



(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) 
1-0022262

(51)⁷ C07D 417/12, 417/14, C07K 5/037,
5/062, A61K 31/4439, A61P 3/06, 3/10

(13) B

(21) 1-2015-04075

(22) 19.01.2010

(62) 1-2011-02258

(86) PCT/EP2010/000262 19.01.2010

(87) WO2010/086101 05.08.2010

(30) 10 2009 006 602.0 29.01.2009 DE

(45) 25.11.2019 380

(43) 25.12.2015 333

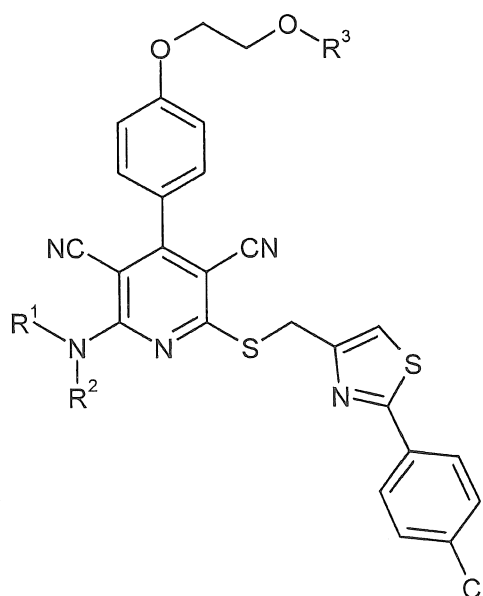
(73) Bayer Intellectual Property GmbH (DE)
Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany

(72) VAKALOPOULOS, Alexandros (GR), MEIBOM, Daniel (DE), ALBRECHT-KUPPER, Barbara (DE), ZIMMERMANN, Katja (DE), KELDENICH, Joerg (DE), LERCHEN, Hans-Georg (DE), NELL, Peter (DE), SUSSMEIER, Frank (DE), KRENZ, Ursula (DE)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT DIXYANOPYRIDIN ĐƯỢC THẾ BẰNG ALKYLAMIN

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dixyanopyridin được thế bằng 6-alkylamin có công thức sau và các dẫn xuất este axit amin của chúng. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế chúng. Các hợp chất này được dùng để điều trị và/hoặc phòng các bệnh, cụ thể là để điều trị và/hoặc phòng bệnh tim mạch.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dixyanopyridin được thế bằng 6-alkylamin, đến dẫn xuất este của axit amin của chúng và quy trình điều chế chúng. Các hợp chất này được dùng để điều trị và/hoặc phòng bệnh, cụ thể là để điều trị và/hoặc phòng bệnh tim mạch.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Adenosin, một purin nucleosit, có mặt trong tất cả các tế bào và được giải phóng ra khỏi một lượng lớn các tác nhân kích thích sinh lý và sinh lý bệnh học. Adenosin được tạo ra bên trong tế bào dưới dạng chất trung gian trong quá trình thoái biến của adenosin 5'-monophosphat (AMP) và S-adenosylhomoxystein, nhưng nó có thể được giải phóng ra khỏi tế bào, trong trường hợp đó nó hoạt động như chất giống hormon hoặc chất dẫn truyền thần kinh bằng cách liên kết với các thụ thể đặc hiệu.

Dưới điều kiện mức oxy bình thường, nồng độ của adenosin tự do trong không gian ngoại bào là rất thấp. Tuy nhiên, dưới điều kiện thiếu máu cục bộ hoặc giảm oxy không khí thở vào, nồng độ adenosin ngoại bào trong các cơ quan bị ảnh hưởng tăng đáng kể. Do đó, đã biết rằng, ví dụ, adenosin ức chế sự kết tụ tiểu cầu và làm tăng sự cấp máu tới động mạch vành. Hơn thế nữa, nó tác động đến huyết áp, đến nhịp tim, đến sự giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh và đến sự biệt hóa tế bào bạch huyết. Trong các tế bào mỡ, adenosin có khả năng ức chế sự phân giải lipit, do đó, làm giảm nồng độ của các axit béo tự do và các triglyxerit trong máu.

Mục đích hoạt động này của adenosin là làm tăng mức cấp oxy của các cơ quan bị ảnh hưởng và/hoặc làm giảm sự chuyển hóa của các cơ quan này để điều chỉnh mức chuyển hóa của cơ quan tới sự cấp máu của cơ quan dưới điều kiện thiếu máu cục bộ hoặc giảm oxy không khí thở vào.

Hoạt động của adenosin được thực hiện thông qua các thụ thể đặc hiệu. Cho

đến nay, các kiểu phụ A1, A2a, A2b và A3 là đã biết. Theo sáng chế, "các phối tử chọn lọc thụ thể adenosin" là các chất gắn kết chọn lọc với một hoặc nhiều kiểu phụ của các thụ thể adenosin, do đó có hoạt động giống hoạt động của adenosin (chất chủ vận adenosin) hoặc ức chế hoạt động của nó (chất đối kháng adenosin).

Hoạt động của các thụ thể adenosin này được thực hiện trong nội bào bởi chất cAMP thông tin (adenosin 3',5' monophosphat mạch vòng - cyclic adenosine 3',5'-monophosphate). Trong trường hợp liên kết của adenosin với các thụ thể A2a hoặc A2b, cAMP nội bào được tăng lên thông qua sự hoạt hóa của adenylat cyclaza gắn kết với màng, trong đó sự gắn kết của adenosin với các thụ thể A1 hoặc A3 dẫn đến sự giảm nồng độ cAMP nội bào thông qua sự ức chế adenylat cyclaza.

Trong hệ tim mạch, kết quả chính của sự hoạt hóa thụ thể adenosin là: nhịp tim chậm, hướng lực co cơ âm và bảo vệ tim khỏi sự thiếu máu cục bộ ("điều kiện tiên quyết") thông qua các thụ thể A1, sự giãn mạch máu thông qua các thụ thể A2a và A2b và sự ức chế các nguyên bào sợi và sự tăng sinh tế bào cơ trơn thông qua các thụ thể A2b.

Trong trường hợp chất chủ vận A1 (tốt hơn là sự ghép cặp với các protein G_i), sự giảm nồng độ cAMP nội bào được quan sát thấy (tốt hơn là sau sự kích thích sơ bộ trực tiếp của adenylat cyclaza bởi forskolin). Do đó, các chất chủ vận A2a và A2b (tốt hơn là sự ghép cặp với protein G_s) dẫn đến sự gia tăng và các chất đối kháng A2a và A2b làm giảm nồng độ cAMP trong các tế bào. Trong trường hợp thụ thể A2, sự kích thích sơ bộ trực tiếp của adenylat cyclaza bởi forskolin không mang lại lợi ích.

Ở người, sự hoạt hóa của thụ thể A1 bởi chất chủ vận A1 đặc hiệu dẫn đến sự giảm phụ thuộc vào tần số của nhịp tim, mà không ảnh hưởng đến huyết áp. Do đó, các chất chủ vận A1 chọn lọc thích hợp để điều trị chứng đau thắt ngực và rung tâm nhĩ.

Tác dụng bảo vệ tim của các thụ thể A1 trong tim có thể được tận dụng bằng cách hoạt hóa các thụ thể A1 này bằng các chất chủ vận A1 đặc hiệu để điều trị và bảo vệ cơ quan trong trường hợp nhồi máu cơ tim cấp, hội chứng mạch vành cấp, suy tim,

phẫu thuật bắc cầu, kiểm tra ống thông tim và cấy ghép cơ quan.

Sự hoạt hóa của các thụ thể A2b bởi adenosin hoặc chất chủ vận A2b đặc hiệu dẫn đến, thông qua sự giãn mạch máu, sự giảm huyết áp. Sự giảm huyết áp đi kèm với sự gia tăng nhịp tim. Sự gia tăng nhịp tim có thể được làm giảm bởi sự hoạt hóa của các thụ thể A1 bằng cách sử dụng chất chủ vận A1 đặc hiệu.

Tác động kết hợp của các chất chủ vận A1/A2b chọn lọc đến hệ mạch và nhịp tim dẫn đến sự giảm huyết áp toàn thân mà không làm tăng nhịp tim. Chất chủ vận kép A1/A2b có đặc tính dược lý này có thể được sử dụng, ví dụ, để điều trị bệnh tăng huyết áp ở người.

Ở tế bào mỡ, sự hoạt hóa của các thụ thể A1 và A2b dẫn đến sự ức chế phân giải lipit. Do đó, tác động chọn lọc hoặc kết hợp của chất chủ vận A1 và A1/A2b đến sự chuyển hóa lipit dẫn đến sự giảm axit béo tự do và triglycerit. Về phần mình, làm giảm lipit dẫn đến giảm sự kháng insulin và cải thiện các triệu chứng ở những bệnh nhân mắc hội chứng chuyển hóa và tiểu đường.

Sự chọn lọc thụ thể nêu trên có thể được xác định bằng tác động của các chất đến dòng tế bào mà, sau sự chuyển nạp ổn định với cADN tương ứng, biểu hiện các kiểu phụ thụ thể đang được đề cập [xem tài liệu công bố M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis", *J. Biol. Chem.* 267 (1992), các trang 10764-10770, nội dung của tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn].

Tác động của các chất đến dòng tế bào có thể được theo dõi bằng phương pháp đo sinh hóa cAMP thông tin nội bào (xem bài báo K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 357 (1998), các trang 1-9, nội dung của bài báo này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn].

Các phối tử "đặc hiệu với thụ thể adenosin" đã biết chủ yếu là các dẫn xuất dựa

trên adenosin tự nhiên [S.-A. Poulsen and R. J. Quinn, "Adenosine receptors: New opportunities for future drugs", *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **6** (1998), pages 619-641]. Tuy nhiên, hầu hết các phối tử adenosin đã biết này có nhược điểm là tác động của chúng không thực sự đặc hiệu với thụ thể, hoạt tính của chúng kém hơn hoạt tính của adenosin tự nhiên, chúng chỉ có hoạt tính rất yếu sau khi dùng qua đường miệng hoặc có tác dụng phụ không mong muốn đối với hệ thần kinh trung ương (CNS) [A. K. Dhalla et.al., *Curr. Topics in Med. Chem.* 2003, 3, 369-385; E. Elzein, J. Zablocki, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2008**, 17(12), 1901-1910]. Do đó, chúng chủ yếu chỉ được sử dụng đối với mục đích thử nghiệm. Các hợp chất loại này vẫn đang được triển khai lâm sàng cho đến nay chỉ thích hợp đối với đường dùng qua tĩnh mạch.

Các tiền dược chất là các dẫn xuất của thành phần hoạt tính mà trải qua *in vivo* quá trình biến đổi sinh học bằng enzym và/hoặc hóa học trong một hoặc nhiều giai đoạn trước khi thành phần hoạt tính thực sự được giải phóng. Phần còn lại của tiền dược chất thường được sử dụng để cải thiện profin đặc tính của thành phần hoạt tính chính [P. Ettmayer et.al., *J. Med. Chem.* **47**, 2393 (2004)]. Để đạt được profin tối ưu về hiệu quả, cần tìm ra phần còn lại của tiền dược chất và cơ chế giải phóng thích hợp được phối hợp rất chuẩn xác với thành phần hoạt tính riêng lẻ, việc chỉ định điều trị, vị trí tác động và đường dùng thuốc. Một lượng thuốc lớn được dùng dưới dạng các tiền dược chất có độ sinh khả dụng được cải thiện hơn thành phần hoạt tính chính, ví dụ, đạt được bằng cách cải thiện đặc tính hóa lý, cụ thể là độ hòa tan, đặc tính hấp thụ chủ động hoặc bị động hoặc sự phân bố đặc hiệu với mô. Một ví dụ mà có thể được kể đến từ các tài liệu về tiền dược chất là: H. Bundgaard (Ed.), *Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities*, Elsevier Science Publishers B.V., 1985. Tổng quan về dẫn xuất tiền dược chất dựa trên các este của axit carboxylic và các đặc tính có thể của các hợp chất này có thể được tìm thấy, ví dụ, trong bài báo K. Beaumont et. Al., *Curr. Drug Metab.* **4**, 461-485 (2003). Ngoài ra, cũng đã biết các tiền dược chất dipeptit của axyclovir để điều trị bệnh nhiễm ecpet (B. S. Anand et. Al., *Curr. Eye Res.* **26**, No. 3-4, 151-163 (2003)) mà tương tác với chất vận chuyển oligopeptit trên giác mạc, do đó làm tăng độ sinh khả dụng của

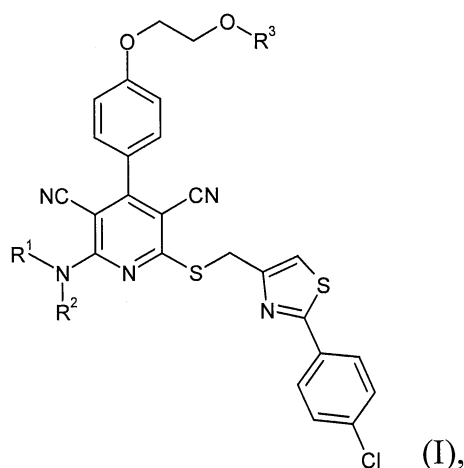
axylovir trong mắt.

WO 01/25210, WO 02/070484, WO 02/070485, WO 03/053441, WO 2008/028590, WO 2009/100827, WO 2009/015776 và WO 2009/112155 bộc lộ các 3,5-dixyano-6-aminopyridin được thể khác nhau làm các phối tử của thụ thể adenosin để điều trị rối loạn tim mạch. WO 2009/015811 và WO 2009/015812 mô tả các tiền dược chất este của axit amin là 3,5-dixyano-6-aminopyridin.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có tác dụng như các chất chủ vận hiệu nghiệm và chọn lọc của thụ thể adenosin A1 hoặc như các chất chủ vận kép chọn lọc của thụ thể A1 và A2b, có đặc tính hóa lý và/hoặc dược động học giống nhau hoặc được cải thiện và profin hoạt tính điều trị bệnh và/hoặc dược lý có lợi, và thích hợp để điều trị và/hoặc phòng các bệnh, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn tim mạch, và tìm ra các tiền dược chất este của axit amin thích hợp của các hợp chất mà có độ hòa tan được cải thiện trong nước, trong môi trường sinh lý và dung môi hữu cơ và/hoặc độ sinh khả dụng được cải thiện sau khi dùng qua đường miệng và đồng thời cho phép, sau khi dùng, giải phóng có kiểm soát thành phần hoạt tính trong cơ thể của bệnh nhân. Ngoài ra, nhờ khả năng dùng qua tĩnh mạch được cải thiện, nó còn có thể mở ra các lĩnh vực điều trị bệnh khác có sử dụng thành phần hoạt tính này.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R^2 là (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₄)-alkenyl, (C₂-C₄)-alkynyl hoặc (C₃-C₇)-xycloalkyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₃-C₇)-xycloalkyl, (C₃-C₇)-xycloalkoxy, (C₁-C₄)-alkylsulfanyl và (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,

và

trong đó (C₂-C₄)-alkenyl và (C₂-C₄)-alkynyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy,

và

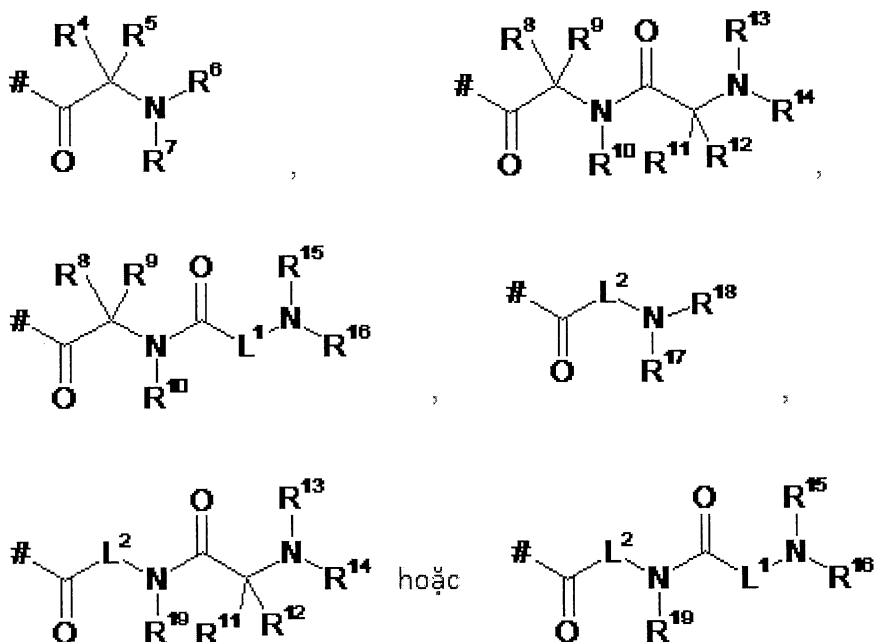
trong đó (C₃-C₇)-xycloalkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy,

hoặc :

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng 4 đến 7 cạnh mà có thể chứa thêm một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó, dị vòng 4 đến 7 cạnh này có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, oxo, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy,

R^3 là hydro hoặc nhóm có công thức :



trong đó:

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L¹ là (C₂-C₆)-alkandiyl,

L² là (C₂-C₆)-alkandiyl,

R⁴ là hydro hoặc nhóm bên của axit α -amin tự nhiên hoặc các chất tương tự hoặc các chất đồng phân của nó,

R⁵ là hydro hoặc metyl,

R⁶ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R⁷ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

hoặc:

R⁶ và R⁷ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó, dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)-alkyl, amino, hydroxyl và (C₁-C₄)-alkoxy,

hoặc:

R⁷ cùng với R⁴ và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrrolidin hoặc vòng piperidin,

R⁸ là hydro hoặc nhóm bên của axit α -amin tự nhiên hoặc chất tương tự hoặc chất đồng phân của nó,

R⁹ là hydro hoặc metyl,

R¹⁰ là hydro hoặc metyl,

R¹¹ là hydro hoặc nhóm bên của axit α -amin tự nhiên hoặc chất tương tự hoặc chất đồng phân của nó,

R¹² là hydro hoặc metyl,

R¹³ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R¹⁴ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

hoặc:

R¹³ và R¹⁴ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó, dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)-alkyl, amino, hydroxyl và (C₁-C₄)-alkoxy,

hoặc :

R¹⁴ cùng với R¹¹ và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo thành pyrrolidin

hoặc vòng piperidin,

R^{15} là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R^{16} là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

hoặc:

R^{15} và R^{16} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó, dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)-alkyl, amino, hydroxyl và (C₁-C₄)-alkoxy,

R^{17} là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R^{18} là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

hoặc:

R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó, dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)-alkyl, amino, hydroxyl và (C₁-C₄)-alkoxy,

R^{19} là hydro hoặc metyl,

và các N-oxit, muối, solvat, muối của các N-oxit và các solvat của N-oxit và các muối của chúng.

Hợp chất theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I) và các N-oxit, các muối, solvat, muối của N-oxit và các solvat của các muối và các N-oxit của chúng, là các hợp chất có công thức (I) được đề cập dưới đây, và các muối, các solvat và các solvat của các muối của chúng, và các hợp chất có công thức (I) và được đề cập dưới

đây là các phương án làm ví dụ, và các muối, solvat và các solvat của các muối của chúng, trong đó các hợp chất đều có công thức (I) và được đề cập dưới đây không phải là các muối, solvat và solvat của các muối đã biết.

Các hợp chất theo sáng chế có thể, tùy thuộc vào cấu trúc của chúng, tồn tại dưới các dạng chất đồng phân lập thể (chất đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang). Do đó, sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang và các hỗn hợp tương ứng của chúng. Các thành phần tinh khiết về chất đồng phân lập thể có thể được tách ra khỏi các hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang theo cách đã biết.

Nếu các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng hỗn biến, sáng chế bao gồm tất cả các dạng hỗn biến.

Muối được ưu tiên đối với mục đích của sáng chế là các muối được chấp nhận về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế. Cũng nằm trong số đó là cả các muối mà chính chúng là không thích hợp đối với lĩnh vực dược nhưng có thể được sử dụng, ví dụ, để tách hoặc tinh chế các hợp chất theo sáng chế.

Muối được chấp nhận về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế bao gồm muối cộng axit của các axit vô cơ, axit carboxylic và axit sulfonic, ví dụ, muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit benzensulfonic, axit naphtalendisulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit lactic, axit tartric, axit malic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic và axit benzoic.

Muối được chấp nhận về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các muối của các bazơ thông thường như, để làm ví dụ và tốt hơn là muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri và muối kali), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi và magie) và muối amoni thu được từ amoniac hoặc amin hữu cơ có 1 đến 16 nguyên tử cacbon, ví dụ và tốt hơn là etylamin, dietylamín, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dixyclohexylamin, dimetylaminol, procain, dibenzylamin, N-metylmorpholin, arginin, lysin,

etylendiamin và N-metylpiperidin.

Các solvat dùng cho mục đích của sáng chế là các dạng của các hợp chất theo sáng chế mà tạo ra phức chất ở trạng thái rắn hoặc lỏng thông qua sự phối trí với các phân tử dung môi. Các hydrat là dạng đặc thù của các solvat, trong đó sự phối trí được thực hiện với nước. Đối với mục đích của sáng chế, solvat được ưu tiên là hydrat.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ “tiền dược chất” bao gồm các hợp chất mà một phần của chúng có thể có hoạt tính sinh học hoặc bất hoạt nhưng được chuyển hóa (ví dụ bằng cách chuyển hóa hoặc thủy phân) thành các hợp chất theo sáng chế trong thời gian lưu trong cơ thể.

Mô tả chi tiết sáng chế

Để đạt được mục đích của sáng chế, các phần tử thể có nghĩa sau đây, trừ khi có quy định khác:

Alkyl trong phạm vi của sáng chế là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon là được ưu tiên. Các gốc sau có thể được lấy làm ví dụ: metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, 1-etylpropyl, n-pentyl và n-hexyl.

Alkenyl trong phạm vi của sáng chế là gốc alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 4 nguyên tử cacbon và một liên kết đôi để làm ví dụ, các gốc sau có thể được kể đến: vinyl, allyl, isopropenyl và n-but-2-en-1-yl.

Alkynyl trong phạm vi của sáng chế là gốc alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 4 nguyên tử cacbon và một liên kết ba. Các gốc sau có thể được kể đến làm ví dụ: etynyl, n-prop-1-yn-1-yl, n-prop-2-yn-1-yl, n-but-2-yn-1-yl và n-but-3-yn-1-yl.

Alkandiyl trong phạm vi của sáng chế là gốc alkyl hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các gốc sau có thể được kể đến làm ví dụ: metylen, etan-1,1-diyl, etan-1,2-diyl, propan-1,1-diyl, propan-1,2-diyl, propan-2,2-

diyl, propan-1,3-diyl, butan-1,4-diyl, butan-1,2-diyl, butan-1,3-diyl, butan-2,3-diyl hoặc butan-3,4-diyl.

Xycloalkyl trong phạm vi của sáng chế là vòng cacbon bão hòa đơn vòng có 3 đến 7 hoặc 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon trên vòng. Các gốc sau có thể được kể đến làm ví dụ: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Alkoxy trong phạm vi của sáng chế là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Gốc alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon là được ưu tiên. Các gốc sau có thể được kể đến làm ví dụ: metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, tert-butoxy, n-pentoxo và n-hexoxy.

Xycloalkoxy trong phạm vi của sáng chế là vòng cacbon bão hòa đơn vòng có 3 đến 7 nguyên tử cacbon mà được gắn qua nguyên tử oxy. Các gốc sau có thể được kể đến làm ví dụ: xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy và xycloheptyloxy.

Alkylsulfanyl trong phạm vi của sáng chế là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon mà được gắn qua nhóm sulfanyl. Các gốc sau có thể được kể đến làm ví dụ: metylsulfanyl, etylsulfanyl, n-propylsulfanyl, isopropylsulfanyl, n-butylsulfanyl và tert-butylsulfanyl.

Alkylsulfonyl trong phạm vi của sáng chế là gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon mà được gắn qua nhóm sulfonyl. Các gốc sau có thể được kể đến làm ví dụ: metylsulfonyl, etylsulfonyl, n-propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, n-butylsulfonyl và tert-butylsulfonyl.

Dị vòng trong phạm vi của sáng chế là dị vòng bão hòa có tổng số từ 4 đến 7 nguyên tử trên vòng mà chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S và được gắn qua nguyên tử cacbon trên vòng hoặc, nếu phù hợp, nguyên tử nitơ trên vòng. Các gốc sau có thể được kể đến làm ví dụ: azetidiny, pyrrolidiny, pyrazolidiny, tetrahydrofurany, piperidiny, piperazinyl, tetrahydropyrany, morpholinyl, thiomorpholinyl và azepanyl. Azetidiny, pyrrolidiny,

tetrahydrofuranyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl và morpholinyl là được ưu tiên. Azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl và morpholinyl là đặc biệt được ưu tiên.

Nhóm bên của axit α -amin trong phần định nghĩa của R^3 bao gồm cả các nhóm bên của các axit α -amin có trong tự nhiên và các nhóm bên của các chất tương tự và các chất đồng phân của các axit α -amin này. Axit α -amin trong phạm vi này có cả cấu hình L và D hoặc cũng có thể là hỗn hợp của dạng L và D. Ví dụ về các nhóm bên mà có thể được kể đến là: metyl (alanin), propan-2-yl (valin), propan-1-yl (norvalin), 2-metylpropan-1-yl (leucin), 1-metylpropan-1-yl (isoleuxin), butan-1-yl (norleuxin), tert-butyl (2-tert-butylglyxin), phenyl (2-phenylglyxin), benzyl (phenylalanin), p-hydroxybenzyl (tyrosin), indol-3-ylmetyl (tryptophan), imidazol-4-ylmetyl (histidin), hydroxymetyl (serin), 2-hydroxyetyl (homoserin), 1-hydroxyetyl (threonin), mercaptometyl (xystein), methylthiometyl (*S*-metylxystein), 2-mercaptoetyl (homoxystein), 2-methylthioetyl (methionin), carbamoylmetyl (asparagin), 2-carbamoyletyl (glutamin), carboxymetyl (axit aspartic), 2-carboxyetyl (axit glutamic), 4-aminobutan-1-yl (lysin), 4-amino-3-hydroxybutan-1-yl (hydroxylysin), 3-aminopropan-1-yl (ornithin), 2-aminoetyl (axit 2,4-diaminobutyric), aminometyl (axit 2,3-diaminopropionic), 3-guanidinopropan-1-yl (arginin), 3-ureidopropan-1-yl (citrullin). Các nhóm axit α -amin được ưu tiên trong phần định nghĩa của R^3 là metyl (alanin), propan-2-yl (valin), 2-metylpropan-1-yl (leuxin), benzyl (phenylalanin), imidazol-4-ylmetyl (histidin), hydroxymetyl (serin), 1-hydroxyetyl (threonin), 4-aminobutan-1-yl (lysin), 3-aminopropan-1-yl (ornithin), 2-aminoetyl (axit 2,4-diaminobutyric), aminometyl (axit 2,3-diaminopropionic), 3-guanidinopropan-1-yl (arginin). Cấu hình L là được ưu tiên trong từng trường hợp.

Nhóm oxo trong phạm vi của sáng chế là nguyên tử oxy mà được gắn qua liên kết đôi vào nguyên tử cacbon.

Nếu các gốc trong các hợp chất theo sáng chế được thế, các gốc này có thể được thế đơn hoặc thế đa, trừ khi có quy định khác. Để đạt được mục đích của sáng chế, nghĩa của tất cả các gốc xảy ra nhiều hơn một lần độc lập với nhau. Ưu tiên dành cho sự thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế giống hoặc khác nhau. Đặc biệt rất ưu tiên

là sự thể bởi một hoặc hai phân tử thể giống hoặc khác nhau.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là hydro, methyl hoặc ethyl,

R^2 là (C_1-C_6) -alkyl hoặc (C_3-C_6) -xycloalkyl,

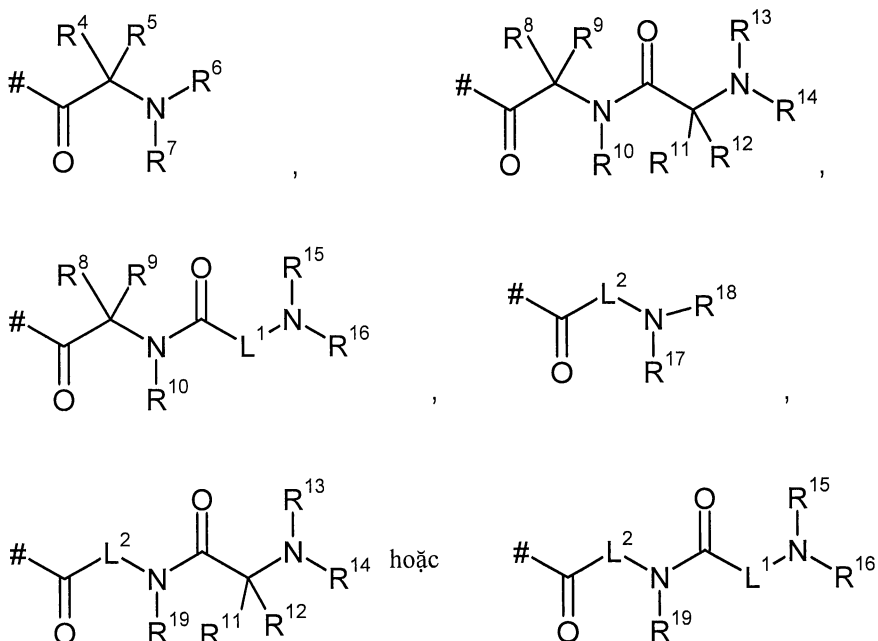
trong đó (C_1-C_6) -alkyl có thể được thể bằng 1 đến 3 phân tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, triflometoxy và (C_1-C_3) -alkoxy,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng 4 đến 6 cạnh mà có thể chứa thêm một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh có thể được thể bằng 1 hoặc 2 phân tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl, (C_1-C_4) -alkyl, triflometoxy, metoxy và etoxy,

R^3 là hydro hoặc nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^1 là etan-1,2-diyl,

L^2 là etan-1,2-diyl hoặc propan-1,3-diyl,

R^4 là hydro, metyl, 2-metylpropan-1-yl, hydroxymetyl, 1-hydroxyetyl, 4-aminobutan-1-yl hoặc 3-aminopropan-1-yl,

R^5 là hydro,

R^6 là hydro hoặc metyl,

R^7 là hydro hoặc metyl,

hoặc

R^7 cùng với R^4 và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrrolidin,

R^8 là hydro, metyl, propan-2-yl, 1-metylpropan-1-yl, 2-metylpropan-1-yl hoặc 1-hydroxyetyl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro,

R^{11} là metyl, 1-metylpropan-1-yl, imidazol-4-ylmetyl, 4-aminobutan-1-yl, 3-aminopropan-1-yl, 2-aminoetyl, aminometyl hoặc 3-guanidinopropan-1-yl,

R^{12} là hydro,

R^{13} là hydro hoặc metyl,

R^{14} là hydro hoặc metyl,

hoặc

R^{14} cùng với R^{11} và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrolidin,

R^{15} là hydro hoặc metyl,

R^{16} là hydro hoặc metyl,

R^{17} là hydro hoặc metyl,

R^{18} là hydro hoặc metyl,

R^{19} là hydro hoặc metyl,

và các muối, solvat và các solvat của các muối của chúng.

Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là hydro, metyl hoặc etyl,

R^2 là (C_1-C_3) -alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

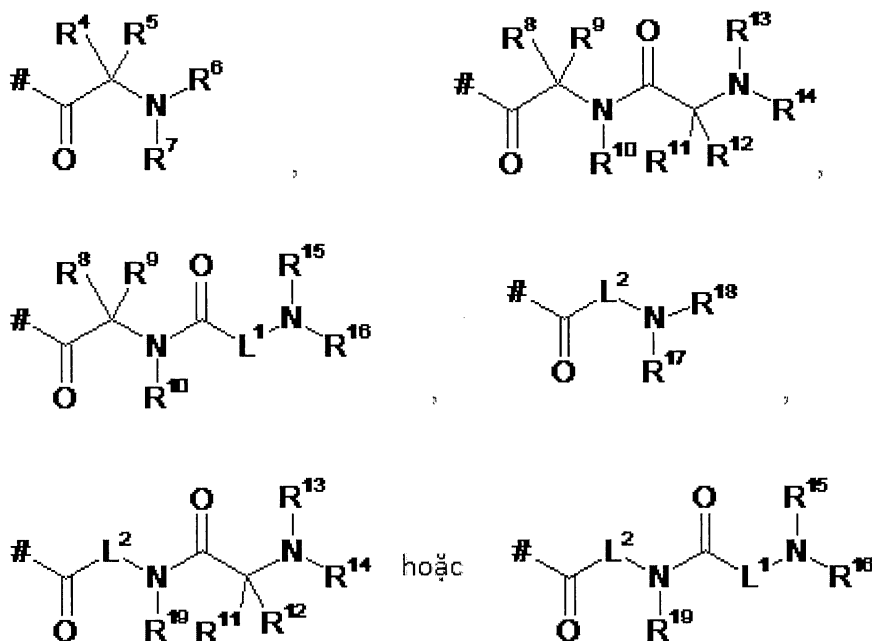
trong đó (C_1-C_3) -alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, metoxy, etoxy, xyclopropyl và xyclobutyl,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng 4 đến 6 cạnh mà có thể chứa thêm một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó, dị vòng 4 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl, metyl, etyl, metoxy và etoxy,

R^3 là hydro hoặc nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^1 là etan-1,2-diyl,

L^2 là etan-1,2-diyl,

R^4 là metyl hoặc 3-aminopropan-1-yl,

R^5 là hydro,

R^6 là hydro,

R^7 là hydro,

R^8 là metyl hoặc 2-metylpropan-1-yl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro,

R^{11} là metyl, 1-metylpropan-1-yl, imidazol-4-ylmetyl, 4-aminobutan-1-yl, 3-

aminopropan-1-yl, 2-aminoethyl, aminometyl hoặc 3-guanidinopropan-1-yl,

R^{12} là hydro,

R^{13} là hydro,

R^{14} là hydro,

hoặc

R^{14} cùng với R^{11} và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrrolidin,

R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

R^{17} là hydro,

R^{18} là hydro,

R^{19} là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc vòng piperidinyl,

trong đó vòng azetidinyl và vòng piperidinyl có thể được thế bằng phần tử thế metoxy,

R^3 là nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^2 là etan-1,2-diyl,

R^4 là hydro, metyl, 1-metylpropan-1-yl, 4-aminobutan-1-yl hoặc 3-guanidinopropan-1-yl,

R^5 là hydro,

R^6 là hydro,

R^7 là hydro,

R^{17} là hydro,

và

R^{18} là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc vòng piperidinyl,

trong đó vòng azetidinyl và vòng piperidinyl có thể được thế bằng phần tử thế metoxy,

R^3 là nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^1 là etan-1,2-diyl,

R^8 là metyl hoặc isobutyl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro,

R^{11} là hydro, metyl, 1-metylpropan-1-yl, imidazol-4-ylmetyl, 4-aminobutan-1-yl, 3-aminopropan-1-yl, 2-aminoetyl, aminometyl, imidazol-4-ylmetyl hoặc 3-guanidinopropan-1-yl,

R^{12} là hydro,

R^{13} là hydro,

R^{14} là hydro,

hoặc

R^{14} cùng với R^{11} và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrrolidin,

R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

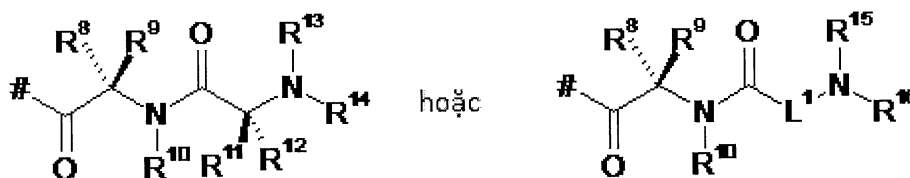
và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc vòng piperidinyl,

trong đó vòng azetidinyl và vòng piperidinyl có thể được thế bằng phần tử thế metoxy,

R^3 là nhóm có công thức



trong đó

$\#$ là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^1 là etan-1,2-diyl,

R^8 là metyl hoặc isobutyl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro,

R^{11} là hydro, metyl, 1-metylpropan-1-yl, 4-aminobutan-1-yl hoặc 3-guanidinopropan-1-yl,

R^{12} là hydro,

R^{13} là hydro,

R^{14} là hydro,

hoặc

R^{14} cùng với R^{11} và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrrolidin,

R^{15} là hydro,

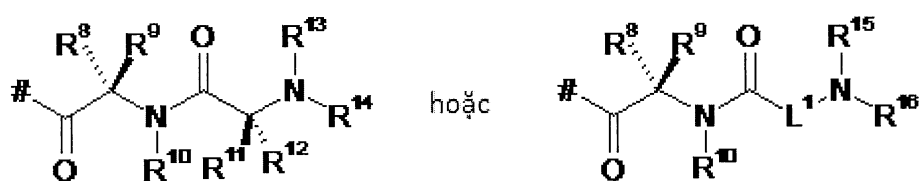
R^{16} là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng pyrrolidinyl,

R^3 là nhóm có công thức



trong đó

$\#$ là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^1 là etan-1,2-diyl,

R^8 là metyl hoặc isobutyl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro,

R^{11} là hydro, metyl, 1-metylpropan-1-yl, 4-aminobutan-1-yl hoặc 3-guanidinopropan-1-yl,

R^{12} là hydro,

R^{13} là hydro,

R^{14} là hydro,

hoặc

R^{14} cùng với R^{11} và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrolidin,

R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là hydro, metyl hoặc etyl,

R^2 là (C_1-C_3) -alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

trong đó (C_1-C_3) -alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, metoxy, etoxy, xyclopropyl và xyclobutyl,

R^3 là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là hydro, metyl hoặc etyl,

R^2 là metyl, etyl hoặc n-propyl,

trong đó metyl, etyl và n-propyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl và metoxy,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl,

trong đó vòng azetidinyl và piperidinyl có thể được thế bằng phần tử thế metoxy,

R^3 là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

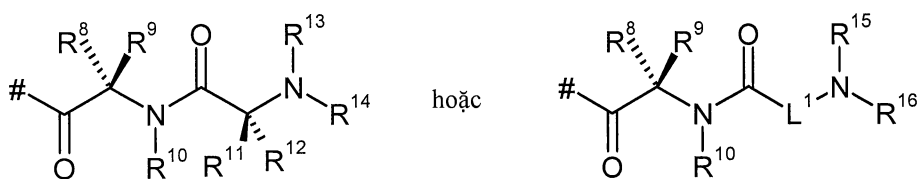
Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là hydro, metyl hoặc etyl,

R^2 là (C_1-C_3) -alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

trong đó (C_1-C_3) -alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, metoxy, etoxy, xyclopropyl và xyclobutyl,

R^3 là nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^1 là etan-1,2-diyl,

R^8 là metyl hoặc isobutyl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro,

R^{11} là hydro, metyl, 1-metylpropan-1-yl, 4-aminobutan-1-yl hoặc 3-guanidinopropan-1-yl,

R^{12} là hydro,

R^{13} là hydro,

R^{14} là hydro,

hoặc

R^{14} cùng với R^{11} và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrolidin,

R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl,

trong đó vòng azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl, metyl, etyl, metoxy và etoxy,

và

R^3 là hydro,

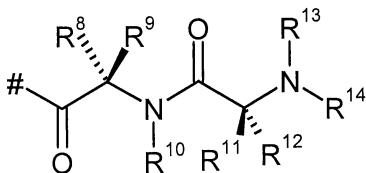
và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức

(I) trong đó

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng pyrrolidinyl,

R^3 là nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

R^8 là metyl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro,

R^{11} là metyl hoặc 1-metylpropan-1-yl,

R^{12} là hydro,

R^{13} là hydro,

R^{14} là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là hydro, và các muối N-oxit, muối, solvat, muối của N-oxit và các solvat của các N-oxit và các muối của chúng.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^3 là hydro hoặc nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^2 là etan-1,2-diyl,

R^4 là metyl hoặc 3-aminopropan-1-yl,

R^5 là hydro,

R^6 là hydro,

R^7 là hydro,

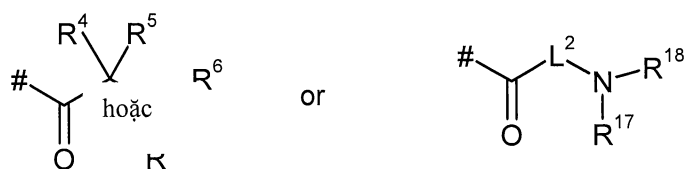
R^{17} là hydro,

R^{18} là hydro,

và các muối, solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^3 là hydro hoặc nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^2 là etan-1,2-diyl hoặc propan-1,3-diyl,

R^4 là hydro, metyl, 2-metylpropan-1-yl, hydroxymetyl, 1-hydroxyetyl, 4-aminobutan-1-yl hoặc 3-aminopropan-1-yl,

R^5 là hydro,

R^6 là hydro hoặc metyl,

R^7 là hydro hoặc metyl,

hoặc

R^7 cùng với R^4 và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrrolidin,

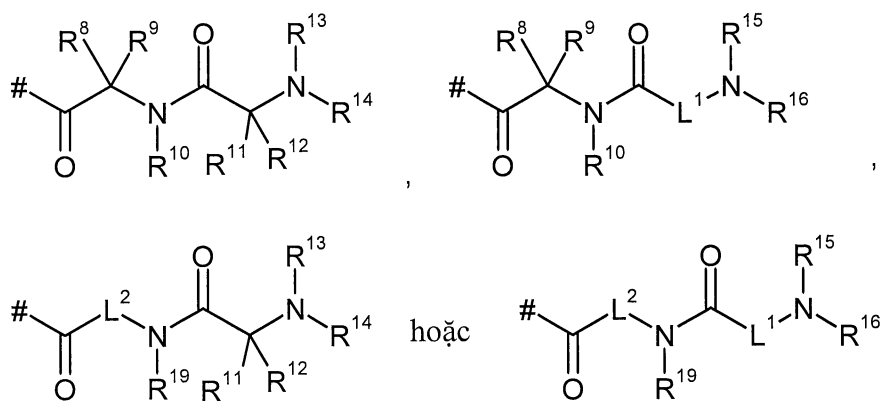
R^{17} là hydro hoặc metyl,

R^{18} là hydro hoặc metyl,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^3 là hydro hoặc nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^1 là etan-1,2-diyl,

L^2 là etan-1,2-diyl,

R^8 là hydro, metyl, propan-2-yl, 1-metylpropan-1-yl, 2-metylpropan-1-yl hoặc 1-hydroxyetyl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro,

R^{11} là metyl, 1-metylpropan-1-yl, imidazol-4-ylmetyl, 4-aminobutan-1-yl, 3-aminopropan-1-yl, 2-aminoetyl, aminometyl hoặc 3-guanidinopropan-1-yl,

R^{12} là hydro,

R^{13} là hydro hoặc metyl,

R^{14} là hydro hoặc metyl,

hoặc

R^{14} cùng với R^{11} và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrrolidin,

R^{15} là hydro hoặc metyl,

R^{16} là hydro hoặc metyl,

R^{17} là hydro hoặc metyl,

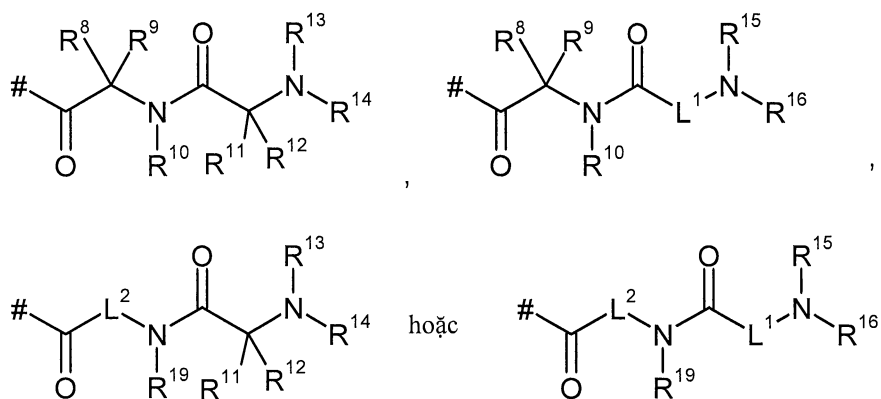
R^{18} là hydro hoặc metyl,

R^{19} là hydro hoặc metyl,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^3 là hydro hoặc nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^1 là etan-1,2-diyl,

L^2 là etan-1,2-diyl hoặc propan-1,3-diyl,

R^8 là metyl hoặc 2-metylpropan-1-yl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro,

R^{11} là metyl, 1-metylpropan-1-yl, imidazol-4-ylmetyl, 4-aminobutan-1-yl, 3-aminopropan-1-yl, 2-aminoetyl, aminometyl hoặc 3-guanidinopropan-1-yl,

R^{12} là hydro,

R^{13} là hydro,

R^{14} là hydro,

hoặc

R^{14} cùng với R^{11} và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrrolidin,

R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

R^{17} là hydro,

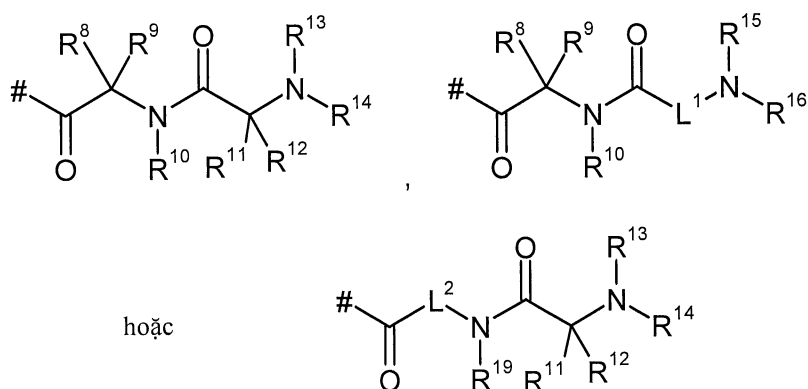
R^{18} là hydro,

R^{19} là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^3 là hydro hoặc nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^1 là etan-1,2-diyl,

L^2 là etan-1,2-diyl,

R^8 là metyl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro,

R^{11} là metyl, 1-metylpropan-1-yl, 4-aminobutan-1-yl hoặc 3-aminopropan-1-yl,

R^{12} là hydro,

R^{13} là hydro,

R^{14} là hydro,

hoặc

R^{14} cùng với R^{11} và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrrolidin,

R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

R^{17} là hydro,

R^{18} là hydro,

R^{19} là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là hydro, metyl hoặc etyl,

R^2 là (C_1-C_3) -alkyl,

trong đó (C_1-C_3) -alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, metoxy, etoxy, xyclopropyl và xyclobutyl,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng 4 đến 6 cạnh

mà có thể chứa thêm một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó, dị vòng 4 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl, metyl, etyl, metoxy và etoxy,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là etyl,

R^2 là etyl,

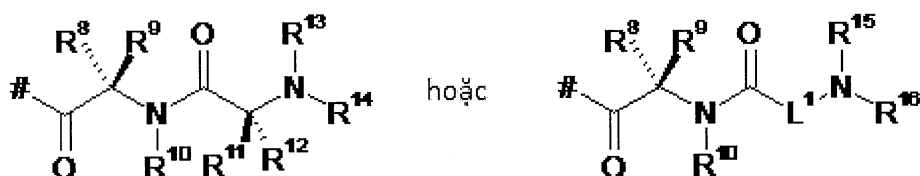
hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng 4 đến 6 cạnh mà có thể chứa thêm một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^3 là nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

L^1 là etan-1,2-diyl,

R^8 là metyl hoặc isobutyl,

R^9 là hydro,

R^{10} là hydro,

R^{11} là hydro, metyl, 1-metylpropan-1-yl hoặc 3-guanidinopropan-1-yl,

R^{12} là hydro,

R^{13} là hydro,

R^{14} là hydro,

hoặc

R^{14} cùng với R^{11} và các nguyên tử, mà chúng gắn vào, tạo ra vòng pyrrolidin,

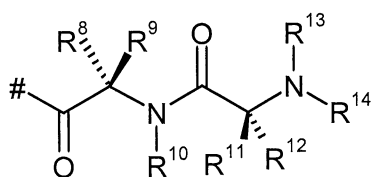
R^{15} là hydro,

R^{16} là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^3 là nhóm có công thức



trong đó

là vị trí gắn vào nguyên tử oxy,

R⁸ là metyl,

R⁹ là hydro,

R¹⁰ là hydro,

R¹¹ là metyl hoặc 1-metylpropan-1-yl,

R¹² là hydro,

R¹³ là hydro,

R¹⁴ là hydro,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R¹ và R² cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl,

trong đó vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl, metyl, etyl, metoxy và etoxy,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R¹ và R² cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng pyrrolidinyl, trong đó vòng pyrrolidinyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl, metyl, etyl, metoxy và etoxy,

và các muối, các solvat và các solvat của các muối đó.

Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất sau đây:

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(metylamino)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)thio)-6-(etylamino)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)thio)-6-(dimetylamino)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)thio)-6-[etyl(metyl)amino]-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)thio)-6-(dietylamino)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)thio)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(isopropylamino)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-azetidin-1-yl-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)thio)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-6-(xyclopropylamino)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-6-(xyclobutylamino)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-[(3,3,3-triflopropyl)amino]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(propylamino)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-[(3-metylbutyl)amino]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-(azepan-1-yl)-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(4-metyl)pyridin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(morpholin-4-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-6-(4,4-dimetyl)piperidin-1-yl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-6-[(2,2-difloetyl)(metyl)amino]-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-[metyl(propyl)amino]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-

6-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-
6-[(2-methoxyethyl)amino]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl)-6-[(2-ethoxyethyl)amino]-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-
6-(4-methoxypiperidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl)-6-[(3R)-3-ethoxypyrrolidin-1-yl]-
4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl)-6-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl)-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-
6-[4-(trifluormethyl)piperidin-1-yl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl)-6-(3,3-difluorazetidin-1-yl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-
6-(3-methoxyazetidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl)-6-(3,3-diflopiperidin-1-yl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-
6-[(2,2,2-trifluoethyl)amino]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl)-6-[(2-fluoethyl)amino]-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-6-[(2,2-difloetyl)amino]-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-[metyl(2,2,2-trifloetyl)amino]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-6-[etyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

2-{4-[2-(azetidin-1-yl)-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl eta-alanyl-L-alaninat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propyl-amino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(metyl-amino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-lysyl-L-alaninat dihydroclorua

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(metyl-amino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-lysyl-L-alaninat dihydroclorua

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-lysyl-beta-alaninat dihydroclorua

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alanyl-L-alaninat hydroclorua

2-{4-[2-(azetidin-1-yl)-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat

2-{4-[2-(azetidin-1-yl)-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-

dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-lysyl-L-alaninat bistrifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-ornithinat bistrifloaxetat

2-{4-[2-(azetidin-1-yl)-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-ornithinat bistrifloaxetat

2-{4-[2-(azetidin-1-yl)-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alaninat trifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alaninat trifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alanyl-L-alaninat trifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(methylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-ornithinat bistrifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alanyl-beta-alaninat trifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-lysyl-L-alaninat bistrifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alanyl-L-alaninat trifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(methylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alaninat trifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(methylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alanyl-L-alaninat trifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-ornithyl-L-alaninat bistrifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-ornithinat bistrifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alanyl-L-alaninat trifloaxetat

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alanyl-L-alaninat hydroclorua

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-prolyl-L-alaninat hydroclorua

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-isoleuxyl-L-alaninat hydroclorua

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-[(2S)-2,4-diaminobutanoyl]-L-alaninat dihydroclorua

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-histidyl-L-alaninat dihydroclorua

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-arginyl-L-alaninat dihydroclorua

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl 3-amino-L-alanyl-L-alaninat bistrifloaxetat

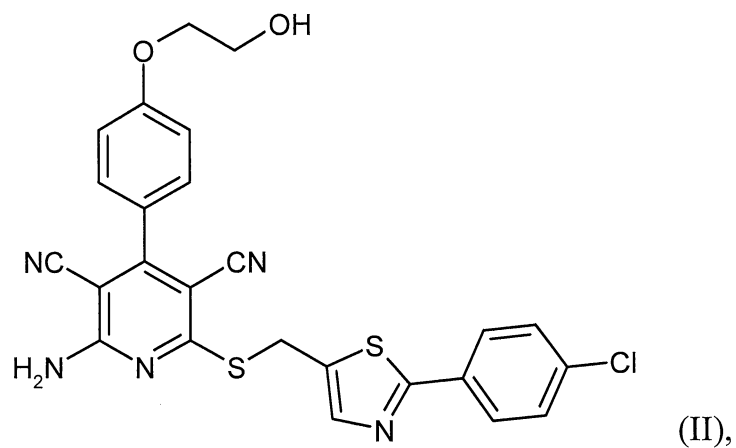
2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alanyl-L-leuxinat hydroclorua

2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alanyl-L-leuxinat hydroclorua

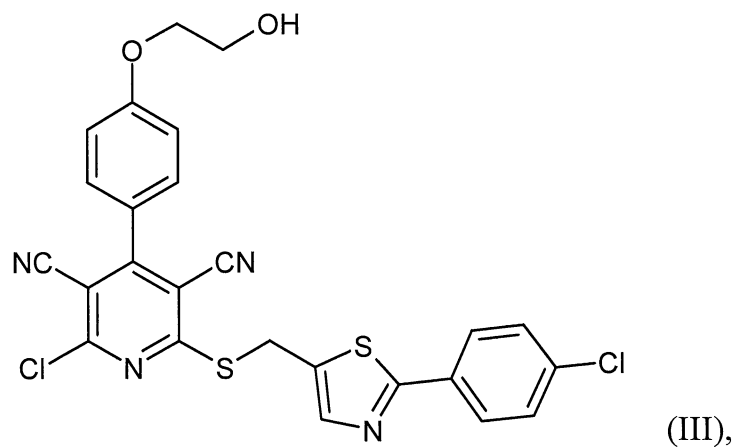
2-{4-[2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl glyxyl-L-leuxinat hydroclorua,

và các N-oxit, các muối, solvat, muối của N-oxit và các solvat của các N-oxit và các muối của chúng.

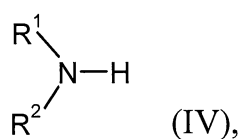
Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế trong đó R^3 là hydro, khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức (II)



đầu tiên được cho phản ứng với đồng (II) clorua và isoamyl nitrit trong dung môi thích hợp thành hợp chất có công thức (III)

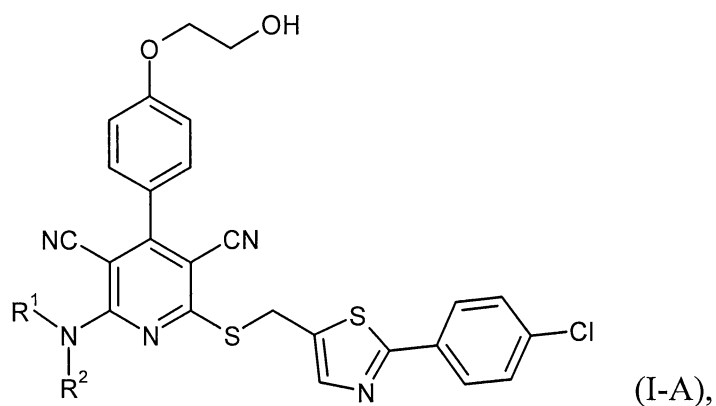


và sau đó hợp chất thu được này, trong dung môi trơ, nếu phù hợp với sự có mặt của một bazơ thích hợp, được cho phản ứng với hợp chất có công thức (IV)



trong đó mỗi nhóm R^1 và R^2 có nghĩa như nêu trên,

để tạo ra hợp chất có công thức (I-A)

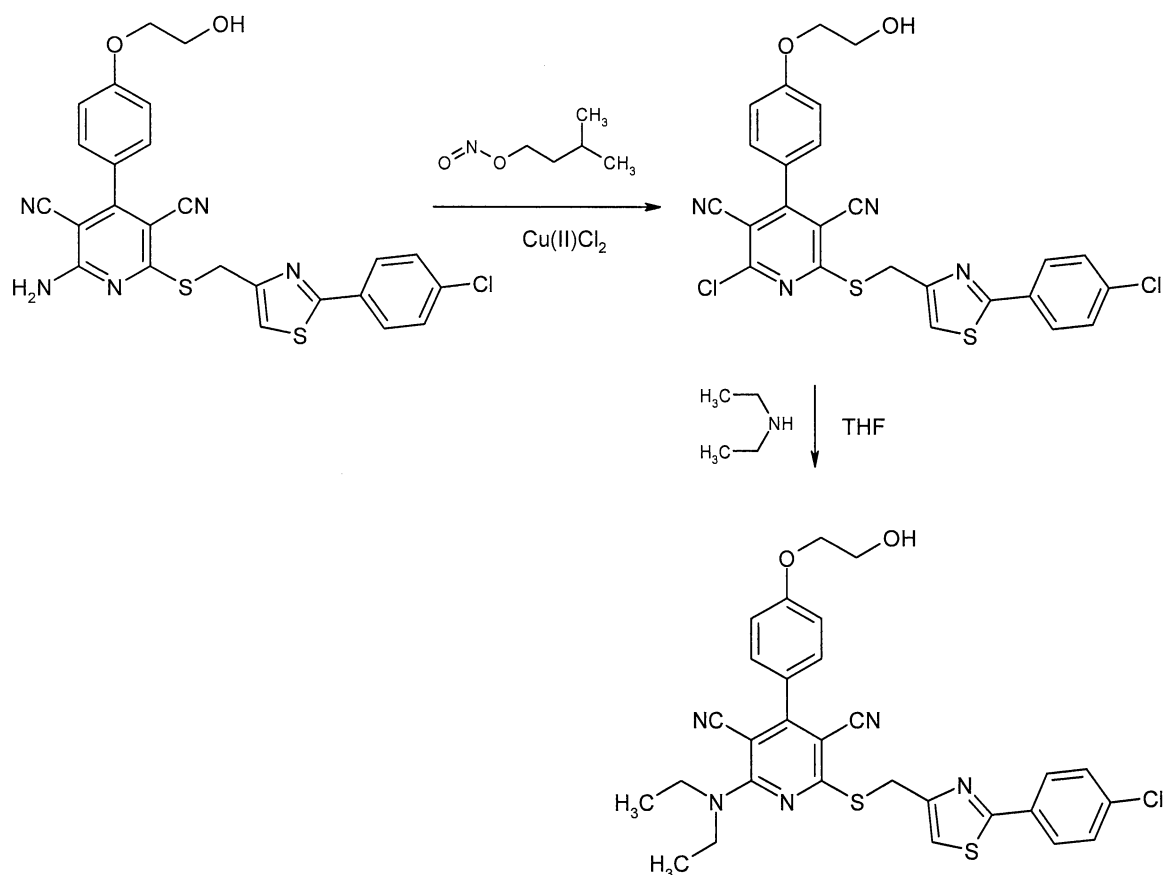


trong đó mỗi nhóm R^1 và R^2 có ý nghĩa như nêu trên,

sau đó các nhóm bảo vệ đều được loại bỏ và các hợp chất tạo thành có công thức (I), nếu thích hợp, được phản ứng với các dung môi (i) và/hoặc các bazơ (ii) hoặc axit phù hợp để chuyển hóa thành các solvat, muối của chúng và/hoặc các solvat của các muối.

Quy trình được mô tả ở trên có thể được minh họa dưới hình thức sơ đồ phản ứng 1 dưới đây:

Sơ đồ 1



Các dung môi phù hợp cho phản ứng (III) + (IV) là tất cả các dung môi hữu cơ mà trơ dưới điều kiện phản ứng. Các dung môi này bao gồm các axeton và metyl etyl - keton, và các ete vòng và không vòng như dietyl ete, metyl tert-butyl ete, 1,2-dimetoxyetan, tetrahydrofuran và dioxan, các este, như etyl axetat hoặc butyl axetat, các hydrocacbon, như benzen, toluen, xylen, hexan và xyclohexan, hydrocacbon được clo hóa như diclometan, triclometan và clobenzen, hoặc các dung môi khác, như dimetylformamit (DMF), dimetyl sulfoxit (DMSO), *N*-metylpyrrolidinon (NMP), axetonitril hoặc pyridin. Ngoài ra, cũng có thể sử dụng các hỗn hợp gồm các dung môi nêu trên. Ưu tiên là sử dụng tetrahydrofuran và dimetylformamit.

Các bazơ phù hợp cho phản ứng này là các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ thông thường. Tốt hơn, nếu chúng bao gồm các cacbonat kim loại kiềm như lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, các bicacbonat kim loại kiềm như natri bicacbonat hoặc kali bicacbonat, hoặc các amin hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) hoặc 1,5-

diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), và kể cả các bazơ phosphazen ("Schwesinger bases"), như, ví dụ, P2-t-Bu hoặc P4-t-Bu. Ưu tiên là xesi cacbonat, trietylamin và diisopropyletylamin.

Phản ứng của hợp chất có công thức (III) với hợp chất có công thức (IV) thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến $+140^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là nằm trong khoảng từ -20°C đến $+100^{\circ}\text{C}$, nếu phù hợp trong điều kiện vi sóng. Phản ứng có thể được thực hiện dưới áp suất khí quyển, áp suất cao hoặc giảm (ví dụ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 bar). Nhìn chung, phản ứng được thực hiện ở áp suất khí quyển.

Bước chuyển hóa từ hợp chất có công thức (II) $\rightarrow$ hợp chất có công thức (III) thường được thực hiện với tỷ lệ mol từ 2 đến 12mol đồng (II) clorua và từ 2 đến 12mol isoamyl nitrit trên một mol của hợp chất có công thức (II-A).

Dung môi phù hợp cho bước này là tất cả các dung môi hữu cơ mà trơ dưới điều kiện phản ứng. Chúng bao gồm các ete mạch vòng và không vòng, như dietyl ete và tetrahydrofuran, các este, như etyl axetat hoặc butyl axetat, các hydrocacbon, như benzen, toluen, xylen, hexan và cyclohexan, các hydrocacbon được clo hóa, như diclometan, 1,2-dicloetan và clobenzen, hoặc các dung môi khác như dimetylformamit, axetonitril hoặc pyridin. Ngoài ra, cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi này. Dung môi được ưu tiên là axetonitril và dimetylformamit.

Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến $+180^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $+20^{\circ}\text{C}$ đến $+100^{\circ}\text{C}$, đặc biệt là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $+20^{\circ}\text{C}$ đến $+60^{\circ}\text{C}$, nếu phù hợp trong điều kiện vi sóng. Phản ứng có thể được thực hiện dưới điều kiện áp suất khí quyển, áp suất cao hoặc giảm (ví dụ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 bar). Nhìn chung, phản ứng được thực hiện dưới điều kiện áp suất khí quyển.

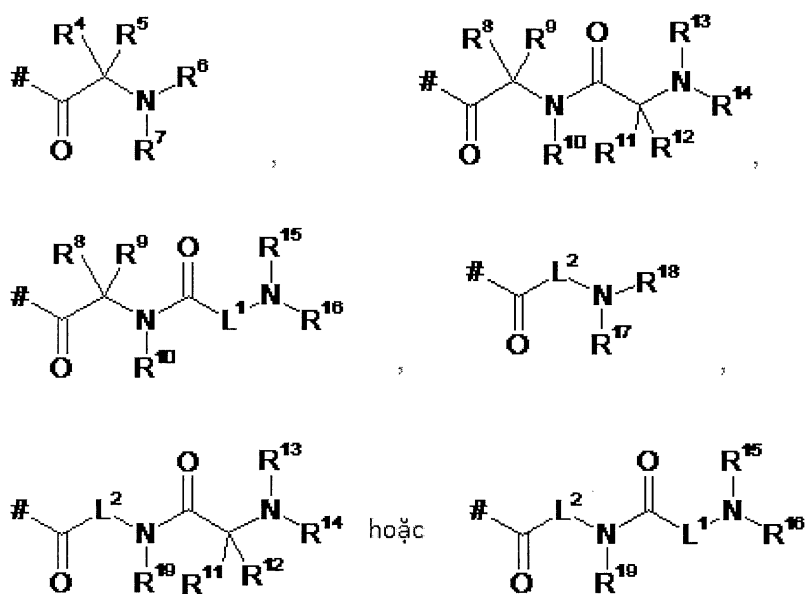
Hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế như đã mô tả trong WO 03/053441 đối với Ví dụ 6.

Các hợp chất có công thức (IV) là có bán trên thị trường hoặc đã biết trong tài

liệu chuyên ngành hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành.

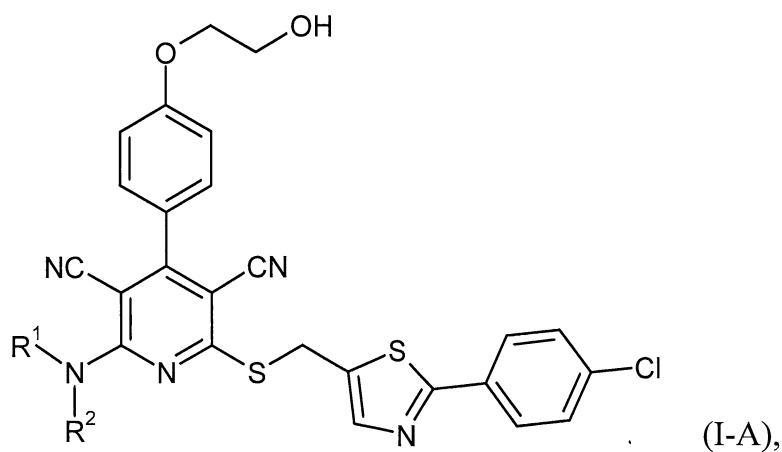
Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế trong đó

R^3 là nhóm có công thức



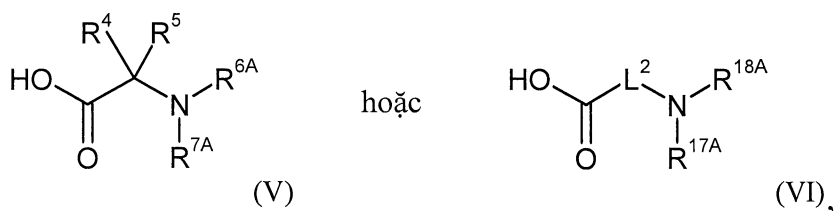
trong đó L^1 , L^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} và R^{19} mỗi nhóm có nghĩa như nêu trên, khác biệt ở chỗ

[A] hợp chất có công thức (I-A)



trong đó mỗi nhóm R^1 và R^2 có nghĩa như nêu trên,

đầu tiên được phản ứng kết hợp trong dung môi trơ với sự có mặt của chất cô đặc với axit carboxylic có công thức (V) hoặc (VI)

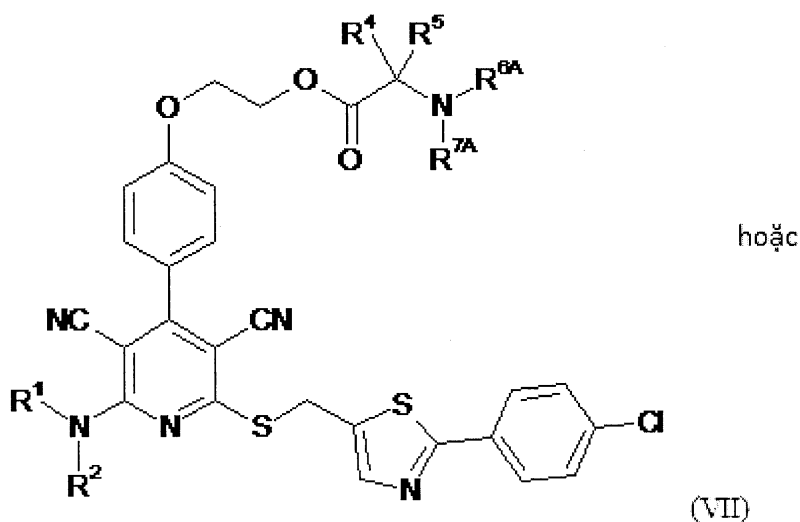


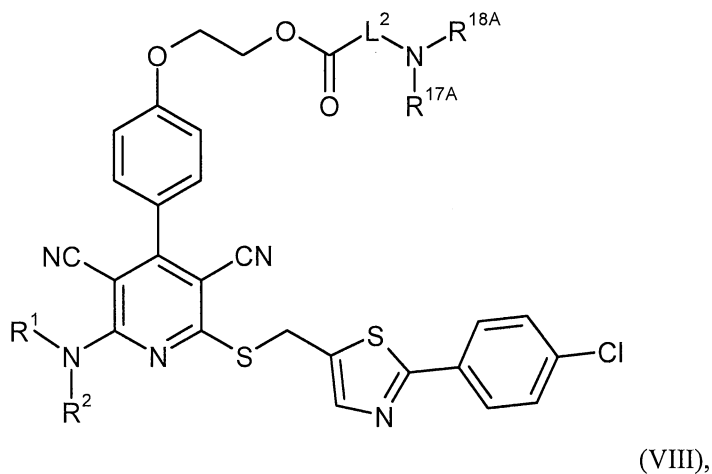
trong đó L^2 , R^4 và R^5 mỗi nhóm có nghĩa như nêu trên

và

R^{6A} , R^{7A} , R^{17A} và R^{18A} mỗi nhóm lần lượt có nghĩa như đã đề cập đối với R^6 , R^7 , R^{17} và R^{18} , hoặc là nhóm bảo vệ amin, như, tert-butoxycarbonyl,

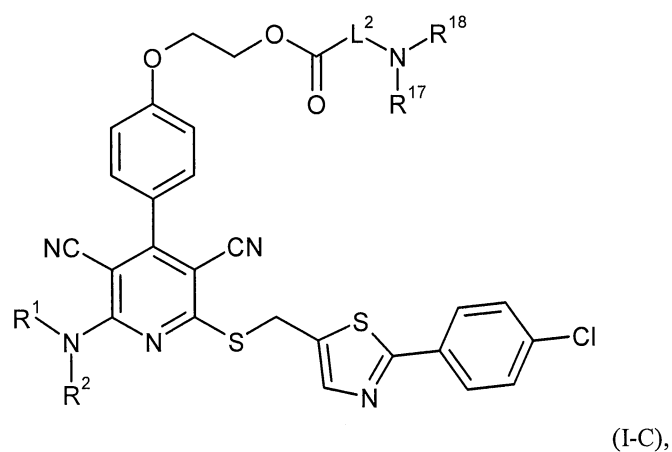
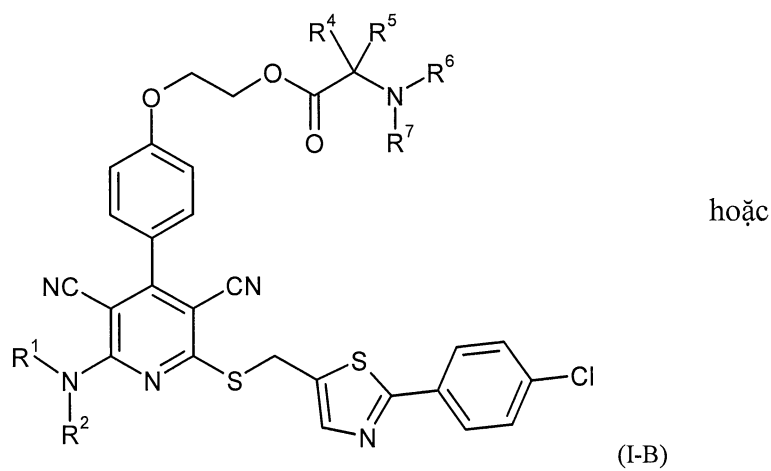
để tạo ra hợp chất có công thức (VII) hoặc (VIII)





trong đó L^2 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{6A} , R^{7A} , R^{17A} và R^{18A} mỗi nhóm có nghĩa như nêu trên,

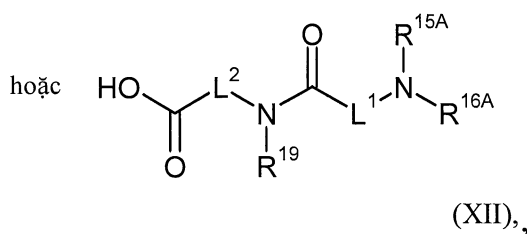
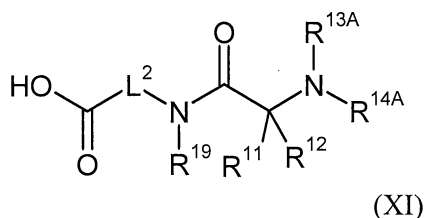
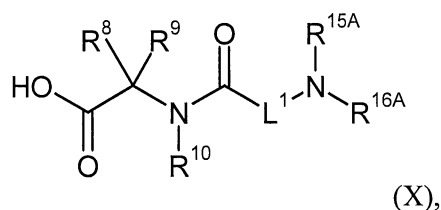
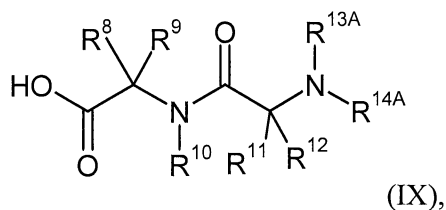
và sau đó các nhóm bảo vệ bất kỳ đều được loại bỏ để tạo ra hợp chất có công thức (I-B) hoặc (I-C)



trong đó L^2 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{17} và R^{18} mỗi nhóm có nghĩa như nêu trên,

hoặc

[B] hợp chất có công thức (I-A) đầu tiên được phản ứng kết hợp trong dung môi trơ với sự có mặt của chất cô đặc, với axit carboxylic có công thức (IX), (X), (XI) hoặc (XII)

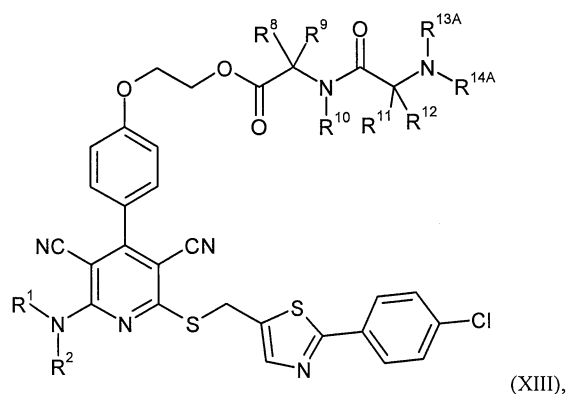


trong đó L^1 , L^2 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} và R^{19} mỗi nhóm có nghĩa như nêu trên

và

R^{13A} , R^{14A} , R^{15A} và R^{16A} mỗi nhóm lần lượt có nghĩa như đã đề cập ở trên đối với R^{13} , R^{14} , R^{15} và R^{16} , hoặc là nhóm bảo vệ amin, như, tert-butoxycarbonyl,

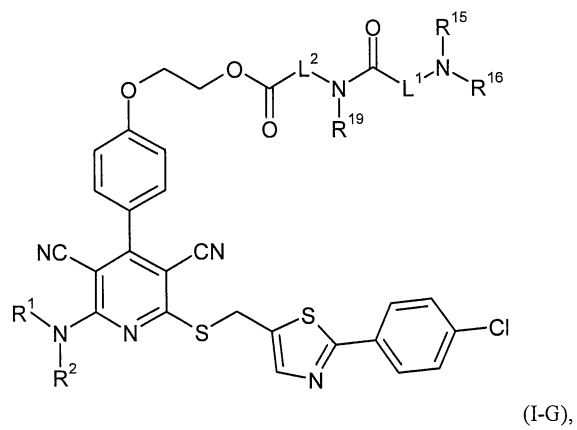
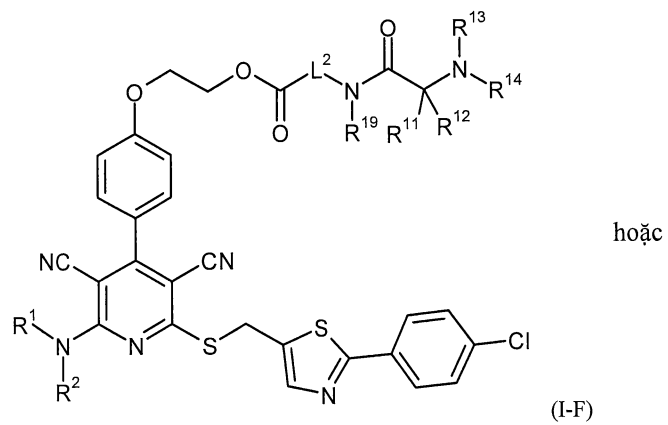
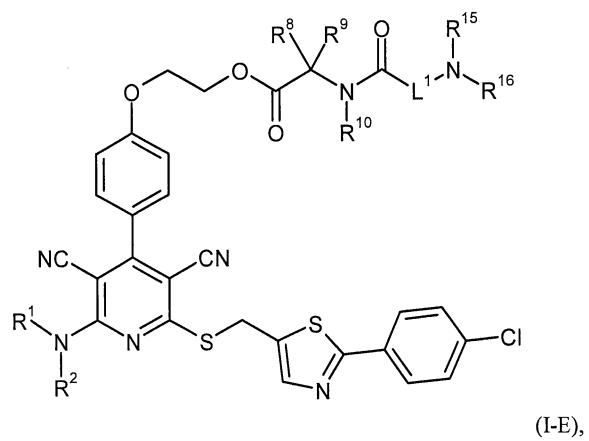
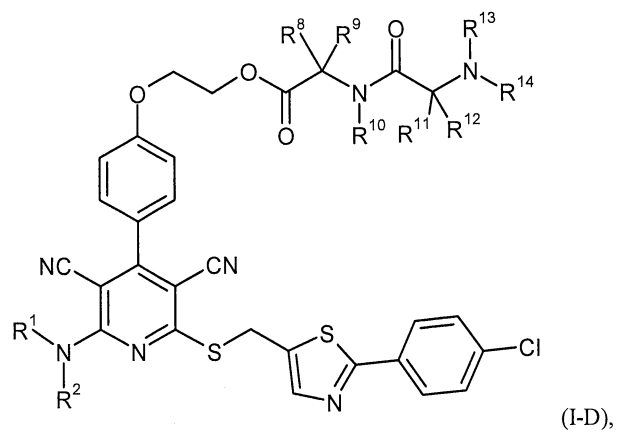
để tạo ra hợp chất có công thức (XIII), (XIV), (XV) hoặc (XVI)





trong đó $L^1, L^2, R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13A}, R^{14A}, R^{15A}, R^{16A}$ và R^{19} mỗi nhóm có nghĩa như nêu trên,

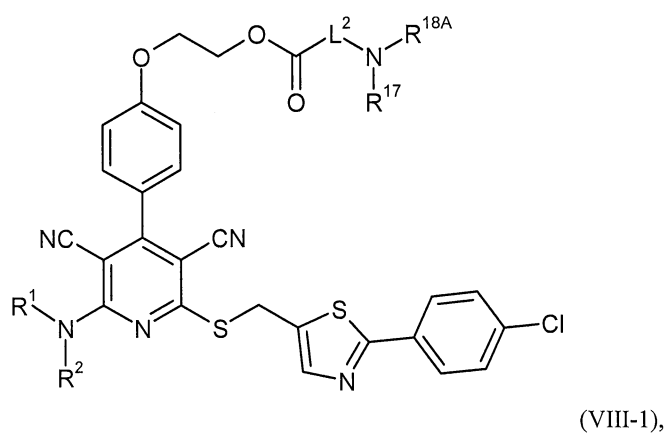
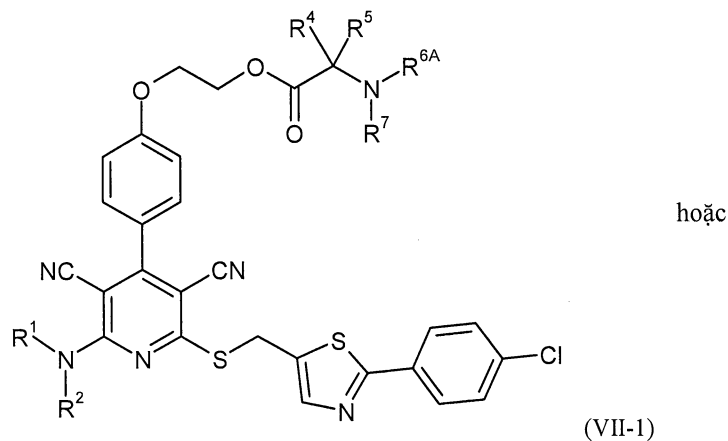
và sau đó, các nhóm bảo vệ đều được loại bỏ để tạo ra hợp chất có công thức (I-D), (I-E), (I-F) hoặc (I-G)



trong đó L^1 , L^2 , R^1 , R^2 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} và R^{19} mỗi nhóm có nghĩa như nêu trên,

hoặc

[C] nhóm bảo vệ amin được loại bỏ ra khỏi hợp chất có công thức (VII-1) hoặc (VIII-1)

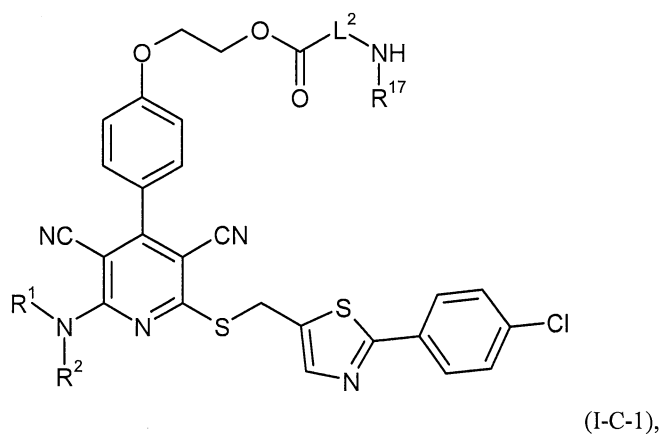
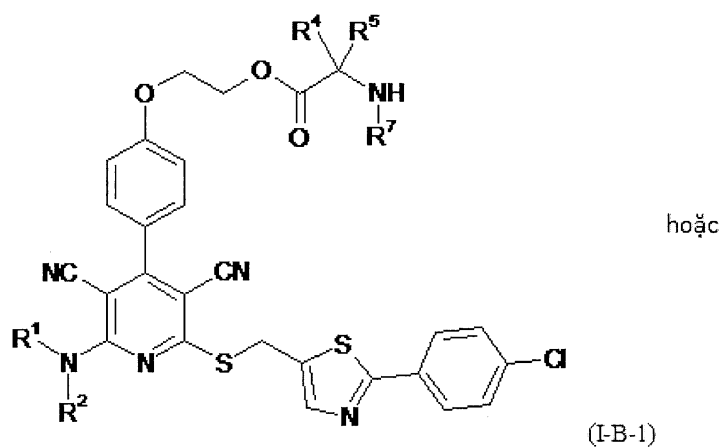


trong đó L^2 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 và R^{17} mỗi nhóm có nghĩa như nêu trên,

và

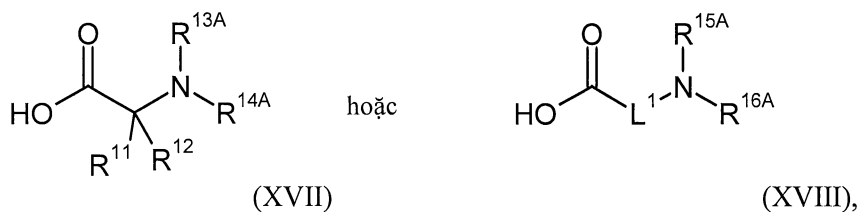
R^{6A} và R^{18A} là nhóm bảo vệ amin, ví dụ tert-butoxycarbonyl,

bằng các phương pháp chuẩn để tạo ra hợp chất có công thức (I-B-1) hoặc (I-C-1)



trong đó L^2 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 và R^{17} mỗi nhóm có nghĩa như nêu trên,

và chúng đầu tiên được cho phản ứng kết hợp trong dung môi trơ với sự có mặt của chất cô đặc, với axit carboxylic có công thức (XVII) hoặc (XVIII)



trong đó L^1 , R^{11} và R^{12} mỗi nhóm có nghĩa như nêu trên

và

R^{13A} , R^{14A} , R^{15A} và R^{16A} mỗi nhóm có nghĩa như đã đề cập lần lượt đối với

R^{13} , R^{14} , R^{15} và R^{16} , hoặc là nhóm bảo vệ amin, như, *tert*-butoxycarbonyl,

tạo ra hợp chất có hợp chất có công thức (XIII), (XIV), (XV) hoặc (XVI), và sau đó các nhóm bảo vệ bất kỳ đều được loại bỏ để tạo ra các hợp chất thu được (I-D), (I-E), (I-F) hoặc (I-G),

và các hợp chất thu được có công thức (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F) và (I-G) nếu phù hợp được phản ứng với các dung môi (*i*), và/hoặc bazơ (*ii*) hoặc axit phù hợp để chuyển hóa thành các solvat, muối và/hoặc solvat của các muối đó.

Sự biến đổi từ hợp chất có công thức (I-A) $\rightarrow$ (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F) hoặc (I-G) được thực hiện bằng cách axyl hóa trực tiếp bằng dẫn xuất dipeptoit đã được bảo vệ thích hợp (phương án [B]) hoặc bằng phản ứng kết hợp lần lượt của từng hợp chất, nếu phù hợp được bảo vệ, với các thành phần axit amin riêng lẻ (phương án [C]). Các phản ứng kết hợp (sự tạo ra este hoặc amit) trong trường hợp này được thực hiện theo các phương pháp đã biết của ngành hóa học peptit [xem, ví dụ, bài báo M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1993; H.-D. Jakubke và H. Jeschkeit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine* [Amin Acids, Peptides, Proteins], Verlag Chemie, Weinheim, 1982].

Ví dụ về các dung môi trợ dùng cho phản ứng kết hợp là ete như dietyl ete, *tert*-butyl metyl ete, dioxan, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc dietylen glycol dimetyl ete, các hydrocacbon như benzen, toluen, xylen, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu mỏ, halohydrocacbon như diclometan, triclometan, tetracloetanol, 1,2-dicloetan, tricloetylen hoặc clobenzen, hoặc các dung môi khác như axeton, etyl axetat, pyridin, dimetyl sulfoxit, dimetylformamit, *N,N'*-dimetylpropylenure (DMPU), *N*-metylpyrrolidon (NMP) hoặc axetonitril. Cũng có thể sử dụng hỗn hợp gồm các dung môi nêu trên. Diclometan, dimetylformamit hoặc các hỗn hợp gồm hai dung môi này là được ưu tiên.

