroman-2-ol

Dung dịch 6-metoxy-chroman-2-on (3,66 g, 20,53 mmol) trong 300 ml diclometan được làm lạnh đến -70°C, và dung dịch diisobutylnhôm hydrua (40 ml dung dịch 1M trong toluen, 40 mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Dung dịch được khuấy tại -70°C trong 2giờ, và sau đó etyl axetat (10 ml) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 200 ml dung dịch bão hòa muối Rochelle được thêm vào nhỏ giọt, và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng. 200 ml etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy mạnh trong 2giờ và sau đó chiết. Lớp hữu cơ được rửa sạch bằng nước và nước muối và sấy khô với natri sulfat, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (etyl axetat trong xyclohexan) để thu được 2,90 g tinh thể màu trắng (78%).

c)2-(3-hydroxy-3-pyrazin-2-yl-propyl)-4-metoxy-phenol

Dung dịch 2,2,6,6-tetrametyl-piperidin (8,5 ml, 50,4 mmol) trong 200 ml tetrahydrofuran khan được làm lạnh đến - 30°C, n-butyllithi (20 ml dung dịch 2,5 M trong hexan, 50 mmol) được thêm vào nhỏ giọt, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Sau khi làm mát ở-70°C, dung dịch pyrazin (4, 0 g, 49,9 mmol) trong 50 ml tetrahydrofuran khan được thêm vào nhỏ giọt. Sau 10 phút ở -70°C, 6-metoxy-chroman-2-ol (1,8 g, 10,0 mmol) được thêm vào và tiếp tục khuấy ở -70°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng phản ứng với 20 ml nước và axit clohydric được thêm vào cho đến khi pH là 5-6. Sau khi chiết với etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, sấy khô với natri sulfat và cô. Dầu màu cam thô thu được (960 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

d) 2-(6-metoxy-chroman-2-yl)-pyrazin

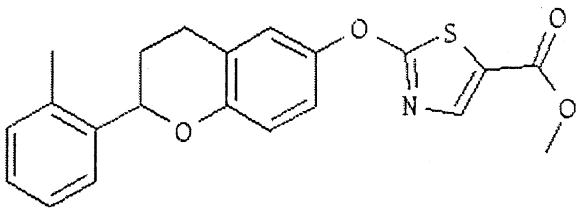
Dietyl azodicarboxylat (0,87 ml, 5,53 mmol) được thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng vào hỗn hợp của 2-(3-hydroxy-3-pyrazin-2-yl-propyl)-4-metoxy-phenol (960 mg, 3,69 mmol) và triphenylphosphin (1,45 g, 5,53 mmol) trong 20 ml tetrahydrofuran . Sau khi khuấy ở 20°C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (etyl axetat trong xyclohexan). 2-(6-metoxy-chroman-2-yl)-pyrazin thu được dưới dạng tinh thể màu trắng (665 mg, 74%).

e)2-Pyrazin-2-yl-chroman-6-ol

Dung dịch 2-(6-metoxy-chroman-2-yl)-pyrazin (663 mg, 2,74 mmol) trong 50 ml diclometan khan được làm lạnh đến - 10°C, và dung dịch boron tribromua (9,6 ml dung dịch 1M trong diclometan, 9,6 mmol) được thêm vào nhỏ giọt. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, 1 ml dung dịch boron tribromua được thêm vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng phản ứng bằng cách thêm từ từ nước, và sau 10 phút được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch natri hydrocacbonat. Sau khi lắng và chiết với diclometan, lớp hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat và cô trong chân không. Sau khi sắc ký trên silica gel (metanol trong diclometan), 2-pyrazin-2-yl-chroman-6-ol thu được dưới dạng bột màu vàng (625 mg, 100%).

Ví dụ G

Metyl este của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic



Huyền phù của 2-o-tolyl-chroman-6-ol (2,5 g, 10,4 mmol), metyl 2-clo-thiazol-5-carboxylat (1,9 g, 10,6 mmol, 1, 02 eq) và kali cacbonat (1,9 g, 1,3 eq) trong dimetylformamit (30 ml) được khuấy ở 50°C trong 10 giờ. Huyền phù được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và pha loãng với nước. Lớp nước được chiết với etyl axetat và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa sạch bằng nước, sấy khô với natri sulfat và lọc, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, gradien etyl axetat/heptan). Sản phẩm thu được là chất rắn màu vàng nhạt (3,87 g, 98%).

Theo phương pháp được mô tả này, dẫn xuất 2-(chroman-6-yloxy)-thiazol sau còn được tổng hợp:

metyl este của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 4-clo-2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonitril

metyl este của axit 4-metyl-2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carbaldehyt

metyl este của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-4-triflometyl-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-cacbonitril

metyl este của axit 2-[2-(4-metansulfonyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

4-metyl-metyl este của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-[2-(2,5-Diflo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-[2-(5-flo-pyridin-3-yl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-[2-(2-Etyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-(2-thiophen-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-[2-(2,6-Dimetyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-[2-(6-clo-pyridin-3-yl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-(2-Pyrazin-2-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-[2-(6-Metyl-pyridin-3-yl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonitril

metyl este của axit 2-[2-(3-isopropoxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-4-carboxylic

metyl este của axit 2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

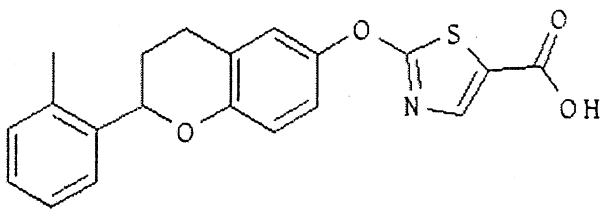
metyl este của axit 2-[2-(2-flo-3-metoxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-(7-metyl-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

metyl este của axit 2-(3-metyl-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

Ví dụ H

Axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic



Dung dịch metyl este của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic (300 mg, 0,8 mmol) trọng tetrahydrofuran (5,5 ml) và metanol (1,0 ml) ở nhiệt độ phòng được thêm dung dịch lithi hydroxit (18,9 mg, 1,0 eq) trong nước (1,0 ml) và hỗn hợp được khuấy trong 3giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần còn lại hòa tan trong nước và đông khô. Chất màu trắng thu được, muối lithi của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic (hiệu suất 100%), được sử dụng trong việc tạo ra amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6 -yloxy)-thiazol-5-carboxylic mà không tinh chế thêm nữa. Đối với việc điều chế axit tự do, muối lithi thô được hòa tan trong nước và

dung dịch được axit hóa với axit clohydric trong nước. Huyền phù tạo thành được lọc và kết tủa được rửa sạch bằng nước. Axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic thu được sấy khô dưới áp suất thấp. Nó có thể được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm như được mô tả đối với muối lithi.

Theo phương pháp được mô tả này, axit 2-(chroman-6-yloxy)-thiazolcarboxylic sau đây ở dạng axit tự do hoặc muối lithi của nó còn được tổng hợp:

axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

axit 4-clo-2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

axit 4-metyl-2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

axit 2- (2-phenyl-chroman-6-yloxy)-4-triflometyl-thiazol-5-carboxylic

axit 2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

axit 2-[2-(4-metansulfonyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

axit 4-metyl-2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

axit 2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

axit 2-[2-(2,5-Diflo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

axit 2-[2-(5-flo-pyridin-3-yl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

axit 2-[2-(2-Etyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

axit 2-(2-thiophen-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

axit 2-[2-(2,6-Dimetyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

axit 2-[2-(6-clo-pyridin-3-yl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

axit 2-(2-Pyrazin-2-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

axit 2-[2-(3-isopropoxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-4-carboxylic

axit 2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

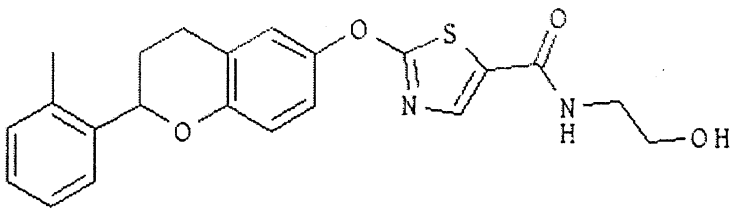
axit 2-[2-(2-flo-3-metoxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic

axit 2-(7-metyl-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

axit 2-(3-metyl-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic

Ví dụ J

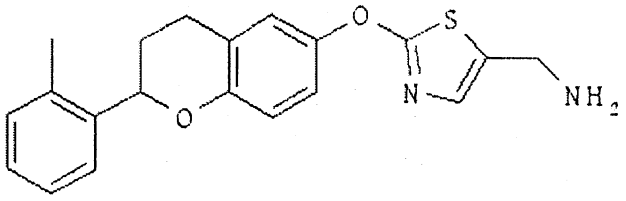
(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic



Dung dịch muối lithi của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic (100 mg, 0,27 mmol) trong dimetylformamit (2 ml) được thêm 1-(3-dimetylminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (72 mg, 0,38 mmol, 1,4 eq), 1-hydroxy-benzotriazol (51 mg, 0,38 mmol, 1,4 eq) và N-metylmorpholin (68 mg, 0,67 mmol, 2,5 eq) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Etanolamin (25 mg, 0,40 mmol, 1,5 eq) được thêm vào và khuấy được tiếp tục trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước và lớp nước được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với dung dịch loãng natri cacbonat và nước muối, sấy khô qua natri sulfat và lọc, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, gradien etyl axetat/metanol). Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng bột màu trắng (43 mg, 39%).

Ví dụ K

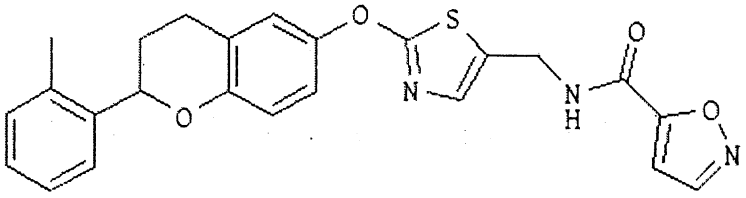
[2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]amin



Dung dịch 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonitril (2,3 g, 6, 6 mmol) trong tetrahydrofuran (100 ml) được thêm huyền phù nước của Raney nickel (khoảng 500 mg) và huyền phù thu được được khuấy mạnh dưới không khí hydro (áp suất khí quyển) trong 1 giờ (kiểm soát bằng TLC) ở 45°C. Huyền phù được lọc thông qua nút xelit và bã lọc được rửa sạch bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và lọc, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, gradien etyl axetat/metanol). [2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl] amin thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt (834 mg, 36%).