Ví dụ về các chất cô đặc phù hợp cho các phản ứng kết hợp này là các carbodiimitt như *N,N'*-dietyl-, *N,N'*-dipropyl-, *N,N'*-diisopropyl-, *N,N'*-

dixyclohexylcarbodiimit (DCC) hoặc *N*-(3-dimethylaminoisopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (EDC), các dẫn xuất phosgen như *N,N'*-carbonyldiimidazol (CDI), các hợp chất 1,2-oxazoli như 2-etyl-5-phenyl-1,2-oxazoli 3-sulfat hoặc 2-*tert*-butyl-5-metylisoxazoli perclorat, các hợp chất axylamin như 2-etoxy-1-etoxycarbonyl-1,2-dihydroquinolin, hoặc isobutyl cloformat, propanphosphonic anhydrit, dietyl xyanophosphonat, bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphoryl clorua, benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat, benzotriazol-1-yloxytris(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetrafloborat (TBTU), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2*H*)-pyridyl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetrafloborat (TPTU), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) hoặc *O*-(1*H*-6-clobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetrafloborat (TCTU), nếu phù hợp trong tổ hợp với các chất phụ trợ khác như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) hoặc *N*-hydroxysuccinimit (HOSu), và bazơ là các cacbonat kim loại kiềm, ví dụ natri hoặc kali cacbonat, hoặc các bazơ amin hữu cơ như trietylamin, *N*-metylmorpholin, *N*-metylpiperidin, *N,N*-diisopropyletylamin hoặc 4-*N,N*-dimetylaminopyridin. *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (EDC) trong tổ hợp với 4-*N,N*-dimetylaminopyridin là ưu tiên được sử dụng để tạo ra este. *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (EDC) trong tổ hợp với 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) hoặc *N*-hydroxysuccinimit (HOSu) và, nếu phù hợp, bazơ *N,N*-diisopropyletylamin là ưu tiên được sử dụng để tạo ra amit.

Phản ứng kết hợp thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến +60°C, tốt hơn là từ +10°C đến +30°C. Các Phản ứng có thể được thực hiện dưới điều kiện áp suất khí quyển, áp suất cao hoặc giảm (ví dụ từ 0,5 đến 5 bar). Phản ứng thường được thực hiện dưới áp suất khí quyển.

Các hợp chất có công thức (I) cũng có thể thu được trực tiếp dưới dạng muối trong quá trình điều chế theo quy trình đã được mô tả trên. Các muối này có thể được biến đổi nếu phù hợp bằng cách xử lý bằng một bazơ hoặc axit trong dung môi trơ, bằng các phương pháp sắc ký hoặc bằng nhựa trao đổi ion, thành các bazơ hoặc axit tự

do tương ứng. Các muối khác của các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế nếu phù hợp bằng sự trao đổi của các ion trái dấu nhờ sắc ký trao đổi ion, ví dụ với nhựa Amberlite®.

Trong các chuỗi phản ứng đã được mô tả trên, nhóm chức bất kỳ có mặt trong các hợp chất có công thức (V), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XVII) và (XVIII) hoặc trong các gốc R^4 , R^6 , R^7 , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} và/hoặc R^{18} – như, cụ thể là các nhóm amin, guanidino, hydroxyl, mercapto và các nhóm carboxyl – có thể, nếu phù hợp hoặc cần thiết, cũng có thể tồn tại ở dạng được bảo vệ tạm thời. Sự đưa vào và loại bỏ các nhóm bảo vệ này được thực hiện theo các phương pháp thông thường đã biết trong ngành hóa học peptit [xem, ví dụ, bài báo T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999; M. Bodanszky and A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1984].

Nhóm bảo vệ amin và guanidin được sử dụng ưu tiên là *tert*-butoxycarbonyl (Boc) hoặc benzyloxycarbonyl (Z). Nhóm bảo vệ được ưu tiên sử dụng cho nhóm chức hydroxyl hoặc carboxyl tốt hơn là *tert*-butyl hoặc benzyl. Sự loại bỏ các nhóm bảo vệ này được thực hiện bằng các phương pháp thông thường, tốt hơn là bằng phản ứng với axit mạnh như hydro clorua, hydro bromua hoặc axit trifloaxetic trong dung môi trơ như dioxan, dietyl ete, diclometan hoặc axit axetic; sự loại bỏ có thể, nếu phù hợp, có thể thực hiện mà không có dung môi trơ bổ sung. Trong trường hợp benzyl và benzyloxycarbonyl làm nhóm bảo vệ, chúng cũng có thể được loại bỏ bằng hydro phân với sự có mặt của chất xúc tác paladi. Sự loại bỏ các nhóm bảo vệ đã nêu có thể, nếu thích hợp, được thực hiện đồng thời trong phản ứng một bình hoặc trong các bước phản ứng riêng rẽ.

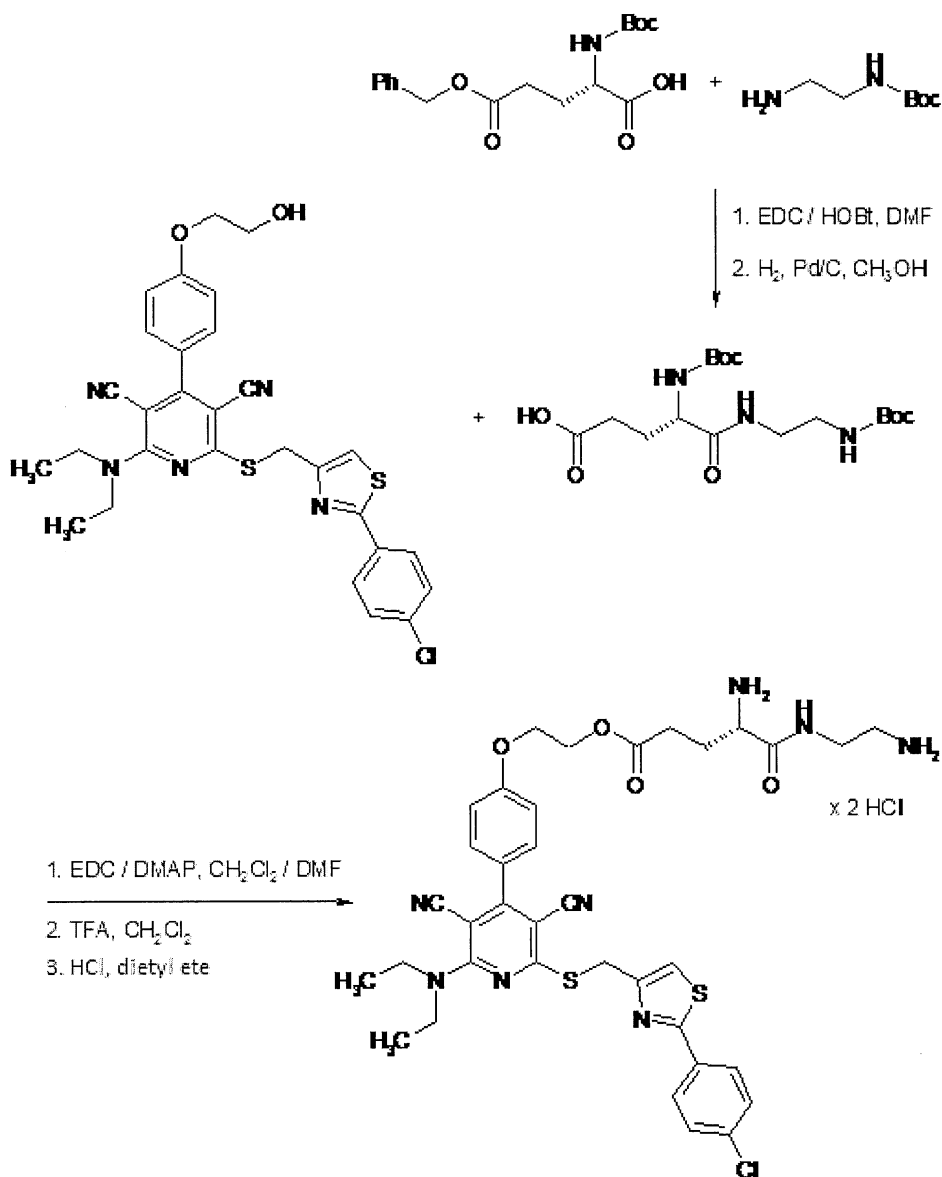
Để tạo ra hệ số tỷ lượng của muối đã định và để loại bỏ các phần dung môi còn sót lại, các hợp chất theo sáng chế có thể được khuấy dưới dạng huyền phù trong các dung môi hữu cơ ở nhiệt độ trong phòng. Việc khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong isopropanol hoặc dietyl ete trong vài ngày là được ưu tiên. Được đặc biệt ưu tiên là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong isopropanol trong 7 ngày. Sau đó, các hợp chất theo sáng chế được lọc và làm khô.

Các hợp chất có công thức (V), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XVII) và (XVIII) đều có bán trên thị trường hoặc đã biết từ tài liệu chuyên ngành hoặc chúng có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

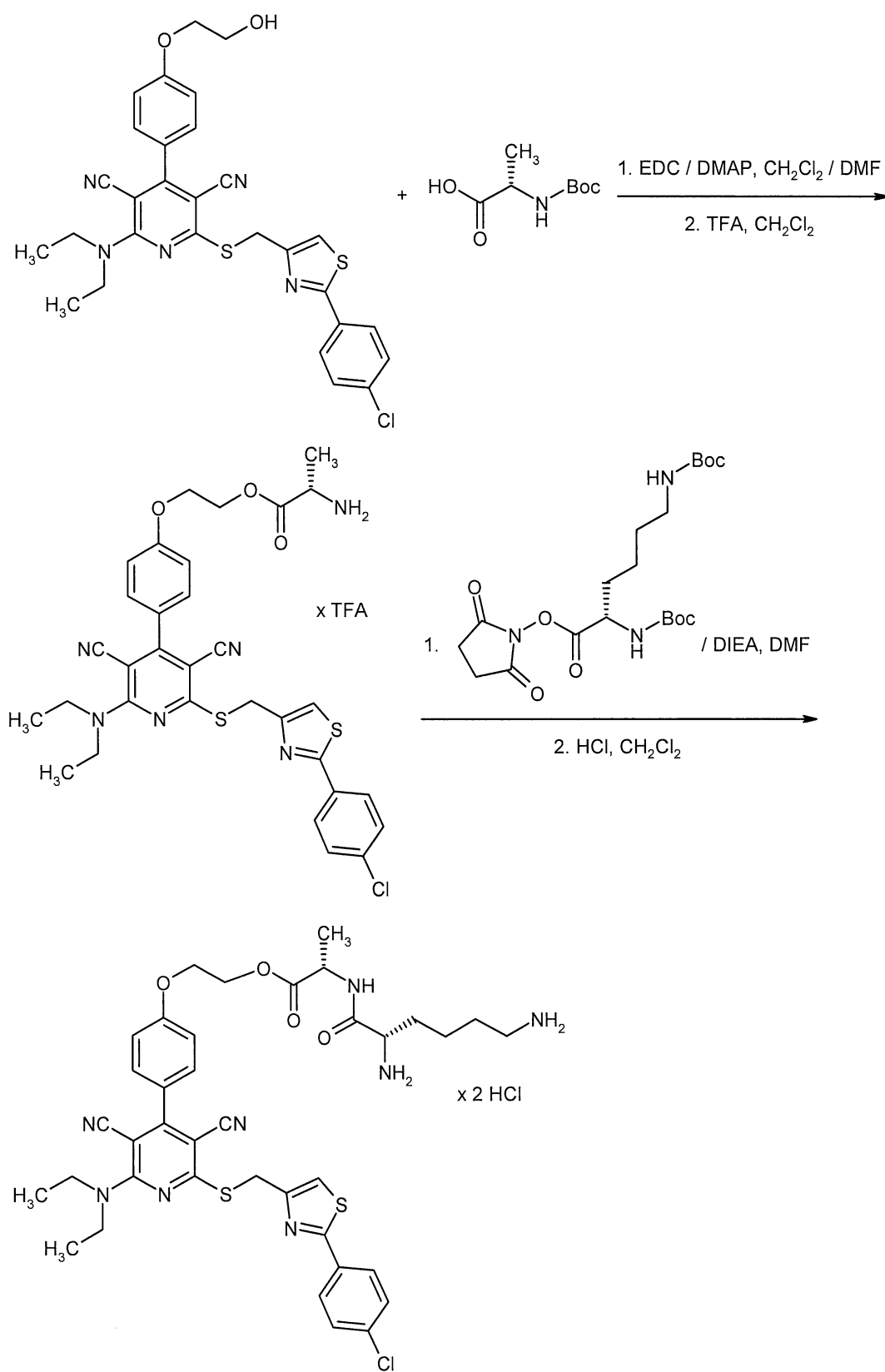
Các hợp chất có công thức (VII), (VII-1), (VIII), (VIII-1), (XIII), (XIV), (XV) và (XVI) là các hợp chất mới và do đó cũng cấu thành một phần đối tượng của sáng chế, các phần tử thể có nghĩa như nêu trên.

Quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được minh họa bằng các sơ đồ tổng hợp dưới đây:

Sơ đồ 2



Sơ đồ 3



Đáng ngạc nhiên là các hợp chất theo sáng chế có phổ hoạt tính được lý thích hợp không biết trước và do đó là đặc biệt thích hợp đối với việc phòng và/hoặc điều trị bệnh.

Hoạt tính được lý của các hợp chất theo sáng chế có thể được giải thích bởi hoạt động của chúng như các phối tử hiệu nghiệm, chọn lọc trên các thụ thể adenosin A1 và/hoặc A2b. Ở đây, chúng hoạt động như các chất chủ vận A1 chọn lọc hoặc như các chất chủ vận A1/A2b kép chọn lọc. Các hợp chất theo sáng chế có profin hoạt tính trị liệu và/hoặc được lý có lợi.

Trong phạm vi của sáng chế, "phối tử chọn lọc trên thụ thể adenosin A1 và/hoặc A2b" là các phối tử thụ thể adenosin trên đó đầu tiên có hoạt tính nổi trội trên kiểu phụ thụ thể adenosin A1 và/hoặc A2b và sau đó không có hoạt tính hoặc hoạt tính tương đối yếu (gấp 10 lần hoặc lớn hơn) tại kiểu phụ thụ thể adenosin A2a và A3 có thể được quan sát thấy, trong đó, phương pháp thử nghiệm đối với hoạt tính/tính chọn lọc, có thể tham khảo các thử nghiệm đã mô tả trong phần B-1.

Phụ thuộc vào cấu trúc cụ thể của chúng, các hợp chất theo sáng chế có thể hoạt động như các chất chủ vận thụ thể adenosin hoàn toàn hoặc một phần. Các chất chủ vận thụ thể adenosin một phần được xác định ở đây là các phối tử thụ thể mà khởi động phản ứng chức tại thụ thể adenosin, là ít hơn phản ứng chức của các chất chủ vận hoàn toàn (như, ví dụ, chính adenosin). Theo đó, các chất chủ vận một phần có hoạt tính thấp hơn đối với sự hoạt hóa thụ thể so với các chất chủ vận hoàn toàn.

Các hợp chất theo sáng chế và các muối có công thức (I) trong đó R^3 không phải hydro là các tiền dược chất hữu ích của các hợp chất hoạt tính có công thức (I) trong đó R^3 là hydro. Thứ nhất, chúng có tính ổn định tốt ở các độ pH khác nhau, và thứ hai, ở độ pH sinh lý và cụ thể *in vivo*, chúng được biến đổi thành hợp chất hoạt tính có công thức (I) trong đó R^3 là hydro. Ngoài ra, các tiền dược chất theo sáng chế còn có độ hòa tan cải thiện trong môi trường nước hoặc sinh lý khác, khiến chúng thích hợp để sử dụng trong điều trị, cụ thể qua đường dùng trong tĩnh mạch. Ngoài ra, độ sinh khả dụng của huyền phù sau khi được dùng qua đường miệng được cải thiện khi so sánh với các hợp chất hoạt tính có công thức (I) trong đó R^3 là hydro.

Các hợp chất có công thức (I) thích hợp được dùng một mình hoặc trong hỗn hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác để phòng và/hoặc điều trị các rối loạn khác nhau, ví dụ rối loạn hệ tim mạch (rối loạn tim mạch), để bảo vệ tim sau sự thương tổn của tim, và các rối loạn chuyển hóa và rối loạn thận.

Các rối loạn của hệ tim mạch, hoặc các rối loạn tim mạch, trong phạm vi của sáng chế có nghĩa là các rối loạn sau đây: chứng tăng huyết áp (áp lực máu cao), các rối loạn mạch của tim và mạch ngoại biên, bệnh tim mạch vành, bệnh tái hẹp mạch vành như, ví dụ, chứng tái hẹp sau sự giãn nở hình cầu của mạch máu ngoại vi, chứng nhồi máu cơ tim, hội chứng hình vành cấp tính, hội chứng hình vành cấp tính do tăng ST, hội chứng hình vành cấp tính không tăng ST, bệnh đau thắt ngực ổn định và không ổn định, bệnh thiếu hụt cơ tim, chứng đau thắt ngực Prinzmetal, rối loạn chức năng thiếu máu cục bộ dai dẳng ("vùng cơ tim ngủ đông"), rối loạn chức năng sau thiếu máu tạm thời ("vùng cơ tim choáng váng"), bệnh suy tim, chứng tim đập nhanh, chứng tim đập nhanh tâm nhĩ, chứng loạn nhịp tim, bệnh rung tâm thất và tâm nhĩ, bệnh rung tâm nhĩ dai dẳng, bệnh rung tâm nhĩ thường xuyên, bệnh rung tâm nhĩ với chức năng tâm thất trái bình thường, bệnh rung tâm nhĩ với chức năng tâm thất phải bị suy yếu, hội chứng Wolff-Parkinson-White, sự nhiễu loạn dòng máu ngoại vi, mức độ tăng fibrinogen và mật độ LDL giảm, và các nồng độ tăng của chất ức chế hoạt hóa plasminogen 1 (PAI-1), cụ thể là bệnh tim mạch vành, hội chứng hình vành cấp tính, chứng đau thắt ngực, bệnh suy tim, chứng nhồi máu cơ tim và bệnh rung tâm nhĩ.

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ suy tim bao gồm các biểu hiện suy tim cấp tính và mạn tính, cũng như các bệnh có liên quan hoặc đặc trưng hơn, như bệnh suy tim mất bù cấp, bệnh suy tim phải, bệnh suy tim trái, sự phá hủy toàn bộ, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh cơ tim giãn nở, khuyết tật tim bẩm sinh, khuyết tật van tim, bệnh suy tim có liên quan đến khuyết tật van tim, chứng hẹp van hai lá, bệnh thiếu van hai lá, chứng hẹp động mạch chủ, chứng thiếu động mạch chủ, chứng hẹp lỗ van ba lá, chứng thiếu van ba lá, chứng hẹp phổi, chứng thiếu van phổi, khuyết tật van tim phổi hợp, chứng viêm cơ tim (viêm cơ tim), bệnh viêm cơ tim mạn tính, bệnh viêm cơ tim cấp tính, bệnh viêm cơ tim do vi rút, bệnh suy tim do bệnh tiểu đường, bệnh cơ tim do rượu, các rối loạn tích lũy trong tim, và bệnh suy tim tâm trương và

tâm thu và giai đoạn cấp tính của suy tim tối tệ .

Các hợp chất theo sáng chế còn phù hợp để làm giảm vùng cơ tim bị ảnh hưởng bởi chứng nhồi máu, và phòng chứng nhồi máu thứ phát.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để phòng bệnh và/hoặc điều trị các rối loạn huyết khối tắc mạch, sự tổn hại tái tưới máu sau đó là chứng thiếu máu cục bộ, thương tổn mạch máu lớn và nhỏ (viêm mạch), chứng huyết khối tĩnh mạch và động mạch, chứng phù, chứng thiếu máu cục bộ như chứng nhồi máu cơ tim, đột quỵ và bệnh thiếu máu cục bộ tạm thời, bảo vệ tim trong quá trình phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (CABG), tạo hình mạch vành trong lòng mạch qua da (PTCA), PTCA sau khi tan huyết khối, PTCA cấp cứu, ghép tim và phẫu thuật tim hở, và bảo vệ cơ quan bằng cách ghép, phẫu thuật bắc cầu, kiểm tra ống thông đường tiểu và các quy trình phẫu thuật khác.

Các lĩnh vực khác mà các hợp chất theo sáng chế được chỉ định sử dụng, ví dụ, để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn ống niệu-sinh dục, như, bàng quang dễ bị kích thích, rối loạn chức năng cương cứng và rối loạn chức năng sinh dục nữ, nhưng thêm vào đó là sự ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh viêm, như, bệnh viêm da (bệnh vẩy nến, mụn trứng cá, eczema, viêm da thần kinh, chứng viêm da, viêm giác mạc, sự hình thành các vết sẹo, sự hình thành mụn cóc, chứng thương tổn do lạnh giá), các rối loạn về hệ thần kinh trung ương và các rối loạn thoái hóa thần kinh (đột quỵ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng mất trí, chứng động kinh, trầm cảm, đa xơ cứng), tình trạng đau, các bệnh ung thư (ung thư da, carcinom mỡ, ung thư biểu mô ống dạ dày-ruột, gan, tuyến tụy, phổi, thận, ống niệu, tuyến tiền liệt và ống sinh dục), và cả chứng buồn nôn và chứng nôn có liên quan đến liệu pháp điều trị ung thư.

Các lĩnh vực ứng dụng khác là, ví dụ, sự ngăn ngừa và/hoặc điều trị chứng viêm và các rối loạn miễn dịch (bệnh Crohn, viêm loét ruột kết, bệnh luput ban đỏ, bệnh viêm đa khớp dạng thấp) và các rối loạn hô hấp, như, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (bệnh viêm phế quản mạn tính, COPD), bệnh hen, bệnh khí thũng phổi, chứng giãn phế quản, xơ nang (bệnh nhầy nhớt) và chứng tăng huyết áp phổi, cụ thể là chứng tăng huyết áp động mạch phổi.

Cuối cùng, các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tiểu đường, cụ thể là bệnh đái tháo đường, bệnh tiểu đường thai nghén, tiểu đường phụ thuộc insulin và bệnh tiểu đường không phụ thuộc insulin, di chứng tiểu đường như bệnh võng mạc, bệnh thận và bệnh thần kinh, rối loạn chuyển hóa (hội chứng chuyển hóa, tăng glucoza huyết, tiểu đường thai nghén, tăng insulin huyết, kháng insulin, không dung nạp glucoza, bệnh béo phì (cực béo phì) và chứng xơ cứng động mạch và rối loạn mỡ máu (tăng cholesterol huyết, tăng triglyxerit huyết, nồng độ triglyxerit huyết sau ăn tăng cao, giảm alphalipoprotein huyết, tăng lipit huyết kết hợp), đặc biệt là tiểu đường, hội chứng chuyển hóa và rối loạn mỡ máu.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn tuyến giáp (tăng năng tuyến giáp), rối loạn tuyến tụy (viêm tụy), bệnh xơ hóa gan, bệnh do vi rút (HPV, HCMV, HIV), chứng suy mòn, chứng loãng xương, bệnh gút, bệnh đái dầm, và còn để làm lành vết thương và hình thành mạch.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế còn đề xuất việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế được phẩm điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn được đề cập ở trên.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng đề xuất phương pháp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn được đề cập ở trên, bằng cách sử dụng một lượng hữu hiệu ít nhất một hợp chất theo sáng chế..

Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng đề xuất các hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp để điều trị và/hoặc phòng bệnh tim mạch vành, hội chứng mạch vành cấp, chứng đau thắt ngực, suy tim, nhồi máu cơ tim và rung tâm nhĩ.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất các hợp chất theo sáng chế dùng cho các phương pháp điều trị và/hoặc phòng bệnh tiểu đường, hội chứng chuyển hóa và rối loạn mỡ máu.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc nếu cần trong tổ hợp với các hợp chất hoạt tính khác. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất các thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, cụ thể là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn được đề cập ở trên.

Các thành phần hoạt tính thích hợp để kết hợp là, ví dụ và ưu tiên: các thành phần hoạt tính mà điều biến sự chuyển hóa lipid, chống tiểu đường, các chất giảm huyết áp, các chất tăng cường tái tưới máu và/hoặc các chất chống huyết khối, chất chống oxy hóa, chất đối kháng thụ thể chemokin, chất ức chế p38kinaza, chất chủ vận NPY, chất chủ vận orexin, thuốc chữa chán ăn, chất ức chế PAF-AH, thuốc chống viêm (chất ức chế COX, chất đối kháng thụ thể LTB_4), thuốc giảm đau ví dụ aspirin, thuốc chống trầm cảm và các thuốc tâm thần khác.

Đặc biệt, sáng chế đề cập đến các tổ hợp của ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế với ít nhất một thành phần hoạt tính thay đổi sự chuyển hóa lipid, chất chống tiểu đường, thành phần hoạt tính làm giảm huyết áp và/hoặc chất có tác dụng chống huyết khối.

Tốt hơn là các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất sau:

- thành phần hoạt tính điều biến sự chuyển hóa lipid, ví dụ và ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế HMG-CoA reductaza, các chất ức chế sự biểu hiện HMG-CoA reductaza, các chất ức chế sự tổng hợp squalen, các chất ức chế ACAT, các chất cảm ứng thụ thể LDL, chất ức chế sự hấp thụ cholesterol, chất hấp phụ axit mật dạng polyme, chất ức chế sự tái hấp thụ axit mật, chất ức chế MTP, chất ức chế lipaza, chất hoạt hóa LpL, các fibrat, niacin, chất ức chế CETP, chất chủ vận PPAR- α , PPAR- γ và/hoặc PPAR- δ , chất điều biến RXR, chất điều biến FXR, chất điều biến LXR, các hormon tuyến giáp và/hoặc các chất giống tuyến giáp, chất ức chế ATP xitrat, chất đối kháng Lp(a), chất đối kháng cannabinoid thụ thể 1, chất chủ vận thụ thể leptin, chất chủ vận thụ thể bombesin, chất chủ vận thụ thể histamin và chất chống oxy hóa/chất tẩy tạp gốc;

- các chất chống tiểu đường đã đề cập trong Rote Liste 2004/II, chương 12, và ví dụ và tốt hơn là các chất được chọn từ nhóm bao gồm sulfonylure, biguanit, dẫn xuất meglitin, các chất ức chế glucosidaza, các chất ức chế dipeptidyl-peptidaza IV (các chất ức chế DPP-IV), các oxadiazolidinon, các thiazolidindion, các chất chủ vận thụ thể GLP 1, chất đối kháng glucagon, chất nhạy insulin, chất chủ vận thụ thể CCK 1, chất chủ vận thụ thể leptin, chất ức chế các enzym gan tham gia vào quá trình kích thích sự hình thành glucoza trong cơ thể động vật và/hoặc sự phân hủy glycogen, các chất điều biến sự hấp thụ glucoza và các chất mở kênh kali, như các chất đã nêu trong WO 97/26265 và WO 99/03861;
- thành phần hoạt tính giảm huyết áp, ví dụ và ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm các chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, chất ức chế ACE, chất ức chế renin, chất chặn thụ thể beta, chất chặn thụ thể alpha, chất đối kháng aldosteron, chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit, chất ức chế ECE, chất ức chế ACE/NEP và chất ức chế vasopeptidaza; và/hoặc
- các chất chống huyết khối, ví dụ và ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế sự kết tụ tiểu cầu hoặc các chất chống đông;
- thuốc lợi tiểu;
- chất đối kháng thụ thể vasopressin;
- nitrat hữu cơ và chất cho NO;
- các hợp chất có hoạt tính hướng lực co cơ dương;
- các hợp chất ức chế sự thoái biến của guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) và/hoặc adenosin monophosphat mạch vòng (cAMP), như, các chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) 1, 2, 3, 4 và/hoặc 5, đặc biệt là chất ức chế PDE 5, như sildenafil, vardenafil và tadalafil, và các chất ức chế PDE 3 như milrinon;
- peptit kích thích sự bài tiết natri trong nước tiểu, như, "peptit natri lợi niệu tâm nhĩ" (ANP, anaritit), "peptit natri lợi niệu loại B" hoặc "peptit natri lợi niệu não" (BNP,

nesiritit), "peptit natri lợi niệu loại C" (CNP) và cả urodilatin;

- chất chủ vận của thụ thể prostacyclin (thụ thể IP) như, iloprost, beraprost, cicaprost;
- chất ức chế kênh I_f (kênh gây cười) như ivabradin;
- các chất nhạy canxi, ví dụ và tốt hơn là levosimendan;
- các chất bổ sung kali;
- các chất kích thích độc lập NO nhưng phụ thuộc heme của guanylat xyclaza như, đặc biệt là các hợp chất được nêu trong WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 và WO 03/095451;
- các chất hoạt hóa độc lập NO và heme- của guanylat xyclaza như, đặc biệt là các hợp chất được nêu trong WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 và WO 02/070510;
- các chất ức chế elastaza ưa bạch cầu trung tính ở người (HNE) như sivelestat và DX-890 (Reltran);
- các hợp chất mà ức chế thác chuyển nạp tín hiệu, ví dụ, các chất ức chế tyrosin-kinaza, cụ thể là sorafenib, imatinib, gefitinib và erlotinib; và/hoặc
- các hợp chất điều biến sự chuyển hóa năng lượng của tim, ví dụ etomoxir, dicloaxetat, ranolazin và trimetazidin.

Các thành phần hoạt tính biến đổi quá trình chuyển hóa lipid được hiểu có nghĩa là, ưu tiên là các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế HMG-CoA reductaza, các chất ức chế tổng hợp squalen, các chất ức chế ACAT, chất ức chế sự hấp thụ cholesterol, chất ức chế MTP, chất ức chế lipaza, các hormon tuyến giáp và/hoặc chất giống tuyến giáp, chất chủ vận thụ thể niacin, chất ức chế CETP, chất chủ vận PPAR- α , chất chủ vận PPAR- γ , chất chủ vận PPAR- δ , chất ức chế sự hấp phụ axit mật polyme, chất ức chế sự tái hấp thụ axit mật, chất chống oxy hóa/chất tẩy tạp

gốc và các chất đối kháng cannabinoid thụ thể 1.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế HMG-CoA reductaza được chọn từ nhóm bao gồm các statin, ví dụ và ưu tiên là, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin hoặc pitavastatin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế tổng hợp squalen, ví dụ và tốt hơn là BMS-188484 hoặc TAK-475.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế ACAT, ví dụ và tốt hơn là avasimib, melinamit, pactimib, efluximib hoặc SMP-797.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế sự hấp thụ cholesterol, ví dụ và tốt hơn là ezetimib, tiquesit hoặc pamaquesit.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế MTP, ví dụ và tốt hơn là implitapit, BMS-201038, R-103757 hoặc JTT-130.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế lipaza, ví dụ và tốt hơn là orlistat.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với hormon tuyến giáp và/hoặc chất giống tuyến giáp, ví dụ và tốt hơn là D-thyroxin hoặc 3,5,3'-triiodothyronin (T3).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận của thụ thể niacin, ví dụ và tốt hơn là niacin, axipimox, axifran hoặc radecol.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được

dùng kết hợp với chất ức chế CETP, ví dụ và tốt hơn là dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib hoặc CETP vacxin (CETi-1).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận PPAR- γ , ví dụ được chọn từ nhóm bao gồm các thiazolidindion, ví dụ và tốt hơn là pioglitazon hoặc rosiglitazon.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận PPAR- δ , ví dụ và tốt hơn là GW-501516 hoặc BAY 68-5042.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất hấp phụ axit mật polyme, ví dụ và tốt hơn là cholestyramin, colestipol, colesolvam, CholestaGel hoặc colestimit.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế sự tái hấp thu axit mật, ví dụ và tốt hơn là chất ức chế ASBT (= IBAT) như AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 hoặc SC-635.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chống oxy hóa/chất tẩy tạp gốc, ví dụ và tốt hơn là chất ức chế MTP ví dụ và tốt hơn là probucol, AGI-1067, BO-653 hoặc AEOL-10150.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng cannabinoid thụ thể 1, ví dụ và tốt hơn là rimonabant hoặc SR-147778.

Các chất chống tiểu đường được hiểu có nghĩa là, tốt hơn là insulin và các dẫn xuất insulin và các thành phần hoạt tính giảm glucoza huyết hữu hiệu qua đường miệng. Ở đây, insulin và các dẫn xuất insulin bao gồm cả các insulin có nguồn gốc động vật, con người và thu được từ công nghệ sinh học và các hỗn hợp của chúng. Thành phần hoạt tính giảm glucoza huyết hữu hiệu dùng qua đường miệng ưu tiên bao gồm sulfonylure, biguanit, dẫn xuất meglitinit, chất ức chế glucosidaza và chất chủ

vận PPAR-gamma.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với insulin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với sulfonylure, ví dụ và tốt hơn là tolbutamit, glibenclamit, glimepirit, glipizit hoặc gliclazit.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với biguanit, ví dụ và tốt hơn là metformin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với dẫn xuất meglitinit, ví dụ và tốt hơn là repaglinit hoặc nateglinit.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế glucosidaza, ví dụ và tốt hơn là miglitol hoặc acarboza.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế DPP-IV, ví dụ và tốt hơn là sitagliptin và vildagliptin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận PPAR- gamma, ví dụ chất chủ vận được chọn từ nhóm bao gồm các thiazolidindion, ví dụ và tốt hơn là pioglitazon hoặc rosiglitazon.

Các chất giảm huyết áp ưu tiên được hiểu là các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, chất ức chế ACE, chất chặn thụ thể beta, chất chặn thụ thể alpha và thuốc lợi tiểu.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng canxi, ví dụ và tốt hơn là nifedipin, amlodipin, verapamil hoặc diltiazem.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng angiotensin AII, ví dụ và tốt hơn là losartan, valsartan, candesartan, embusartan, olmesartan hoặc telmisartan.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế ACE, ví dụ và tốt hơn là enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril hoặc trandopril.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chặn thụ thể beta, ví dụ và tốt hơn là propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol hoặc bucindolol.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chặn thụ thể alpha, ví dụ và tốt hơn là prazosin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với thuốc lợi tiểu, ví dụ và tốt hơn là furosemit, bumetanit, torsemit, bendroflumethiazit, clothiazit, hydroclothiazit, hydroflumethiazit, metyclothiazit, polythiazit, triclomethiazit, clothalidon, indapamit, metolazon, quinethazon, axetazolamit, diclophenamit, methazolamit, glycerol, isosorbit, mannitol, amilorit hoặc triamteren.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng cannabinoid thụ thể 1, ví dụ và tốt hơn là spironolacton hoặc eplerenon.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng thụ thể vasopressin, ví dụ và tốt hơn là conivaptan, tolvaptan, lixivaptan hoặc SR-121463.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với nitrat hữu cơ hoặc chất cho NO, ví dụ và tốt hơn là natri nitroprussit, nitroglyxerol, isosorbit mononitrat, isosorbit dinitrat, molsidomin hoặc SIN-1, hoặc trong tổ hợp với NO xông.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với hợp chất hướng lực co cơ dương, ví dụ và tốt hơn là glycosit tim mạch (digoxin), các chất chủ vận gây tiết beta-adrenalin và dopamin như isoproterenol, adrenalin, noradrenalin, dopamin hoặc dobutamin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chống giao cảm như reserpin, clonidin hoặc alpha-metyldopa, hoặc trong tổ hợp với các chất chủ vận kênh kali như minoxidil, diazoxit, dihydralazin hoặc hydralazin, hoặc với các chất giải phóng nitơ oxit như glycerol nitrat hoặc natri nitroprussit.

Các chất chống huyết khối được hiểu có nghĩa là, tốt hơn là các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế kết tụ tiểu cầu hoặc các chất chống đông.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế sự kết tiểu cầu, ví dụ và tốt hơn là aspirin, clopidogrel, ticlopidin hoặc dipyridamol.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế trombin, ví dụ và tốt hơn là ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudin hoặc clexan.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế GBIIb/Iia, ví dụ và tốt hơn là tirofiban hoặc abciximab..

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế yếu tố Xa, ví dụ và tốt hơn là rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 hoặc SSR-128428.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với heparin hoặc dẫn xuất heparin trọng lượng phân tử thấp (LMW).

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được

dùng kết hợp với chất đối kháng vitamin K, ví dụ và tốt hơn là coumarin.

Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các tổ hợp bao gồm ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế HMG-CoA reductaza (các statin), các thuốc lợi tiểu, chất chặn thụ thể beta, các nitrat hữu cơ và chất cho NO, chất ức chế ACE, chất đối kháng angiotensin AII, chất đối kháng thụ thể aldosteron và khoáng-corticoit, chất đối kháng thụ thể vasopressin, chất ức chế kết tụ tiểu cầu và chất chống đông, và sự sử dụng của chúng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn đã đề cập ở trên.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến các thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều chất phụ trợ thích hợp, không độc, trơ, và sự sử dụng của chúng cho các mục đích nói trên.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng trên toàn cơ thể và/hoặc tại chỗ. Để đạt được mục đích này, chúng có thể được dùng theo đường dùng thích hợp như, ví dụ, qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, qua đường phổi, qua đường mũi, qua đường dưới lưỡi, qua lưỡi, qua đường trực tràng, qua đường da, qua đường chân bì, qua đường màng kết, đường tai hoặc cấy ghép hoặc đặt stent.

Đối với các đường dùng này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng thuốc dùng thích hợp.

Thích hợp để dùng qua đường miệng là các dạng mà được dùng theo tình trạng kỹ thuật và giải phóng các hợp chất sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc ở dạng cải biến, và bao gồm các hợp chất theo sáng chế dưới dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc hòa tan, như, viên nén (viên nén được bọc hoặc không bọc, ví dụ bằng lớp vỏ bọc tan trong ruột hoặc vỏ bọc tan chậm hoặc không tan trong ruột và kiểm soát sự giải phóng hợp chất theo sáng chế), màng phủ/viên nhện, hoặc viên nén mà tan nhanh trong miệng, màng phủ/sản phẩm đông khô nhanh, viên nang (ví dụ bao gelatin cứng hoặc mềm), viên bọc đường, hạt nhỏ, viên, bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch.

Đường dùng ngoài đường tiêu hóa có thể diễn ra bằng cách tránh bước hấp thụ sinh học (ví dụ trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong tim, trong cột sống hoặc trong thất lưng), hoặc với sự hấp thụ sinh học (ví dụ, trong cơ, dưới da, trong da, tiêm dưới da, hoặc trong màng bụng). Các dạng thuốc thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa, ngoài những dạng khác, là chế phẩm để tiêm hoặc truyền dưới dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, sản phẩm đông khô nhanh hoặc bột vô khuẩn.

Thích hợp với các đường dùng khác là, ví dụ, các thuốc phù hợp để xông (không kể máy xông bột, ống phun), thuốc nhỏ mũi dạng giọt, dung dịch hoặc thuốc xịt; viên nén để dùng đường lưỡi, dưới lưỡi hoặc trong miệng, màng phủ/viên nhện hoặc viên nang, thuốc đạn, chế phẩm dùng cho tai hoặc mắt, viên nang đặt âm đạo, huyền phù chứa nước (thuốc xức ngoài da, hỗn dịch lắc), huyền phù ưa chất béo, thuốc mỡ, kem, hệ điều trị thẩm qua da (ví dụ cao dán), sữa, bột nhão, bột, bột bụi, mảnh ghép hoặc stent.

Ưu tiên là đường dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, đặc biệt là đường dùng qua đường miệng và trong tĩnh mạch.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được biến đổi thành các dạng thuốc dùng nói trên. Dạng này có thể được thực hiện theo cách thức nói trên bằng cách trộn với các chất phụ trợ thích hợp, không độc, trơ. Các chất phụ trợ này bao gồm, ngoài các chất mang khác, (ví dụ xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), dung môi (ví dụ polyetylen glycol lỏng), chất tạo nhũ tương và chất phân tán hoặc các chất thẩm ướt (ví dụ natri dodexyl sulphat, polyoxysorbitan oleat), các chất kết dính (ví dụ polyvinylpyrrolidon), polyme tự nhiên và nhân tạo (ví dụ albumin), chất ổn định (ví dụ chất chống oxy hóa như, axit ascorbic), chất màu (ví dụ các bột màu vô cơ như, sắt oxit) và chất giảm nhẹ mùi vị.

Nhìn chung, đã phát hiện thấy lợi ích trong trường hợp dùng ngoài đường tiêu hóa cho người dùng các lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5mg/kg thể trọng để thu được các kết quả hữu hiệu. Trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều dùng là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20mg/kg và đặc biệt tốt là nằm

trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg thể trọng.

Tuy nhiên, có thể cần thay đổi hàm lượng đã nêu, cụ thể tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, phản ứng của từng cá thể với thành phần hoạt tính, loại bào chế và thời gian hoặc khoảng thời gian cách biệt khi dùng thuốc. Do đó, trong một vài trường hợp, một lượng thuốc nhỏ hơn hàm lượng thuốc tối thiểu nêu trên là có thể đủ đối với người nhận, trái lại, trong các trường hợp khác phải vượt quá giới hạn nêu trên. Trong trường hợp dùng lượng tương đối lớn, nên chia lượng này thành nhiều liều dùng riêng lẻ để dùng trong ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ thực hiện dưới đây minh họa sáng chế. Sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Tỷ lệ phần trăm trong các thử nghiệm và các ví dụ dưới đây, trừ khi có quy định khác, là phần trăm theo trọng lượng; các phần là các phần theo trọng lượng. Tỷ lệ dung môi, tỷ lệ làm loãng và nồng độ của chất lỏng/dung dịch lỏng trong mỗi trường hợp đều dựa vào thể tích.

A. Ví dụ

Các từ viết tắt được sử dụng:

aq.	Dạng nước
Ex.	Ví dụ
c	nồng độ
d	vạch đôi (trong NMR)
dd	vạch đôi của vạch đôi (trong NMR)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
TLC	sắc ký lớp mỏng
DCI	ion hóa hóa học trực tiếp (trong MS)
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamit
DMSO	dimethyl sulfoxit

ee	Lượng dư chất đồng phân đối ảnh
EI	ion hóa va chạm electron (trong MS)
ESI	ion hóa phun điện tử (trong MS)
Et	Etyl
m.p.	Điểm nóng chảy
h	Giờ
HPLC	Sắc ký lỏng áp suất cao, tính năng cao
cat.	xúc tác
conc.	Đậm đặc
LC-MS	Phổ khối ghép với sắc ký lỏng
lit.	tài liệu kỹ thuật (tham khảo)
Me	Metyl
MeCN	Axetonitril
min	Phút
MS	Phổ khối
NMM	<i>N</i> -metylmorpholin
NMR	Phổ khối cộng hưởng từ hạt nhân
q	vạch bốn (trong NMR)
rac.	racemic
RP-HPLC	HPLC pha đảo
RT	nhiệt độ trong phòng
R _t	thời gian lưu (trong HPLC)
s	vạch đơn (trong NMR)
s br	vạch đơn rộng (trong NMR)
t	vạch ba (trong NMR)
t-Bu	tert-butyl
TFA	axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
dil.	loãng

Phương pháp HPLC, LC-MS và GC-MS:

Phương pháp 1 (LC-MS):

Dụng cụ: Micromass Quattro Micro MS với HPLC Agilent Series 1100; cột: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20mm x 4mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 100% A $\rightarrow$ 3,0 phút 10% A $\rightarrow$ 4,0 phút 10% A $\rightarrow$ 4,01 phút 100% A (lưu lượng 2,5ml/phút) $\rightarrow$ 5,00 phút 100% A; lò: 50°C; lưu lượng: 2ml/phút; Phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 2 (LC-MS):

Dụng cụ: Waters ACQUITY SQD UPLC System; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1mm; pha động A: 1l nước + 0,25 ml dung dịch axit formic nồng độ 99%, pha động B: 1l axetonitril + 0,25ml dung dịch axit formic nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 1,2 phút 5% A $\rightarrow$ 2,0 phút 5% A; lò: 50°C; lưu lượng: 0,40ml/phút; Phát hiện UV: 210 – 400nm.