Ví dụ L

[2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit isoxazol-5-carboxylic

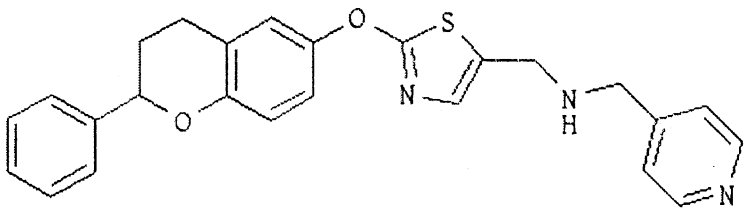


Dung dịch [2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]amin (150 mg, 0,43 mmol) trong DMF (2 ml) được thêm 1-(3-dimetylminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (114 mg, 0,60 mmol, 1,4 eq), 1-hydroxy-benzotriazol (81 mg, 0,60 mmol, 1,4 eq) và N-metylmorpholin (107 mg, 1,07 mmol, 2,5 eq) và Axit isoxazol-5-carboxylic (72 mg, 0,64 mmol, 1,5 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ, sau đó pha loãng với nước, và lớp nước được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với dung dịch loãng natri cacbonat và nước muối, sấy khô qua natri sulfat và lọc, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel,

gradien etyl axetat/metanol). [2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit isoxazol-5-carboxylic (112 mg, 59%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ M

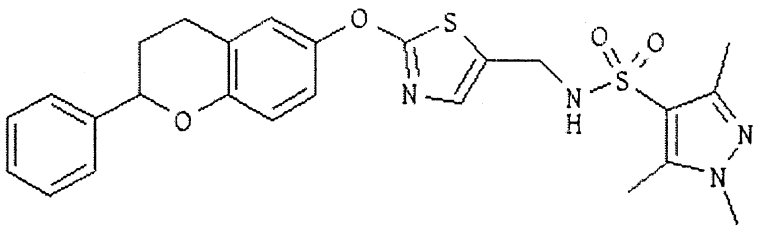
[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-pyridin-4-ylmetyl-amin



Huyền phù của 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carbaldehyt (54 mg, 0,13 mmol) và pyridin-4-yl-metylamin (17 mg, 0,16 mmol, 1,2 eq) trong tetrahydrofuran (3 ml) và axit axetic (0,5 ml) ở 0°C được thêm natri xyanoborohydrua (liên kết polyme, 2,19 mM/g, 137 mg, 0,30 mmol, 2,3 eq) và khuấy hỗn hợp ở 40°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, các thành phần dễ bay hơi loại bỏ dưới áp suất giảm và chất còn lại được tinh chế bằng pha đảo HPLC (gradien nước/axetonitril (+ 0,1% axit trifloaxetic)) để tạo ra 30 mg (42%)[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-pyridin-4-ylmetyl-amin ở dạng muối của nó với axit trifloaxetic.

Ví dụ N

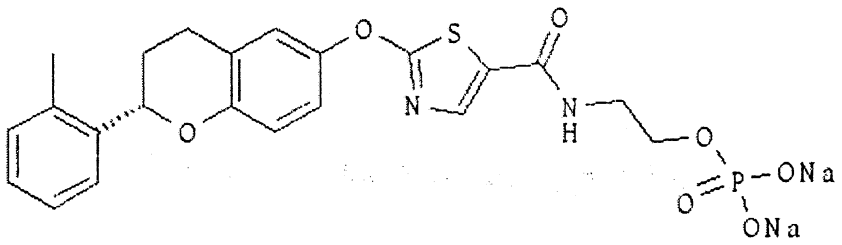
[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonic



33 mg clorua của axit 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonic (0,16 mmol, 1,2 eq) được nạp vào ống phản ứng và hòa tan trong tetrahydrofuran khô (1 ml). 44 mg [2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]amin (0,13 mmol) trong tetrahydrofuran khô (3 ml) và 30 mg trietylamin (0,3 mmol, 2,3 eq) được thêm vào, ống được thổi sạch bằng argon, đóng nắp vặn, và lắc qua đêm ở 40°C. 0,008 ml tris-(2-amintyl)amin trong 0,5 ml tetrahydrofuran được thêm vào, hỗn hợp được lắc trong 2giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó được làm bay hơi. Phần còn lại được hòa tan trong 2ml dung dịch hỗn hợp dimetylformamit/axit trifloaxetic (19:1), được lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo (gradien nước/axetonitril (+ 0,1% axit trifloaxetic)). [2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonicthu được là chất rắn màu trắng (42 mg, 63 %).

Ví dụ O

Muối dinatri mono-(2-{[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl)este của axit phosphoric



a) Dibenzyl este 2-{[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl este của axit phosphoric

Huyền phù của axit 2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic (2-hydroxy-etyl)-amit (1 g, 2,44 mmol) và tetrazol (222 mg, 3,17 mmol, 1,3 eq) trong diclometan (14 ml) và axetonitril (14 ml) ở 0°C được thêm dibenzyl-N,N-diisopropylphophoramidit (1,01 g, 2,92 mmol, 1,2 eq) và hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 70 phút. Dung dịch thu được được thêm axit 3-clo-perbenzoic (65%, 776 mg, 2,92 mmol, 1,2 eq) trong một phần và tiếp tục khuấy mạnh ở 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp

được pha loãng với diclometan và lớp hữu cơ rửa bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa và sau đó với dung dịch bão hòa amoni clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và lọc, và dung môi loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, etyl axetat). Dibenzyl este 2-{[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl este của axit phosphoric thu được dưới dạng dầu không màu (1,30 g, 80%).

b) Muối dinatri mono-(2-{[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl)este của axit phosphoric

Dibenzyl este 2-{[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl este của axit phosphoric (1,3 g, 1,95 mmol) được hòa tan trong metanol (40 ml) và paladi trên than được thêm vào (10% Pd, 54% nước, 1,3 g). Huyền phù được khuấy mạnh dưới không khí hydro. Hỗn hợp này được lọc và chất lắng được lọc rửa sạch với metanol. Phần nước lọc được hóa hơi dưới áp suất thấp và sản phẩm thô thu được được tinh chế HPLC pha đảo điều chế (gradien nước/axetonitril (+ 0,1% axit trifloaxetic)). Mono-(2-{[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl)este của axit phosphoric thu được được phân tán trong nước và chuyển hóa thành muối dinatri bằng cách thêm 2 đương lượng của dung dịch nước natri hydroxit 0,5 N. Dung dịch nước thu được được đông khô để tạo ra muối dinatri mono-(2-{[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl)este của axit phosphoric dưới dạng chất rắn màu trắng (460 mg, 44%).

Tương tự với các phương pháp được mô tả trên đây trong ví dụ tổng hợp, các hợp chất minh họa có công thức I, được liệt kê trong Bảng 1, được điều chế. Trong Bảng 1,"Ví dụ số" nghĩa là số hợp chất minh họa, "LC/MS" có nghĩa là phương pháp LC/MS được mô tả trên đây được sử dụng trong phương pháp xác định đặc tính MS và HPLC của hợp chất minh họa, "MS" có nghĩa là số khối (theo đơn vị khối lượng nguyên tử (amu)) của đỉnh cực đại của ion phân tử hay ion có liên quan như M+1 trong phổ khối lượng, trong trường hợp muối của hợp chất gốc, cụ thể là axit tự do hoặc bazơ; "Rt" có nghĩa là thời gian lưu giữ HPLC (tính theo phút) và "NCX1rVIC$_{50}$" có nghĩa là trị số IC$_{50}$

đối với sự ức chế NCX1 trong chế độ đảo ngược được xác định trong thử nghiệm bổ sung đối với sự ức chế dòng $Ca2^+$ vào trong các tế bào (chế độ đảo ngược) được mô tả dưới đây (theo μM (micromol/lit)).

Bảng 1. Các hợp chất minh họa có công thức I

Ví dụ số	Tên hợp chất	LC/MS	MS	Rt	NCX1rv IC_{50}
1	(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	A	461	4,97	0,3
2	(6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-amit axit của 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	B	474,21	2,15	0,3
3	(2-etyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	C	461,29	5,02	0,4
4	(pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	B	444,17	2,11	0,3
5	(2-metyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	B	447,17	2,4	0,4
6	(1-pyridin-4-yl-etyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	C	458,27	4,02	0,4
7	[2-(4-metyl-thiazol-5-yl)-etyl]-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	B	478,14	2,29	0,3

8	[1-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-etyl]-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	C	475,23	4,9	4,8
9	(2-metyl-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	B	458,18	2,13	4,8
10	(2-metoxy-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	B	474,14	2,38	0,6
11	2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic (2-amino-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit	D	459	1,13	0,4
12	(2-amino-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	D	477	1,14	0,2
13	(1-pyridin-4-yl-etyl)-amit của axit 2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	D	476	1,14	0,3
14	(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	C	461,33	4,75	0,3
15	N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-nicotinamit hydroclorua	D	444	1,16	0,1
16	N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-2-pyridin-3-yl-axetamit hydroclorua	D	458	1,08	0,1
17	([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	D	502	1,2	0,2

18	(pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	D	462	1,13	0,2
19	N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-2-pyridin-2-yl-axetamit hydroclorua	D	458	1,09	0,1
20	(6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	D	492	1,15	0,2
21	(2-metyl-pyrimidin-4-ylmetyl)-amit của axit axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	C	459,69	4,64	0,1
22	[(S)-1-(6-metoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	E	502,15	1,86	0,4
23	[1-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-etyl]-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	E	475,17	1,73	4,8
24	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	E	434,12	1,77	0,1
25	(2-pyrolidin-1-yl-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	E	513,17	1,6	0,4
26	Metyl-(2-pyrolidin-1-yl-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	E	527,21	1,61	0,3
27	[(R)-1-(6-metoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	E	502,17	1,86	0,3

28	(2-morpholin-4-yl-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	E	529,19	1,57	0,2
29	(2-dimetylmino-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	E	487,17	1,57	0,1
30	axit 2- (2-phenyl-chroman-6-yloxy)-4-triflometyl-thiazol-5-carboxylic (pyridin-4-ylmetyl)-amit hydroclorua	F	512	1,21	0,3
31	[1-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-etyl]-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	G	475,31	3,15	1,0
32	(pyrimidin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	G	445,27	3,4	0,6
33	(4,6-dimetyl-pyrimidin-2-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	G	473,26	3,54	0,2
34	[2-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-etyl]-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	G	476,27	3,82	0,2
35	([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	G	484,27	3,27	0,6
36	(pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	D	444	1,12	0,1
37	(pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-((R)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	C	444,35	3,89	0,2

38	[3-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-propyl]-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	G	490,26	3,95	0,3
39	(2-clo-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	G	478,21	3,89	0,3
40	(3-clo-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	478,2	1,29	0,4
41	(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	G	483,25	3,05	5,0
42	(2-hydroxy-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	460,19	1,18	0,2
43	N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-2-pyridin-4-yl-axetamit hydroclorua	D	458	1,08	0,3
44	N-{2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-ylmetyl}-nicotinamit hydroclorua	D	462	1,17	0,2
45	N-{2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-ylmetyl}-2-pyridin-3-yl-axetamit hydroclorua	D	476	1,1	0,1
46	N-{2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-ylmetyl}-2-pyridin-4-yl-axetamit hydroclorua	D	476	1,1	0,2
47	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit pyridin-3-sulfonic hydroclorua	D	480	1,31	0,1

48	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit isoxazol-5-carboxylic	C	434,67	5	0,1
49	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	F	452	4,62	0,1
50	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1-Metyl-1H-imidazol-4-sulfonic hydroclorua	D	1,3	483	0,2
51	(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	D	479	1,28	0,2
52	[(S)-1-(4-xyclopropyl-thiazol-2-yl)-etyl]-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	L	504,13	4,75	0,4
53	[(S)-1-(4-isopropyl-thiazol-2-yl)-etyl]-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	L	506,13	4,77	0,7
54	((S)-1-thiazol-2-yl-etyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	L	464,1	4.47	0,2
55	(pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(5-clo-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	I	478	1,31	1,2
56	(2-metyl-pyrimidin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(3-flo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	D	477	1,28	0,2
57	C-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metylamin	C			0,1

58	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	I	435	0,97	0,6
59	(pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 4-metyl-2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	C	458,31	3,99	0,1
60	(pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-thiophen-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	I	450	1,15	0,1
61	(2-pyridin-4-yl-etyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	D	458	5,11	0,2
62	(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	D	461	1,29	0,3
63	(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-amit của axit 2-((R)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	D	461	1,29	0,6
64	6-Metyl-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-nicotinamit	H	458,42	1,27	1,3
65	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 3,5-Dimetyl-isoxazol-4-carboxylic	H	462,41	1,33	0,2
66	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 2,5-Dimetyl-2H-pyrazol-3-carboxylic	H	461,44	1,33	0,6
67	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic	H	475,45	1,29	0,3

66	2-clo-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-isonicotinamit	H	478,36	1,36	4,8
69	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 4-Metyl-oxazol-5-carboxylic	H	448,38	1,31	6,5
70	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 2-Etyl-2H-pyrazol-3-carboxylic	H	461,43	1,34	0,3
71	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic	H	461,43	1,28	0,7
72	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1-Etyl-1H-pyrazol-4-carboxylic	H	461,42	1,29	0,3
73	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 2-Metyl-thiazol-4-carboxylic	H	464,35	1,35	0,3
74	2-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-axetamit	H	461,45	1,3	0,3
75	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2 '] bipyridinyl-4'-carboxylic	H	527,12	1,3	9,8
76	2-metoxy-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-isonicotinamit	H	474.41	1,35	5,6
77	2-(3,5-Dimetyl-isoxazol-4-yl)-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-axetamit	H	476,42	1,31	0,4

78	2,4-Dimetyl-oxazol-5-carboxylic axit [2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit	H	462,38	1,31	0,3
79	N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-isonicotinamit	H	444,38	1,27	0,2
80	3-clo-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-isonicotinamit	H	478,34	1,32	0,2
81	3-flo-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-isonicotinamit	H	462,37	1,32	1,1
82	2-Metyl-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-isonicotinamit	H	458,43	1,26	0,4
83	2-morpholin-4-yl-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-isonicotinamit	H	529,47	1,31	2,1
84	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 3-metyl-isoxazol-5-carboxylic	H	448,36	1,33	0,3
85	2-Amino-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-isonicotinamit	H	459,4	1,12	10,9
86	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 2-Metyl-2H-pyrazol-3-carboxylic	H	447,39	1,32	0,3
87	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit pyrimidin-2-carboxylic	H	445,39	1,27	0,4

88	2-Hydroxy-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-isonicotinamit	H	460,32	1,23	5,0
89	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit pyrimidin-4-carboxylic	H	445,4	1,31	0,2
90	N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-3-pyrazol-1-yl-propionamit	H	461,44	1,28	0,6
91	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 2,6-Dimetyl-pyrimidin-4-carboxylic	H	473,44	1,36	5,3
92	N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-2-pyrazol-1-yl-axetamit	H	447,42	1,28	1,1
93	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1-Etyl-1H-pyrazol-3-carboxylic	H	461,44	1,33	6,5
94	3-(3,5-Dimetyl-isoxazol-4-yl)-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-propionamit	H	490,46	1,31	0,9
95	2-(2,5-Dioxo-imidazolidin-1-yl)-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-axetamit	H	479,3	1,19	0,6
96	(pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(3-isopropoxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	502,48	1,12	0,8
97	[2-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-etyl]-amit của axit 2-[2-(3-isopropoxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	534,35	1,39	1,2

98	(pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 4-Metyl-2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	D	458	1,13	0,3
99	Butyl-metyl-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	J	409,34	4,99	0,7
100	(2R,6S)-2,6-dimetyl-4-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-morpholin	H	437,34	1,19	1,0
101	Isobutyl-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	395,29	1,16	0,4
102	1-metyl-4-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-piperazin-2-on	H	436,3	1,26	0,4
103	Xyclopropyl-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	379,26	1,13	0,2
104	2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-5-pyrolidin-1-ylmetyl-thiazol	H	393,29	1,13	0,4
105	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-(1,2,2-trimetyl-propyl)-amin	H	423,33	1,19	4,8
106	(1-Etyl-propyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	409,3	1,17	6,5
107	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-(2,2,2-triflo-etyl)-amin	H	421,24	1,39	0,2

108	3-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-3-aza-bixyclo[3.2,2]nonan	H	447,37	1,19	1,4
109	4,4-Diflo-1-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-piperidin	H	443,28	1,28	0,7
110	Xyclobutyl-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	393,28	1,14	0,2
111	(3-metyl-isoxazol-5-yl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	420,26	1,28	4,8
112	(1,1-Dimetyl-propyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	409,31	1,15	0,3
113	Isopropyl-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	381,27	1,13	0,3
114	(2-metoxy-etyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	397,28	1,13	0,2
115	(3-metyl-butyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	409,29	1,4	0,6
116	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-propyl-amin	H	381,25	1,13	0,2
117	4 -[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-morpholin	H	409,26	1,14	0,3

118	tert-butyl-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	395,26	1,13	0,4
119	Dimetyl-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	367,23	5,11	0,4
120	xyclopropylmetyl-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	393,1	1,02	0,3
121	7-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-7-aza-bixyclo[2.2.1]heptan	J	419,34	3,76	0,6
122	1-metyl-4-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-piperazin	H	422,33	1,14	4,8
123	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 4-Metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-sulfonic	H	550,3	1,36	1,1
124	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 2-Metyl-benzothiazol-6-sulfonic	H	550,24	1,35	0,9
125	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonic	H	511,29	1,31	9,2
126	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 2,4-Dimetyl-thiazol-5-sulfonic	H	514,25	1,34	0,6
127	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 2,3-Dimetyl-3H-imidazol-4-sulfonic	H	497,3	1,22	1,1

128	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 2-Metyl-2H-pyrazol-3-sulfonic	H	483,26	1,32	0,3
129	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1-Metyl-1H-pyrazol-4-sulfonic	H	483,24	1,29	0,9
130	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1-Isopropyl-5-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonic	H	525,31	1,35	0,7
131	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonic	H	497,24	1,27	23,8
132	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1-Etyl-1H-pyrazol-4-sulfonic	H	497,27	1,31	0,3
133	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonic	H	497,26	1,3	0,4
134	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-pyridin-4-ylmetyl-amin	H	430,29	1,1	0,2
135	(5-metyl-pyrazin-2-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	445,32	1,13	6,5
136	[2-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-etyl]-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	447,33	1,16	6,5
137	(1,3-Dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	447,33	1,12	0,4

138	(1,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	447,33	1,12	0,3
139	(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	461,36	1,13	6,5
140	(5-metyl-isoxazol-3-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	434,3	1,15	0,2
141	(2,5-Dimetyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	447,33	1,13	0,4
142	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-(3-pyrazol-1-yl-propyl)-amin	H	447,36	1,13	0,3
143	(4,6-Dimetyl-pyrimidin-2-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	459,35	1,15	6,5
144	(6,7-Dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	491,33	5,11	4,8
145	(2-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	J	515,32	3,7	0,9
146	(2-Metyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	433,32	1,12	0,2
147	(1,5-Dimetyl-1H-pyrazol-3-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	447,35	1,14	0,3

148	[1-(1,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-etyl]-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	461,36	1,12	0,4
149	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-(2-pyrazol-1-yl-etyl)-amin	H	433,32	1,14	0,3
150	[2-(3,5-Dimetyl-pyrazol-1-yl)-etyl]-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	461,37	1,17	4,8
151	[2-(4-Metyl-thiazol-2-yl)-etyl]-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	464,32	116	0.4
152	(3,5-Dimetyl-isoxazol-4-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	448,31	1,14	0,3
153	[3-(3,5-Dimetyl-isoxazol-4-yl)-propyl]-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	476,36	1,15	6,5
154	4 -({[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amino}-metyl)-pyridin-2-ol	H	446,3	1,08	0,3
155	4 -({[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amino}-metyl)-pyridin-2-ylamin	H	445,31	1,04	0,4
156	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-ylmetyl-amin	H	470,34	1,15	0,4
157	5 -({[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amino}-metyl)-pyridin-2-cacbonitril	H	455,3	1,16	0,2

158	Imidazo[2,1-b]thiazol-6-ylmetyl-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	475,29	1,14	0,3
159	Isoxazol-5-ylmetyl-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	420,28	1,15	0,1
160	(3-metyl-isoxazol-5-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	434,3	1,16	0,2
161	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-pyrimidin-4-ylmetyl-amin	H	431,29	1,12	0,3
162	(2-morpholin-4-yl-pyridin-4-ylmetyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	H	515,4	1,13	0,4
163	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonic	H	497,3	1,26	0,4
164	2-(3-Metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-axetamit	H	493,26	1,25	0,7
165	2-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-axetamit	H	464,26	1,25	6,5
166	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 4-metyl-2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	M	448	1,31	0,3
167	(2-clo-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 4-metyl-2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol -5-carboxylic hydroclorua	M	492	1,39	6,5

168	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 4-Metyl-2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	C	448,29	5,14	0,2
169	(2-pyridin-4-yl-etyl)-amit của axit 4-metyl-2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	M	472	1,01	0,3
170	(2-pyridin-4-yl-etyl)-amit của axit 4-metyl-2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	M	472	1,02	0,3
171	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	C	434,27	5,05	0,1
172	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-((R)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	M	434	1,28	0,4
173	[2-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-etyl]-amit của axit 2-[2-(3-hydroxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	492,32	1,22	2,3
174	(pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(3-hydroxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	H	460,24	1,07	4,8
175	2-((R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-axetamit	H	466,16	0,99	0,4
176	[2-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-etyl]-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	490,16	1,26	0,4
177	(pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 4-clo-2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	D			0,3