Phương pháp 3 (LC-MS):

Loại Dụng cụ MS: Micromass Quattro LCZ; Loại Dụng cụ HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; cột: Phenomenex Gemini 3 μ 30mm x 3,00mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 2,5 phút 30% A $\rightarrow$ 3,0 phút 5% A $\rightarrow$ 4,5 phút 5% A; lưu lượng: 0,0 phút 1ml/phút, 2,5 phút/3,0 phút/4,5 phút. 2ml/phút; lò: 50°C; Phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 4 (LC-MS):

Dụng cụ: Micromass QuattroPremier với Waters UPLC Acquity; cột: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50mm x 1mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 0,1 phút 90% A $\rightarrow$ 1,5 phút 10% A $\rightarrow$ 2,2 phút

10% A; lưu lượng: 0,33 ml/phút; lò: 50°C; Phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 5 (LC-MS):

Loại Dụng cụ MS: Micromass ZQ; HPLC Loại Dụng cụ: Waters Alliance 2795; cột: Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; pha động A: 1 l nước + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 0,1 phút 90% A $\rightarrow$ 3,0 phút 5% A $\rightarrow$ 4,0 phút 5% A $\rightarrow$ 4,01 phút 90% A; lưu lượng: 2ml/phút; lò: 50°C; Phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 6 (LC-MS):

Loại Dụng cụ MS: Micromass ZQ; HPLC Loại Dụng cụ: HP 1100 Series; UV DAD; cột: Phenomenex Gemini 3 μ 30mm x 3,00mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 2,5 phút 30% A $\rightarrow$ 3,0 phút 5% A $\rightarrow$ 4,5 phút 5% A; lưu lượng: 0,0 phút 1ml/phút $\rightarrow$ 2,5 phút/3,0 phút/4,5 phút 2ml/phút; lò: 50°C; Phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 7 (LC-MS):

Loại Dụng cụ MS: Micromass ZQ; HPLC Loại Dụng cụ: Waters Alliance 2795; cột: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20mm x 4mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 90% A $\rightarrow$ 2,5 phút 30% A $\rightarrow$ 3,0 phút 5% A $\rightarrow$ 4,5 phút 5% A; lưu lượng: 0,0 phút 1ml/phút $\rightarrow$ 2,5 phút/3,0 phút/4,5 phút 2ml/phút; lò: 50°C; Phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 8 (LC-MS):

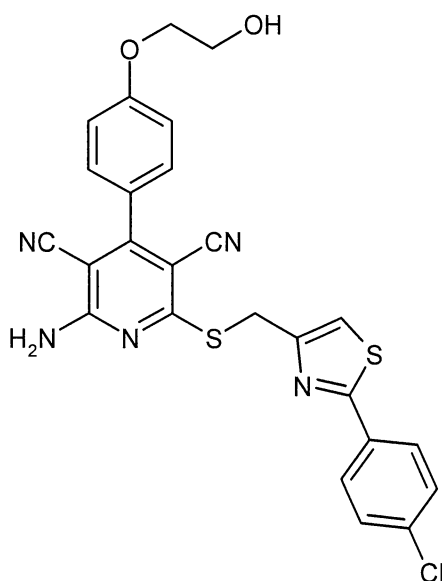
Loại Dụng cụ MS: Micromass ZQ; HPLC Loại Dụng cụ: Waters Alliance 2795; cột: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 x 4,6mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml dung dịch axit formic nồng độ 50%; pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml dung

dịch axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 10% B → 7,0 phút 95% B → 9,0 phút 95% B; lò: 35°C; lưu lượng: 0,0 phút 1,0ml/phút → 7,0 phút 2,0ml/phút → 9,0 phút 2,0ml/phút; Phát hiện UV: 210nm.

Nguyên liệu và các chất trung gian:

Ví dụ 1A

2-Amino-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril

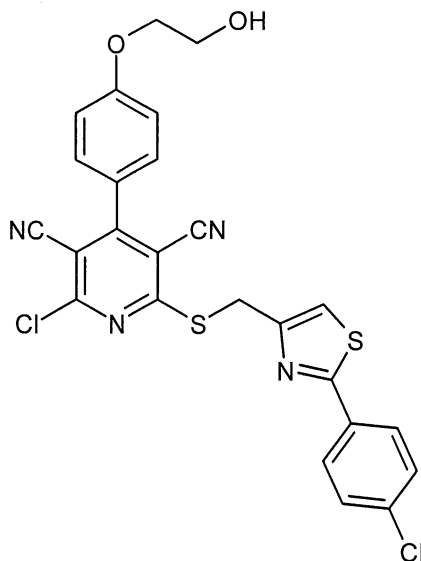


Phương pháp điều chế được mô tả trong WO 03/053441, Ví dụ 6.

LC-MS (Phương pháp 8): $R_t = 5,69$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 520$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 2A

2-Clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



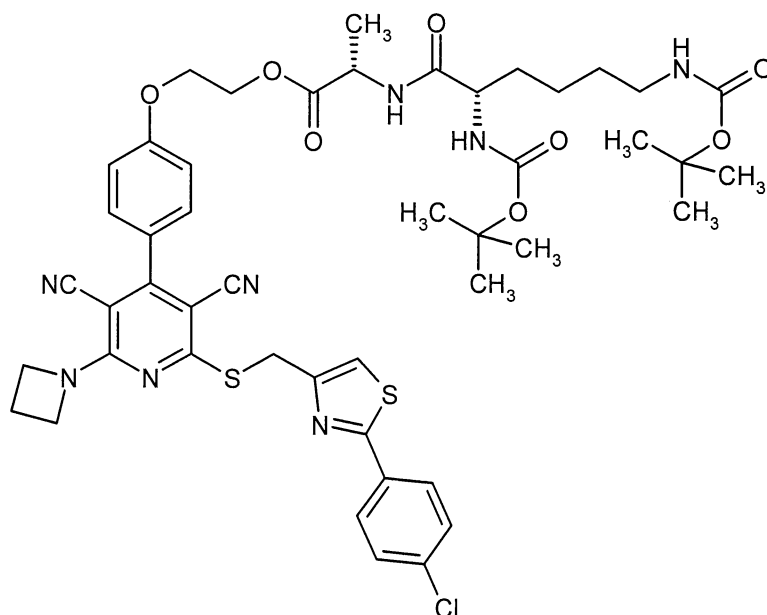
15,00g (28,84mmol) 2-amino-6-({[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 1A] ban đầu được cho vào 200ml axetonitril, và 6,76g (57,69mmol) isopentyl nitrit và 7,76g (57,69mmol) đồng (II) clorua được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 6 giờ. Sau khi để nguội tới nhiệt độ trong phòng, 750ml dung dịch axit clohydric được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat. Sau khi loại bỏ dung môi, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (pha động: toluen/etyl axetat theo tỷ lệ 4:1). Thu được 10,8g (69% theo lý thuyết, độ tinh khiết 90%) hợp chất đích mong muốn. Để tinh chế thêm, sản phẩm này có thể, nếu thích hợp, được nghiền nhỏ bằng dietyl ete.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,36$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 539$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,95$ (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,75 (t, 2H).

Ví dụ 3A

2-{4-[2-(Azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl N^2, N^6 -bis(tert-butoxycarbonyl)-L-lysyl-L-alaninat

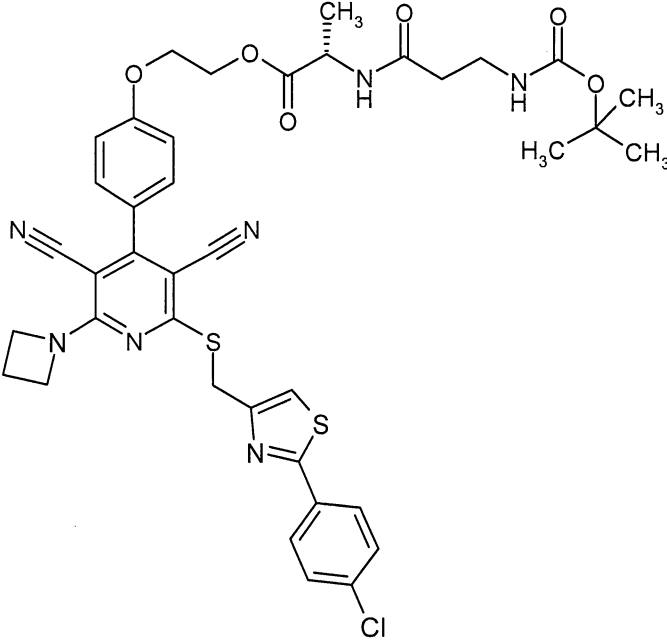


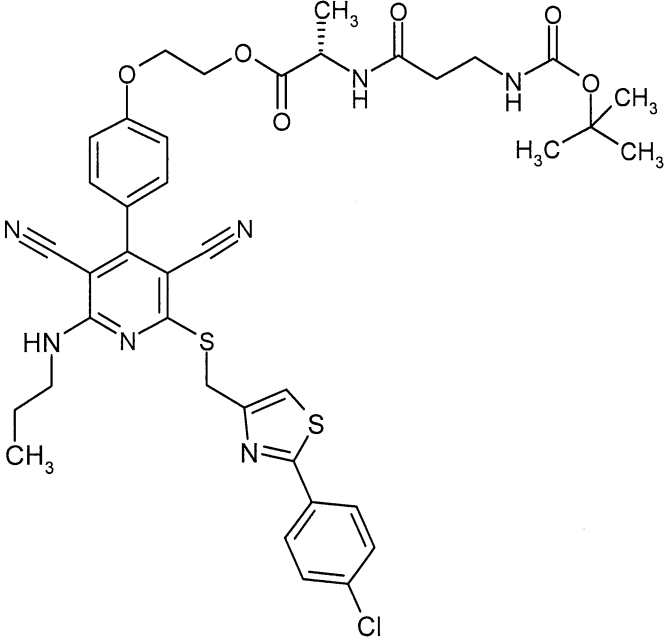
32,73mg (0,094mmol) N²,N⁶-bis(tert-butoxycarbonyl)-L-lysin ban đầu được cho vào 1,5ml DMF. 19,8mg (0,103mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua, 17,4mg (0,129mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 55,5mg (0,429mmol) N,N-diisopropyletylamin được thêm vào, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, 64mg (0,086mmol) 2-{4-[2-(azetidin-1-yl)-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl]-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat [Ví dụ 45] sau đó được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 76mg (92% theo lý thuyết) hợp chất đích.

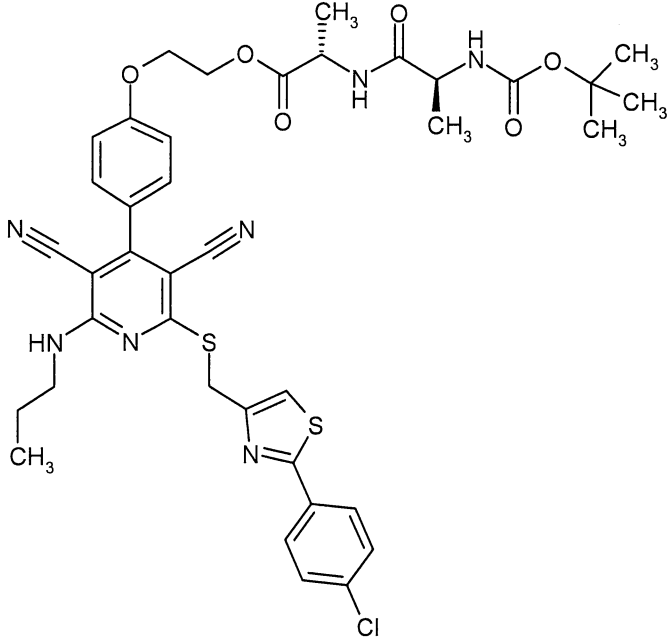
LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 3,30 phút; MS (ESIpos): m/z = 959 [M+H]⁺.

Các hợp chất ví dụ nêu trong Bảng 1 đã được điều chế theo cách tương tự như nêu trong Ví dụ 3 từ các nguyên liệu thích hợp.

Bảng 1:

Ví dụ số	Cấu trúc	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
4A	 (49% theo lý thuyết) *1	1,62 phút (Phương pháp 4); m/z = 802

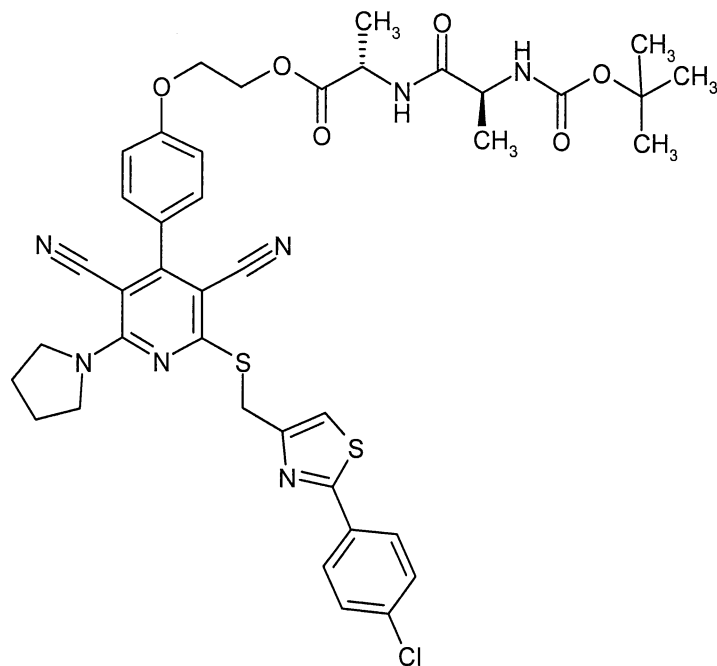
Ví dụ số	Cấu trúc	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
5A	 (94% theo lý thuyết) *1	1,68 phút (Phương pháp 4); m/z = 804

Ví dụ số	Cấu trúc	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
6A	 (97% theo lý thuyết) *1	1,70 phút (Phương pháp 4); m/z = 704 [M+H-Boc] ⁺

*1 tinh chế; trước khi dung dịch phản ứng được đưa vào HPLC tinh chế, một ít nước /THF hoặc nước/axetonitril được bổ sung vào dung dịch phản ứng để thu được dung dịch trong.

Ví dụ 7A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanyl-L-alaninat



26,756g (141,406mmol) N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanin cùng với 29,572g (154,261mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua, 29,529g (192,827mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 55,979ml (321,378mmol) N,N-diisopropyletylamin được hòa tan trong 10l DMF. Sau đó, 97,60g (128,551mmol) axit trifloaxetic - 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat (1:1) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy vào nước và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô đặc. Cặn được nghiền nhỏ bằng dietyl ete, và chất rắn được lọc ra bằng cách lọc hút và làm khô trong không khí. Thu được 95g (91% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

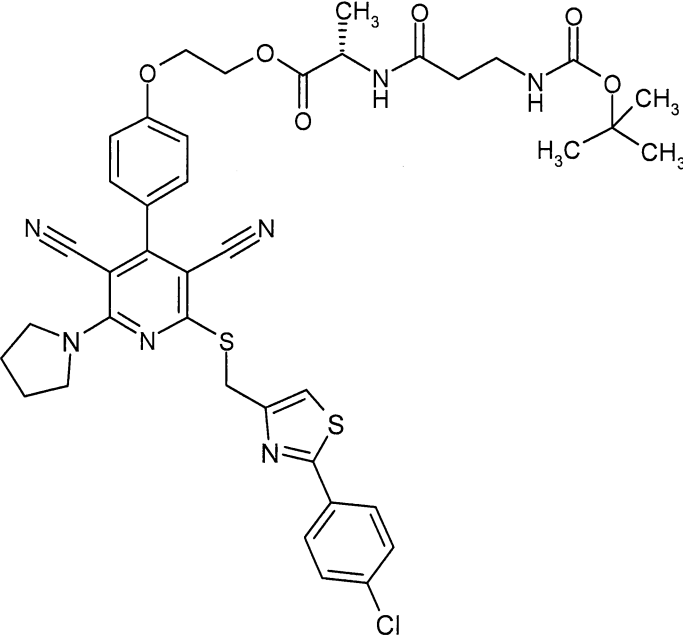
LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,49$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 816$ $[M+H]^+$.

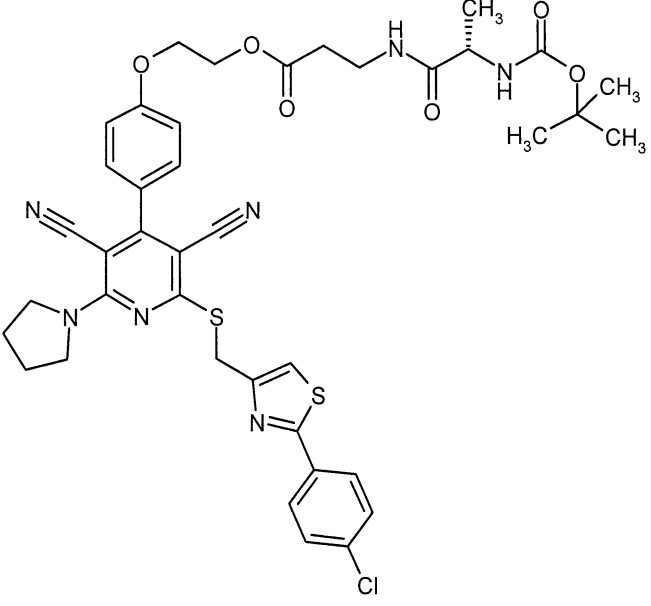
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,21$ (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,46-4,32 (m, 2H), 4,31-4,24 (m, 3H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,97-3,79 (m, 4H), 2,01-1,88 (m, 4H) 1,36 (s, 9H), 1,29 (d, 3H), 1,16 (d, 3H).

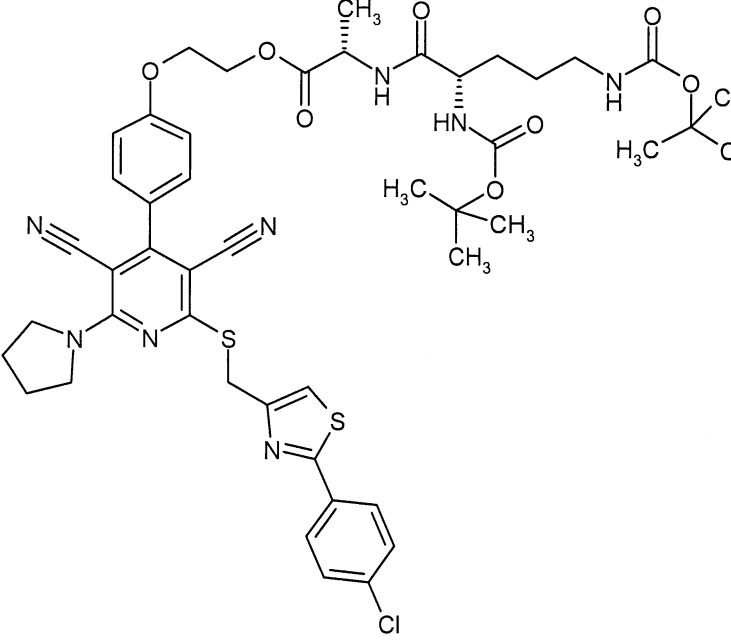
Các các hợp chất trong các ví dụ được nêu trong Bảng 6 được điều chế tương

tự như hợp chất nêu trong Ví dụ 3A từ các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 6:

Ví dụ số	Cấu trúc	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
8A	 (53% theo lý thuyết) *1	1,69 phút (Phương pháp 4); m/z = 816

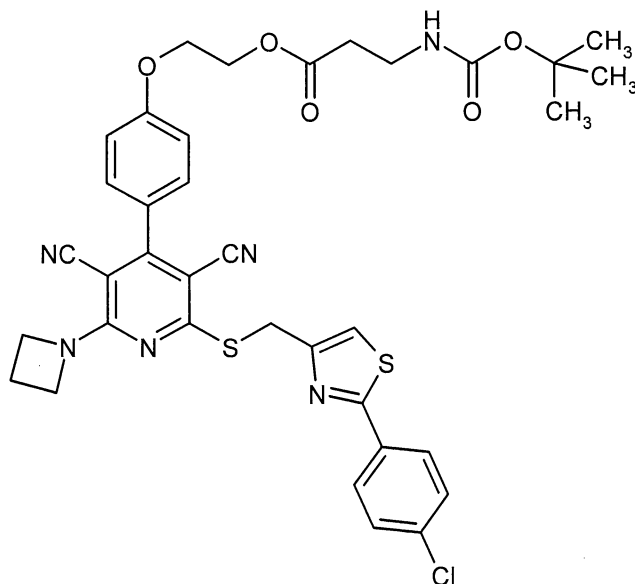
Ví dụ số	Cấu trúc	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
9A	 (88% theo lý thuyết) *1	1,68 phút (Phương pháp 4); m/z = 716 [M+H-Boc] ⁺

Ví dụ số	Cấu trúc	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
10A	 (68% theo lý thuyết) *1	1,77 phút (Phương pháp 4); m/z = 859 [M+H-Boc] ⁺

*1 tinh chế; trước khi dung dịch phản ứng được đưa vào HPLC điều chế, một ít nước/THF hoặc nước/acetonitril được bổ sung vào dung dịch phản ứng để thu được dung dịch trong suốt.

Ví dụ 11A

2-{4-[2-(Azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-beta-alaninat

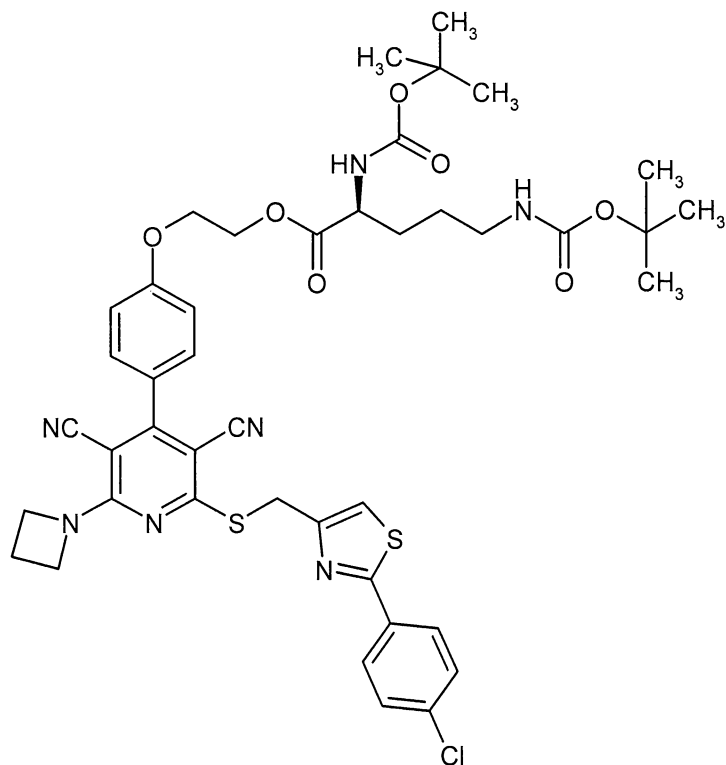


Đầu tiên, 101mg (0,536mmol) N-(tert-butoxycarbonyl)-beta-alanin được cho vào 2ml DMF/diclometan (1:1). Tiếp theo, 44,5mg (0,232mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua, 10,9mg (0,89mmol) 4-dimethylaminopyridin và 100mg (0,179mmol) 2-(azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 8] được bổ sung vào, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + 0,1% TFA). Thu được 118mg (90% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 2,90$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 731$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 12A

2-{4-[2-(Azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl N²,N⁵-bis(tert-butoxycarbonyl)-L-ornithinat

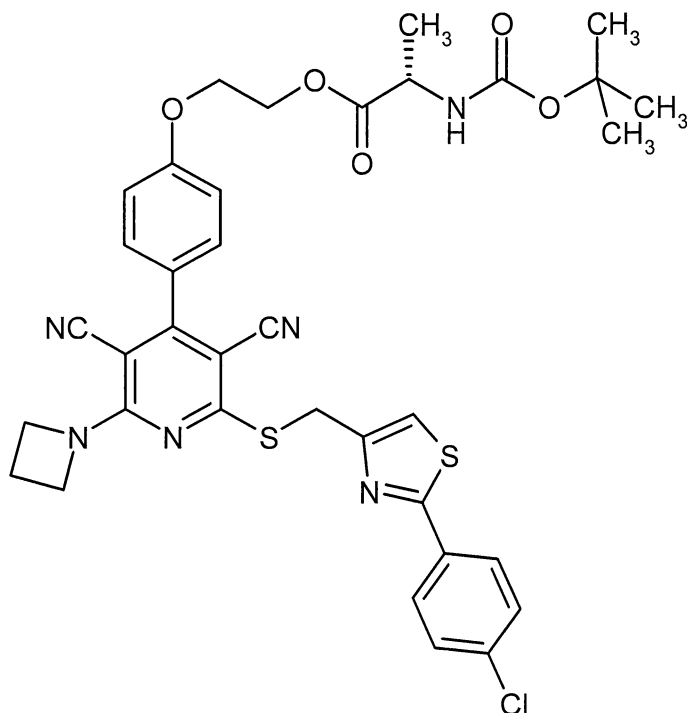


Đầu tiên, 75mg (0,134mmol) 2-(azetidin-1-yl)-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 8], 133,53mg (0,402mmol) N²,N⁵-bis(tert-butoxycarbonyl)-L-ornithin và 8,18mg (0,067mmol) 4-dimetylaminopyridin được bổ sung vào 1ml DMF. Tiếp theo, 1ml diclometan và 33,37mg (0,174mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua được bổ sung vào, và sau đó dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Sau khi để nguội, nước/THF được bổ sung vào dung dịch phản ứng với lượng đủ để dung dịch trong suốt được tạo thành, và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 104mg (89% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 3,35 phút; MS (ESIpos): m/z = 874 [M+H]⁺.

Ví dụ 13A

2-{4-[2-(Azetidin-1-yl)-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alaninat

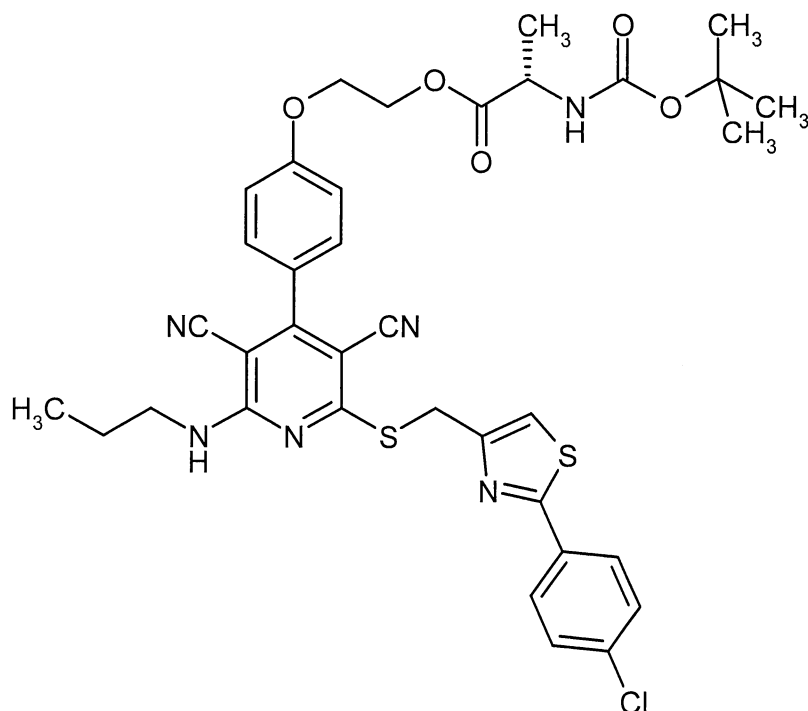


Đầu tiên, 350mg (0,625mmol) 2-(azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 8], 354,7mg (1,875mmol) N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanin và 38,17mg (0,312mmol) 4-dimetylaminopyridin được cho vào 3,3ml DMF. Tiếp theo, 3,3ml THF và 155,7mg (0,812mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua được bổ sung, và sau đó dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 377mg (83% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 3.26$ min; MS (ESIpos): $m/z = 731$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 14A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alaninat

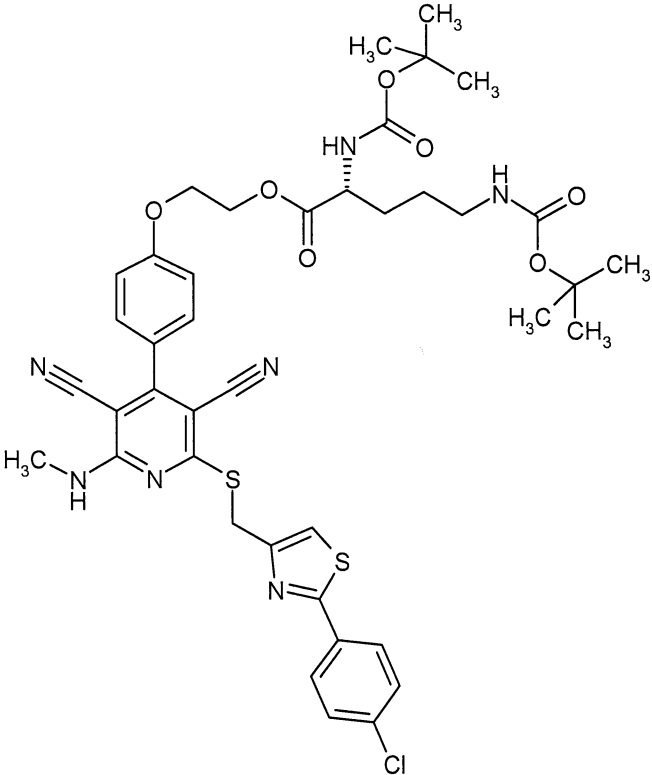


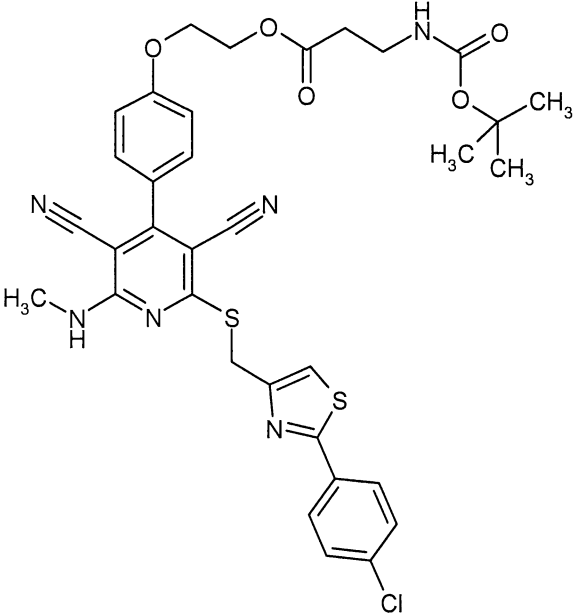
Đầu tiên, 758mg (1,348mmol) 2-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(propylamino)pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 12], 765mg (4,043mmol) N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanin và 82mg (0,674mmol) 4-dimethylaminopyridin được cho vào 10,3ml DMF/diclometan (1:1). Tiếp theo, 336mg (1,752mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua được bổ sung, và sau đó dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được tách khỏi diclometan và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 929mg (94% theo lý thuyết) hợp chất đích.

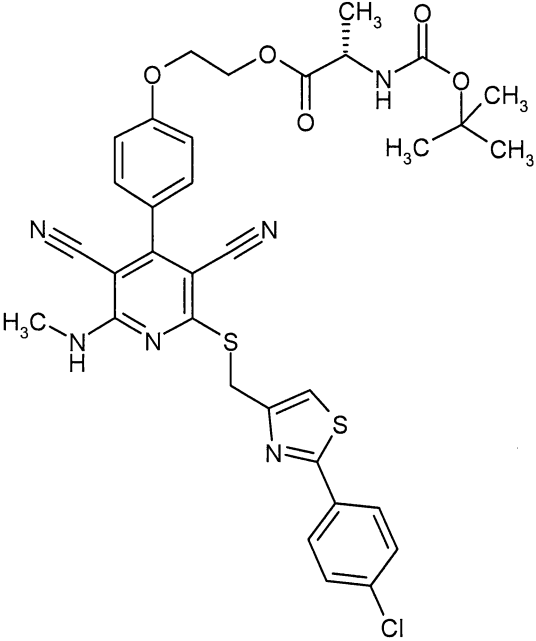
LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,54$ phút; MS (ESI^{neg}): $m/z = 731$ $[M-H]^-$.

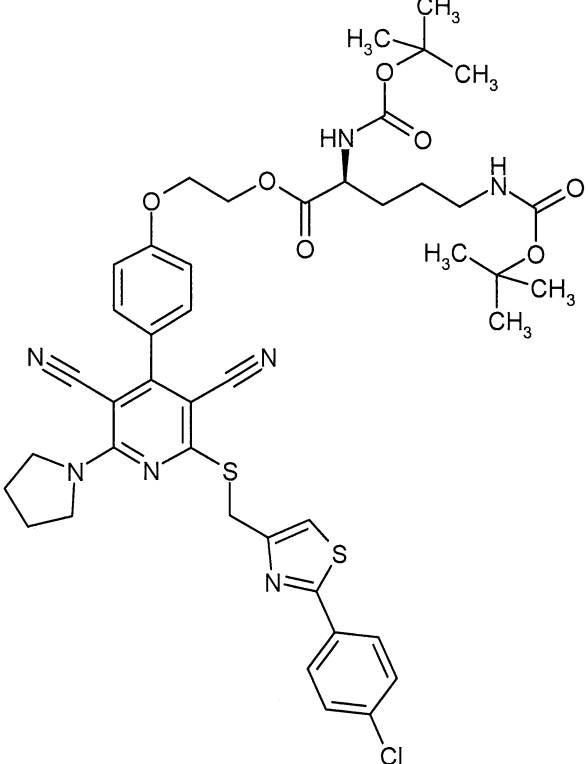
Các hợp chất được nêu trong các ví dụ được liệt kê trong Bảng 2 được điều chế tương tự hợp chất nêu trong Ví dụ 14A từ các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

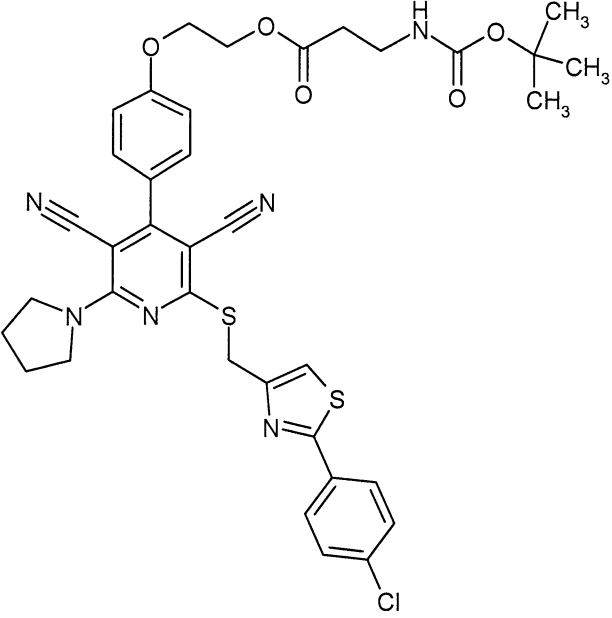
Bảng 2:

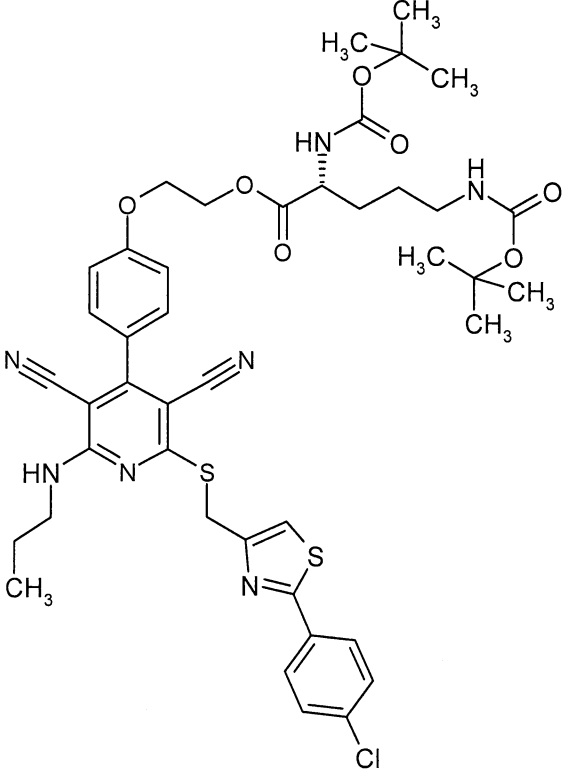
Ví dụ số	Cấu trúc	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
15A	 (68% theo lý thuyết)	1,51 phút (Phương pháp 2); m/z = 848

Ví dụ số	Cấu trúc	LC-MS:
		R_t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$
16A	 (88% theo lý thuyết)	1,66 phút (Phương pháp 4); $m/z = 605$ $[M+H-BOC]^+$

Ví dụ số	Cấu trúc	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
17A	 (66% theo lý thuyết) *2	1,47 phút (Phương pháp 2); m/z = 705

Ví dụ số	Cấu trúc	LC-MS:
		R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
18A	 (94% theo lý thuyết)	3,38 phút (Phương pháp 6); m/z = 888

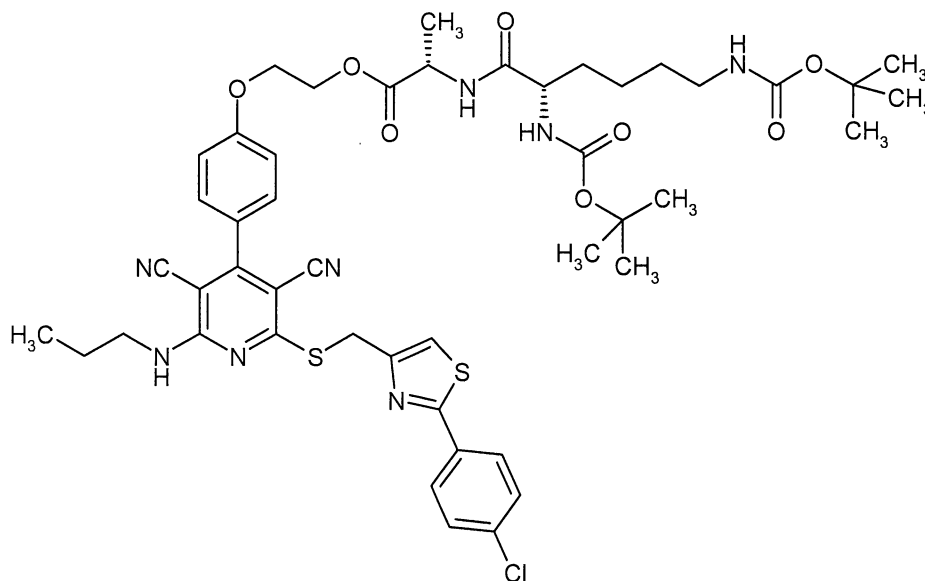
Ví dụ số	Cấu trúc	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
19A	 (95% theo lý thuyết)	1,51 phút (Phương pháp 2); m/z = 745

Ví dụ số	Cấu trúc	LC-MS:
		R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
20A	 (39% theo lý thuyết)	1,57 phút (Phương pháp 2); m/z = 876

*2 sự tinh chế khác nhau; sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Sau đó, sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel 60 (pha động: toluen/axetonitril 10:1).

Ví dụ 21A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N²,N⁶-bis(tert-butoxycarbonyl)-L-lysyl-L-alaninat

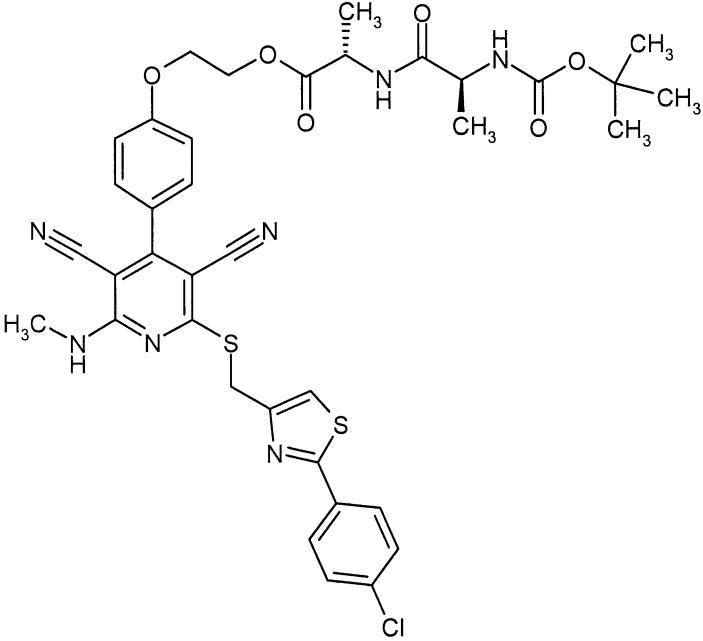


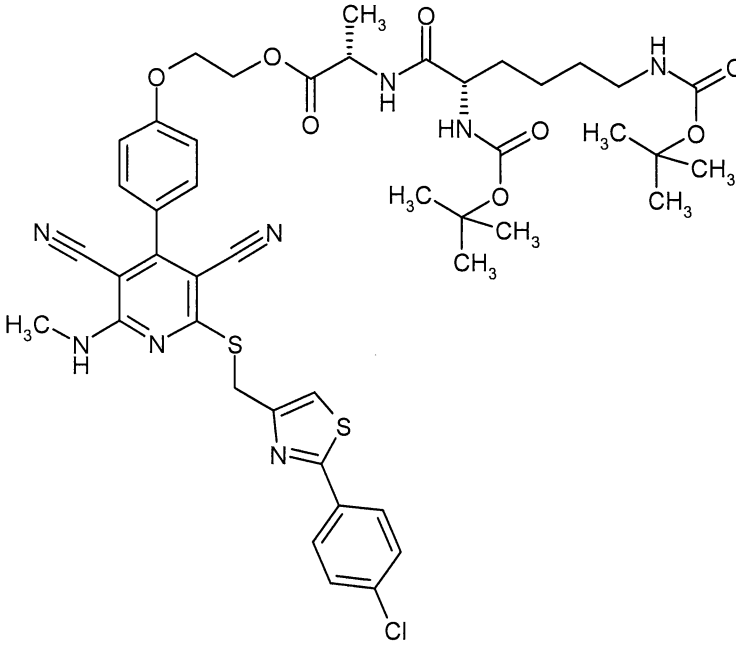
Đầu tiên, 445mg (1,284mmol) N²,N⁶-bis(tert-butoxycarbonyl)-L-lysin được cho vào 12,3ml DMF. Tiếp theo, 268mg (1,400mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 237mg (1,750mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua và 0,51ml (2,917mmol) N,N-diisopropyletylamin được bổ sung, và sau đó, 872mg (1,167mmol) 2-{4-[2-(2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl)methyl]sulfanyl}-3,5-dicyano-6-(propylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl L-alaninate trifluoroacetate [Ví dụ 38] được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nước được thêm vào, và dung dịch phản ứng được chiết ba lần bằng ethyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô đặc bằng cách làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Để tinh chế thêm, sản phẩm thu được được đưa vào sắc ký cột trên silicagel 60 (pha động: xyclohexan/ethyl axetat 1/1). Thu được 698mg (62% theo lý thuyết) hợp chất đích.

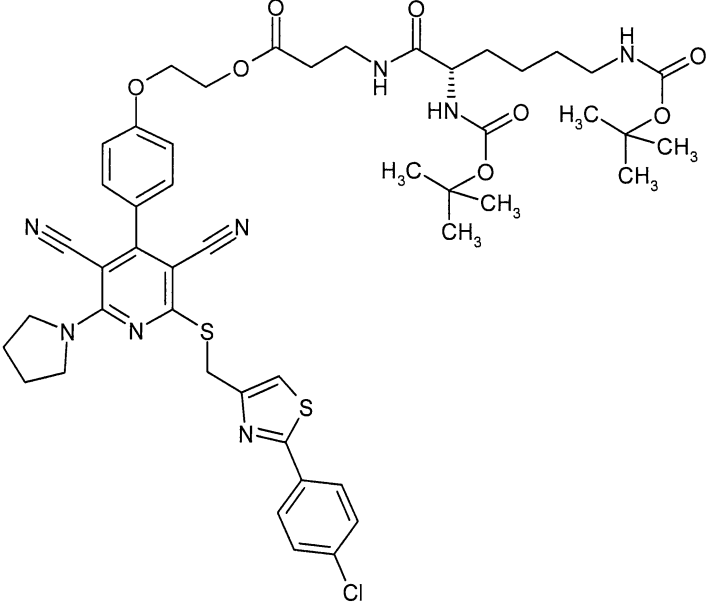
LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,55 phút; MS (ESIpos): m/z = 961 [M+H]⁺.

Các hợp chất nêu trong Ví dụ liệt kê trong Bảng 3 được điều chế tương tự hợp chất nêu trong Ví dụ 21A từ nguyên liệu ban đầu phù hợp.

Bảng 3:

Ví dụ Số	Cấu trúc	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
22A	 (79% theo lý thuyết) *3	1,60 phút (Phương pháp 4); m/z = 776

Ví dụ Số	Cấu trúc	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
23A	 (81% theo lý thuyết) *4	1,65 phút (Phương pháp 4); m/z = 933

Ví dụ Số	Cấu trúc	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
24A	 (58% theo lý thuyết) *5	1,54 phút (Phương pháp 2); m/z = 973

*3 tinh chế khác; dung dịch phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%).

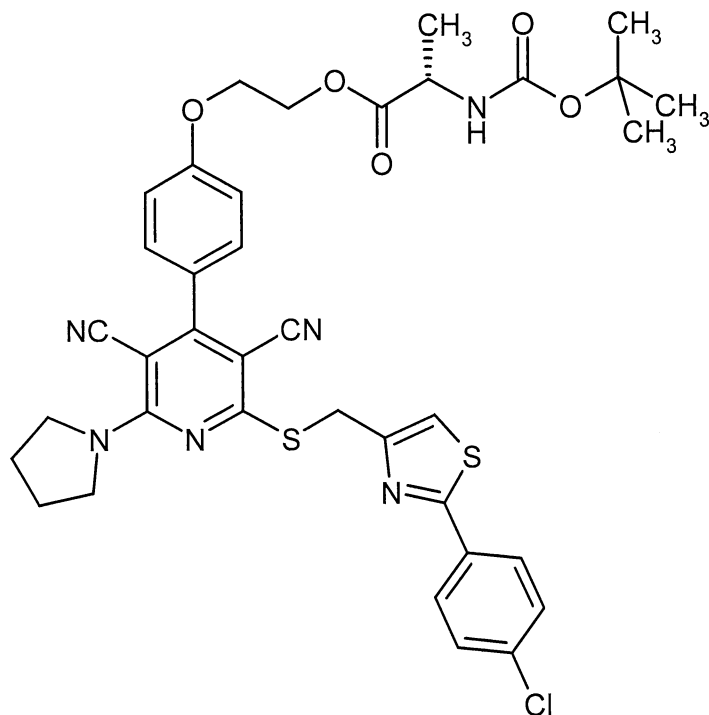
*4 tinh chế khác; dung dịch phản ứng được cô đặc bằng cách làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel 60 (pha động: diclometan /metanol 20:1). Sản phẩm được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%).

*5 tinh chế khác; nước/axetonitril được thêm vào và dung dịch phản ứng được chiết ba lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô đặc bằng cách làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (cột: Waters Sunfire C 18, 5µm, 250 x 30mm, pha động:

nước/metanol/THF = 15/70/15).

Ví dụ 25A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alaninat



Đầu tiên, 218mg (1,15mmol) N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanin được cho vào 5ml DMF. Tiếp theo, 240mg (1,254mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua, 240mg (1,568mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 0,455ml (2,613mmol) N,N-diisopropyletylamin được bổ sung vào, sau đó, 300mg (0,523mmol) 2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 1] được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 382mg (98% theo lý thuyết) hợp chất đích.

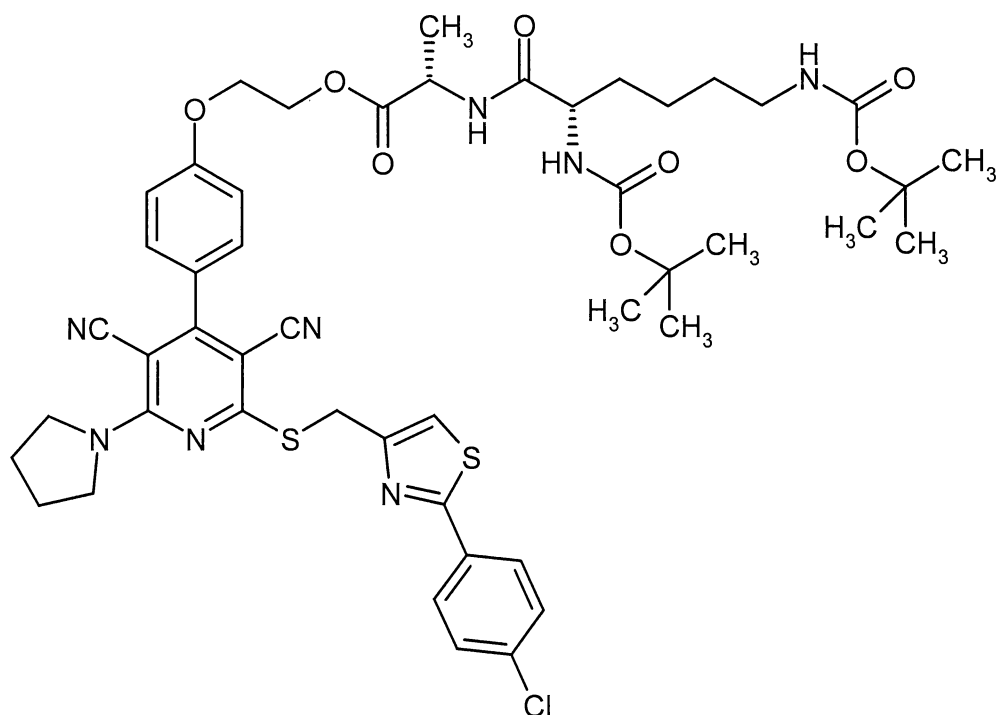
LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1.52$ min; MS (ESIpos): $m/z = 745$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,95$ (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d,

2H), 7,31 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,48-4,33 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 4H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,35 (s, 9H) 1,24 (d, 3H).

Ví dụ 26A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N²,N⁶-bis(tert-butoxycarbonyl)-L-lysyl-L-alaninat

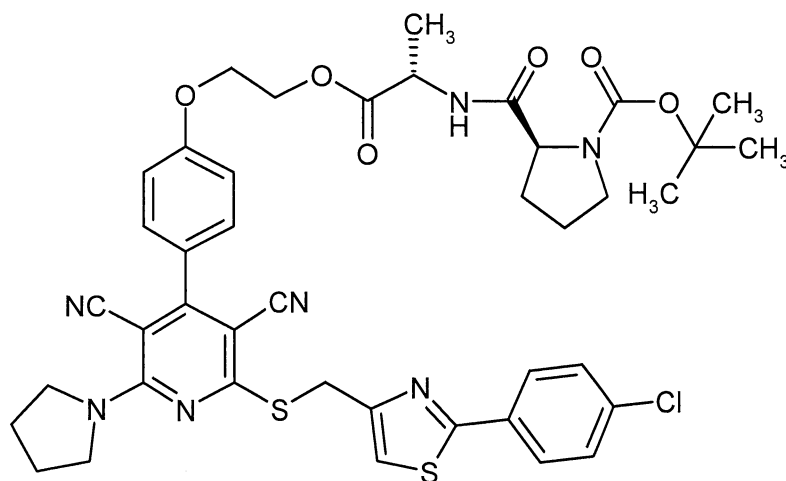


Đầu tiên, 166mg (0,478mmol) N²,N⁶-bis(tert-butoxycarbonyl)-L-lysine được cho vào 6,4ml DMF. Tiếp theo, 88mg (0,652mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat, 100mg (0,522mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua và 0,379ml (2,173mmol) N,N-diisopropyletylamin được bổ sung, sau đó, 330mg (0,435mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat [Ví dụ 40] được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước/axetonitril được thêm vào dung dịch phản ứng với lượng đủ để tạo ra dung dịch trong suốt. Dung dịch này được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 216mg (44% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,79$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 973$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 27A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl 1-(tert-butoxycarbonyl)-L-prolyl-L-alaninat

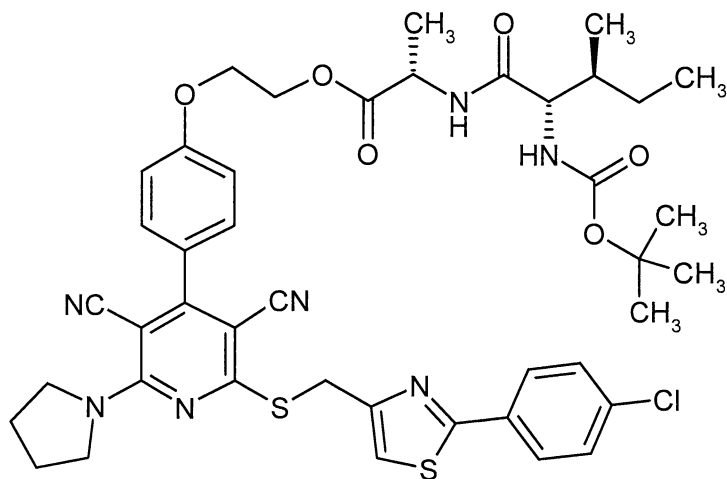


202mg (0,942mmol) 1-(tert-butoxycarbonyl)-L-prolin cùng với 246mg (1,284mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua, 157mg (1,27mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 0,746ml (4,281mmol) N,N-diisopropyletylamin được hòa tan trong 7,5ml DMF, sau đó 650mg (0,856mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước). Thu được 495mg (69% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 3,29$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 842$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 28A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-isoleuxyl-L-alaninat



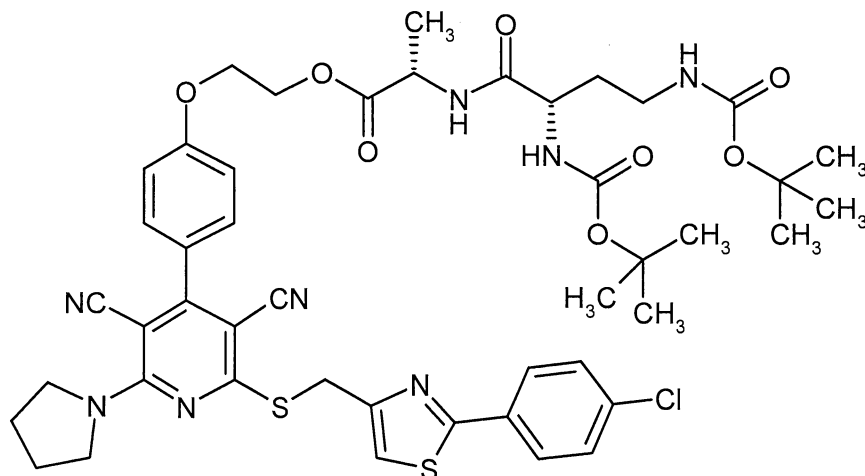
217mg (0,942mmol) N-(tert-butoxycarbonyl)-L-isoleuxin cùng với 246mg (1,284mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua, 157mg (1,027mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 0,746ml (4,281mmol) N,N-diisopropyletylamin được hòa tan trong 7,5ml DMF, sau đó 650mg (0,856mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước). Thu được 414mg (56% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,54$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 858$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,31$ (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,46-4,23 (m, 5H), 3,89-3,78 (m, 5H), 1,99-1,89 (m, 4H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 1H) 1,36 (s, 9H), 1,29 (d, 3H), 1,13-1,00 (m, 1H), 0,83-0,76 (m, 6H).

Ví dụ 29A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-{(2S)-2,4-bis[(tert-butoxycarbonyl)amino]butanoyl}-L-alaninat

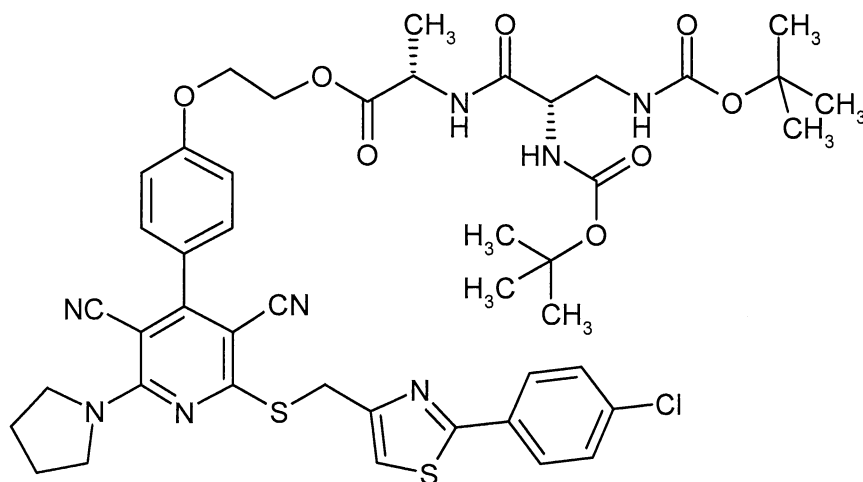


361mg (0,724mmol) muối N,N-dicyclohexylamin của axit (2S)-2,4-bis[(tert-butoxycarbonyl)amino]butanoic cùng với 151mg (0,790mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua, 151mg (0,988mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 0,574ml (3,293mmol) N,N-diisopropyletylamin được hòa tan trong 10ml DMF, sau đó 500mg (0,659mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được tinh chế hai lần bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước). Thu được 420mg (67% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,19$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 945$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 30A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-L-alanyl-L-alaninat

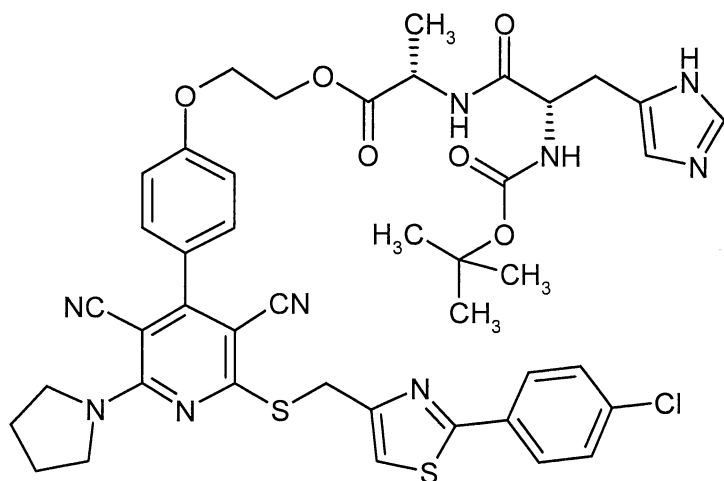


351mg (0,724mmol) muối N-(tert-butoxycarbonyl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-L-alanin N,N-dixyclohexylamin cùng với 151mg (0,790mmol) 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua, 151mg (0,988mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 0,574ml (3,293mmol) N,N-diisopropyletylamin được hòa tan trong 10ml DMF, sau đó 500mg (0,659mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl} sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được tinh chế hai lần bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước). Thu được 290mg (47% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,18$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 931$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 31A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl} sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-histidyl-L-alaninat

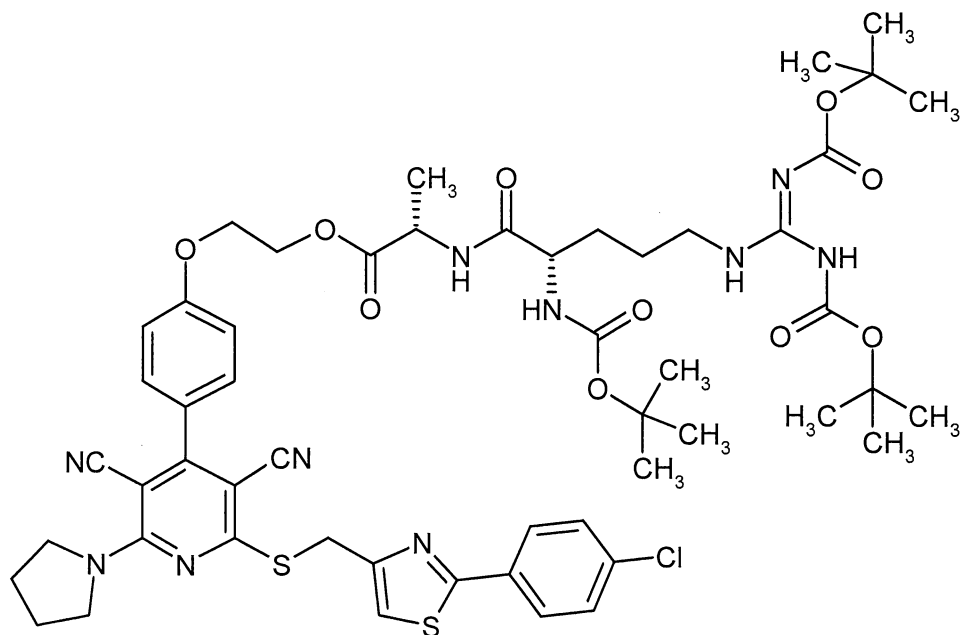


257mg (0,724mmol) N-(tert-butoxycarbonyl)-L-histidyl-L-alanin cùng với 151mg (0,790mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua, 151mg (0,988mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 0,574ml (3,293mmol) N,N-diisopropyletylamin được hòa tan trong 10ml DMF, sau đó 500mg (0,659mmol) 2-{4-[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được tinh chế hai lần bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước). Thu được 169mg (28% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,42$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 882$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 32A

2-{4-[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N^5 -[N,N'-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamidoyl]- N^2 -(tert-butoxycarbonyl)-L-ornithyl-L-alaninat

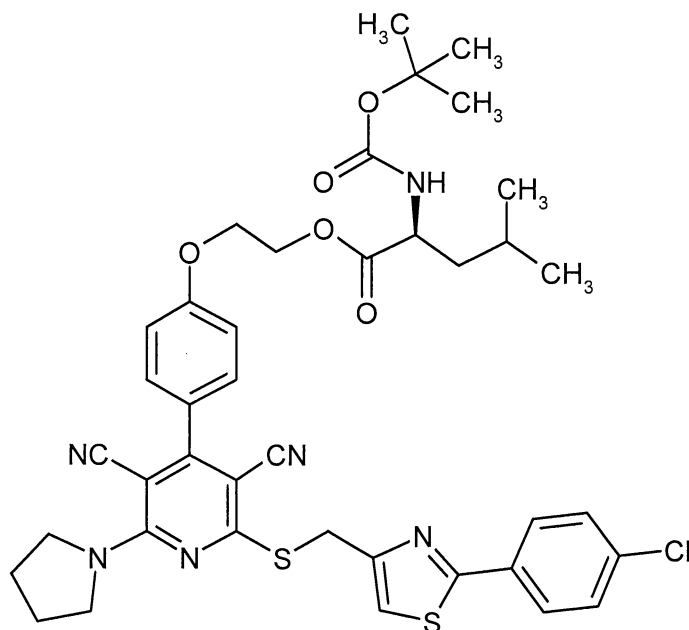


344mg (0,724mmol) N⁵-[N,N'-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl]-N²-(tert-butoxycarbonyl)-L-ornithin cùng với 151mg (0,790mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua, 151mg (0,988mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 0,574ml (3,293mmol) N,N-diisopropyletylamin được hòa tan trong 10ml DMF, sau đó, 500mg (0,659mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được tinh chế hai lần bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước). Thu được 341mg (47% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,88 phút; MS (ESIpos): m/z = 1101 [M+H]⁺.

Ví dụ 33A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-leuxinat

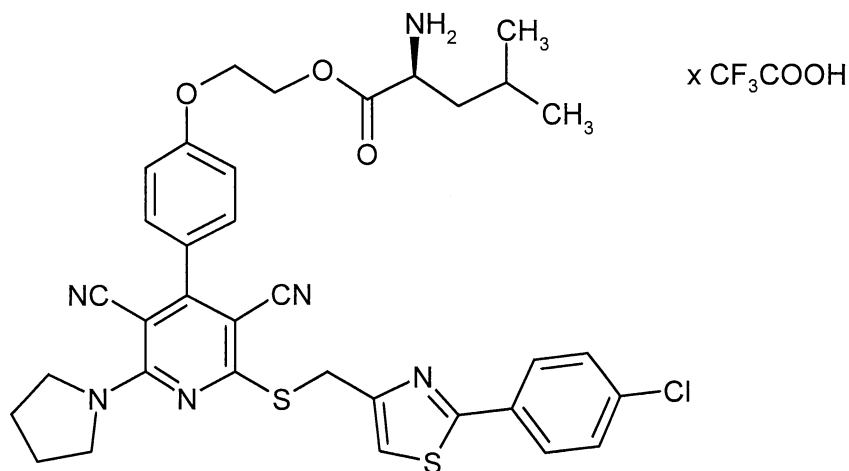


Đầu tiên, 0,89g (3,82mmol) *N*-(tert-butoxycarbonyl)-L-leuxin được cho vào 10ml DMF, và 0,81g (4,18mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua, 0,80g (5,23mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 1,13g (8,71mmol) *N,N*-diisopropyletylamin được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên. Hỗn hợp được khuấy cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Sau đó, 1g (1,74mmol) 2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được đổ vào 300ml nước. Cặn tạo thành được lọc ra bằng cách lọc hút và được rửa bằng 50ml nước. Sản phẩm thô được hòa tan trong 50ml diclometan. Pha nước được tách ra và pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được 1,37g (100% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

LC/MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,64$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 787$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 34A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-leuxinat trifloaxetat

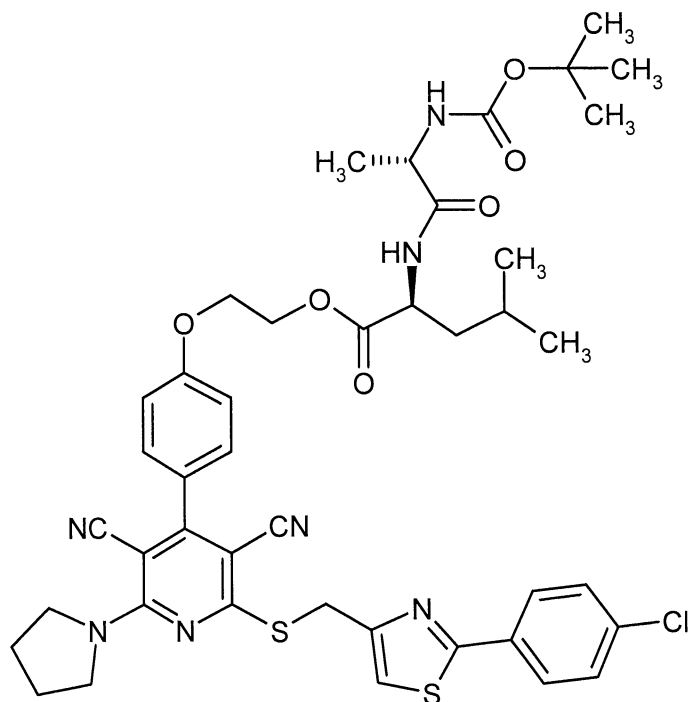


Đầu tiên, 1,37g (1,74mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl *N*-(tert-butoxycarbonyl)-L-leuxinat được cho vào 15ml diclometan, và sau đó, 15ml (194,70mmol) axit trifloaxetic được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, cặn được hòa tan trong 5ml diclometan và 10ml dietyl ete được thêm vào. Cặn tạo thành được lọc ra bằng cách lọc hút. Làm khô, thu được 1,09g (76,1% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

LC/MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,16$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 687$ [M-TFA+H]⁺.

Ví dụ 35A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl *N*-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanyl-L-leuxinat

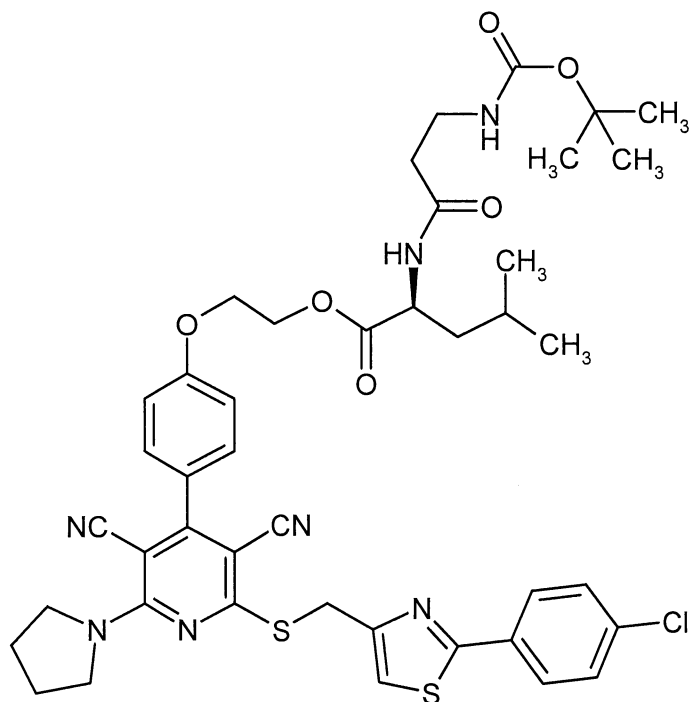


Đầu tiên, 86mg (0,45mmol) *N*-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanin được cho vào 5ml DMF, và 95mg (0,49mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua, 95mg (0,62mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 266,13g (2,06mmol) *N,N*-diisopropyletylamin được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Sau đó, 330mg (0,41mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-leuxinat trifloaxetat được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào 300ml nước. Cặn tạo thành được lọc ra bằng cách lọc hút và được rửa bằng 20ml nước. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong 15ml metanol và được siêu âm trong bể siêu âm trong thời gian 5 phút. Cặn được lọc ra bằng cách lọc hút và được rửa bằng 10ml dietyl ete. Thu được 0,15g (43% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

LC/MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,58$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 858$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 36A

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl *N*-(tert-butoxycarbonyl)-beta-alanyl-L-leuxinat

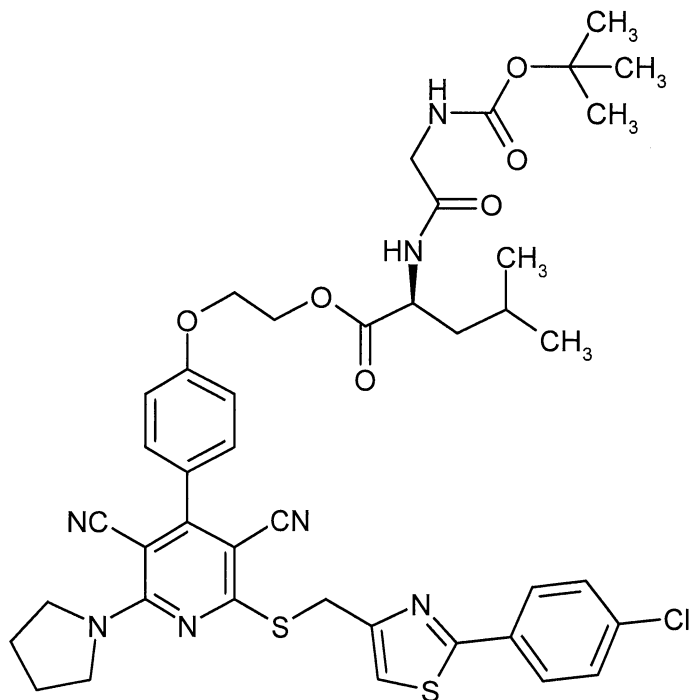


Đầu tiên, 86mg (0,45mmol) *N*-(tert-butoxycarbonyl)-beta-alanin được cho vào 5ml DMF, và sau đó, 95mg (0,49mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua, 95mg (0,62mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 266,13g (2,06mmol) *N,N*-diisopropyletylamin được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Tiếp theo, 330mg (0,41mmol) 2-{4-[2-({2-(4-chlophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-leuxinat trifloaxetat được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào 300ml nước. Cặn tạo thành được lọc bằng cách lọc hút và rửa bằng 20ml nước. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong 15ml metanol và được chạy siêu âm trong bể siêu âm trong thời gian 5 phút. Cặn được lọc ra bằng cách lọc hút và rửa bằng 10ml dietyl ete. Thu được 0,13g (37% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

LC/MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,56$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 858$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 37A

2-{4-[2-({2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl *N*-(tert-butoxycarbonyl)glyxyl-L-leuxinat



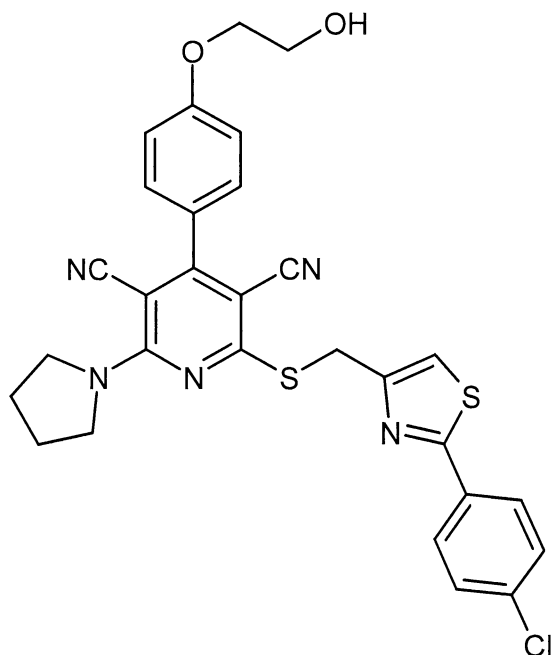
Đầu tiên, 80mg (0,45mmol) *N*-(tert-butoxycarbonyl)glyxin được cho vào 5ml DMF, và sau đó, 95mg (0,49mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua, 95mg (0,2mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat và 267mg (2,6mmol) *N,N*-diisopropyletylamin được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Tiếp theo, 330mg (0,41mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-3,5-dicyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl *L*-leuxinat trifloaxetat được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào 300ml nước. Cặn tạo thành được lọc bằng cách lọc hút và rửa bằng 20ml nước. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong 15ml metanol và được siêu âm trong bể siêu âm trong thời gian 5 phút. Cặn được lọc ra bằng cách lọc hút và rửa bằng 10ml dietyl ete. Thu được 0,17g (47% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

LC/MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,56$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 844$ $[M+H]^+$.

Các phương án ví dụ

Ví dụ 1

2-({[2-(4-Chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxi)phenyl]-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril



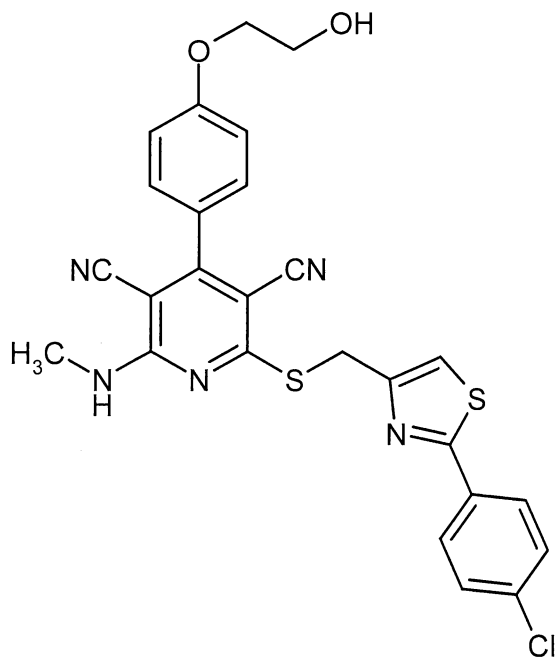
Ở nhiệt độ trong phòng, 90mg (0,17mmol) 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 30 μ l (0,37mmol) pyrrolidin được khuấy trong 2,3ml THF trong thời gian 30 phút. Khoảng 12ml nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, huyền phù tạo thành được tách ra khỏi THF trên thiết bị bay hơi cất quay, và cặn tạo thành được lọc ra và được rửa bằng nước và được làm khô trong điều kiện chân không cao. Thu được 78mg (81% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,83 (br s, 4H), 3,74 (q, 2H), 1,94 (br s, 4H),

LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 2,63 phút; MS (ESIpos): m/z = 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 2

2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(metylamino)pyridin-3,5-dicarbonitril



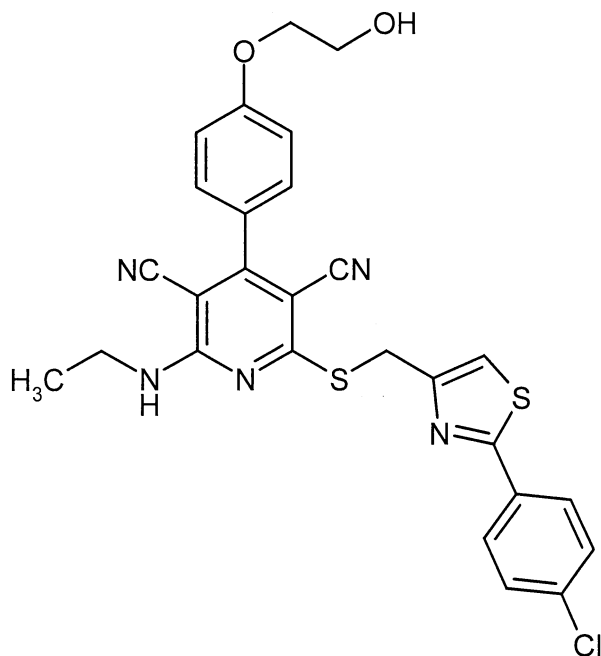
Ở nhiệt độ trong phòng, 3g (5,56mmol) 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 11,12ml (22,24mmol) metylamin được khuấy trong 75ml THF qua đêm. Khoảng 300ml nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và cặn tạo thành được lọc và rửa bằng nước và được làm khô trong điều kiện chân không cao. Thu được 2,69g (91% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,12 (q, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,01 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 2,41 phút; MS (ESIpos): m/z = 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 3

2-([2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-6-(etylamin)-4-[4-(2-hydroxy-etoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



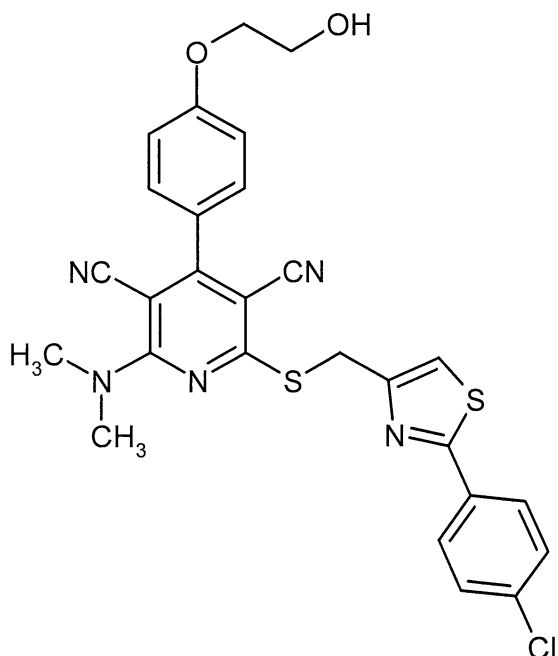
Ở nhiệt độ trong phòng, 100mg (0,17mmol) 2-clo-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 0,17ml (0,33mmol) etylamin (dung dịch 2M trong THF) được khuấy trong 2ml THF trong thời gian 30 phút. Sau đó, 0,17ml (0,33mmol) etylamin (dung dịch 2M trong THF) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Khoảng 15ml nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và cặn tạo thành được lọc ra, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không cao. Thu được 81mg (89% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,19 (q, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,50 (vạch năm, 2H), 1,09 (t, 3H),

LC-MS (Phương pháp 7): R_t = 2,87 phút; MS (ESIpos): m/z = 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 4

2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-6-(dimetylamino)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



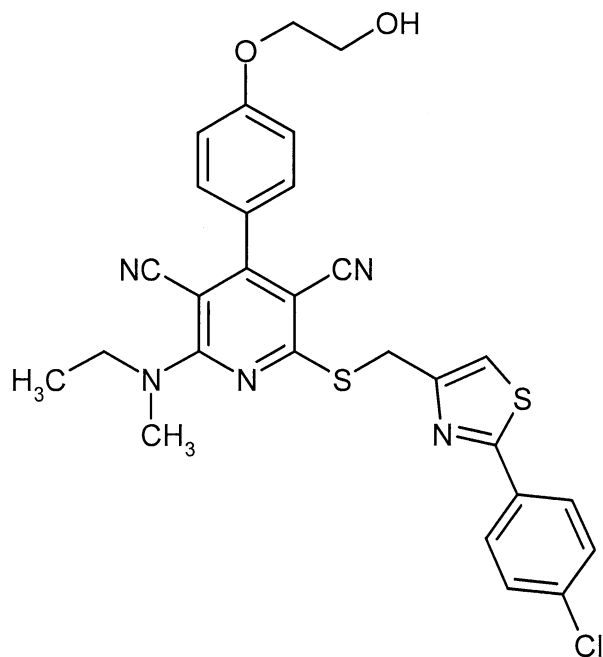
Ở nhiệt độ 100°C, 80mg (0,15mmol) 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 28mg (0,30mmol) metansulfonamit được khuấy trong 1,5ml DMF qua đêm. Sau khi để nguội, sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước). Thu được 41mg (50% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,96 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,34 (s, 6H),

LC-MS (Phương pháp 7): R_t = 2,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 5

2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-6-[etyl(metyl)amino]-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



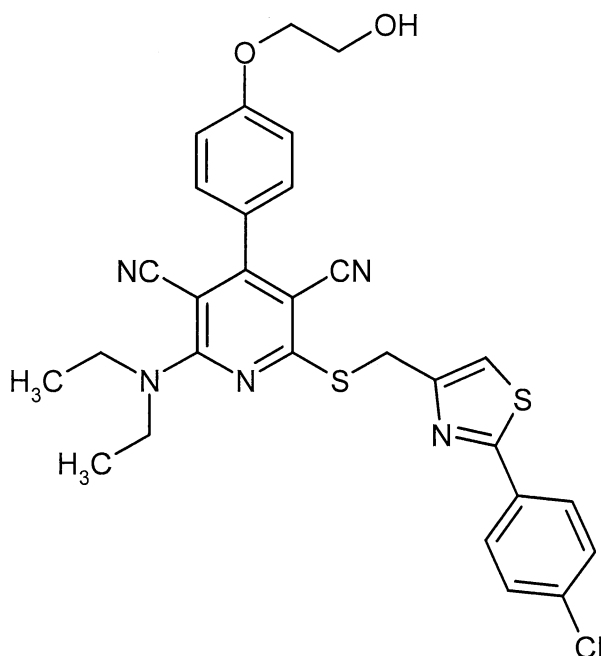
Ở RT, 60mg (0,11mmol) 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 0,019ml (0,22mmol) *N*-etylmetylamin được khuấy trong 1,5ml THF trong thời gian 30 phút. Khoảng 15ml nước được thêm vào to hỗn hợp phản ứng, và pha nước được chiết 3 lần với etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa một lần với dung dịch natri clorua, được làm khô trên natri sulfat, được cô đặc bằng cách làm bay hơi và làm khô trong điều kiện chân không cao. Thu được 63mg (99% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 3,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 6

2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-6-(diethylamino)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



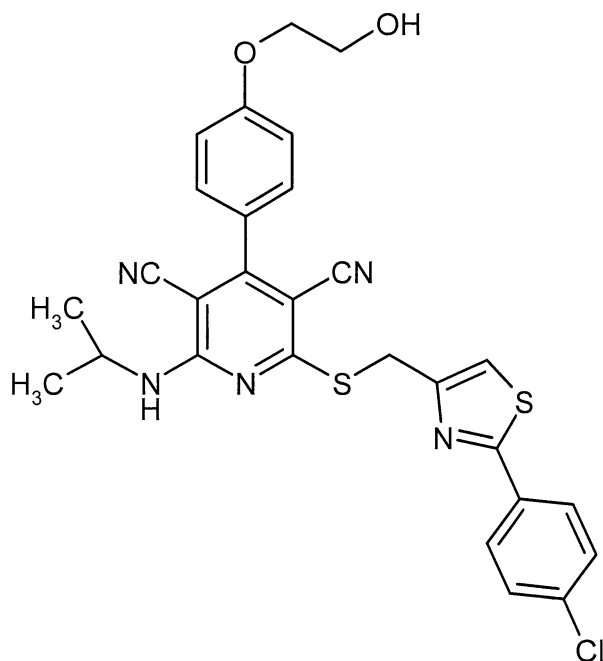
Ở nhiệt độ trong phòng, 60mg (0,11mmol) 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 0,023ml (0,22mmol) dietylamin được khuấy trong 1,5ml THF trong thời gian 30 phút. Khoảng 15ml nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và pha nước được chiết 3 lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô trên natri sulfat, được cô đặc bằng cách làm bay hơi và làm khô trong điều kiện chân không cao. Thu được 67mg (99% theo lý thuyết, độ tinh khiết 95%) hợp chất đích mong muốn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,80-3,70 (m, 6H), 3,31 (s, 3H), 1,20 (t, 6H).

LC-MS (Phương pháp 3): R_t = 3,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 7

2-([2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(propan-2-ylamino)pyridin-3,5-dicarbonitril



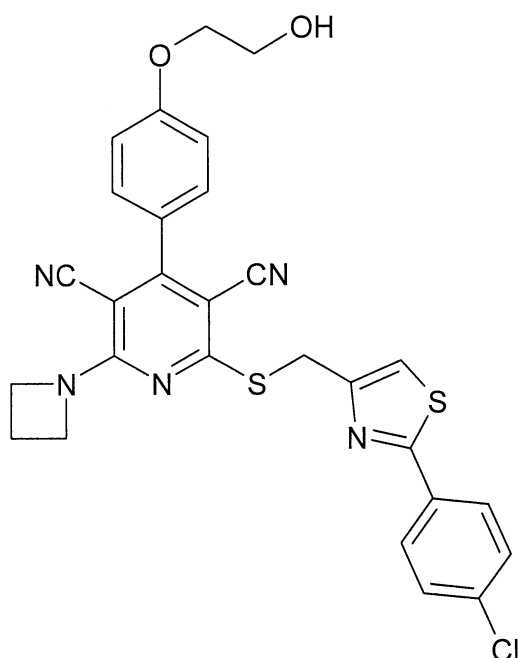
Ở nhiệt độ trong phòng, 60mg (0,11mmol) 2-clo-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 0,011ml (0,13mmol) isopropylamin được khuấy trong 1,5ml THF trong thời gian 60 phút. Sau đó, 11µl (0,13mmol) isopropylamin nữa được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 60 phút nữa. Khoảng 10ml nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và chất kết tủa tạo thành được lọc ra, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không cao. Thu được 35mg (56% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,96 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,50-4,39 (m, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 1,13 (d, 6H),

LC-MS (Phương pháp 7): R_t = 2,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 8

2-(Azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



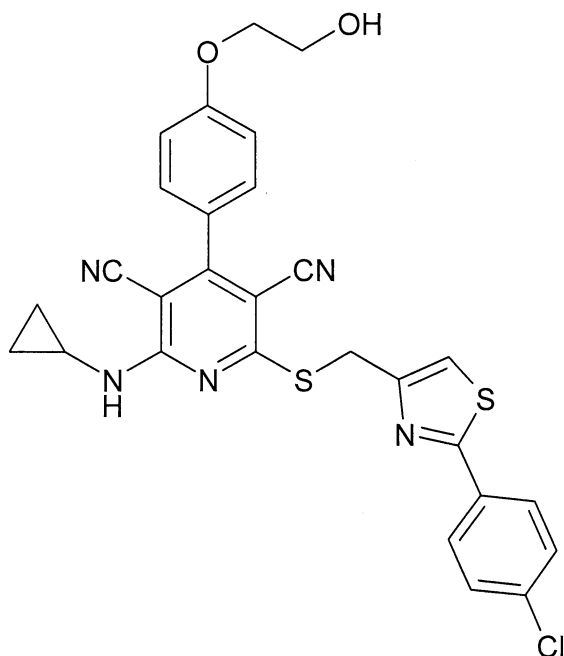
Ở nhiệt độ trong phòng, 100mg (0,19mmol) 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 0,015ml (0,22mmol) azetidin được khuấy trong 2,5ml THF qua đêm. Sau đó, bổ sung thêm 0,025ml (0,36mmol) azetidin nữa, và hỗn hợp lại tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khoảng 10ml nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và chất kết tủa tạo thành được lọc ra, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không cao. Thu được 85mg (82% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,95 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,48 (br s, 4H), 4,08 (t, 2H), 3,73 (q, 2H), 2,38 (vạch năm, 2H).