178	(2-clo-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 4-Metyl-2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	D			0,4
179	(pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	458,07	1,08	6,5
180	etyl este của axit (S)-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	453,26	1,36	0,2
181	metyl este của axit {[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-axetic	H	425,22	1,31	0,2
182	metyl este của axit 2-metyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	453,25	1,35	0,6
183	(S)-3-metyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino axit pentanoic}-metyl este	H	481,34	1,41	1,2
184	metyl este của axit (R)-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	439,25	1,34	0,4
185	metyl este của axit (S)-1-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-pyrolidin-2-carboxylic	H	465,11	1,24	6,5
186	etyl este của axit (S)-3-metyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-butyric	H	481,35	1,42	0,7
187	metyl este của axit 1-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-xyclopentancarboxylic	H	479,31	1,38	0,6

188	etyl este của axit 1-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-xyclopropancarboxylic	H	465,31	1,35	0,6
189	etyl este của axit (1R,2S)-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-xyclohexancarboxylic	H	507,38	1,43	0,6
190	axit {Metyl-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-axetic	H	425,26	1,27	0,9
191	axit (S)-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	425,26	1,28	0,6
192	axit {[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-axetic	H	411,25	1,25	6,5
193	axit 2-metyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	439,12	1,18	0,6
194	axit (R)-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	425,12	1,16	0,7
195	axit 1-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-xyclopentancarboxylic	H	465,12	1,21	0,7
196	axit (S)-3-metyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-pentanoic	H	467,17	1,24	6,5
197	axit (S)-3-metyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-butyric	H	453,14	1,21	0,6

198	axit {4-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-piperazin-1-yl}axetic	H	480,16	1,05	1,3
199	axit 1-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-xyclopropancarboxylic	H	437,1	1,16	1,0
200	axit (1R,2S)-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-xyclohexancarboxylic	H	479,16	1,23	0,4
201	((S)-2-hydroxy-1-phenyl-etyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	473,26	1,33	0,3
202	((1S,2S)-2-hydroxy-1-hydroxymetyl-propyl)-amit axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	439,13	1,12	0,2
203	((S)-1-hydroxymetyl-2-metyl-propyl)-amit axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	439,28	1,32	0,4
204	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	397,03	1,14	0,1
205	((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	H	437,27	1,3	0,3
206	(1-xyclopropyl-3-hydroxy-propyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	451,29	1,32	0,3
207	((1R,2R)-2-hydroxy-xyclohexylmetyl)-amit axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	465,14	1,25	6,5

208	((1S,2S)-1-hydroxymetyl-2-metyl-butyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	453,15	1,24	0,4
209	((1R,2R)-1-hydroxymetyl-2-metyl-butyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	453,29	1,35	0,3
210	Isoxazol-5-ylmetyl-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amin	O	420	1,17	0,1
211	(2-clo-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-thiophen-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	F	484	4,7	0,4
212	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-thiophen-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	F	440	4.45	0,3
213	(4-Metyl-piperazin-1-yl)-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon hydroclorua	F	436	4.4	4,8
214	morpholin-4-yl-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	F	423	4,57	6,5
215	(2-clo-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	L	492,2	4,7	1,0
216	[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-etyl]-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	L	479,29	4,35	0,3
217	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(2,5-Diflo-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	O	470	1,83	0,2

218	metyl este của axit 2-metyl-3-phenyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	529,09	1,31	2,5
219	etyl este của axit (S)-3-phenyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	529,08	1,31	4,8
220	metyl este của axit (S)-3,3-Dimetyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-butyric	H	481,13	1,3	0,6
221	metyl este của axit 1-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-4-triflometyl-pyrolidin-3-carboxylic	H	533,04	1,27	0,3
222	metyl este của axit (1R,2S,5S)-3-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-2-carboxylic	H	477,09	1,25	0,9
223	metyl este của axit (S)-4,4-dimetyl-1-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-pyrolidin-2-carboxylic	H	493,25	1,41	1,3
224	metyl este của axit 4-Metyl-1-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-pyrolidin-3-carboxylic	H	479,22	1,37	0,3
225	metyl este của axit 3-metyl-1-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-pyrolidin-3-carboxylic	H	479,25	1,37	6,5
226	metyl este của axit (2R,3S)-2-hydroxy-5-metyl-3-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-hexanoic	H	511,29	1,38	0,7

227	etyl este của axit (3S,4S)-5-xyclohexyl-3-hydroxy-4-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-pentanoic	H	579,33	1,46	30% (1)
228	tert-butyl este của axit (R)-4-metyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-pentanoic	H	523,32	1,48	46% (1)
229	tert-butyl este của axit (S)-4-metyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-pentanoic	H	523,33	1,48	44% (1)
230	etyl este của axit 4-Metyl-2-({[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-metyl)-pentanoic	H	509,28	1,44	1,5
231	metyl este của axit 2,4-Dimetyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-pentanoic	H	495,27	1,44	1,5
232	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(6-Metyl-pyridin-3-yl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	449,21	0,88	1,5
233	axit 2-metyl-3-phenyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	515,24	1,25	4,8
234	axit (S)-4,4-dimetyl-1-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]pyrolidin-2-carboxylic	H	479,21	1,22	1,0
235	axit 4-Metyl-1-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-pyrolidin-3-carboxylic	H	465,21	1,18	6,5

236	axit (2R,3S)-2-hydroxy-5-metyl-3-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-hexanoic	H	497,25	1,21	1,6
237	axit (R)-4-metyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-pentanoic	H	467,24	1,24	0,8
238	axit 4-metyl-2-({[2((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-metyl)-pentanoic	H	481,26	1,24	0,3
239	axit 3-metyl-1-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-pyrolidin-3-carboxylic	H	465,21	1,18	2,4
240	axit (3S,4S)-5-xyclohexyl-3-hydroxy-4-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-pentanoic	H	551,28	1,27	1,1
241	axit (S)-4-metyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-pentanoic	H	467,24	1,24	0,6
242	axit 2,4-Dimetyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-pentanoic	H	481,25	1,26	0,7
243	axit 1-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-4-triflometyl-pyrolidin-3-carboxylic	H	519,19	1,22	0,7
244	axit (S)-3-phenyl-2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	501,23	1,23	0,6
245	metyl este của axit {[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amino}-axetic	H	411,28	1,01	0,1

246	axit {[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amino}-axetic	H	397,19	1,13	0,6
247	(2-clo-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(5-flo-pyridin-3-yl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	497,16	1,26	0,7
248	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(5-flo-pyridin-3-yl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	453,17	1,21	0,8
249	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	398,2	0,95	1,4
250	metyl este của axit {[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-axetic	H	426,19	1,03	1,2
251	((S)-2-hydroxy-1-phenyl-etyl)-amit của axit 2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	474,25	1,1	1,1
252	(1-xyclopropyl-3-hydroxy-propyl)-amit của axit 2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	J	452,22	2,95	3,2
253	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-[2-(5-flo-pyridin-3-yl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	416,18	1,14	0,6
254	((3S,4S)-4-metoxy-pyrolidin-3-yl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	450,39	1,14	0,4
255	(3-aza-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	434,21	1,14	0,3

256	((1S,2S)-2-amino-xyclopropyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	408,2	1,12	0,3
257	(3-amino-xyclobutyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	422,22	1,13	0,4
258	2-{(2-Hydroxy-Etyl)-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amino}-etanol	H	427,25	1,08	0,2
259	((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-yl)-[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	J	438,25	2,79	1,8
260	axit {[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-axetic	H	412,17	0,95	38% (1)
261	metyl este của axit (2S,3S)-3-metyl-2-{[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-pentanoic	H	482,26	1,22	3,1
262	etyl este của axit (S)-3-phenyl-2-{[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	530,27	1,24	0,8
263	etyl este của axit (S)-3-metyl-2-{[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-butyric	H	482,26	1,22	25,2
264	metyl este của axit (S)-3,3-Dimetyl-2-{[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-butyric	J	482,25	3,84	3,1
265	(3-amino-xyclobutyl)-amit của axit 2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	H	423,2	0,87	7,3

266	2-{[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amino}-etanol	H	383,2	1,08	0,1
267	((1S,2S)-2-amino-xyclopropyl)-amit của axit 2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	H	409,17	0,86	0,6
268	(3-aza-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl)-amit của axit 2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	435,18	0,88	2,5
269	((3S,4S)-4-metoxy-pyrolidin-3-yl)-amit axit 2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	H	453,19	0,9	2,6
270	axit (2S,3S)-3-metyl-2-{[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-pentanoic	H	468,23	1,12	12,5
271	axit (S)-3-phenyl-2-{[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	502,22	1,13	12,1
272	axit (S)-3-metyl-2-{[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-butyric	H	454,21	1,08	15,6
273	axit (S)-3,3-Dimetyl-2-{[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-butyric	H	467,89	1,13	10,1
274	(2-metyl-pyridin-4-ylmetyl)-amit axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	O	458	96	0,4
275	metyl este của axit (R)-2-{[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	440,22	1,08	3,1

276	etyl este của axit (S)-2-{[2-(2-pyridin-3-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-propionic	H	454,24	1,13	0,4
277	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-hydroclorua -[2 (6-clo-pyridin-3-yl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	469,13	1,26	2,0
278	(2-clo-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-hydroclorua -[2 (6-clo-pyridin-3-yl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	513,12	1,3	1,3
279	(2-etyl dimetylmino)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	468,39	1,13	6,5
280	(4-isopropyl-phenyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	471,19	1,47	38% (1)
281	2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic propylamit	H	395,16	1,36	0,6
282	(3,3-Dimetyl-piperazin-1-yl)-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	H	450,2	1,13	,1,2
283	(3aS,6aS)-Hexahydro-pyrolo[3,4-b]pyrol-1-yl-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon hydroclorua	H	448,22	1,01	0,6
284	((S)-2-amino-xyclopropyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic hydroclorua	H	408,2	1	0,2
285	((3R,4R)-4-Metyl-3-metylamino-piperidin -1-yl)-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	H	464,26	1,02	0,9

	hydroclorua				
286	(2-Dimetylaminometyl morpholin-4-yl)-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	J	480,2	3,53	1,5
287	(piperidin -2-ylmetyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	450,22	1,14	6,5
288	[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-piperidin -1-yl-metanon	H	421,23	1,27	0,4
289	(3-amino-propyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	454,14	0,98	0,3
290	(2,7-Diaza-spiro[4,5]d-2-yl)-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	H	475,85	1	0,6
291	(2-aminometyl-pyrolidin-1-yl)-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	H	436,21	1,14	0,4
292	(3-amino-pyrolidin-1-yl)-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	H	422,18	5,11	0,3
293	((1R,2R,3S,4S)-3-aminometyl-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl)-amit axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	476. 25	1,17	1,0
294	metyl este của axit {[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-axetic	H	425,1	1,31	0,2