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 9

2-([2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-6-(xyclopropylamino)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



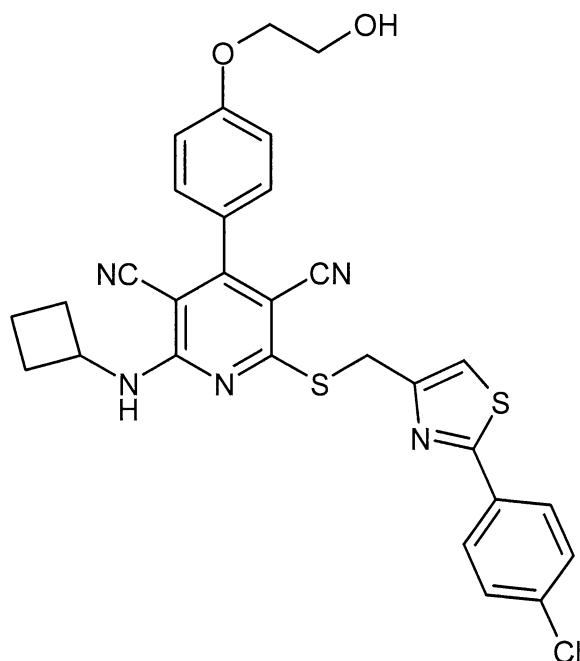
Ở nhiệt độ trong phòng, 50mg (0,09mmol) 2-clo-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 0,013ml (0,19mmol) xyclopropanamin được khuấy trong 1,3ml DMF qua đêm. Sản phẩm thô được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước). Các phân đoạn sản phẩm thu được được hòa tan một lần nữa trong 2ml DMF, 0,013ml (0,19mmol) xyclopropanamin được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước). Thu được 20mg (39% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,30 (br s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,01-2,94 (m, 1H), 0,78-0,65 (m, 4H).

LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 3,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 10

2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-6-(xyclobutylamino)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



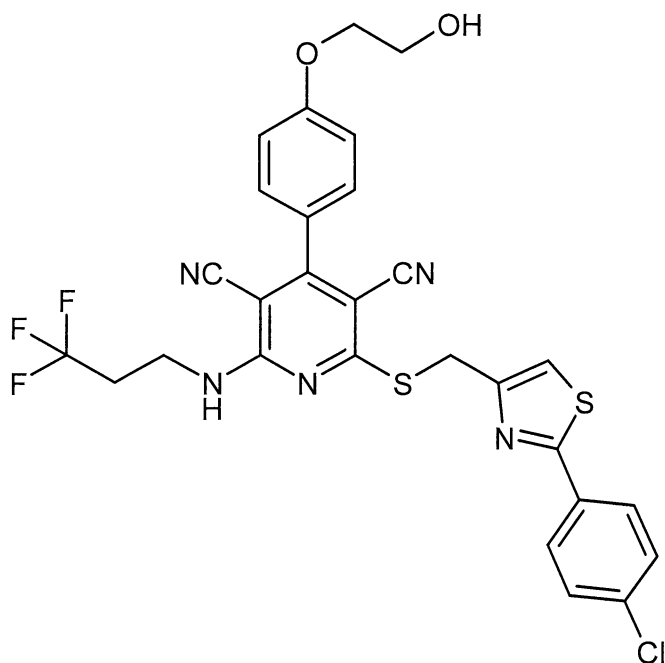
Ở nhiệt độ trong phòng, 80mg (0,15mmol) 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 26µl (0,30mmol) xyclobutanamin được khuấy trong 1,5ml DMF qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước). Thu được 56mg (65% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,28 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,59 (vạch năm, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 2,20-2,10 (m, 4H), 1,68-1,49 (m, 2H).

LC-MS (Phương pháp 6): R_t = 3,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 11

2-([2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-[(3,3,3-triflopropyl)amino]pyridin-3,5-dicarbonitril



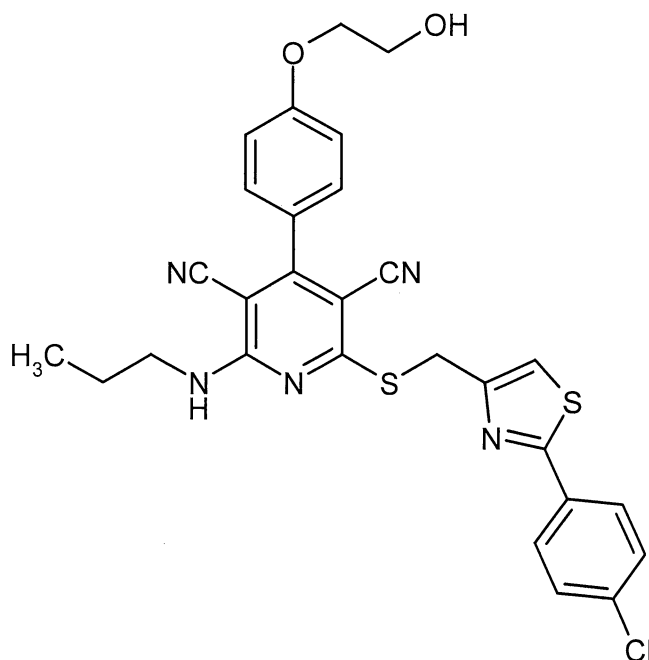
Ở nhiệt độ 100°C, 150mg (0,21mmol, độ tinh khiết khoảng 74%) 2-clo-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 93mg (0,82mmol) 3,3,3-triflopropan-1-amin được khuấy trong 2ml DMF trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm loãng với khoảng 1ml nước và khoảng 3ml THF và được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 105mg (83% theo lý thuyết) hợp chất đích.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,32 (t, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,78-3,69 (m, 4H), 2,61-2,49 (m, 2H).

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,34 phút; MS (ESIpos): m/z = 616 [M+H]⁺.

Ví dụ 12

2-([2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(propylamino)pyridin-3,5-dicarbonitril



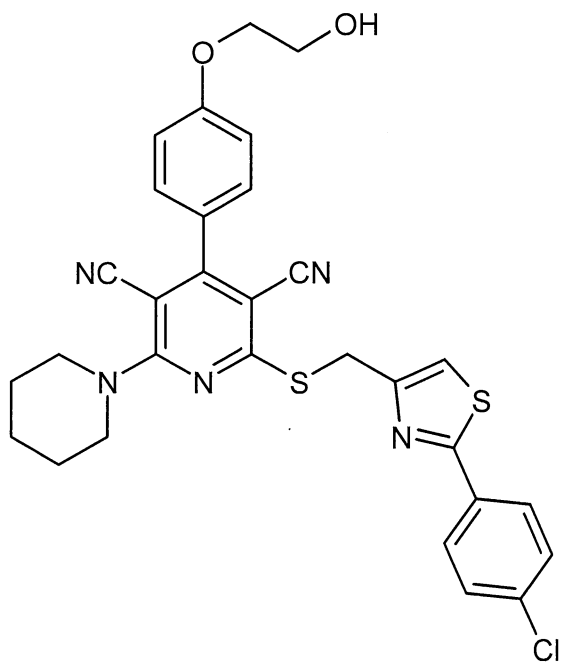
Ở nhiệt độ trong phòng, 100mg (0,19mmol) 2-clo-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 30 μ l (0,37mmol) n-propylamin được khuấy trong 2,5ml THF trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 67mg (64% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,20 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 1,49 (vạch năm, 2H), 0,78 (t, 3H).

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m/z = 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 13

2-([2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-(piperidin-1-yl)pyridin-3,5-dicarbonitril



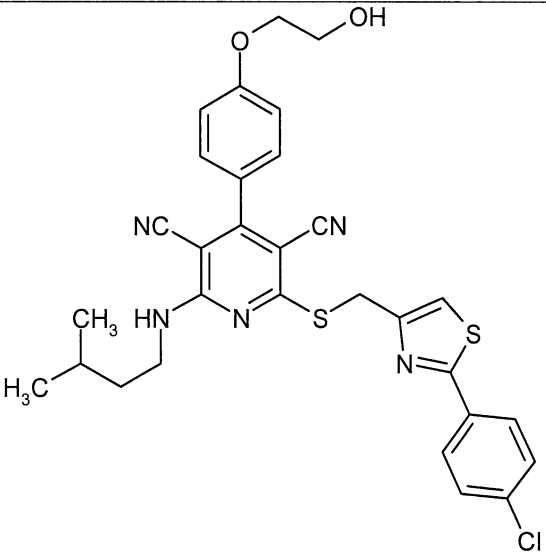
Ở nhiệt độ trong phòng, 300mg (0,41mmol, độ tinh khiết khoảng 74%) 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 163 μ l (1,65mmol) piperidin được khuấy trong 5,6ml THF trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm loãng với khoảng 1ml nước và khoảng 3ml THF và được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 215mg (89% theo lý thuyết) hợp chất đích.

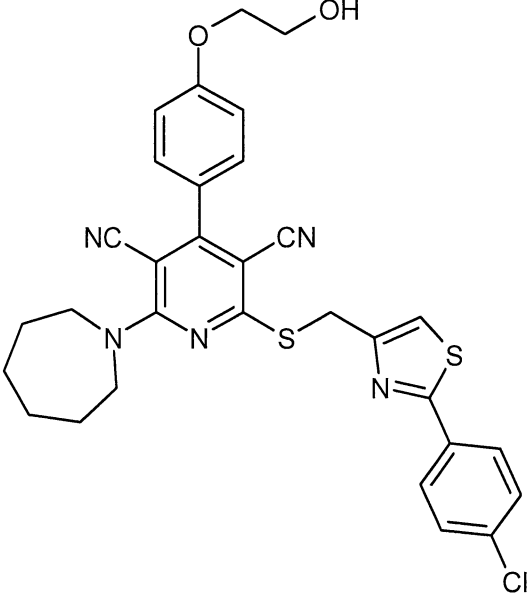
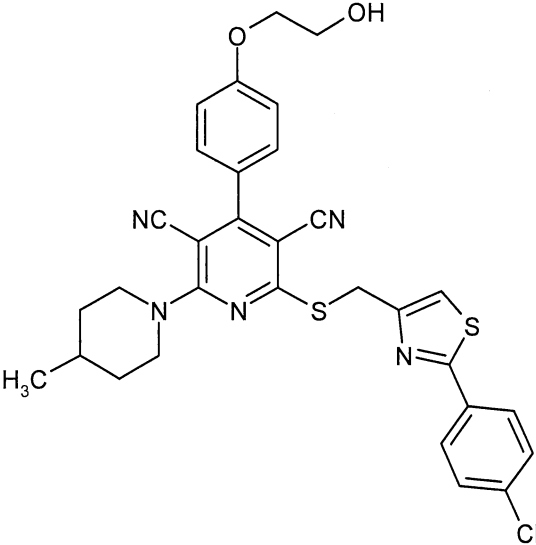
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,96 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (br s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,88-3,78 (m, 4H), 3,74 (t, 2H), 1,70-1,54 (m, 6H).

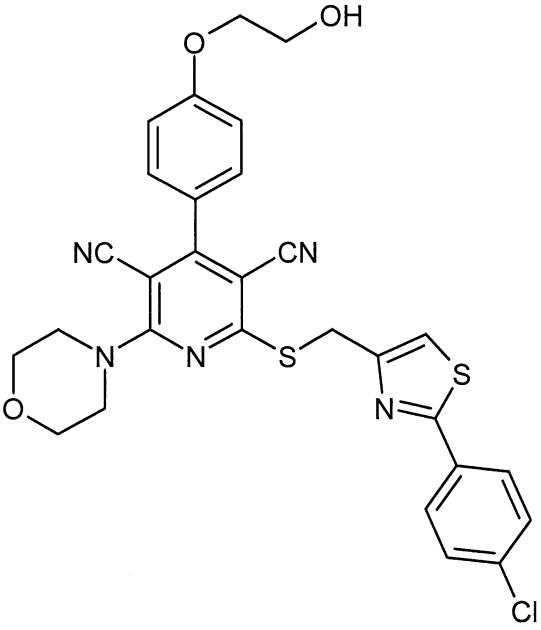
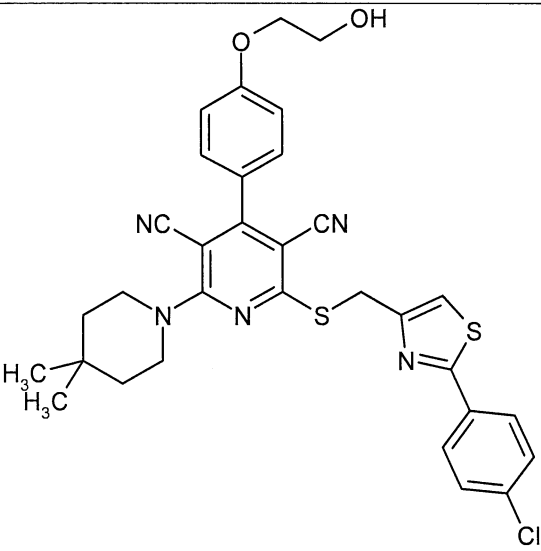
LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,45 phút; MS (ESIpos): m/z = 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

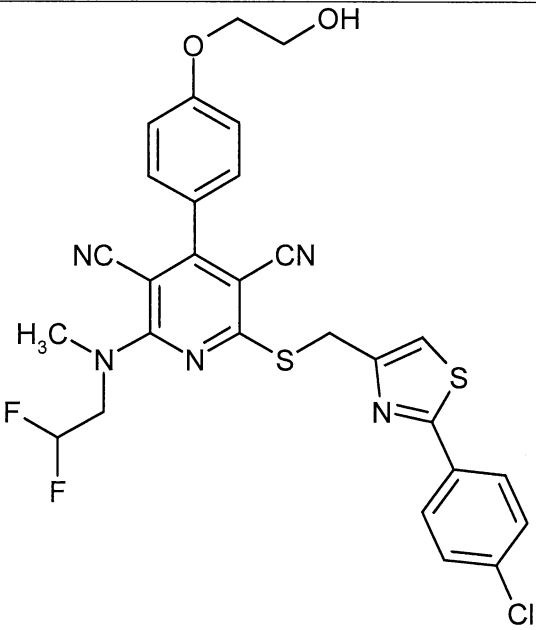
Các hợp chất nêu trong các ví dụ nêu trong Bảng 4 được điều chế tương tự như hợp chất được nêu ở Ví dụ 13 từ các nguyên liệu ban đầu thích hợp. Lượng amin được bổ sung vào là nằm trong khoảng từ 2,2 đến 4 đương lượng dựa trên 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A]:

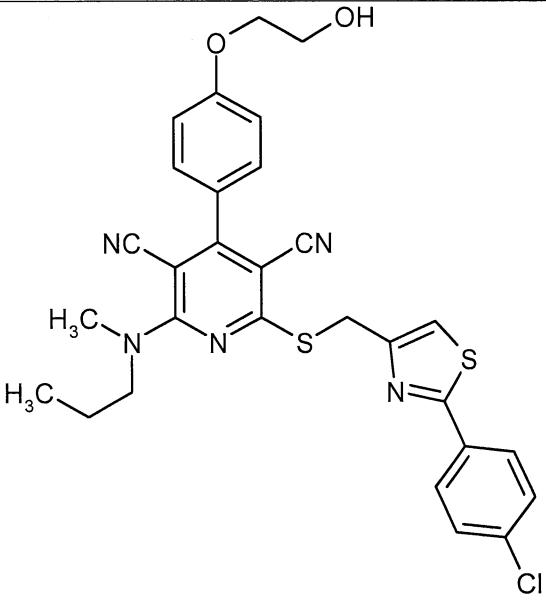
Bảng 4:

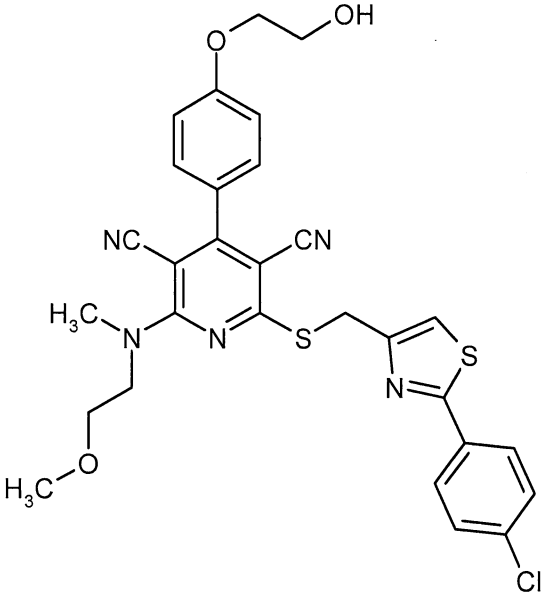
Ví dụ số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆):
14	 (34% theo lý thuyết)	1,69 phút (Phương pháp 4); m/z = 590	δ (400 MHz) = 8,20 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,48 (q, 2H), 1,51 (vạch bảy, 1H), 1,39 (q, 2H), 0,80 (d, 6H),

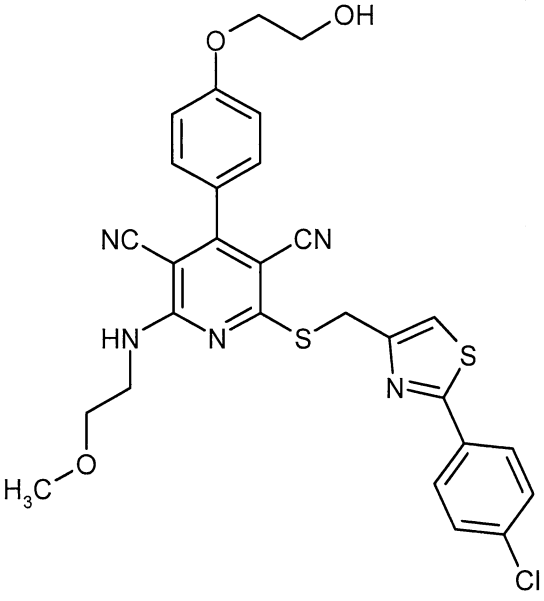
Ví dụ số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆):
15	 (93% theo lý thuyết)	1,45 phút (Phương pháp 2); m/z = 602	δ (400 MHz) = 7,94 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,92-3,59 (m, 7H), 1,78 (br s, 4H), 1,50 (br s, 4H),
16	 (94% theo lý thuyết)	1,69 phút (Phương pháp 4); m/z = 602	δ (400 MHz) = 7,94 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,76 (t, 3H), 3,18 (t, 2H), 1,72-1,60 (m, 3H), 1,11 (q, 2H), 0,86 (d, 3H),

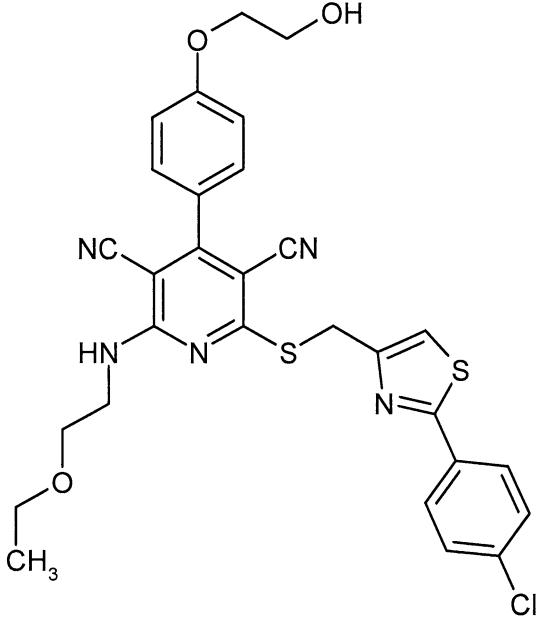
Ví dụ số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆):
17	 (95% theo lý thuyết)	1,30 phút (Phương pháp 2); m/z = 590	δ (400 MHz) = 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,93-3,87 (m, 4H), 3,73 (t, 2H), 3,71-3,62 (m, 4H),
18	 (96% theo lý thuyết)	1,52 phút (Phương pháp 2); m/z = 616	δ (400 MHz) = 7,95 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,73 (t, 2H), 1,40-1,36 (m, 4H), 0,92 (s, 6H),

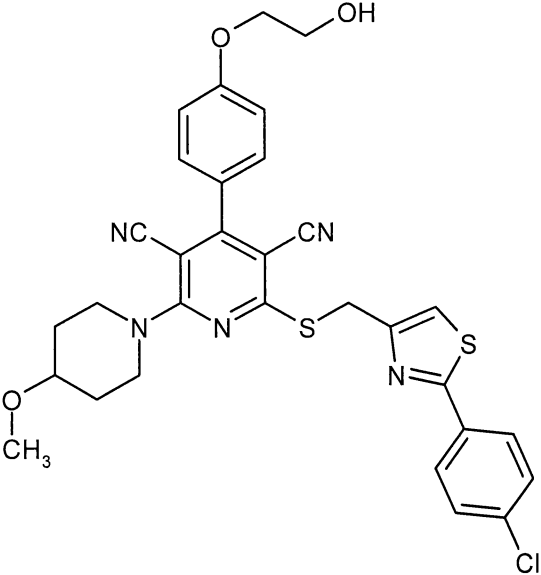
Ví dụ số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆):
19	 (63% theo lý thuyết)	1,32 phút (Phương pháp 2); m/z = 598	δ (400 MHz) = 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,50-6,18 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,32-4,20 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,49 (s, 3H),

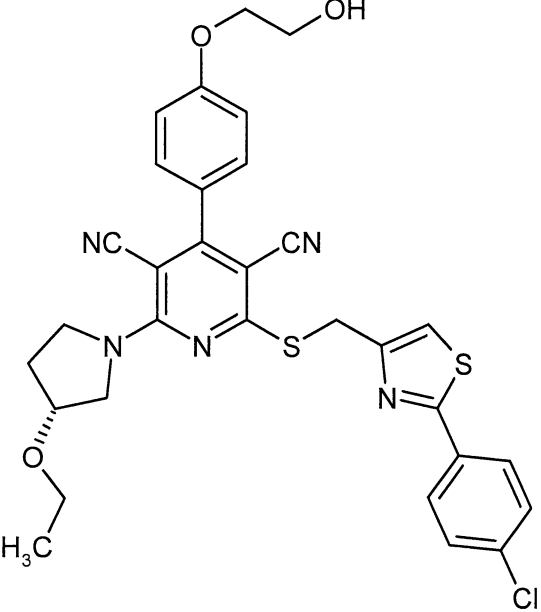
Ví dụ số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆):
20	 (86% theo lý thuyết)	1,40 phút (Phương pháp 2); m/z = 576	δ (400 MHz) = 7,95 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,76-3,60 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 1,62 (vạch sáu, 2H), 0,80 (t, 3H),

Ví dụ số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆):
21	 (87% theo lý thuyết)	1,32 phút (Phương pháp 2); m/z = 592	δ (400 MHz) = 7,96 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,20 (s, 3H),

Ví dụ số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆):
22	 (87% theo lý thuyết)	1,28 phút (Phương pháp 2); m/z = 578	δ (400 MHz) = 8,12 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,68 (q, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,19 (s, 3H),

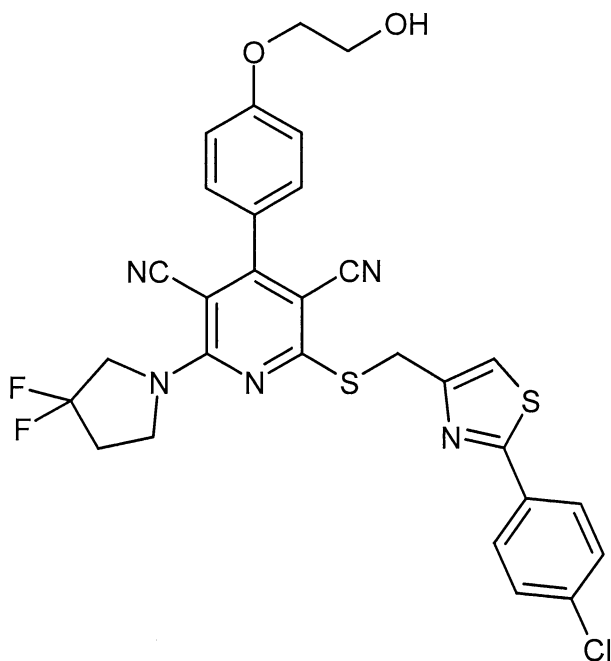
Ví dụ số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆):
23	 (88% theo lý thuyết)	1,33 phút (Phương pháp 2); m/z = 592	δ (400 MHz) = 8,11 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,65 (q, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,38 (q, 2H), 1,03 (t, 3H),

Ví dụ số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆):
24	 (35% theo lý thuyết)	1,37 phút (Phương pháp 2); m/z = 618	δ (400 MHz) = 7,96 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,13-4,05 (m, 4H), 3,72 (t, 2H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H),

Ví dụ số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆):
25	 (68% theo lý thuyết)	1,58 phút (Phương pháp 4); m/z = 618	δ (400 MHz) = 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,14 (br s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,99-3,70 (m, 6H), 3,48-3,34 (m, 2H), 2,12-1,93 (m, 2H), 1,05 (t, 3H),

Ví dụ 26

2-([2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



Ở nhiệt độ trong phòng, 100mg (0,19mmol) 2-clo-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 53mg (0,37mmol) 3,3-diflopyrolidin hydroclorua và 52 μ l (0,37mmol) trietylamin được khuấy trong 2,5ml THF trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm loãng với khoảng 1ml nước và khoảng 3ml THF và được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 62mg (54% theo lý thuyết) hợp chất đích.

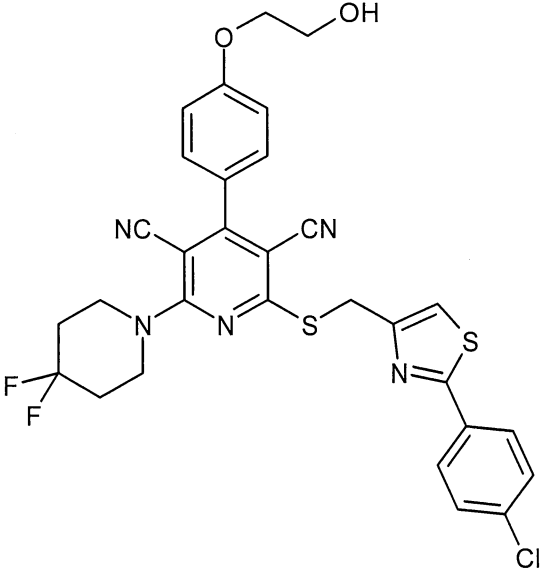
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,92 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,17-4,07 (m, 4H), 3,73 (t, 2H), 2,62-2,50 (m, 2H).

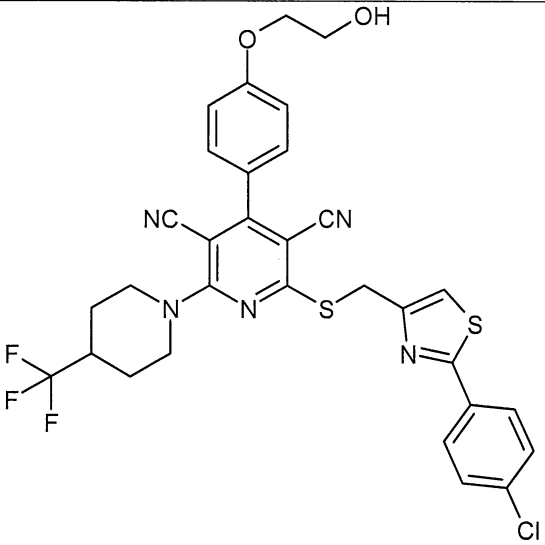
LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m/z = 610 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

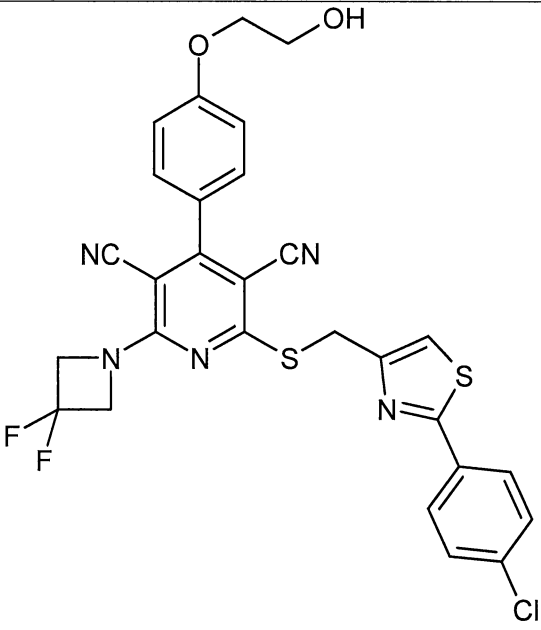
Các hợp chất được nêu trong các Ví dụ được nêu trong Bảng 5 được điều chế tương tự như hợp chất của Ví dụ 26 từ các nguyên liệu ban đầu thích hợp. Lượng amin được bổ sung vào là 1,5-2 đương lượng, tức là 2-3 đương lượng trietylamin dựa

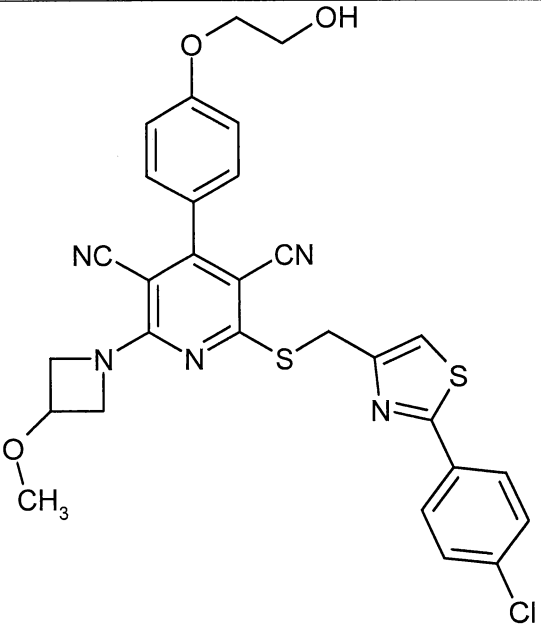
trên 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A]:

Bảng 5:

Ví dụ Số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R_t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	1H -NMR (DMSO- d_6):
27	 (48% theo lý thuyết)	1,36 phút (Phương pháp 2); $m/z = 624$	δ (400 MHz) = 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,02-3,93 (m, 4H), 3,74 (q, 2H), 2,19-2,05 (m, 4H),

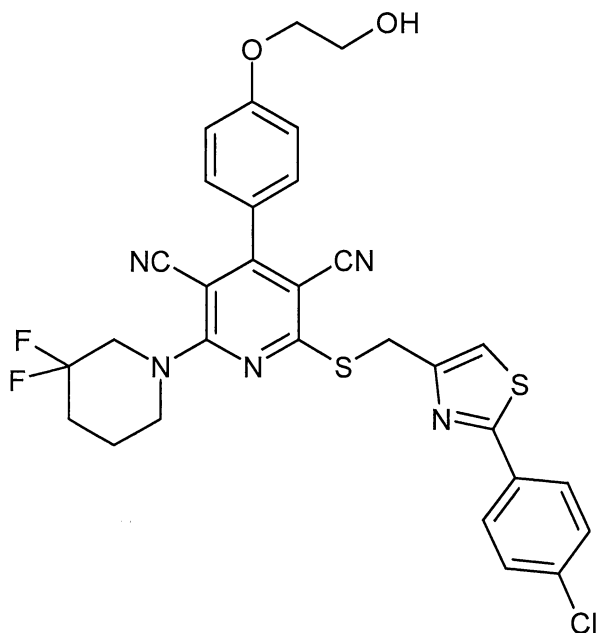
Ví dụ Số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO- d ₆):
28	 (87% theo lý thuyết)	1,63 phút (Phương pháp 4); m/z = 656	δ (400 MHz) = 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (br s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,64 (d, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,78-2,62 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H),

Ví dụ Số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO- d ₆):
29	 (89% theo lý thuyết)	1,36 phút (Phương pháp 2); m/z = 596	δ (400 MHz) = 7,96 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,89 (t, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (t, 2H),

Ví dụ Số	Cấu trúc (hiệu suất)	LC-MS: R _t [phút] (Phương pháp); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO- d ₆):
30	 (76% theo lý thuyết)	1,32 phút (Phương pháp 2); m/z = 590	δ (400 MHz) = 7,96 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,85 (br s, 1H), 4,72- 4,55 (m, 4H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,24 (s, 3H),

Ví dụ 31

2-({[2-(4-Chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulfanyl)-6-(3,3-difloperidin-1-yl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



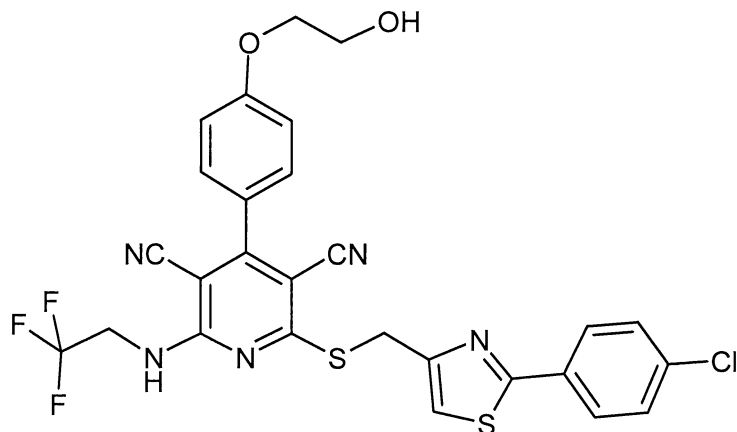
Ở nhiệt độ trong phòng, 150mg (0,20mmol, độ tinh khiết khoảng 74%) 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl} sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A], 64mg (0,41mmol) 3,3-diflopiperidin hydroclorua và 57 μ l (0,41mmol) trietylamin được khuấy trong 3ml THF trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm loãng với khoảng 1ml nước và khoảng 3ml THF và được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 90mg (71% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (d, 4H), 7,12 (d, 2H), 4,90 (br s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H).

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,34 phút; MS (ESIpos): m/z = 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 32

2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl} sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyridin-3,5-dicarbonitril



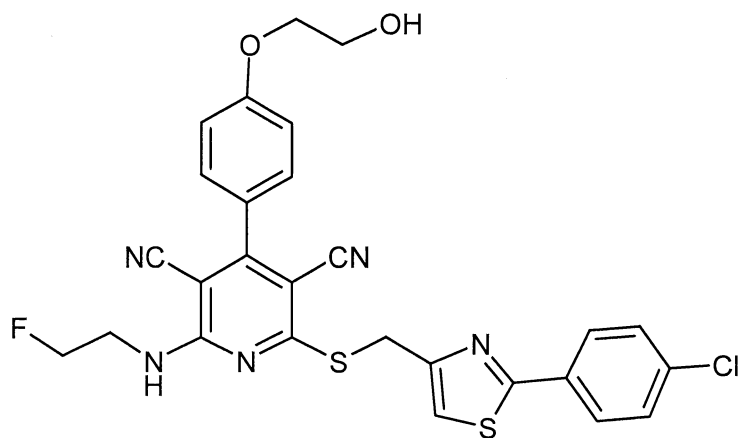
140mg (0,260mmol) 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A] và 52mg (0,519mmol) 2,2,2-triflo-1-aminoetan được hòa tan trong 2ml tetrahydrofuran và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung tiếp 52mg (0,519mmol) 2,2,2-triflo-1-aminoetan vào và tiếp tục khuấy trong thời gian 6 giờ, sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nóng tới nhiệt độ 50°C và được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Bổ sung thêm 52mg (0,519mmol) 2,2,2-triflo-1-aminoetan vào. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ban đầu ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ và sau đó dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Không cần bước xử lý kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 36mg (hiệu suất: 23%) hợp chất đích.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,59 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (m, 2H).

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 2,77 phút; MS (ESIpos): m/z = 602 [M+H]⁺.

Ví dụ 33

2-([2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-6-[(2-floetyl)amino]-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



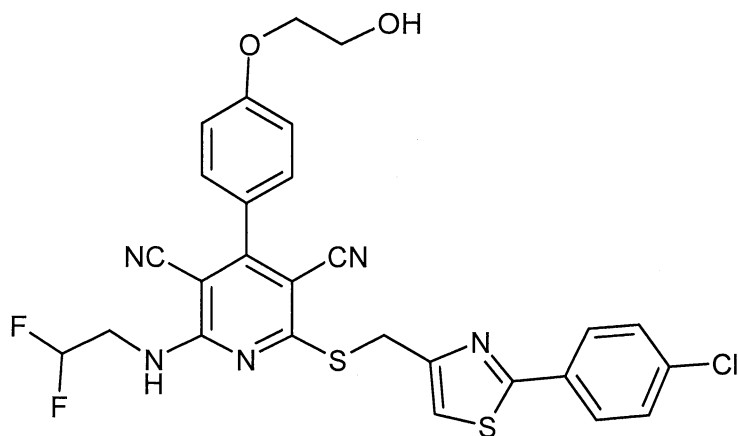
140mg (0,260mmol) 2-clo-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A], 52mg (0,519mmol) 2-floetylamin hydroclorua và 67mg (0,519mmol) N,N-diisopropyletylamin được hòa tan trong 2ml tetrahydrofuran và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Không cần bước xử lý kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 78mg (hiệu suất: 53% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,29 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,47 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 3H).

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,27 phút; MS (ESIpos): m/z = 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 34

2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-6-[(2,2-difloetyl)amino]-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



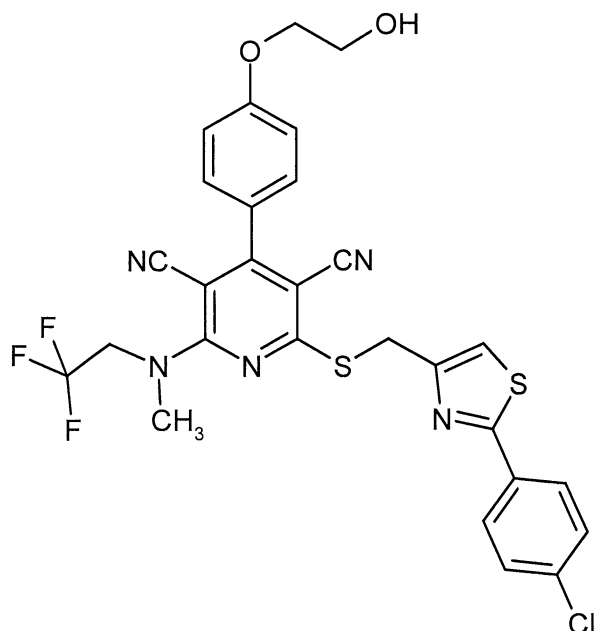
140mg (0,260mmol) 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A], 61mg (0,519mmol) 2,2-difloetylamin hydroclorua và 67mg (0,519mmol) N,N-diisopropyletylamin được hòa tan trong 2ml tetrahydrofuran và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Không cần bước xử lý kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế. Thu được 77mg (hiệu suất: 51% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,41 (m, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,17 (tt, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,75 (m, 2H).

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,28 phút; MS (ESIpos): m/z = 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 35

2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-6-[metyl(2,2,2-trifloetyl)amino]pyridin-3,5-dicarbonitril



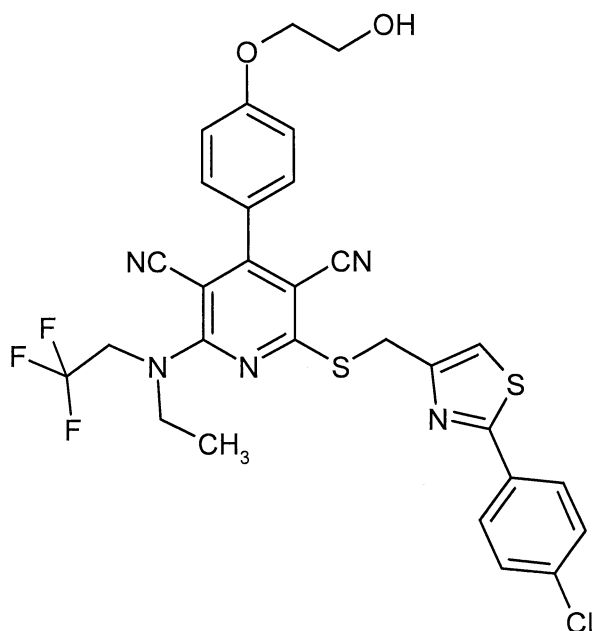
41mg (0,27mmol) 2,2,2-triflo-N-metyletanamin hydroclorua được hòa tan trong 2ml DMF, 40mg Amberlyst A-21 được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được lọc ra và được bổ sung vào 100mg (0,14mmol, độ tinh khiết khoảng 74%) 2-clo-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A], và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Trong một bình khác, một lượng 82mg (0,54mmol) 2,2,2-triflo-N-metyletanamin hydroclorua khác được hòa tan trong 0,5ml DMF, 80mg Amberlyst A-21 được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được lọc ra và được đổ vào dung dịch thứ nhất. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được đun nóng tới nhiệt độ 60°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm, sau đó nó được gia nhiệt tới nhiệt độ 100°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm, hỗn hợp được làm loãng với một ít nước/THF và được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 64mg (74% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,94$ (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (br s, 1H), 4,78 (q, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,51 (s, 3H).

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,36$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 616$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 36

2-([2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-6-[etyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril



133mg (0,81mmol) N-etyl-2,2,2-trifloetanamin hydroclorua được hòa tan trong 2ml DMF, 130mg Amberlyst A-21 được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được lọc ra và được bổ sung vào 100mg (0,14mmol, độ tinh khiết khoảng 74%) 2-clo-6-([2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl)sulfanyl)-4-[4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]pyridin-3,5-dicarbonitril [Ví dụ 2A], và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 60°C và được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Trong một bình khác, một lượng 87mg (0,54mmol) của 2,2,2-triflo-N-metylethanamin hydroclorua khác được hòa tan trong 0,5ml DMF, 88mg Amberlyst A-21 được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được lọc và được bổ sung vào dung dịch thứ nhất. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt

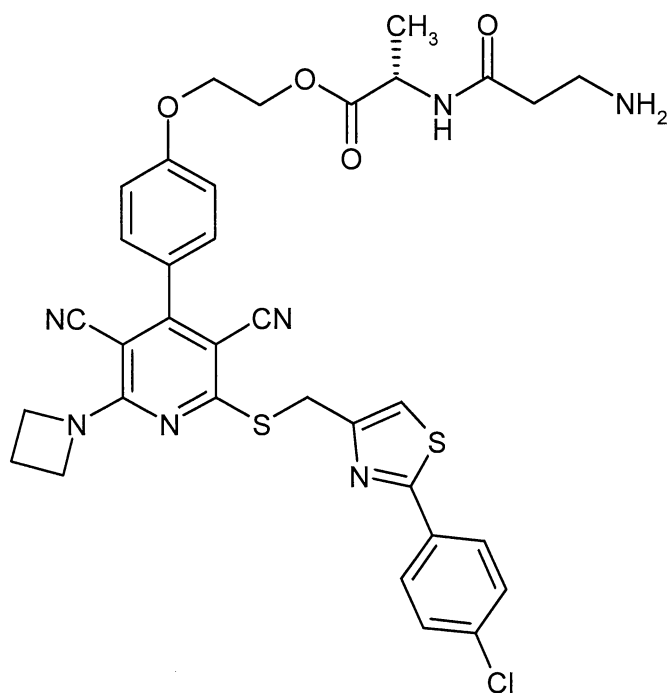
độ 100°C trong thời gian 4,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm loãng với một ít nước/THF và được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 37mg (41% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,94 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,78 (q, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,93 (q, 2H), 3,74 (t, 2H), 1,26 (t, 3H).

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,40 phút; MS (ESIpos): m/z = 630 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 37

2-{4-[2-(Azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alanyl-L-alaninat



Đầu tiên, 90mg (0,113mmol) 2-{4-[2-(azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-beta-alanyl-L-alaninat [Ví dụ 4A] được cho vào 3,5ml diclometan. 0,347ml (4,502mmol) axit trifloaxetic được thêm vào, và sau đó, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đặc bằng cách làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA

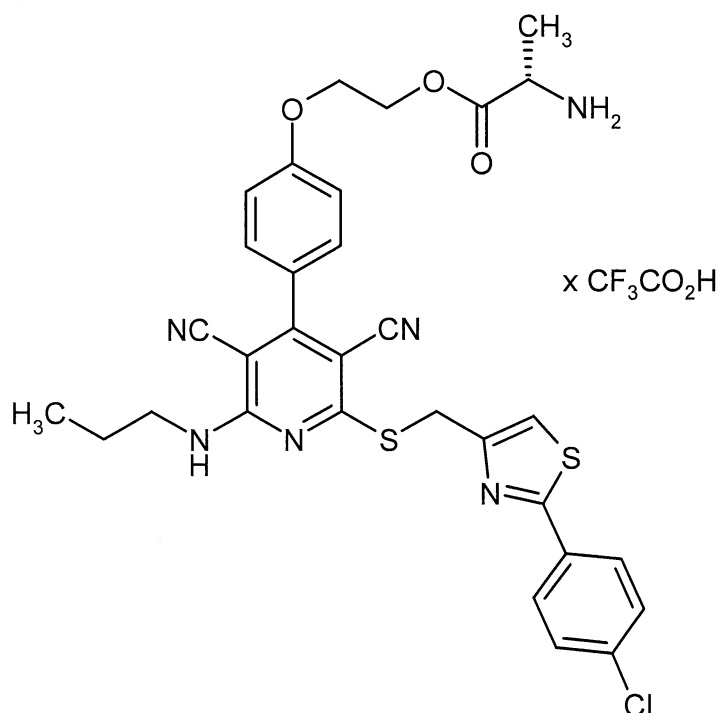
0,1%). Để tinh chế thêm, sản phẩm được tinh chế một lần nữa bằng HPLC điều chế (cột nguyên liệu: XBridge; pha động: axetonitril/amoniác chứa nước 0,1% = 65/35). Thu được 51mg (65% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,38 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,53-4,32 (m, 6H), 4,30-4,23 (m, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,18 (t, 2 H) 1,27 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 2,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 702 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 38

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propyl-amino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat



Đầu tiên, 873mg (1,191mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alaninat [Ví dụ 14A] được cho vào 29ml diclometan. 1,84ml (23,817mmol) axit trifloaxetic được thêm vào, và sau đó, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đặc bằng cách

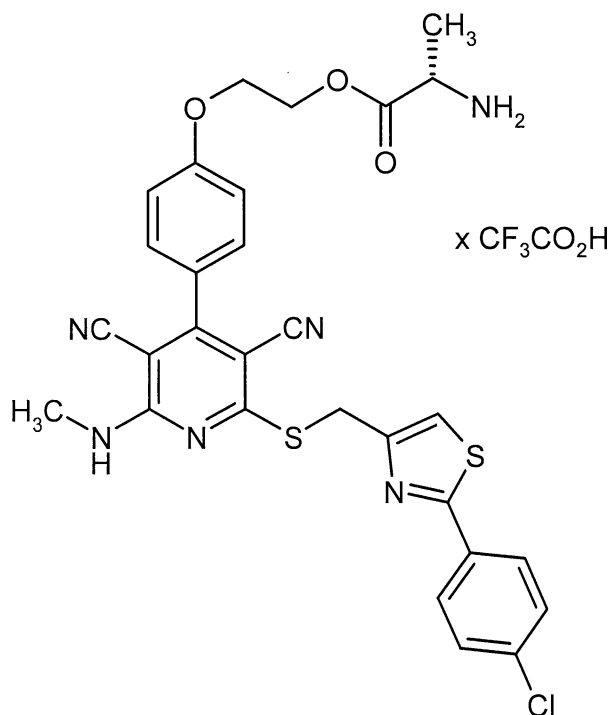
làm bay hơi và cặn được nghiền nhỏ bằng dietyl ete. Chất rắn tạo ra được lọc và làm khô. Thu được 914mg (89% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,32 (br s, 2H), 8,22 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,62-4,49 (m, 2H), 4,38-4,28 (m, 2H), 4,19 (q, 1H), 3,40 (q, 2H), 1,50 (vạch sáu, 2H), 1,40 (d, 3H), 0,78 (t, 3H),

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,37 phút; MS (ESIpos): m/z = 633 $[\text{M}+\text{H}-\text{TFA}]^+$.

Ví dụ 39

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(metyl-amino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat



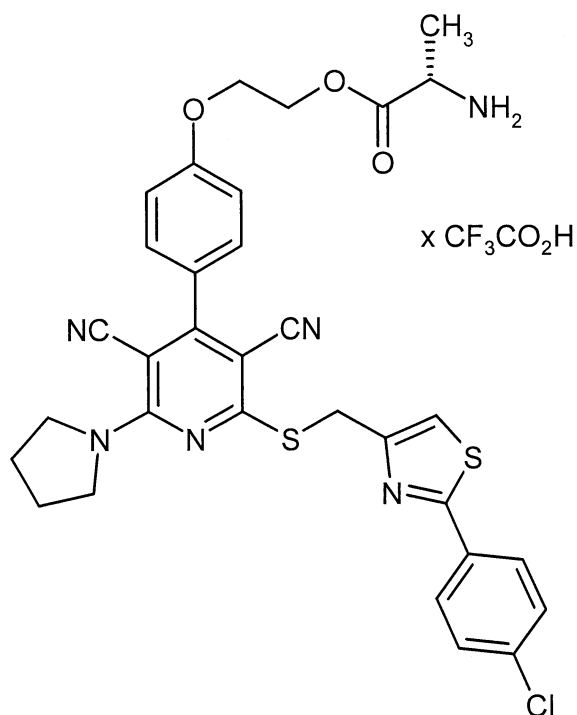
Đầu tiên, 2,18g (3,091mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(metylaminopyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alaninat [Ví dụ 17A] được cho vào 45ml diclometan. 4,76ml (61,821mmol) axit trifloaxetic được thêm vào, và sau đó, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đặc trên thiết bị

bay hơi cất xoay và căn được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 2,04g (92% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,10$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 605$ $[M+H-TFA]^+$.

Ví dụ 40

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat



Đầu tiên, 250mg (0.335mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alaninat [Ví dụ 25A] được cho vào 3,5ml diclometan. 0,258ml (3,354mmol) axit trifloaxetic được thêm vào, và sau đó, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Một ngày sau, bổ sung thêm 0,125ml (1,624mmol) axit trifloaxetic vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch phản ứng được cô đặc bằng cách làm bay hơi và căn được nghiền nhỏ với dietyl ete. Chất rắn tạo thành được lọc ra. Thu được 255mg (98% theo lý thuyết) hợp chất đích.

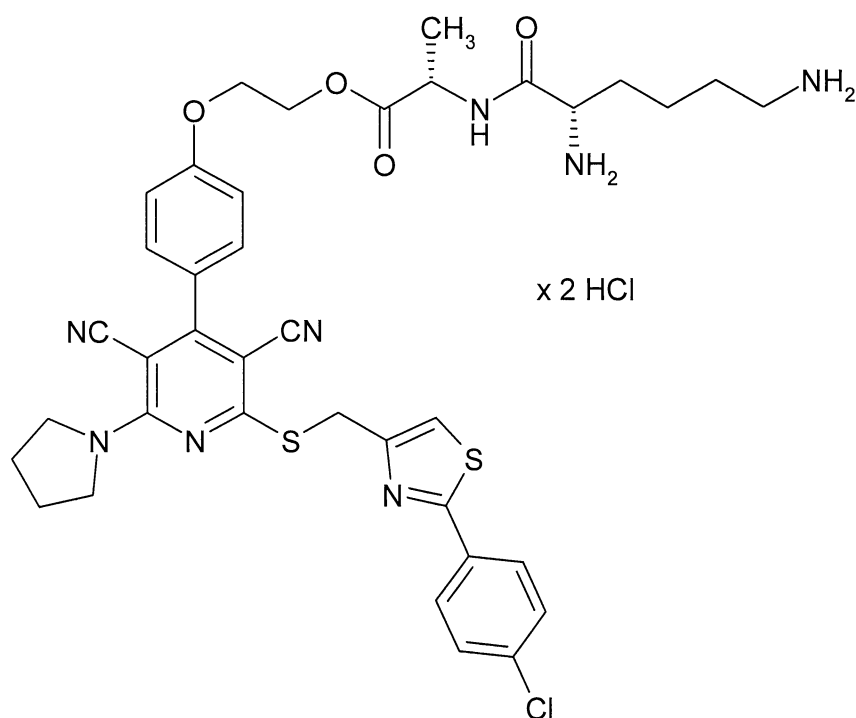
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,41\text{--}8,41$ (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,61-4,50 (m, 2H), 4,40-4,29 (m,

2H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,84 (br s, 4H), 1,95 (br s, 4H), 1,40 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,36$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 645$ $[M+H-TFA]^+$.

Ví dụ 41

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-lysyl-L-alaninat dihydroclorua



Đầu tiên, 300mg (0,308mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N^2, N^6 -bis(tert-butoxycarbonyl)-L-lysyl-L-alaninat [Ví dụ 26A] được cho vào 5,4ml diclometan. 3,08ml (6,163mmol) dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào, và sau đó, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn tạo thành được lọc ra, được nghiền nhỏ bằng 2,5ml diclometan lạnh và lại được lọc. Thu được 250mg (96% theo lý thuyết) hợp chất đích.

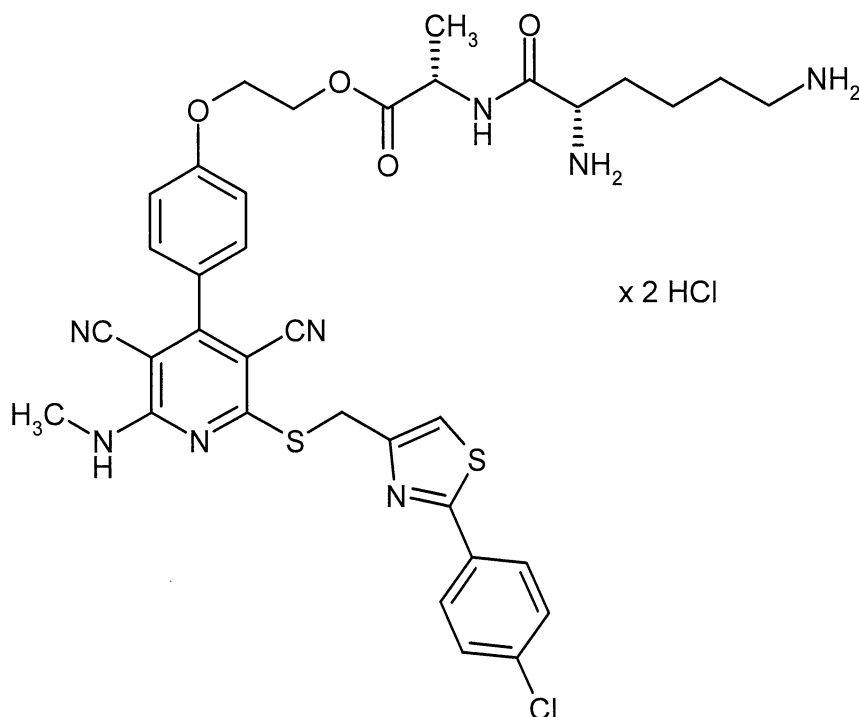
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,99$ (d, 1H), 8,25 (br s, 3H), 7,95 (d, 2H), 7,89 (br s, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,52-4,35 (m, 3H), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,85 (br s, 4H), 3,82-3,74 (m, 1H), 2,79-2,71 (m,

2H), 1,94 (br s, 4H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,35 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,98$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 773$ $[M+H-2HCl]^+$.

Ví dụ 42

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(metyl-amino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-lysyl-L-alaninat dihydroclorua



Đầu tiên, 1,00g (1,071mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(metylaminopyridin-4-yl]phenoxy}etyl N²,N⁶-bis(tert-butoxycarbonyl)-L-lysyl-L-alaninat [Ví dụ 23A] được cho vào 18,7ml diclometan. 10,71ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Bổ sung thêm 10,71ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete vào. Sau thời gian phản ứng 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được xử lý trong bể siêu âm trong thời gian 90 phút. Hỗn hợp được cô đặc bằng cách làm bay hơi. Thu được 867mg (100% theo lý thuyết) hợp chất đích.

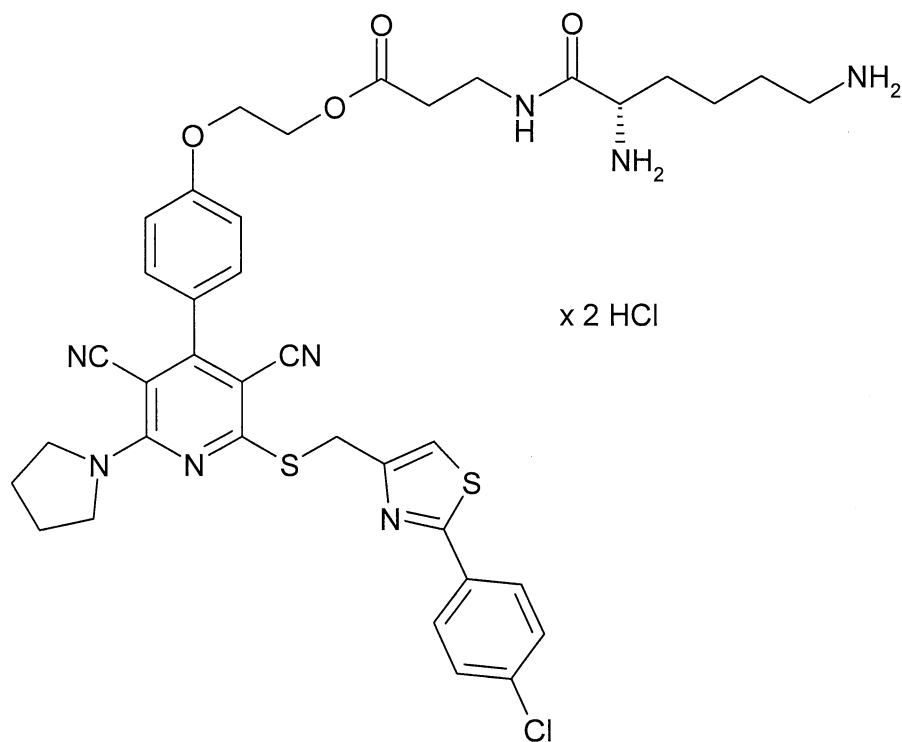
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,98$ (d, 1H), 8,29-8,19 (m, 2H), 8,16 (q, 1H),

7,95 (d, 2H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,51-4,34 (m, 3H), 4,32-4,25 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,01 (d, 3H), 2,79-2,69 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,35 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,95$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 733$ $[M+H-2HCl]^+$.

Ví dụ 43

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-lysyl-beta-alaninat dihydroclorua



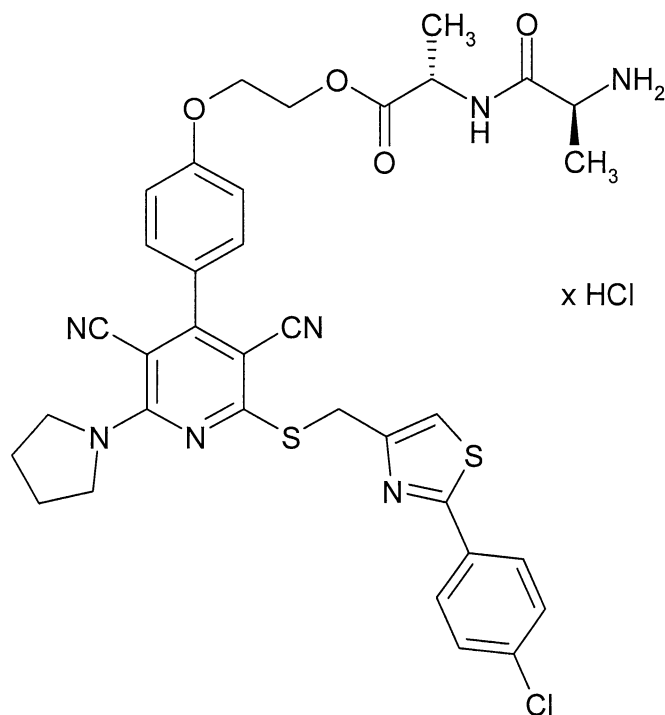
Đầu tiên, 950mg (0,976mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N²,N⁶-bis(tert-butoxycarbonyl)-L-lysyl-beta-alaninat [Ví dụ 24A] được cho vào 25ml diclometan. 9,76ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào, sau đó, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Trong thời gian 15 phút, argon được dẫn vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp sau đó được cô đặc bằng cách làm bay hơi. Thu được 816mg (99% theo lý thuyết) hợp chất đích.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,68 (t, 1H), 8,21 (br s, 3H), 7,95 (d, 2H), 7,89 (br s, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,85 (br s, 4H), 3,79-3,65 (m, 1H), 3,49-3,28 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,95 (br s, 4H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H).

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,08$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 773$ $[M+H-2HCl]^+$.

Ví dụ 44

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alanyl-L-alaninat hydroclorua



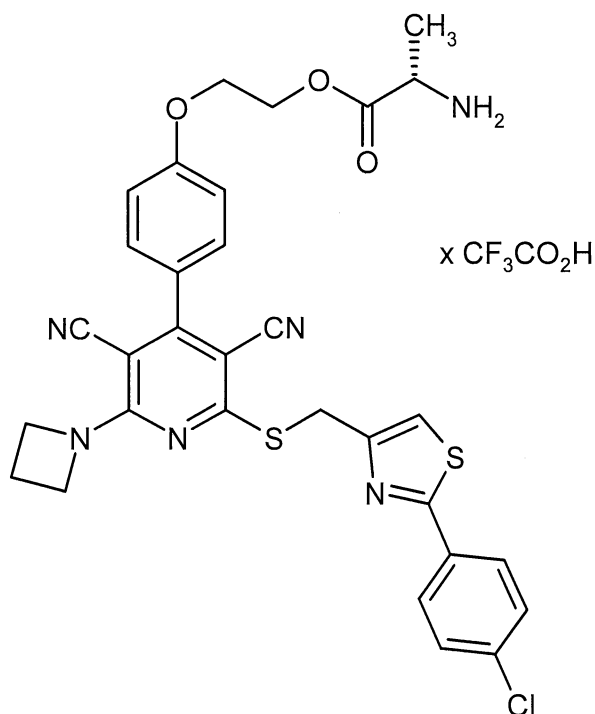
Đầu tiên, 1,5g (1,84mmol) 2-{4-[2-({2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl)methyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}ethyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanyl-L-alaninat [Ví dụ 7A] được cho vào 24ml diclometan. 18,37ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong diethyl ete được thêm vào, sau đó, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn tạo thành được lọc ra và được rửa bằng diethyl ete. Thu được 1,44g (97% theo lý thuyết, độ tinh khiết khoảng 94%) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,82 (d, 1H), 8,19-8,06 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,49-4,34 (m, 3H), 4,31-4,25 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 5H), 1,99-1,89 (m, 4H), 1,36-1,27 (m, 6H).

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 2,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 716 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

Ví dụ 45

2-{4-[2-(Azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alaninat trifloaxetat



Đầu tiên, 39mg (0,053mmol) 2-{4-[2-(azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alaninat [Ví dụ 13A] được cho vào 1,5ml diclometan. 0,5ml (6,49mmol) axit trifloaxetic được thêm vào, sau đó, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc bằng cách làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 40mg (100% theo lý thuyết) hợp chất đích.

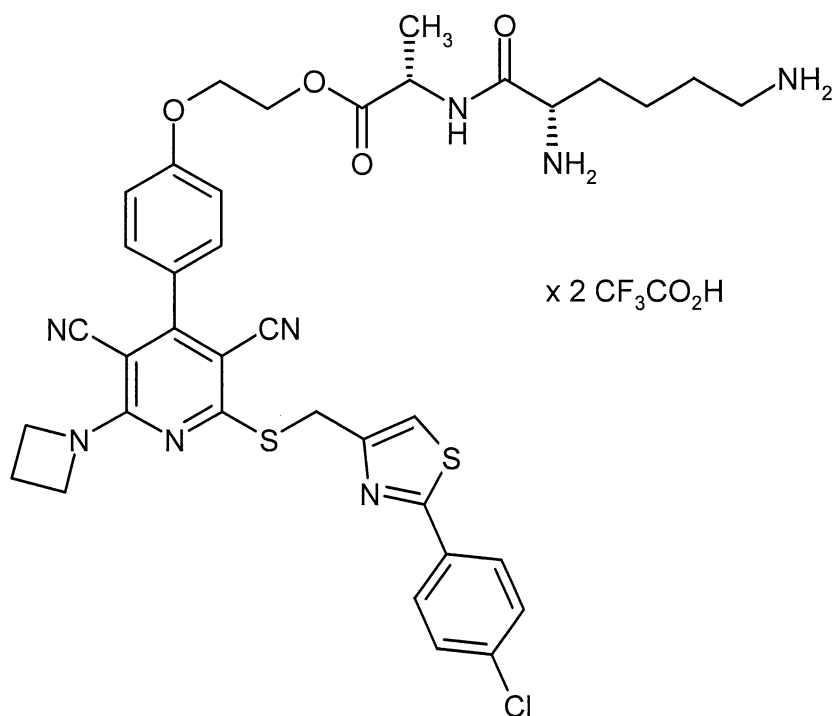
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,37-8,26 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,67 (s, 1H),

7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,60-4,42 (m, 6H), 4,37-4,31 (m, 2H), 4,22-4,12 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,39 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 2,26$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 631$ $[M+H-TFA]^+$.

Ví dụ 46

2-{4-[2-(Azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-lysyl-L-alaninat bis(trifloaxetat)



Đầu tiên, 180mg (0,188mmol) 2-{4-[2-(azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl N^2,N^6 -bis(tert-butoxycarbonyl)-L-lysyl-L-alaninat [Ví dụ 3A] được cho vào 5ml diclometan. 1ml (12,98mmol) axit trifloaxetic được thêm vào, sau đó, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc bằng cách làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 153mg (83% theo lý thuyết) hợp chất đích.

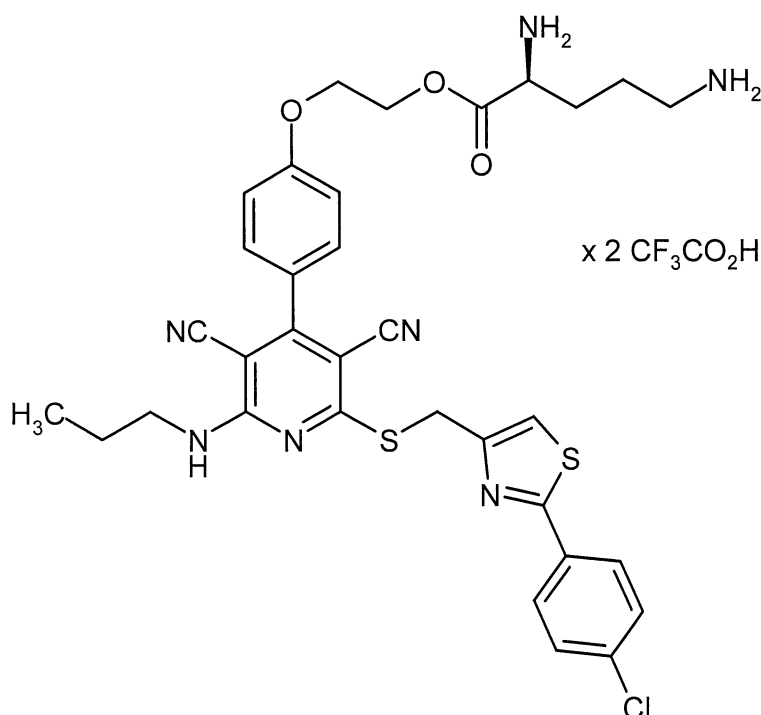
1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 8,88$ (d, 1H), 8,27-8,10 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,82-7,69 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,66 (s, 2H),

4,54-4,35 (m, 7H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,43-2,31 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,43-1,36 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 6): $R_t = 1,67$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 759$ $[M+H-2TFA]^+$.

Ví dụ 47

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propyl-amino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-ornithinat bis(trifloaxetat)



Đầu tiên, 60mg (0,068mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N^2,N^5 -bis(tert-butoxycarbonyl)-L-ornithinat [Ví dụ 20A] được cho vào 1,8ml diclometan. 0,211ml (2,738mmol) axit trifloaxetic được thêm vào, sau đó, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đặc bằng cách làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 55mg (89% theo lý thuyết) hợp chất đích.

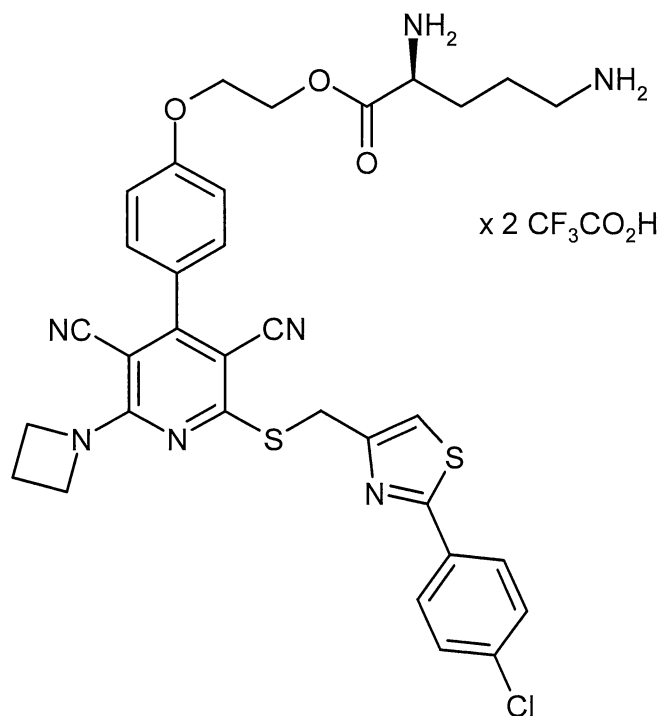
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,46$ -8,38 (m, 2H), 8,26-8,20 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,70 (s,

2H), 4,63-4,50 (m, 2H), 4,38-4,32 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 2H), 1,96-1,56 (m, 4H), 1,55-1,46 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,98$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 676 [M+H-2TFA]^+$.

Ví dụ 48

2-{4-[2-(Azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-ornithinat bis(trifloaxetat)



Quy trình được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng các nguyên liệu ban đầu.

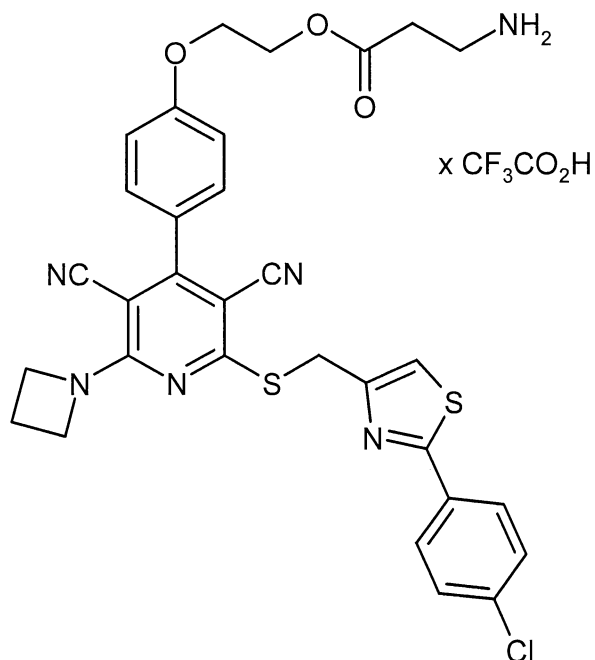
Hiệu suất: 71% theo lý thuyết

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,55\text{-}8,38$ (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,84-7,69 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,62-4,51 (m, 2H), 4,50-4,41 (m, 4H), 4,37-4,31 (m, 2H), 4,21-4,12 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 2H), 1,92-1,53 (m, 4H).

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,93$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 674 [M+H-2TFA]^+$.

Ví dụ 49

2-{4-[2-(Azetidin-1-yl)-6-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyanopyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alaninat trifloaxetat



Quy trình điều chế được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

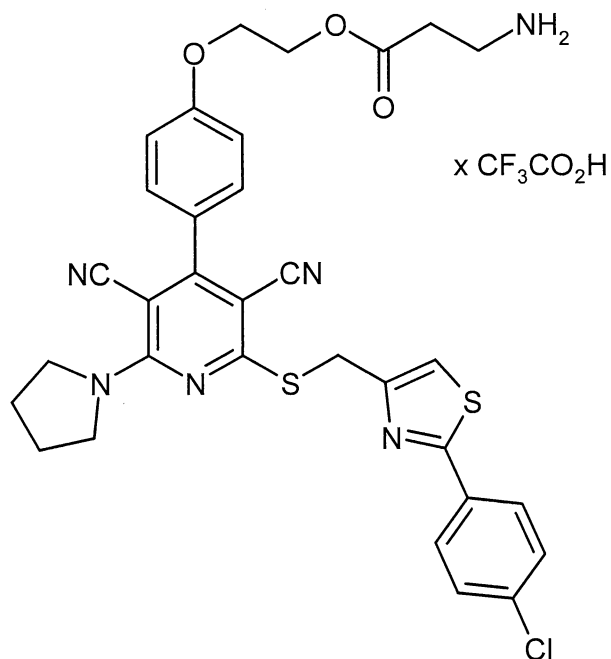
Hiệu suất: 54% theo lý thuyết

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,95 (d, 2H), 7,80-7,58 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,53-4,40 (m, 6H), 4,34-4,27 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H).

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 2,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 631 $[\text{M}+\text{H}-\text{TFA}]^+$.

Ví dụ 50

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alaninat trifloaxetat



Quy trình điều chế được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

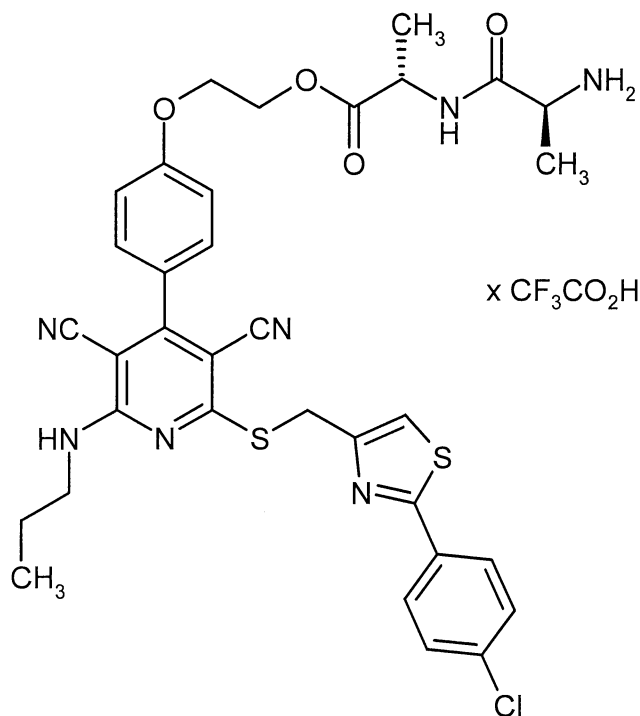
Hiệu suất: 63% theo lý thuyết

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,94 (d, 2H), 7,80-7,68 (br s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 4H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 4H).

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 2,31 phút; MS (ESIpos): m/z = 645 $[\text{M}+\text{H}-\text{TFA}]^+$.

Ví dụ 51

2-{4-[2-({[2-(4-Chlophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alanyl-L-alaninat trifloaxetat



Quy trình điều chế được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp. 20 đương lượng axit trifloaxetic được sử dụng.

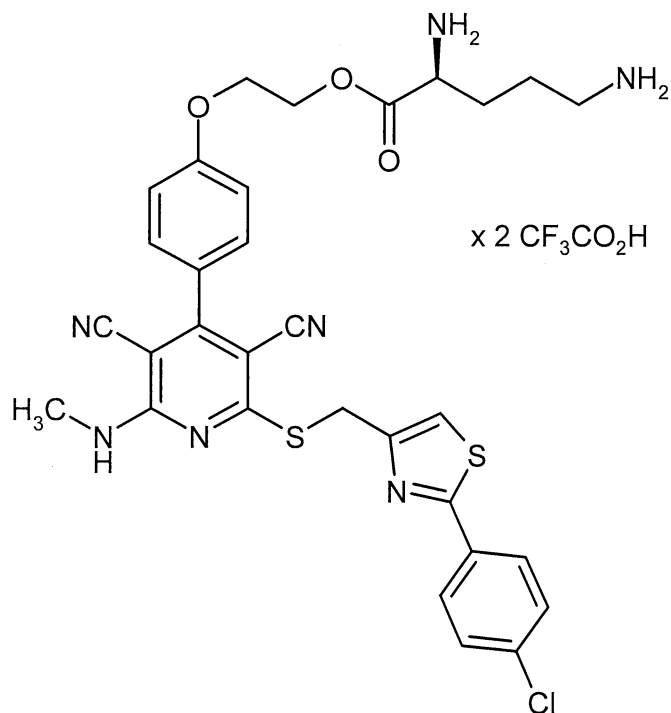
Hiệu suất: 44% theo lý thuyết

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,78 (d, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,49-4,35 (m, 3H), 4,31-4,26 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,40 (q, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,34 (dd, 6H), 0,78 (t, 3H).

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 2,31 phút; MS (ESIpos): m/z = 704 [M+H-TFA]⁺.

Ví dụ 52

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(metylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-ornithinat bis(trifloaxetat)



Quy trình điều chế được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

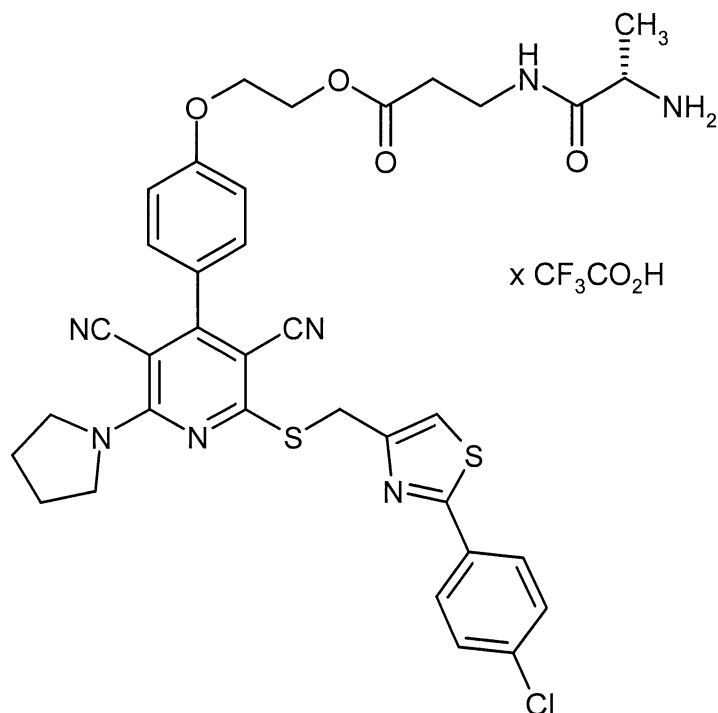
Hiệu suất: 87% theo lý thuyết

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,51-8,39 (m, 2H), 8,17 (q, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,84-7,72 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,62-4,49 (m, 2H), 4,38-4,31 (m, 2H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,03 (d, 3H), 2,85-2,76 (m, 2H), 1,95-1,55 (m, 4H).

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 648 [M+H-2TFA]⁺.

Ví dụ 53

2-{4-[2-({[2-(4-Chlophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alanyl-beta-alaninat trifloaxetat



Quy trình điều chế được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

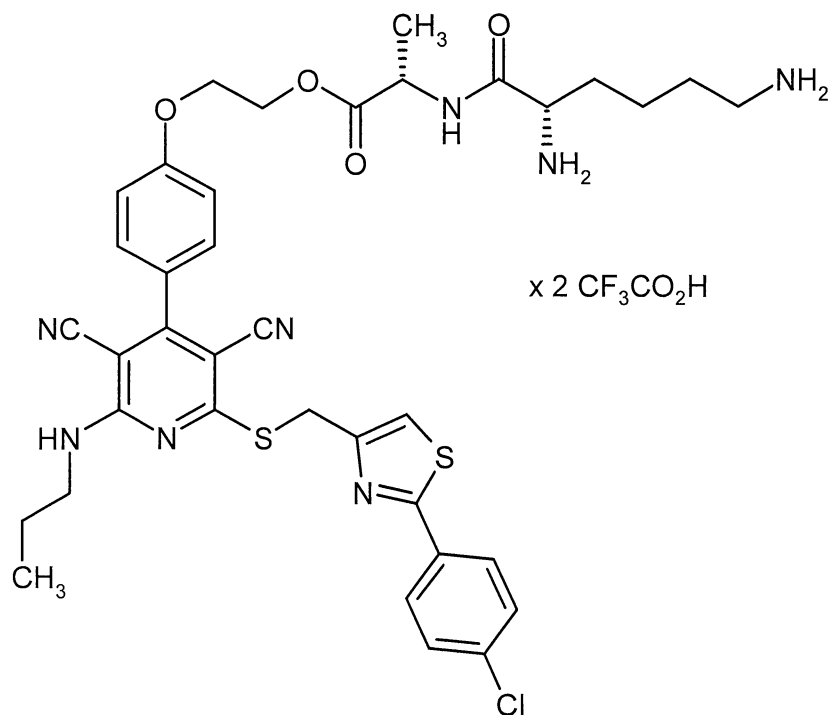
Hiệu suất: 88% theo lý thuyết

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,47 (t, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,44-4,37 (m, 2H), 4,32-4,25 (m, 2H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,85 (br s, 4H) 3,47-3,28 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,95 (br s, 4H), 1,30 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 2,31 phút; MS (ESIpos): m/z = 716 $[\text{M}+\text{H}-\text{TFA}]^+$.

Ví dụ 54

2-{4-[2-({[2-(4-Chlophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-lysyl-L-alaninat bis(trifloaxetat)



Quy trình điều chế được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp. 20 đương lượng axit trifloaxetic được sử dụng.

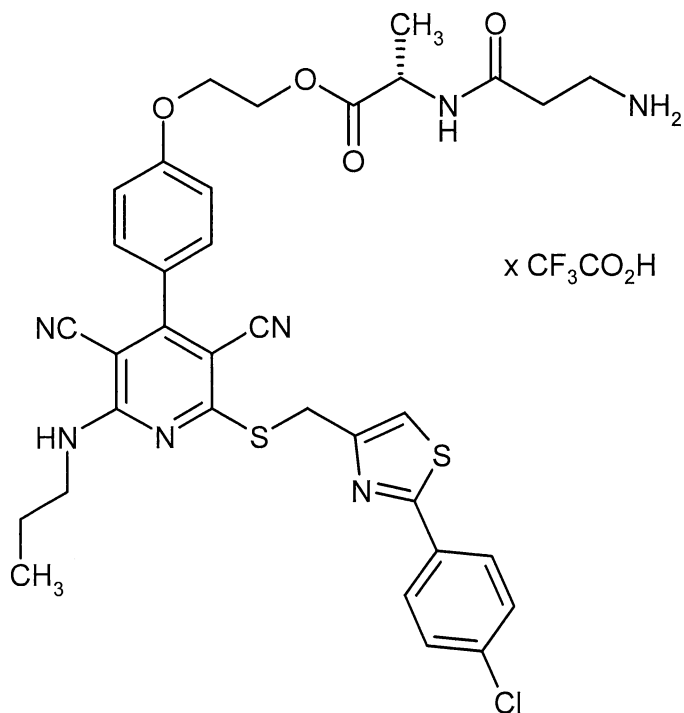
Hiệu suất: 26% theo lý thuyết

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,88 (d, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,54-4,35 (m, 3H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,41 (q, 2H), 2,80-2,71 (m, 2H), 1,73 (q, 2H), 1,59-1,44 (m, 4H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,35 (d, 3H), 0,79 (t, 3H).

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 761 [M+H-2TFA]⁺.

Ví dụ 55

2-{4-[2-({[2-(4-Chlophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(propylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alanyl-L-alaninat trifloaxetat



Quy trình điều chế được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp. 20 đương lượng axit trifloaxetic được sử dụng.

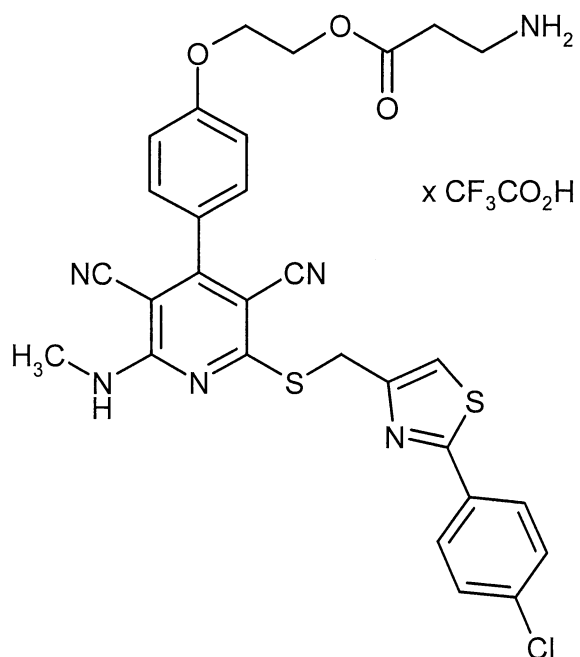
Hiệu suất: 87% theo lý thuyết

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,58 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,75-7,62 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,51-4,23 (m, 5H), 3,40 (q, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 2H), 1,29 (d, 3H), 0,79 (t, 3H).