295	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	397,08	1,25	0,4
296	3-(3,5-Dimetyl-isoxazol-4-yl)-N-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-propionamit	H	490,18	1,32	0,4
297	N-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-propionamit	H	503,21	1,26	1,1
298	((R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	H	423,12	1,26	0,6
299	(2-hydroxy-etyl)-amit axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	411,27	1,28	0,4
300	((R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	H	437,17	1,3	0,2
301	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(4-metansulfonyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	512,15	1,19	6,9
302	2-Amino-N-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-axetamit	H	396,13	1,12	0,4
303	(S)-2-amino-N-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-propionamit	H	410,15	1,14	0,3
304	(S)-2-amino-3-phenyl-N-[2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-propionamit	H	486,2	1,18	1,9

305	(2,3-dihydroxy-propyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	427,13	1,23	0,3
306	tert-butyl este của axit {[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-axetic	H	467,15	1,39	6,5
307	isopropyl este của axit {[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-axetic	H	453,16	1,37	0,2
308	etyl este của axit {[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-axetic	H	439,13	1,34	0,2
309	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-Pyrazin-2-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	O	436	1,32	4,7
310	(2-clo-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-Pyrazin-2-yl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	O	480	1,49	2,6
311	2-{[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amino}-etanol	J	383,2	3. 33	0,1%
312	bis-(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	441,21	1,1	0,1%
313	(4-Metyl-piperazin-1-yl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	H	436,2	1,13	0,4
314	morpholin-4-yl-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	H	423,16	1,33	0,1

315	xyclopropylamit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	K	393,3	1,2	0,0
316	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-piperidin -1-yl-metanon	H	421,18	1,4	0,5
317	butylamit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	409,18	1,4	0,1
318	isobutyl-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	K	409,34	1,25	0,1
319	2-{(2-Hydroxy-Etyl)-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amino}-etanol	H	427,2	1,12	4,8
320	isopropylamit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	395,15	1,37	0,3
321	propylamit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	395,22	1,36	0,4
322	[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-etyl]-amit của axit 2-[2-(2-Etyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	493,23	1,31	1,1
323	[2-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-etyl]-amit của axit 2-[2-(2-Etyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	504,24	1,4	0,9
324	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(2-Etyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	462,2	1,38	6,5

325	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-((R)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	N	411,16	1,15	0,2
326	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	N	411,16	1,15	0,1
327	2-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-N-[2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-axetamit	K	478,21	1,16	6,5
328	2-(2,5-Dioxo-imidazolidin-1-yl)-N-[2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-axetamit	K	493,26	1,13	0,9
329	[2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit isoxazol-5-carboxylic	K	448,2	1,21	0,6
330	propylamit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	K	409,27	1,25	0,3
331	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(2,6-Dimetyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	K	462,2	1,24	5,5
332	propylamit của axit 4-metyl-2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	K	423,27	1,27	10,0
333	[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-etyl]-amit của axit 4-metyl-2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	493,2	1,28	0,6
334	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 4-metyl-2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	462,18	1,36	6,5

335	(2-hydroxy-etyl)-amit của saxit 4-metyl-2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	425,17	1,3	0,3
336	((R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-[4-metyl-2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-yl]-metanon	H	451,21	1,27	0,6
337	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-[2-(2,6-Dimetyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	425,15	1,29	7,6
338	dimetylamit của axit 2-[2-(2,6-Dimetyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	K	409,21	1,26	8,7
339	amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	H	353,15	1,25	0,4
340	(S)-2-amino-3-hydroxy-N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-propionamit hydroclorua	H	426,16	1,09	0,9
341	[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit (S)-pyrolidin-2-carboxylic hydroclorua	H	436,19	5,11	0,9
342	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	429,16	1,27	0,4
343	propylamit của axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	427,2	1,38	6,5
344	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	466,17	1,34	0,8

345	muối dinatri mono-(2-{[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl)este của axit phosphoric	J	491,19	4,36	0,07
346	N-[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-2-pyrolidin-1-yl-axetamit hydroclorua	K	450,24	1	0,17
347	[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-etyl]-amit của axit 2-[2-(2,6-Dimetyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	488,29	1,07	1,5
348	dimetylamit axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	413,15	1,35	0,64
349	[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-etyl]-amit của axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	H	497,18	1,27	0,20
350	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-4-carboxylic	H	397,06	1,26	0,12
351	propylamit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-4-carboxylic	H	395,07	1,38	0,11
352	[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-etyl]-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-4-carboxylic	K	465,08	1,26	0,21
353	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-((S)-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-4-carboxylic	J	434,17	4,77	0,092
354	(2-hydroxy-propyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	K	411,22	1,14	0,16

355	(2-hydroxy-xyclopentyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	K	437,29	1,17	0,25
356	{2-[2-(5-Flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-yl}-((R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-metanon	K	455,08	1,29	0,54
357	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-(7-metyl-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	K	425,05	1,33	0,60
358	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-(7-metyl-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	K	462,15	1,24	0,83
359	(2-etyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-amit của axit 2-(7-metyl-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	K	487,24	1,25	1,5
360	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-[2-(2-flo-3-metoxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	K	445,05	1,25	1,8
361	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(2-flo-3-metoxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	K	482,06	1,31	9,6
362	(2-etyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(2-flo-3-metoxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	K	509,09	1,32	1,5
363	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-(3-metyl-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	K	448,06	1,36	1,9
364	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-(3-metyl-2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic	K	411,06	1,3	0,96

365	(2-etyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(3-flo-2-metoxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	K	509,07	1,35	0,55
366	(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 2-[2-(3-flo-2-metoxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	J	482,11	4,84	0,18
367	(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-[2-(3-flo-2-metoxy-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic	K	445,04	1,28	0,27

(1) Sự ức chế theo % tại 30 μM; trị số IC_{50} không xác định

Dữ liệu NMR của hợp chất minh họa.

Ví dụ 2

^{1} H-NMR (400 MHz): δ (ppm) = 9,29 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5, 18 (dd, 1H), 4,60 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 2,90-3,07 (m, 3H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H).

Ví dụ 14

^{1} H-NMR: δ (ppm) = 8,72 (t, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,30-7,48 (m, 5H), 7, 27 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,95-3,07 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,22 (m, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H).

Ví dụ 39

^{1} H-NMR: δ (ppm) = 9,20 (t, 1H), 8,86 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H),5, 15 (dd, 1H), 4,48 (d, 2H), 2,95-3,07 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H).

Ví dụ 125

^{1} H-NMR: δ (ppm) = 7,90 (t, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 7, 07-7,00 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,95-3,07 (m, 1H), 2,73-2,82 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,95-2,08 (m, 1H).

Ví dụ 134

^{1} H-NMR: δ (ppm) = 9,60-9,25 (brs, 2H), 8, 70-8,60 (m, 2H), 7,52-7,30 (m, 8H), 7,15 (s, 1H), 7,15-7, 08 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H).

Ví dụ 321

^{1} H-NMR: δ (ppm) = 8,49 (t, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,18 (dd, 1H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,95-3,07 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,45-1,55 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ví dụ 326

^{1} H-NMR: δ (ppm) = 8,52 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,19-7,28 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 4, 75 (t, 1H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,12-2,20 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H).

Ví dụ 329

^{1} H-NMR: δ (ppm) = 9,6 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,35-7,48 (m, 1H), 7,00-7,30 (m, 7H), 6,82-6,95 (m, 1H), 5,20-5,33 (m, 1H), 4.40-4,55 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 1H), 2,70-2,86 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H).

Ví dụ 345

^{1} H-NMR (400 MHz, D2O): δ (ppm) = 7,73 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 3,77-3,85 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 2,95-3,07 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 1H).

Ví dụ về dược phẩm

A) Phương pháp thử nghiệm xác định hoạt tính ức chế NCX1

Chất trao đổi natri/canxi NCX1 có thể vận chuyển ion canxi và ion natri qua màng tế bào. Vận chuyển là sự trao đổi Ca^{2+} và Na^+ theo hai hướng tùy thuộc vào điện thế màng tế bào và gradien ion. Theo hướng đầu tiên, được gọi là "chế độ chuyển tiếp" hoặc "chế độ đưa canxi ra", Ca^{2+} được vận chuyển ra khỏi tế bào và Na^+ được vận chuyển vào trong tế bào. Ở hướng khác, được gọi là "chế độ đảo ngược" hoặc "chế độ đưa canxi vào", các hướng vận chuyển là ngược lại. Tác động của hợp chất theo sáng chế trên NCX1 được xác định trong các tế bào CHO ổn định biểu hiện NCX1 ở người (ký hiệu gen SLC8A1; xem, WO 2009/115238). Thử nghiệm là trên cơ sở việc theo dõi nồng độ Ca^{2+} nội bào bằng cách sử dụng loại thuốc nhuộm huỳnh quang nhạy canxi được phát hiện bằng thiết bị đọc đĩa tạo hình ảnh xác định hàm lượng flo FLIPR (Fluorimetric Imaging Plate Reader, Molecular Devices).

Quy trình thử nghiệm - Chế độ đảo ngược

Thử nghiệm là trên cơ sở việc theo dõi nồng độ Ca^{2+} nội bào bằng cách sử dụng thuốc nhuộm nhạy canxi Fluo-4. Các tế bào CHO biểu hiện NCX1 được nạp với thuốc nhuộm nhuộm axetoxymetyl este Fluo-04:00 (Invitrogen, F14202), được phân cắt trong tế bào bằng hoạt tính estaraza để tạo ra loại được nạp không chứa Fluo-4. Sau thời gian trước khi ủ với hợp chất kiểm tra, Gramicidin (Sigma, G5002) được thêm vào. Gramicidin là thể mang ion cho Na^+ điều chỉnh tăng ion Na^+ nội bào. Do đó, ion Na^+ nội bào được trao đổi với ion Ca^{2+} ngoại bào (dòng Ca^{2+}, chế độ đảo ngược). Sự tăng mức ion Ca^{2+} nội bào được phát hiện bằng cách đo huỳnh quang của Fluo-4 ở bước sóng 520 nm bằng thiết bị FLIPR.

Nói chung, đối với thử nghiệm vận chuyển chế độ ngược 18000 tế bào mỗi giếng cũng được cấy vào vi đĩa 96 giếng (Corning COSTAR 3904) và ủ qua đêm trong môi trường nuôi cấy (1X Nut Mix F12 (Ham) (Gibco, 21, 765-029), 10% (v/v) trong huyết thanh thai bê (PAA Gold, A15-649); 450 mg/ml Geneticin (Gibco, 10,131-027)). Tổng lượng 100 ml môi trường mỗi giếng cũng được sử dụng. Để chuẩn bị thử nghiệm FLIPR, môi trường nuôi cấy được loại bỏ từ các tấm và 100 ml dung dịch thuốc nhuộm (2 µM Fluo-4:00; 0,02% (v/v) Pluronic F-127 (20%, Invitrogen, P3000MP); 0,1% (v/v) dung dịch albumin ở bò (30% (v/v), Sigma, A9205) trong dung dịch đệm thử nghiệm (133,8 µM NaCl (Sigma, S5886); 4,7 µM KCl (Sigma, P3911); 1,25 µM $MgCl_2$ (Merck, 1.05833.0250); 3,5 µM $CaCl_2$ (Merck, 1.02083.0250), 5 µM glucoza (Sigma, G7021), 10 µM Hepes (Sigma, H4034); 0,01% (v/v) Pluronic F-127 (5%, Sigma, P2443); 2,5 µM Probenecit (Maybridge, SB00915EB), pH 7,4) được thêm vào mỗi giếng. Các đĩa được ủ trong bóng tối ở nhiệt độ phòng trong 80 phút. Sau thời gian ủ, dung dịch thuốc nhuộm được loại bỏ và các giếng được rửa với 100 µl dung dịch đệm trong thử nghiệm.

Sau đó, 80 µl dung dịch hợp chất thử nghiệm trong dung dịch đệm thử nghiệm với các nồng độ khác nhau được thêm vào các giếng. Các đĩa được ủ ở 16°C trong 45 phút. Trong khi đó dung dịch 60 µM của Gramicidin trong dung dịch đệm thử nghiệm (4°C) được điều chế và được lưu trữ trong các giếng của vi đĩa 96 giếng (vi đĩa 96 giếng, polypropylen, hình chữ U (Greiner Bio-on, 650,201)) ở 4°C cho đến khi phép đo được bắt đầu. Điều chỉnh huỳnh quang được thực hiện tại 240 điểm đo với khoảng thời gian đo 2giây. Sau khi điểm đo thứ năm, 40 ml dung dịch Gramicidin được thêm vào mỗi giếng của các đĩa thử nghiệm để tạo ra nồng độ Gramicidin cuối là 20 µM. Đối với việc xác định trị số trị số IC_{50} huỳnh quang tối thiểu được trừ vào trị số huỳnh quang tối đa cho tất cả các điểm đo. Để xác định trị số IC_{50} thông qua sự ức chế tỷ lệ phần trăm của dòng Ca^{2+} vào các tế bào (chế độ đảo ngược) bị ảnh hưởng bởi hợp chất thử nghiệm được thực hiện trong Biost@ Speed 2.0. Kết quả thu được với hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 1.

Quy trình thử nghiệm - Chế độ chuyển tiếp

Thử nghiệm trên cơ sở việc theo dõi của nồng độ Ca^{2+} nội bào bằng cách sử dụng kit thử nghiệm PBX Calcium Assay Kit từ BD (Becton, Dickinson và Company) với thuốc nhuộm chỉ thị canxi 51-9000177BKa (BD, 640177). Các tế bào CHO biểu hiện NCX1 được nạp với thuốc nhuộm, và sau thời gian trước khi ủ với hợp chất kiểm tra, Ionomycin (Calbiochem, 407.950) được thêm vào. Ionomycin là thể mang ion cho ion Ca^{2+} mà điều chỉnh tăng ion Ca^{2+} nội bào. Do đó, ion Ca^{2+} nội bào được trao đổi với ion Na^{+} ngoại bào (Ca^{2+} ra, chế độ chuyển tiếp). Sự giảm ion Ca^{2+} nội bào được phát hiện bằng cách đo huỳnh quang của thuốc nhuộm chỉ thị canxi ở bước sóng 520 nm bằng thiết bị FLIPR.

Nói chung, tương tự như đối với chế độ ngược, đối với thử nghiệm vận chuyển chế độ trên đây, 18000 tế bào trên đây cũng được cấy vào đĩa cực nhỏ 96 giếng (Corning COSTAR 3904) và ủ qua đêm trong môi trường nuôi cấy (xem, trên đây). Tổng lượng 100 µl môi trường trên mỗi giếng cũng được sử dụng. Để điều chế thử nghiệm FLIPR, môi trường nuôi cấy được loại bỏ từ các đĩa và 100 ml dung dịch đệm thử nghiệm (133,8 µM NaCl (Sigma, S5886); 4,7 µM KCl (Sigma, P3911); 1,25 µM $MgCl_2$ (Merck, 1.05833.0250); 3,5 µM $CaCl_2$ (Merck, 1.02083.0250); 5 µM glucoza (Sigma, G7021), 10 µM Hepes (Sigma, H4034), pH 7,4)) được thêm vào mỗi giếng trong bước rửa. Dung dịch đệm thử nghiệm được loại bỏ, và 100 ml dung dịch hợp chất thử nghiệm trong dung dịch đệm thử nghiệm với các nồng độ khác nhau được thêm vào các giếng. Hơn nữa, 100 ml dung dịch thuốc nhuộm (0,09% (v/v), thuốc nhuộm chỉ thị canxi, 9,1% (v/v) chất tăng cường tín hiệu (từ PBX Calcium Assay Kit), trong dung dịch đệm thử nghiệm) được thêm vào mỗi giếng. Các đĩa được ủ trong bóng tối ở nhiệt độ phòng trong 60 phút. Trong khi đó dung dịch Ionomycin 10 µM trong dung dịch đệm thử nghiệm (còn chứa 0,05% huyết thanh thai nhi bê (xem, trên đây), 4°C) được điều chế và được lưu trữ trong các giếng của đĩa cực nhỏ 96 giếng (đĩa cực nhỏ 96 giếng, polypropylen, hình chữ U (Greiner Bio-on, 650201)). Điều chỉnh huỳnh quang được thực hiện tại 60 điểm đo với khoảng thời gian đo 2giây. Sau điểm đo thứ năm, 50 µl dung dịch Ionomycin được thêm vào từng giếng của các đĩa thử nghiệm để tạo ra nồng độ Ionomycin cuối 2µM. Đối với việc xác định trị số IC_{50} huỳnh quang tối thiểu được trừ vào trị số huỳnh quang tối đa cho

15 đến 55 điểm đo. Việc tính toán các trị số IC_{50} thông qua sự ức chế phần trăm của Ca^{2+} ra khỏi tế bào (chế độ chuyển tiếp) bị ảnh hưởng bởi hợp chất thử nghiệm được thực hiện trong Biost@ Speed 2.0. Kết quả thu được với hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 2. "NCX1fw IC_{50}" trong Bảng 2 nghĩa là trị số IC_{50} đối với sự ức chế NCX1 trong chế độ chuyển tiếp (trong μM (micromol/lit)).

Bảng 2: Các trị số IC_{50} đối với sự ức chế NCX1 trong chế độ chuyển tiếp của hợp chất minh họa.

Ví dụ số	NCX1fw IC $_{50}$		Ví dụ số	NCX1fw IC $_{50}$
2	1,9		243	19% (1)
13	0,9		255	0,6
14	2,2		275	9,9
18	0,6		299	0,6
20	1,2		315	3,3
32	27% (1)		321	1,5
39	1,2		325	26% (1)

58	8,3		326	0,2
59	0,2		327	3,0
103	3,1		329	2,5
125	20% (1)		330	0,35
134	2,6		334	2,1
158	46% (1)		335	0,9
177	0,8		342	0,7
182	8% (1)		343	4,8,
189	17% (1)		348	4,8,
206	1,6		352	31% (1)
214	4,5		345	3
216	1,9			

(1) Sự ức chế trong % tại 10 μM; trị số IC_{50} không được xác định

B) Phương pháp trong cơ thể để xác định ảnh hưởng đến co bóp tim

Chuột cái trưởng thành Sprague-Dawley (Harlan Winkelmann, Borchen, Germany) có trọng lượng 340 đến 370 g được gây mê bằng pentobarbital (100 mg/kg i. p) và được lọc với hỗn hợp của oxy (40%) và không khí trong phòng (60%) ở khối lượng dòng của 1 ml/100 g ở 60 nhịp/phút. Nhiệt độ cơ thể được duy trì ở 36,5 ± 0,3°C với đèn sưởi ấm và được theo dõi với cảm biến nhiệt trực tràng. Huyết áp của máu trong cơ thể được đo trong động mạch cảnh bằng cách sử dụng bộ chuyển hóa áp lực (Combitrans; B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) kết nối với máy khuếch đại hình cầu DC (PLUGSYS/ADC Type 663; Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Germany). Điện tâm đồ được đo theo chì II thông qua việc đặt điện cực dưới da kết nối với mođun theo dõi nhịp tim Heart-Rate-Module (PLUGSYS/HRM Type 669; Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Germany). Ống thông nhỏ bịt kín đầu (2 French, SPR-320; Millar Instruments, Houston, TX, USA) được đặt thông qua động mạch phải trong tâm thất trái, và áp suất tâm thất trái (LVP) và áp suất cuối tâm trương (EDP) tiếp tục được đo. Việc xây dựng dữ liệu về huyết động học được tiến hành thông qua kỹ thuật số chuyển hóa tương tự của máy tính cá nhân bằng cách sử dụng phần mềm Notocord (HEM version 3.5). Sự co bóp (dp/dtmax) và thư giãn (dp/dtmin) tâm thất trái được tính toán từ tín hiệu LVP. Để truyền hợp chất thử nghiệm theo tĩnh mạch, tĩnh mạch cổ trái được chuẩn bị và ống thông PP-50 được chèn vào. Hợp chất thử nghiệm được sử dụng bằng cách tiêm nhanh tĩnh mạch một liều hoặc truyền tĩnh mạch bằng bơm tiêm (Unita, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany). Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong hỗn hợp của Glycofurol (75%) và Cremophor (25%), và dung dịch được tiếp tục pha loãng với nước cất (1:4). Trong thử nghiệm điển hình, số liều lượng của hợp chất thử nghiệm được sử dụng sau đó với liều tăng dần. Ý nghĩa thống kê của dữ liệu thu được với thuốc với thử nghiệm kiểm soát, trong đó dung môi được dùng, được đánh giá với các thử nghiệm ANOVA 2 chiều (chương trình Everstat). Sự tăng co bóp tâm thất trái (phần trăm tăng) bằng hợp chất minh họa được thể hiện trong Bảng 3 so với đối chứng mà trong đó dung môi được dùng.

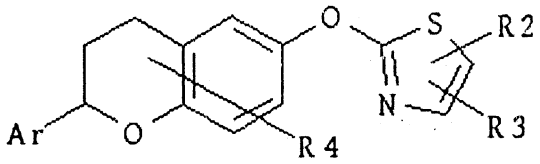
Bảng 3. Mức tăng co bóp tâm thất trái của hợp chất minh họa

Ví dụ số	Chế độ sử dụng	Liều dùng (mg trên mỗi kg thể trọng)	Mức tăng co bóp (%)
299	Tiêm nhanh tĩnh mạch	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	36% 62% 95%
315	Tiêm nhanh tĩnh mạch	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	28% 41% 64%
326	Tiêm nhanh tĩnh mạch	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	67% 105% 138%
327	Tiêm nhanh tĩnh mạch	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	9% 27% 55%
329	Tiêm nhanh tĩnh mạch	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	24% 53% 101%
330	Tiêm nhanh tĩnh mạch	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	50% 86% 161%
334	Tiêm nhanh tĩnh mạch	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	19% 41% 59%

342	Tiêm nhanh tĩnh mạch	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	38% 73% 146%
343	Tiêm nhanh tĩnh mạch	0,1 mg/kg 0,3 mg/kg 1,0 mg/kg	20% 25% 39%
345	Truyền	0,03 mg/kg/phút 0,1 mg/kg/phút	32% 85%

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức I, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, hoặc muối dược dụng của chúng,



I

trong đó:

Ar được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và dị vòng thơm vòng đơn 5 cạnh hoặc 6 cạnh, tất cả không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R1 giống hoặc khác nhau, trong đó dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh và được liên kết thông qua nguyên tử cacbon vòng;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-xycloalkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-xycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-, phenyl, Het1, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $(C_3\text{-}C_7)$-xycloalkyl-O-, $(C_3\text{-}C_7)$-xycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4$)-alkyl-O-, phenyl-O-, Het1-O-và $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_n$-, và hai nhóm R1 liên kết với các nguyên tử cacbon vòng liền kề trong Ar, cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng, có thể tạo thành vòng đơn không no có từ 5 cạnh đến 7 cạnh mà chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh; và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH_2-, R7-C(O)-NH-CH_2- và R7-$S(O)_2$-NH-CH_2-;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl và $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-;

R4 là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O-;

R5 và R6 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl, phenyl, Het1 và Het2, trong đó (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau,

hoặc các nhóm R5 và R6, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành dị vòng no hoặc không no một phần, vòng đơn hoặc vòng đôi, có từ 4 đến 10 cạnh mà, ngoài các nguyên tử nitơ mang R5 và R6, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại trên vòng khác được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R12 giống hoặc khác nhau;

R7 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, phenyl, Het2 và Het3, trong đó (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và phenyl và Het3 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R13 giống hoặc khác nhau;

R10 được chọn từ nhóm bao gồm R14, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_n$-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-OC(O)- và R16-N(R17)-$S(O)_2$-;

R11 và R12 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, R19-OC(O)- (C_1-C_4)-alkyl-, R14, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, (C1-C6)-alkyl-$S(O)_n$-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-OC(O)- và R16-N(R17)-$S(O)_2$-;

R13 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O-và R16-N(R17)-, và hai nhóm thế R13 liên kết với các nguyên tử cacbon vòng liền kề trong R7, cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng, có thể tạo thành vòng đơn không no có từ 5 cạnh đến 7 cạnh mà chứa 0, 1 hoặc 2 các nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

R14 là vòng đơn hoặc vòng đôi no, không no một phần hoặc thơm có từ 3 cạnh đến 10 cạnh, và chứa 0, 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại trong vòng giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R20 giống hoặc khác nhau;

R15 và R18 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, phenyl-(C_1-C_4)-alkyl và Het1-(C_1-C_4)-alkyl-;

R16 và R17 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, phenyl-(C_1-C_4)-alkyl và Het1-(C_1-C_4)-alkyl-,

hoặc các nhóm R16 và R17, cùng với các nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành dị vòng no vòng đơn có từ 4 cạnh đến 7 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R16 và R17, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một nhóm hoặc nhiều thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

R19 được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, phenyl-(C_1-C_4)-alkyl và Het1-(C_1-C_4)-alkyl-;

R20 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-,

$(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, (C1-C6)-alkyl-S(O)n-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R18-OC(O)-N(R17)-, NC-, R18-C(O)-, R16-N(R17)-C(O)-, R19-OC(O)- và R16-N(R17)-$S(O)_2$-;

Het1 là dị vòng thơm vòng đơn có 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và (C_1-C_4)-alkyl-O-;

Het2 là dị vòng no hoặc không no một phần, vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 4 cạnh đến 10 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh;

Het3 là dị vòng thơm vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 5 cạnh đến 10 cạnh chứa 1 hoặc 2 các nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh;

n được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1 và 2, trong đó tất cả các số n là độc lập với nhau;

trong đó tất cả các nhóm phenyl, trừ khi được xác định theo cách khác, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl và-O-(C_1-C_4)- alkyl;

trong đó tất cả các nhóm xycloalkyl và bixycloalkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác có thể có mặt trong nhóm xycloalkyl hoặc bixycloalkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả các nhóm alkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm alkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo.

2. Hợp chất có công thức I, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, hoặc muối dược dụng của chúng, theo điểm 1, trong đó:

Ar được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, thiophenyl, pyridinyl và pyrazinyl, tất cả không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R1 giống hoặc khác nhau;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-O-, (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-O- và (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_n$-;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH_2-, R7-C(O)-NH-CH_2- và R7-$S(O)_2$-NH-CH_2-;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

R4 là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

R5 và R6 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2, trong đó (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl, (C_6-C_{10})-bixycloalkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau,

hoặc các nhóm R5 và R6, cùng với các nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành dị vòng no vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 4 cạnh đến 10 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R5 và R6, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R12 giống hoặc khác nhau;

R7 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, Het2 và Het3, trong đó (C_1-C_6)-alkyl và Het2 tất cả đều không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và Het3 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R13 giống hoặc khác nhau;

R10 được chọn từ nhóm bao gồm R14, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH$_2$-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N (R17)-C(O)- và R19-OC(O)-;

R11 và R12 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, R19-OC(O)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH$_2$-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N(R17)-C(O)- và R19-OC(O)-;

R13 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-và R16-N(R17)-;

R14 là vòng đơn hoặc vòng đôi no, không no một phần hoặc thơm có từ 3 cạnh đến 10 cạnh, và bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R20 giống hoặc khác nhau;

R15 và R18 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-;

R16 và R17 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-,

hoặc các nhóm R16 và R17, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo ra dị vòng no vòng đơn có từ 5 cạnh đến 6 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R16 và R17, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

R19 được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-;

R20 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, R16-N(R17)- và NC-;

Het2 là dị vòng no hoặc không no một phần vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 4 cạnh đến 10 cạnh, chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh;

Het3 là dị vòng thơm vòng đơn hoặc vòng đôi 5 cạnh đến 10 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh;

n được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1 và 2, trong đó tất cả các số n là độc lập với nhau;

trong đó tất cả các nhóm xycloalkyl và bixycloalkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm xycloalkyl hoặc bixycloalkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được thế được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả các nhóm alkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm alkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo.

3. Hợp chất có công thức I, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, hoặc muối dược dụng của chúng, theo điểm 1, trong đó:

Ar được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, thiophenyl, pyridinyl và pyrazinyl, tất cả không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R1 giống hoặc khác nhau;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO-và (C_1-C_6)-alkyl-O-;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)-, R5-N(R6)-CH_2-, R7-C(O)-NH-CH_2- và R7-$S(O)_2$-NH-CH_2-;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

R4 là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

R5 và R6 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, (C_1-C_6)-alkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl, trong đó (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau,

hoặc các nhóm R5 và R6, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành dị vòng no, vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 4 cạnh đến 10 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R5 và R6, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm nitơ và oxy, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R12 giống hoặc khác nhau;

R7 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl và Het3, trong đó (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và Het3 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R13 giống hoặc khác nhau;

R10 được chọn từ nhóm bao gồm R14, flo, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O -, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)-, R18-C(O)-N(R17)-, R16-N (R17)-C(O)- và R19-OC(O)-;

R11 và R12 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, oxo, (C1-C6)-alkyl-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-,-R16N(R17)- và R18-C(O)-N (R17)-;

R13 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-và R16-N(R17)-;

R14 là vòng đơn hoặc vòng đôi no, không no một phần hoặc thơm có từ 3 cạnh đến 10 cạnh, và chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ

nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R20 giống hoặc khác nhau;

R15 và R18 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-;

R16 và R17 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-,

hoặc các nhóm R16 và R17, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo ra dị vòng no vòng đơn có từ 5 cạnh đến 6 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R16 và R17, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

R19 được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-;

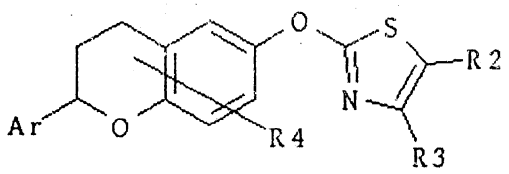
R20 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, R16-N(R17)- và NC-;

Het3 là dị vòng thơm vòng đơn hoặc vòng đôi có từ 5 cạnh đến 10 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh;

trong đó tất cả các nhóm xycloalkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm xycloalkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả các nhóm alkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm alkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo.

4. Hợp chất có công thức I, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, hoặc muối dược dụng của chúng, theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức Ie.

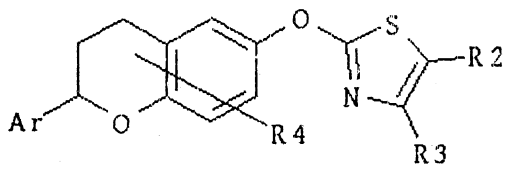


Ie

5. Hợp chất có công thức I, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, hoặc muối dược dụng của chúng, theo điểm 1, trong đó R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)- và R5-N(R6)-CH_2-.

6. Hợp chất có công thức I, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, hoặc muối dược dụng của chúng, theo điểm 1, trong đó R2 được chọn từ nhóm bao gồm R7-C(O)-NH-CH_2- và R7-$S(O)_2$-NH-CH_2-.

7. Hợp chất có công thức I, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, hoặc muối dược dụng của chúng, theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức Ie,



Ie

trong đó:

Ar là phenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R1 giống hoặc khác nhau;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO-và (C_1-C_6)-alkyl-O-;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)- và R5-N(R6)-CH_2-;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

R4 là hydro hoặc một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

một trong số các nhóm R5 và R6 là hydro và nhóm còn lại trong nhóm R5 và R6 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl, trong đó (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau;

R10 được chọn từ nhóm bao gồm R14, flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, (HO)$_2$P(O)-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-;

R11 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, HO-S(O)$_2$-O-, (HO)$_2$P(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-;

R14 là vòng đơn hoặc vòng đôi no không no một phần hoặc thơm có từ 3 cạnh đến 10 cạnh, và chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R20 giống hoặc khác nhau;

R15 và R18 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-;

R16 và R17 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-,

hoặc các nhóm R16 và R17, cùng với các nguyên tử nitơ mang chúng, tạo ra dị vòng no vòng đơn có từ 5 cạnh đến 6 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R16 và R17, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu

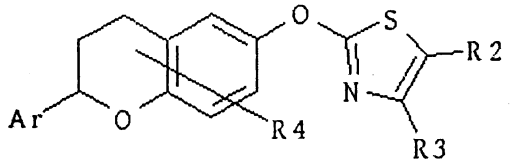
huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

R20 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_3-C_7)-xycloalkyl, HO-, oxo, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, R16-N(R17)- và NC-;

trong đó tất cả các nhóm xycloalkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm xycloalkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được thế chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả các nhóm alkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm alkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo.

8. Hợp chất có công thức I, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, hoặc muối dược dụng của chúng, theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức Ie,



Ie

trong đó:

Ar là phenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R1 giống hoặc khác nhau;

R1 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO-và (C_1-C_6)-alkyl-O-;

R2 được chọn từ nhóm bao gồm R5-N(R6)-C(O)- và R5-N(R6)-CH_2-;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

R4 là hydro hoặc một hoặc nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và (C_1-C_4)-alkyl;

một trong số các nhóm R5 và R6 là hydro và nhóm còn lại trong nhóm R5 và R6 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl, trong đó (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R10 giống hoặc khác nhau, và (C_3-C_7)-xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R11 giống hoặc khác nhau;

R10 được chọn từ nhóm bao gồm flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R15-C(O)-O-, R15-NH-C(O)-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-CH_2-OC(O)-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-;

R11 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, R16-N(R17)-(C_1-C_4)-alkyl-, flo, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, HO-$S(O)_2$-O-, $(HO)_2P(O)$-O-, R16-N(R17)- và R18-C(O)-N(R17)-;

R15 và R18 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-;

R16 và R17 độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-xycloalkyl và (C_3-C_7)-xycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, hoặc các nhóm R16 và R17, cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo ra dị vòng no vòng đơn có từ 5 cạnh đến 6 cạnh mà, ngoài nguyên tử nitơ mang R16 và R17, chứa 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả các nhóm xycloalkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm xycloalkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được thế được chọn từ nhóm bao gồm flo và (C_1-C_4)-alkyl;

trong đó tất cả các nhóm alkyl, độc lập với nhóm thế bất kỳ khác mà có thể có mặt trong nhóm alkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-etyl]-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

xyclopropylamit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-N-[2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-axetamit,

[2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit isoxazol-5-carboxylic,

propylamit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(isoxazol-5-ylmetyl)-amit của axit 4-metyl-2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic,

propylamit của 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic,

mono-(2-{[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl)este của axit phosphoric,

(6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c] [1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

propylamit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(2-clo-pyridin-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylmetyl)-amit của axit 2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic,

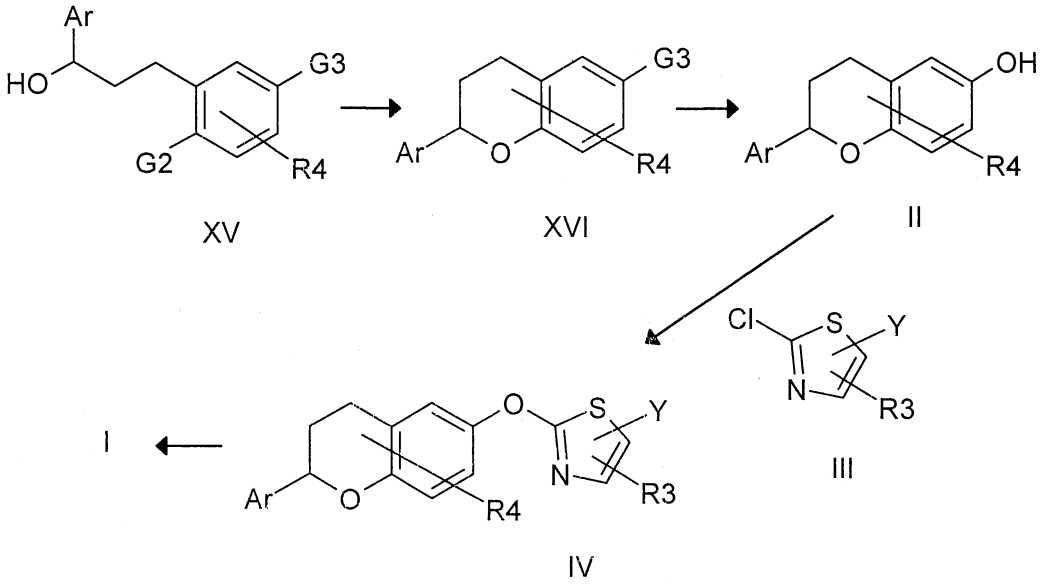
[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonic,

(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-((R)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic, và

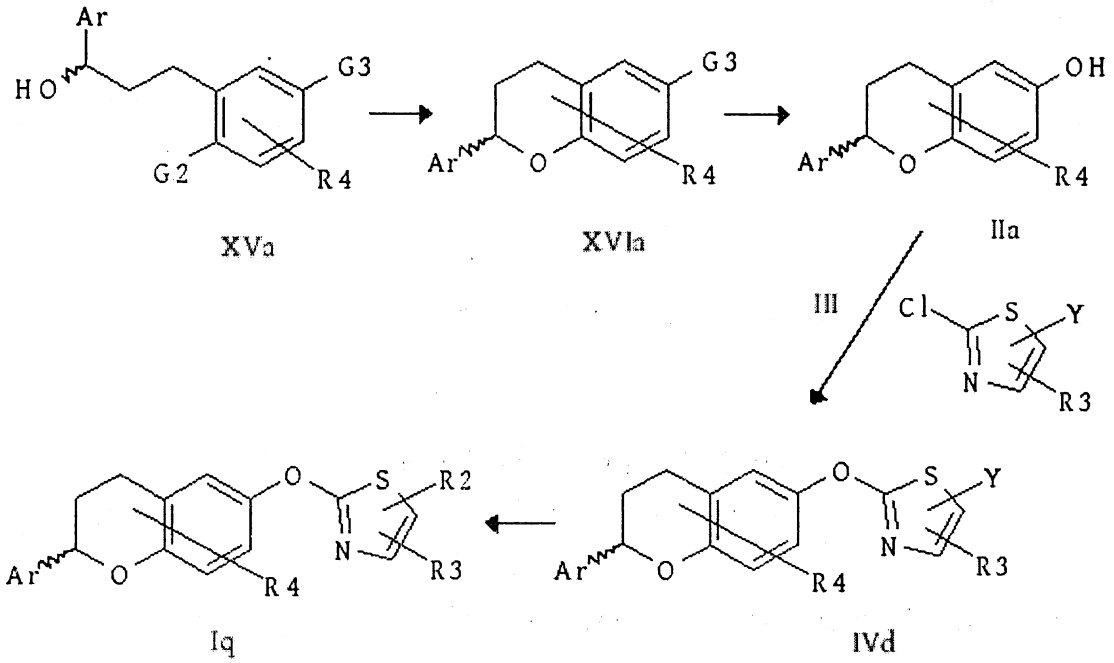
[2-(2-phenyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-pyridin-4-ylmetyl-amin,

hoặc muối dược dụng của chúng.

10. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm 1, quy trình này bao gồm bước đóng vòng hợp chất có công thức XV thành hợp chất có công thức XVI, chuyển hóa hợp chất có công thức XVI thành hợp chất có công thức II, phản ứng hợp chất có công thức II với hợp chất có công thức III để tạo ra hợp chất có công thức IV, và chuyển hóa hợp chất có công thức IV thành hợp chất có công thức I, trong đó các nhóm Ar, R3 và R4 trong các hợp chất có công thức II, III, IV, XV và XVI là như được xác định trong hợp chất có công thức I, nhóm G2 trong hợp chất có công thức XV là nhóm hydroxy hoặc nhóm rời chuyển có thể thế ái nhân, nhóm G3 trong hợp chất có công thức XV và XVI là brom hoặc (C_1-C_4)-alkyl-O-, và nhóm Y trong hợp chất có công thức III và IV là R50-OC(O)-, HC(O)- hoặc NC-, trong đó R50 là (C_1-C_4)-alkyl.



11. Quy trình theo điểm 10, trong đó hợp chất có công thức Iq được điều chế trong đó nguyên tử cacbon bất đối mang nhóm Ar có mặt ở cấu hình đồng nhất,



quy trình này bao gồm bước đóng vòng hợp chất có công thức XVa, trong đó nguyên tử cacbon bất đối mang nhóm Ar có mặt ở cấu hình đồng nhất, thành hợp chất có công thức XVIa, chuyển hóa hợp chất có công thức XVIa thành hợp chất có công thức IIa, phản ứng hợp chất có công thức IIa với hợp chất có công thức III để tạo ra hợp chất có công

thức IVd, và chuyển hóa hợp chất có công thức IVd thành hợp chất có công thức Iq, trong đó các nhóm Ar, R2, R3 và R4 trong hợp chất có công thức Iq, IIa, III, IVd, XVa và XVIa là như được xác định trong hợp chất có công thức I, nhóm G2 trong hợp chất có công thức XVa, nhóm G3 trong hợp chất có công thức XVa và XVIa và nhóm Y trong hợp chất có công thức III và IVd là như được xác định trong hợp chất có công thức XV, XVI, III và IV theo điểm 10.

12. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, hoặc muối dược dụng của chúng, theo điểm 1, và chất mang dược dụng.

13. Hợp chất theo điểm 1, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, trong đó hợp chất này là (2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là [2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-ylmetyl]-amit của axit isoxazol-5-carboxylic, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, hoặc muối dược dụng của chúng.

16. Hợp chất theo điểm 1, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, trong đó hợp chất này là propylamit của axit 2-(2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic.

17. Hợp chất theo điểm 1, ở dạng chất đồng phân lập thể bất kỳ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể theo tỷ lệ bất kỳ, trong đó hợp chất này là (2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-[2-(5-flo-2-metyl-phenyl)-chroman-6-yloxy]-thiazol-5-carboxylic.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là mono-(2-{[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl)este của axit phosphoric hoặc muối dược dụng của chúng.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (2-hydroxy-etyl)-amit của axit 2-((R)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-carboxylic.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là muối natri của mono-(2- {[2-((S)-2-o-tolyl-chroman-6-yloxy)-thiazol-5-cacbonyl]-amino}-etyl)este của axit phosphoric.