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 704 $[\text{M}+\text{H-TFA}]^+$.

Ví dụ 56

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(metyl-amino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alaninat trifloaxetat



Quy trình điều chế được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

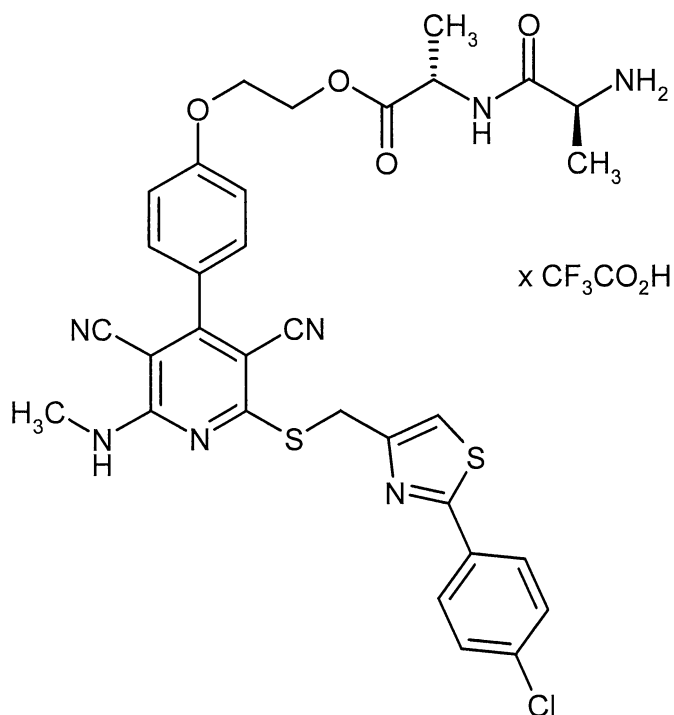
Hiệu suất: 91% theo lý thuyết

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,16 (q, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 2H), 3,02 (d, 3H), 2,74-2,65 (m, 2H).

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,28 phút; MS (ESIpos): m/z = 605 $[\text{M}+\text{H}-\text{TFA}]^+$.

Ví dụ 57

2-{4-[2-({[2-(4-Chlophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl} sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(metylamino)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-alanyl-L-alaninat trifloaxetat



Quy trình điều chế được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp. 20 đương lượng axit trifloaxetic được sử dụng.

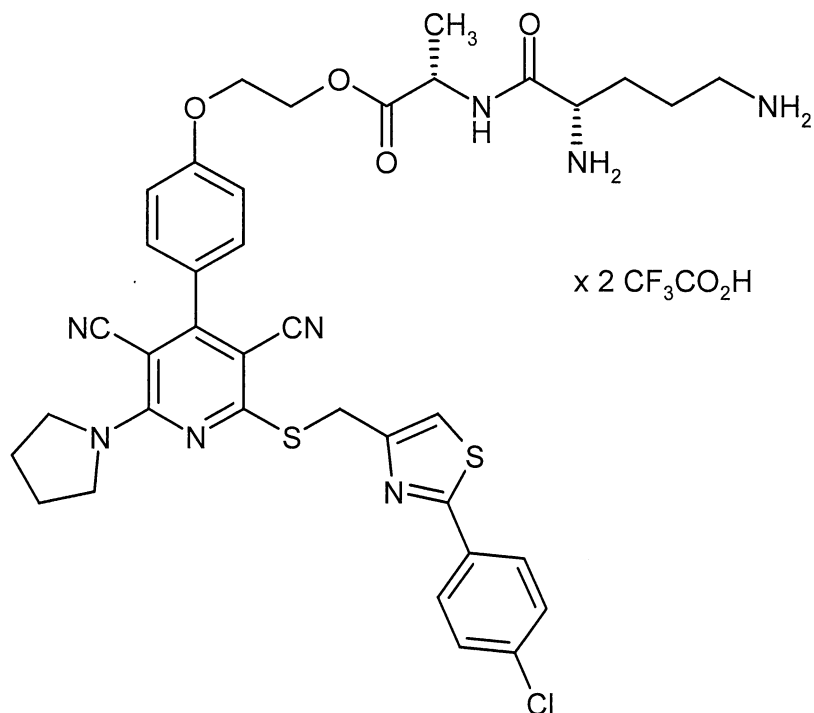
Hiệu suất: 90% theo lý thuyết

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,79 (d, 1H), 8,16 (q, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,49-4,35 (m, 3H), 4,31-4,25 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,01 (d, 3H), 1,34 (d, 6H).

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 676 [M+H-TFA]⁺.

Ví dụ 58

2-{4-[2-({[2-(4-Chlophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-ornithyl-L-alaninat bis(trifloaxetat)



Quy trình điều chế được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp. 20 đương lượng axit trifloaxetic được sử dụng.

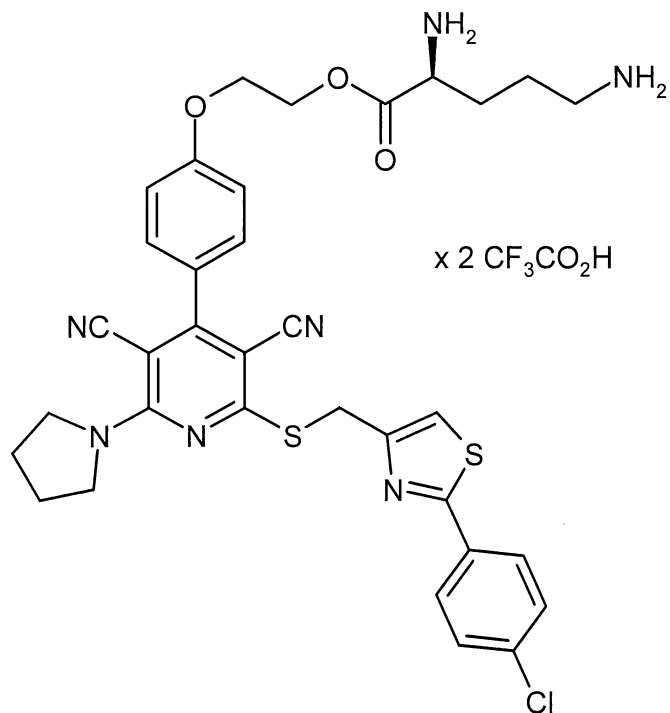
Hiệu suất: 60% theo lý thuyết

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,90 (d, 1H), 8,25-8,17 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,82-7,71 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,53-4,35 (m, 3H), 4,32-4,28 (m, 2H), 3,88-3,76 (m, 5H), 2,85-2,74 (m, 2H), 1,95 (br s, 4H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,36 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 759 [M+H-2TFA]⁺.

Ví dụ 59

2-{4-[2-({[2-(4-Chlophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-ornithinat bis(trifloaxetat)



Quy trình điều chế được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp. 20 đương lượng axit trifloaxetic được sử dụng.

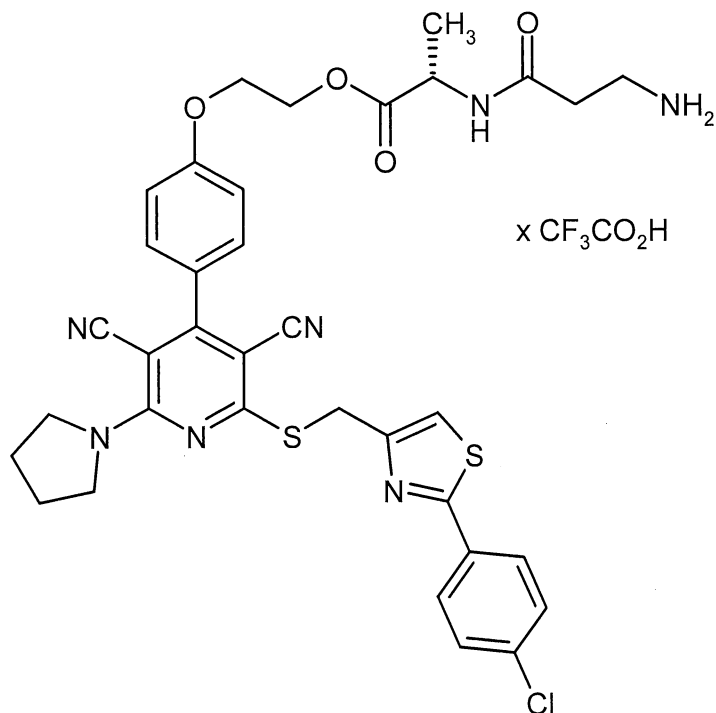
Hiệu suất: 72% theo lý thuyết

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,54-8,39 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,83-7,71 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,64-4,50 (m, 2H), 4,38-4,32 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,84 (br s, 4H), 2,85-2,76 (m, 2H), 1,95 (br s, 4H), 1,90-1,55 (m, 4H).

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 1,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 688 [M+H-2TFA]⁺.

Ví dụ 60

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alanyl-L-alaninat trifloaxetat



Quy trình điều chế được thực hiện như đã mô tả trong Ví dụ 47 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

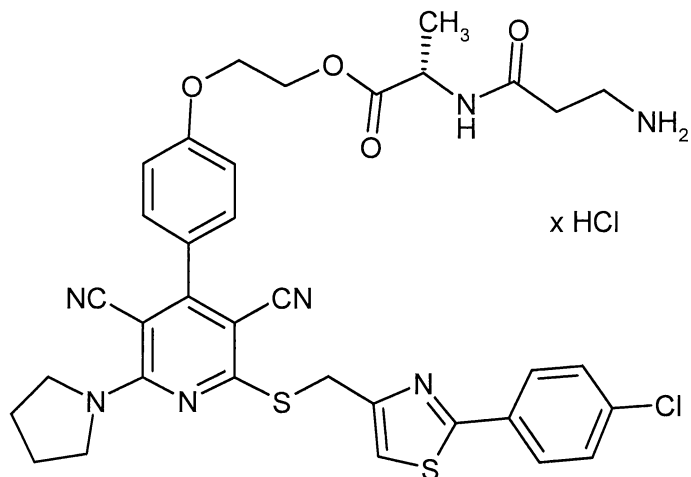
Hiệu suất: 69% theo lý thuyết

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,57 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,50-4,24 (m, 5H), 3,84 (br s, 4H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 4H), 1,31 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,38 phút; MS (ESIpos): m/z = 716 [M+H-TFA]⁺.

Ví dụ 61

2-{4-[2-({[2-(4-Chlophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alanyl-L-alaninat hydroclorua



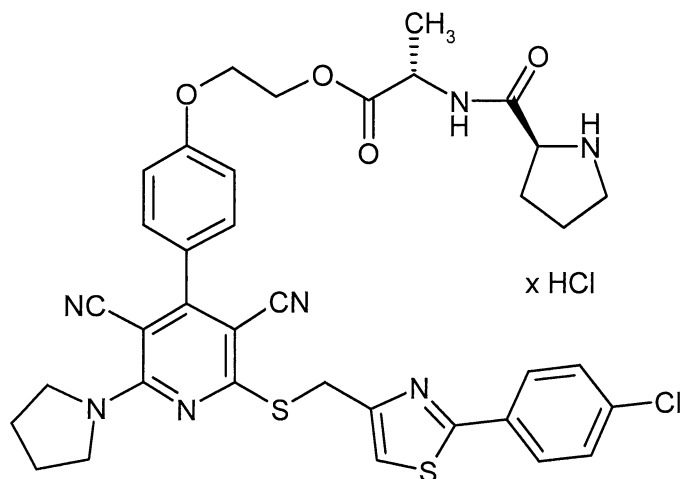
200mg (0,245mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-beta-alanyl-L-alaninat [Ví dụ 8A] được hòa tan trong 2ml diclometan, và 2,45ml HCl 1M trong dietyl ete được thêm vào. Sau khoảng thời gian 3 giờ, 1ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian thêm 2 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc bằng lọc hút, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô dưới áp suất giảm. Thu được 155mg (Hiệu suất: 82% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,60 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,79 (m br, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,48-4,27 (m, 6H), 3,99 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,29 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 2,30 phút; MS (ESIpos): m/z = 716 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

Ví dụ 62

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-prolyl-L-alaninat hydroclorua



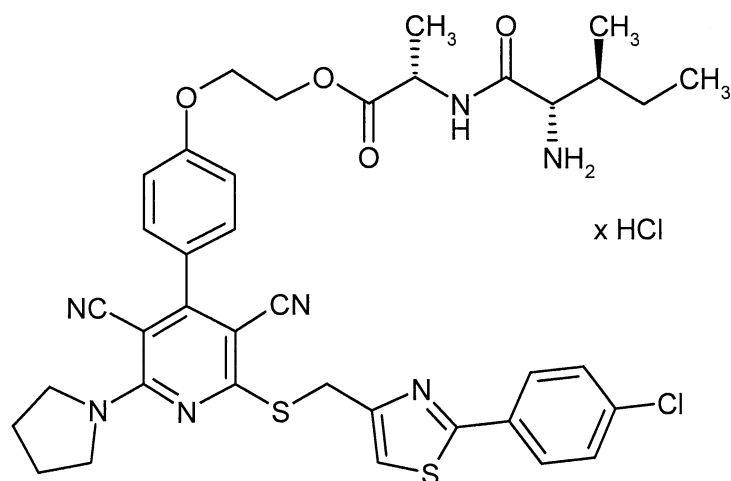
495mg (0,588mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl 1-(tert-butoxycarbonyl)-L-prolyl-L-alaninat được hòa tan trong 3 ml diclometan, và 5,876ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào. Sau khoảng thời gian 6 giờ khuấy, chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô dưới áp suất giảm. Thu được 410mg (90% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,56 (m, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,35 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,35 phút; MS (ESIpos): m/z = 742 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

Ví dụ 63

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-isoleuxyl-L-alaninat hydroclorua



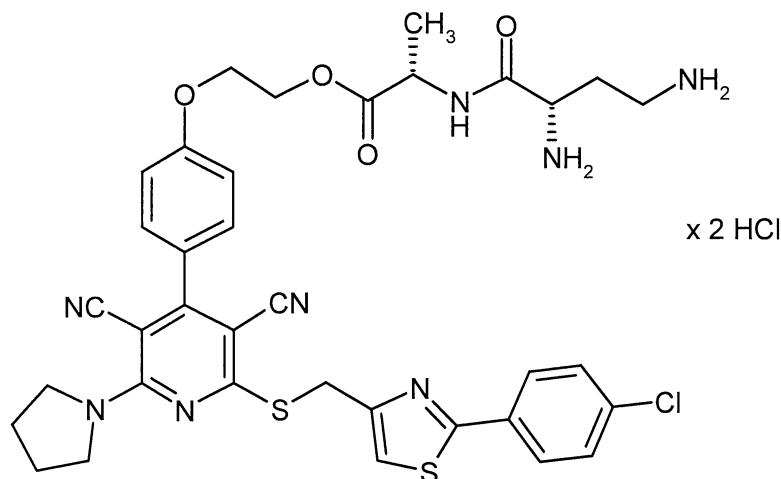
414mg (0,482mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-isoleuxyl-L-alaninat được hòa tan trong 3ml diclometan, và 4,822ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào. Sau thời gian 6 giờ khuấy, 2ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 24 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô dưới áp suất giảm. Do phản ứng vẫn chưa kết thúc, chất rắn được khuấy trong 5ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete thêm 24 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô dưới áp suất giảm. Thu được 312mg (81% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,83 (d, 1H), 8,20-8,09 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,49-4,39 (m, 3H), 4,27 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 1,22-1,07 (m, 1H), 0,91 (d, 3H), 0,83 (t, 3H).

LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 758 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

Ví dụ 64

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-[(2S)-2,4-diaminobutanoyl]-L-alaninat dihydroclorua



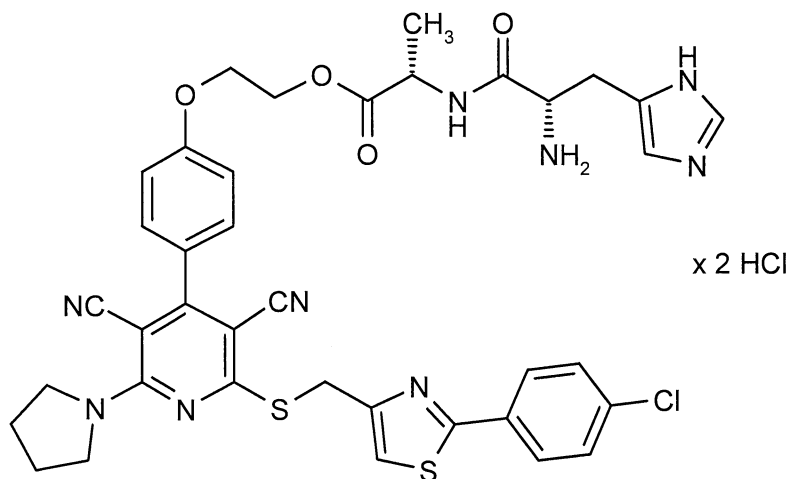
420mg (0,444mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-{(2S)-2,4-bis[(tert-butoxycarbonyl)amino]butanoyl}-L-alaninat được hòa tan trong 5ml diclometan, sau đó 4,442ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào. Sau khi khuấy 4 giờ, chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô dưới áp suất giảm. Thu được 322mg (88% theo lý thuyết) hợp chất đích.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,36 (d, 1H), 8,45 (m, 3H), 8,21 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,52-4,34 (m, 5H), 4,05 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,37 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1.,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 745 [M+H-2HCl]⁺.

Ví dụ 65

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-histidyl-L-alaninat dihydroclorua



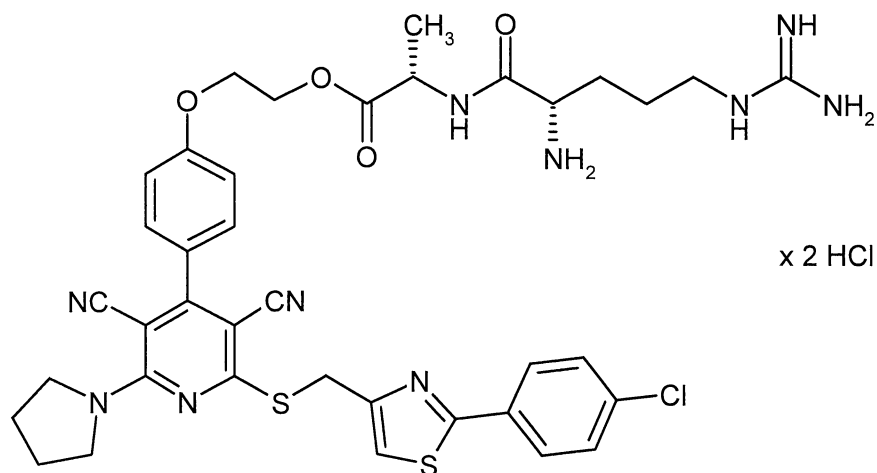
169mg (0,192mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-histidyl-L-alaninat được hòa tan trong 3ml diclometan, và 1,915ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào. Sau khi khuấy 6 giờ, chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô dưới áp suất giảm. Thu được 75mg (44% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 14,73-14,30 (m, 2H), 9,22 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,54 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,12 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,50-4,34 (m, 3H), 4,29 (m, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,34-3,14 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,35 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 782 $[\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}]^+$.

Ví dụ 66

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl L-argyl-L-alaninat dihydroclorua



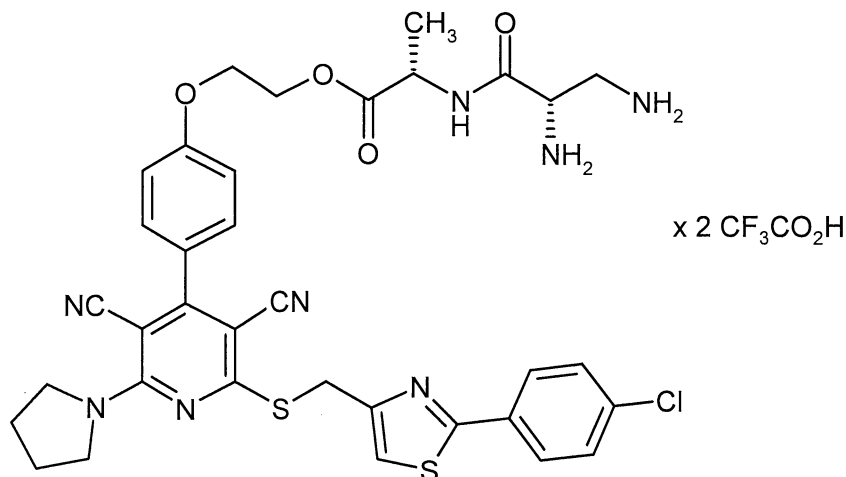
341mg (0,310mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-chlophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N⁵-[N,N'-bis(tert-butoxycarbonyl)carbamidimidoyl]-N²-(tert-butoxycarbonyl)-L-ornithyl-L-alaninat được hòa tan trong 5ml diclometan, và 3,095ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào. Sau khi khuấy 6 giờ, 5ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào, và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm 10ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 24 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô dưới áp suất giảm. Do phản ứng vẫn chưa kết thúc, chất rắn được tạo huyền phù trong 10ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Bổ sung thêm 2ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete vào, và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 24 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô dưới áp suất giảm. Thu được 69mg (24% theo lý thuyết) hợp chất đích.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,07 (d, 1H), 8,28 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,42-7,18 (m br, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,07-6,84 (m br, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,50-4,33 (m, 3H), 4,29 (m, 2H), 3,83 (m, 5H), 3,15 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,36 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 4): R_t = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 801 [M+H-2HCl]⁺.

Ví dụ 67

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl 3-amino-L-alanyl-L-alaninat
bis(trifloaxetat)



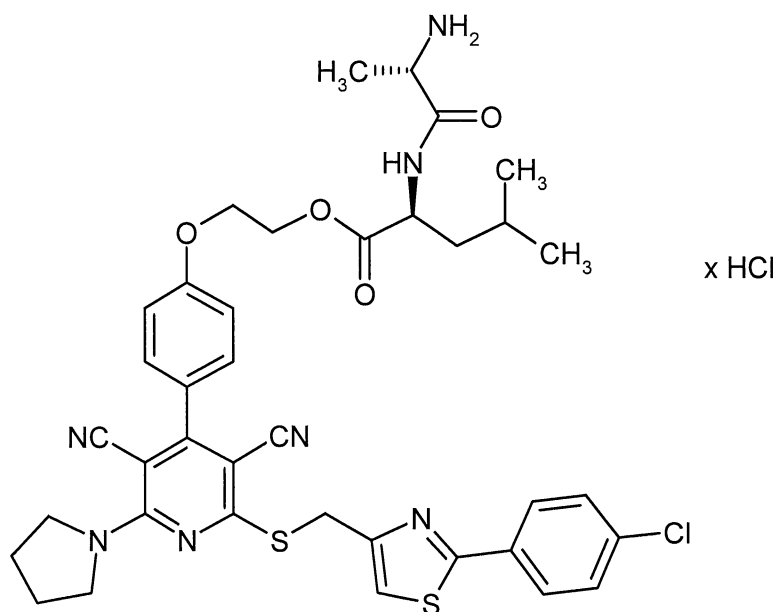
290mg (0,311mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-L-alanyl-L-alaninat được hòa tan trong 5ml diclometan, và 3,113ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào. Sau khi khuấy 6 giờ, 3,113ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm 10ml dung dịch 1N chứa hydro clorua trong dietyl ete, và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 24 giờ. Sau đó, chất rắn kết tủa được lọc hút, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong 2ml diclometan, và 0,126ml (1,632mmol) axit trifloaxetic được thêm vào. Sau khi khuấy 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước + TFA 0,1%). Thu được 81mg (27% theo lý thuyết) hợp chất đích.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,04 (d, 1H), 8,54-8,01 (m br, 6H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,53-4,39 (m, 3H), 4,32 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,34-3,17 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,37 (d, 3H).

LC-MS (Phương pháp 4): $R_t = 1,32$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 731$ $[M+H-2TFA]^+$.

Ví dụ 68

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanyl-L-leuxinat hydroclorua



153mg

(0,18mmol)

2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-

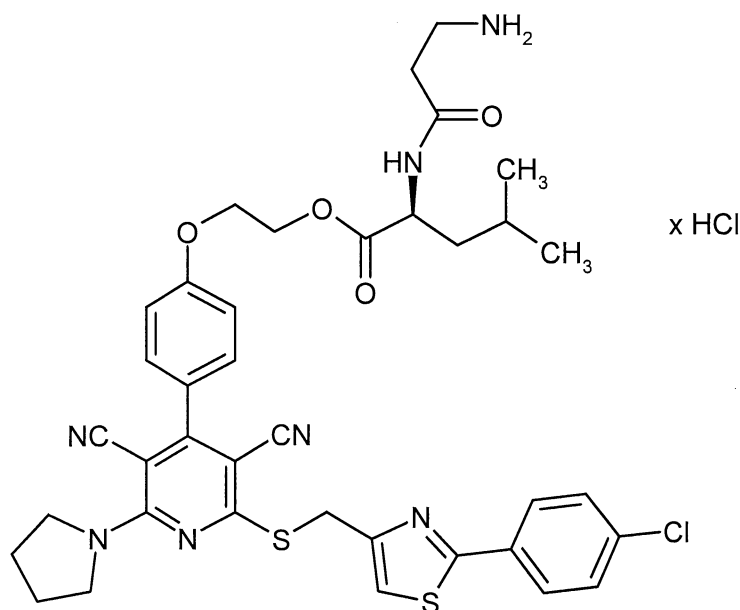
yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanyl-L-leuxinat được hòa tan trong 5ml diclometan và 5ml dietyl ete. 4,5ml (17,8mmol) hydro clorua 4M trong dioxan được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao. Thu được 68mg (55.% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,76$ (d, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,40 – 4,27 (m, 4H), 4,01-3,52 (m, 6H), 1,94 (s br, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,35 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,85 (d, 3H).

LC/MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,17$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 758$ $[M-HCl+H]^+$.

Ví dụ 69

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl beta-alanyl-L-leuxinat hydroclorua



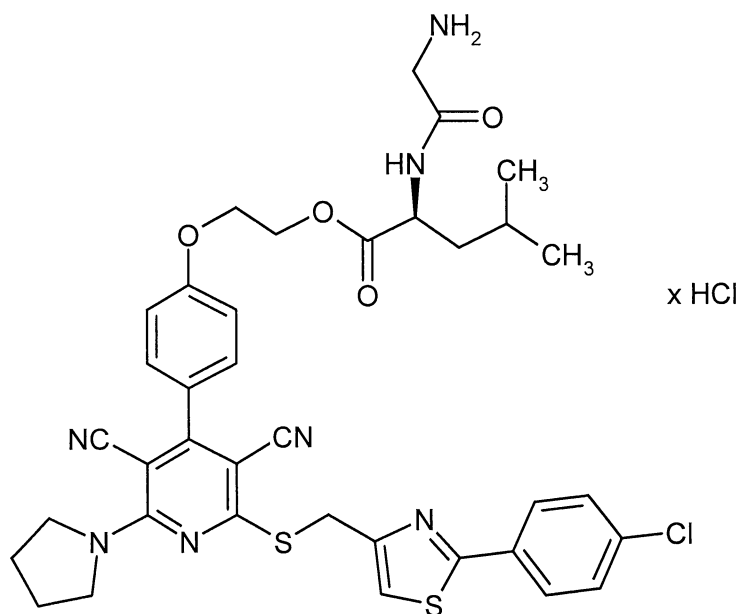
131mg (0,15mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl *N*-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanyl-L-leuxinat được hòa tan trong 1,5ml diclometan và 1,5ml dietyl ete. 3,8ml (15,2mmol) hydro clorua 4M trong dioxan được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao. Thu được 68mg (55.% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,55$ (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,86 (s br, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,87 (br s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,30 (m, 3H), 3,85 (s br, 4H), 2,95 (m, 2H), 1,94 (s br, 4H), 1,64 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 0,88 (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

LC/MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,16$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 758$ $[M-HCl+H]^+$.

Ví dụ 70

2-{4-[2-({[2-(4-Clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl glyxyl-L-leuxinat hydroclorua



168mg (0,20mmol) 2-{4-[2-({[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}sulfanyl)-3,5-dixyano-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]phenoxy}etyl *N*-(tert-butoxycarbonyl)glyxyl-L-leuxinat được hòa tan trong 1,5ml diclometan và 1,5ml dietyl ete. 3,8ml (15,2mmol) hydro clorua 4M trong dioxan được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng dietyl ete và làm khô trong điều kiện chân không cao. Thu được 97mg (60.% theo lý thuyết) hợp chất đích mong muốn.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,84 (d, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,41 – 4,30 (m, 5H), 3,85 (s br, 4H), 3,59 (m, 2H), 1,94 (s br, 4H), 1,75 – 1,49 (m, 3H), 0,87 (d, 3H), 0,85 (d, 3H). LC/MS (Phương pháp 2): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 744 $[\text{M-HCl}+\text{H}]^+$.

B. Đánh giá hoạt tính dược lý và sinh lý

Các đặc tính dược lý và sinh lý có lợi của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác định theo các thử nghiệm sau:

B-1. Xác định gián tiếp cơ chế chủ vận adenosin thông qua sự biểu hiện gen

Tế bào của dòng tế bào cố định CHO (tế bào của buồng trứng chuột đồng Trung Quốc) được biến nạp một cách ổn định với cADN đối với kiểu phụ thụ thể adenosin A1, A2a và A2b. Thụ thể adenosin A1 được ghép với adenylat xyclaza qua các protein G_i , trong khi adenosin A1a và thụ thể A2b được ghép thông qua các protein G_s . Với sự đáp ứng này, sự tạo ra cAMP trong tế bào lần lượt bị ức chế hoặc kích thích. Sau đó, sự biểu hiện của luxiferaza được điều biến qua gen khởi đầu phụ thuộc cAMP. Thử nghiệm luxiferaza được tối ưu hóa, với mục đích độ nhạy cao và độ sao chép cao, biến dị thấp và tính phù hợp tốt để thực hiện trên hệ robot, bằng cách thay đổi nhiều thông số thử nghiệm như mật độ tế bào, thời gian của pha sinh trưởng và ủ thử nghiệm, nồng độ forskolin và thành phần môi trường. Quy trình thử nghiệm sau được sử dụng để mô tả đặc điểm dược lý tế bào và để sàng lọc chất được hỗ trợ bởi robot:

Giống nuôi cấy gốc được nuôi cấy, ở nhiệt độ 37°C và CO₂ 5%, trong môi trường DMEM/F12 chứa FCS 10% (huyết thanh thai bò) và trong mỗi trường hợp được tách 1:10 sau 2-3 ngày. Các giống nuôi cấy thử nghiệm được gieo trong đĩa có 384 giếng với 2000 tế bào/mỗi giếng và được nuôi ở nhiệt độ 37°C trong thời gian xấp xỉ khoảng 48 giờ. Sau đó môi trường được thay thế bằng dung dịch natri clorua sinh lý (natri clorua 130mM, kali clorua 5mM, 2mM canxi clorua, HEPES 20mM, magie clorua hexahydrat 1mM, natri bicarbonat 5mM, độ pH = 7,4). Các chất được thử nghiệm, là các chất được hòa tan trong DMSO, được bơm vào trong các giống nuôi cấy thử nghiệm (nồng độ DMSO cuối cùng tối đa trong hỗn hợp thử nghiệm: 0,5%) trong dung dịch pha loãng theo bậc từ 5×10^{-11} M đến 3×10^{-6} M (nồng độ cuối cùng). 10 phút sau đó, forskolin được thêm vào các tế bào A1 và tất cả các giống nuôi cấy tiếp đến được ủ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 4 giờ. Sau đó, 35µl dung dịch chứa 50% chất phản ứng phân giải (dinatri hydrophosphat 30mM, glyxerol 10%, TritonX100 3%, TrisHCl 25mM, dithiotreitol 2mM(DTT), pH = 7,8) và dung dịch chứa chất nền luxiferaza 50% (ATP 2,5mM, luxiferin 0,5mM, coenzym A 0,1mM, trixin 10mM, magie sulfat 1,35 mM, DTT 15mM, pH = 7,8) được thêm vào các giống nuôi cấy thử nghiệm, sau đó hỗn hợp này được lắc trong thời gian khoảng 1 phút và

hoạt tính của luxiferaza được xác định bằng cách sử dụng hệ thống camera. Trị số EC_{50} được xác định, tức là nồng độ mà ở đó 50% luxiferaza bị ức chế trong trường hợp tế bào A1, lần lượt, đạt được 50% mức kích thích tối đa bằng hợp chất tương ứng trong trường hợp các tế bào A2b và A2a. Hợp chất tương tự adenosin NECA (5-*N*-ethylcarboxamidoadenosin), mà liên kết với tất cả kiểu phụ của thụ thể adenosin với ái lực cao và có tác dụng chủ vận, được sử dụng trong các thử nghiệm này làm hợp chất đối chứng [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., “Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells”, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **357**, 1-9 (1998)].

Bảng 1 sau liệt kê các trị số EC_{50} của các ví dụ thực hiện đại diện đối với sự kích thích thụ thể trên kiểu phụ của thụ thể adenosin A1, A2a và A2b:

Bảng 1

Ví dụ số	EC_{50} A1 [nM] (forskolin 1 μ M)	EC_{50} A2a [nM]	EC_{50} A2b [nM]
1	0,1	673	80
3	0,3	282	138
5	0,5	315	150
9	0,7	281	231
17	0,3	3000	55
21	0,9	743	3000
24	0,6	287	675
26	0,5	3000	1000
33	0,05	27	900

B-2. Nghiên cứu trên mạch máu phân lập được

Động mạch đuôi của chuột đã bị gây mê được cắt ra và được lắp trong thiết bị thông thường để đo các mạch máu bị phân lập. Các mạch này được truyền dịch trong bể nóng và được làm co lại bằng cách sử dụng phenylephrin. Mức độ co được xác định bằng cách sử dụng dụng cụ đo mức co. Các hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào mạch máu đã co sơ bộ, và mức độ giảm co của các mạch được xác định. Mức độ giảm co tương ứng với mức giãn của mạch. Nồng độ mà ở đó đạt được mức độ co của các mạch máu giảm 50% được gọi là trị số EC_{50} của hợp chất thử nghiệm theo đặc tính giãn của nó.

B-3. Đo huyết áp và nhịp tim trên khi đuôi sóc tỉnh táo

Các nồng độ khác nhau của các hợp chất thử nghiệm được đưa vào đường miệng của khi đuôi sóc tỉnh táo mà mang chất dẫn truyền bên trong có khả năng đo thường xuyên cả huyết áp và nhịp tim (theo dõi từ xa các thông số huyết động lực). Sau đó, huyết áp, nhịp tim và những thay đổi của chúng được ghi lại trong thời gian 6 đến 24 giờ.

B-4. Phép đo huyết động lực trên chuột bị gây mê

Chuột Wistar (cân nặng 250-300g; mua được từ Harlan-Winkelmann) bị gây mê bằng Isofluran 5%®. Sự gây mê được duy trì bằng Isofluran 2%® khí nén trong mặt nạ gây mê. Động mạch cảnh được để lộ ra, và ống thông đầu dò (Millar Micro-Tip transducer, 2 French; from HSE) được luồn vào và tiến dần vào trong tâm thất trái. Sau đó, ống thông thứ hai được đưa vào trong tĩnh mạch cổ. Thông qua ống thông này, dung dịch chứa giả được và dung dịch chứa chất thử nghiệm có nồng độ tăng dần được đưa vào trong các con chuột. Đồng thời, chức năng tim (như nhịp tim, áp lực tâm thất trái, tính co (dp/dt), áp lực tâm trương cuối của tâm thất trái) được đo nhờ ống thông tâm thất trái. Cũng có thể đo huyết áp toàn thân bằng cách rút ống thông từ tâm thất trái để đi vào động mạch chủ.

B-5. Đo huyết áp và nhịp tim

a) trên chuột tỉnh táo

Đưa các chất thử nghiệm ở các liều lượng khác nhau dùng qua đường miệng vào chuột cao huyết áp tự phát tỉnh táo (SH-Ratten) mang chất dẫn truyền bên trong có khả năng đo thường xuyên cả huyết áp và nhịp tim (theo dõi từ xa các thông số huyết động lực) và nhốt trong lồng được gắn các bộ cảm biến chuyển động. Sau đó, huyết áp và nhịp tim và những thay đổi của chúng, và cả những chuyển động và hoạt động của các con chuột này được ghi lại và được đánh giá trong thời gian 24 giờ.

Bảng 2 thể hiện mức giảm tối đa nhịp tim sau khi cho dùng qua đường miệng 3mg/kg hợp chất thu được từ Ví dụ 1 hoặc Ví dụ 2 hoặc Ví dụ 41:

Bảng 2

Ví dụ số	Liều dùng	Sự giảm nhịp tim
1	3mg/kg	-20 %
2	3mg/kg	-45 %
41	3mg/kg	-5 %
44	3mg/kg	-20 %
63	3mg/kg	-20 %

b) trên chó tỉnh táo

Đưa các hợp chất thử nghiệm ở các liều dùng khác nhau vào chó Beagle được tỉnh táo qua đường miệng hoặc trong tá tràng của nó mang chất dẫn truyền bên trong có khả năng đo thường xuyên cả huyết áp và nhịp tim (theo dõi từ xa các thông số huyết động lực) và nhốt trong lồng được gắn các bộ cảm biến chuyển động. Huyết áp và nhịp tim và những thay đổi của chúng được ghi lại và được đánh giá trong thời gian 24 giờ. Đồng thời, hành vi của các con chó Beagle được tỉnh táo liên quan đến hoạt động của chúng (dáng đi, thể đứng, pha nghỉ ngơi, v.v.) được quan sát để thu được các dấu hiệu về tác động đến CNS của các hợp chất này.

B-6. Thử nghiệm về sự chuyển dịch GTP

Chuẩn bị màng não

Não của chuột Wistar đực được lấy ra và chuyển ngay vào trong dung dịch sucroza 0,32mol/l được làm lạnh bằng nước đá. Mô được nghiền nhỏ bằng cách sử dụng thiết bị đồng nhất glass-Teflon và sau đó được quay ly tâm ($1000 \times g$ tương đương 10000 m/s^2 trong thời gian 10 phút). Sau đó, chất nổi lên trên bề mặt được siêu ly tâm ở $30\,000g$ ($300\,000 \text{ m/s}^2$) trong 30 phút. Các viên thu được theo cách này được tạo huyền phù lại trong 10ml nước và được để trên nước đá trong thời gian 30 phút. Sau bước ly tâm cuối cùng ở $48\,000g$ ($480\,000 \text{ m/s}^2$) trong thời gian 10 phút, các màng được tạo huyền phù lại trong dung dịch đệm Tris-HCl 50mmol, độ pH=7,4 và được ủ với 2U/ml adenosin deaminaza ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, xác định protein theo Bradford. Các màng được làm đông theo từng lượng nhỏ và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C cho đến khi dùng đối với thử nghiệm liên kết.

Thử nghiệm liên kết với thụ thể

Thử nghiệm gắn kết chuyển dịch GTP với thụ thể A1 được thực hiện bằng cách sử dụng màng não của chuột và 0,4nM [^3H] DPCPX ($K_d = 0,28\text{nM}$) làm phối tử phóng xạ. 10 μg protein màng được ủ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 20 phút với [^3H]DPCPX 0,4nM và chất chủ vận A1 adenosin dưới nhiều nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm (50mM tris-HCl, độ pH=7,4, 2 U/ml ADA) với sự có mặt và không có mặt của guanosin triphosphat (GTP) 1mM. Quá trình ủ được kết thúc bằng cách lọc qua các đĩa lọc sợi thủy tinh GF/B. Sau đó, các bộ lọc được rửa 3 lần bằng đệm tris-HCl được làm lạnh bằng nước đá 50mM, độ pH=7,4. Hoạt tính phóng xạ trên bộ lọc được đo với sự thêm 100 μl dung dịch chứa chế phẩm nhấp nháy trong máy đếm Microbeta TriLux beta (PerkinElmer, Massachusetts, USA).

B-7. Thử nghiệm chất chủ vận của thụ thể adenosin A1 lên hoạt động vận động trong thử nghiệm chạy tại chỗ

Để xác định sự ảnh hưởng của các chất chủ vận của thụ thể adenosin A1 lên chức năng vận động, hành vi chạy của chuột (chủng: CD1) trong máy tập chạy tại chỗ (M. Weberet. *Al.*, *Psychopharmacology* **2008**, hiện đang có bán trên thị trường) được

kiểm tra. Để chuột quen với việc sử dụng tự nguyện máy tập chạy tại chỗ, 2-3 tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm, chuột được nhốt trong các lồng có máy tập chạy tại chỗ và được tập luyện. 2 tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm, những chuyển động của chuột trong máy tập chạy tại chỗ được ghi lại bởi tế bào quang học bằng cách sử dụng máy tính, và các thông số chạy khác nhau như khoảng cách chạy được trong một ngày, các khoảng cách riêng lẻ, và cả sự phân bố của chúng trong ngày được xác định. Theo hành vi chạy tự nhiên của chúng, chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm (8-12 con) (nhóm đối chứng và 1 đến nhiều nhóm sử dụng hợp chất). Sau pha 2 tuần ban đầu, chuột được cho dùng qua đường miệng các hợp chất thử nghiệm. Ở đây, các liều dùng duy nhất hoặc cả các liều tăng dần (ví dụ 0,3-1-3-10-30mg/kg) được cho dùng. Các hợp chất được thử nghiệm trong hai thử nghiệm độc lập. Giữa 2 thử nghiệm, ít nhất là 3 ngày chuột không được cho dùng bất kỳ hợp chất nào. Hành vi chạy của chuột được quan sát và ghi lại trong thời gian 24 giờ sau khi cho dùng hợp chất. Đánh giá các khoảng thời gian chạy và tổng khoảng cách chạy được trong thời gian vài giờ trong suốt thời gian hoạt động chính của chuột. Hiệu quả được thể hiện theo tỷ lệ % so với đối chứng.

Ví dụ số	Mức giảm tổng khoảng cách chạy được bởi 1mg/kg
1	0%
13	0%
21	7,5%
33	24%

B-8. Xác định độ hòa tan, độ ổn định và tập tính giải phóng

a) Xác định độ hòa tan:

Chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong dung dịch chứa 5% dextroza trong

nước. Huyền phù này được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Sau khi siêu ly tâm ở 224 000g ($2240\,000\text{ m/s}^2$) trong thời gian 30 phút, chất nổi lên trên bề mặt được pha loãng bằng DMSO và được phân tích bằng HPLC. Biểu đồ hiệu chuẩn hai điểm của hợp chất thử nghiệm trong DMSO được sử dụng để định lượng.

Phương pháp HPLC đối với các axit:

Agilent 1100 với DAD (G1315A), bơm bốn kênh dung môi (G1311A), dụng cụ lấy mẫu tự động CTC HTS PAL, bộ khử khí (G1322A) và bộ ổn nhiệt dạng cột (G1316A); cột: Phenomenex Gemini C18, $5\mu\text{m}$, $50\text{mm} \times 2\text{mm}$; nhiệt độ: 40°C ; dung môi rửa giải A: nước/axit phosphoric pH = 2; dung môi rửa giải B: axetonitril; lưu lượng: 0,7ml/phút; gradien: 0-0,5 phút 85% A, 15% B; độ thay đổi: 0,5-3 phút 10% A, 90% B; 3-3,5 phút 10% A, 90% B; độ thay đổi: 3,5-4 phút A 85%, B 15%; 4-5 phút A 85%, B 15%.

Phương pháp HPLC đối với các bazơ:

Agilent 1100 với DAD (G1315A), bơm bốn kênh dung môi (G1311A), dụng cụ lấy mẫu tự động CTC HTS PAL, bộ khử khí (G1322A) và bộ ổn nhiệt dạng cột (G1316A); cột: VDSoptilab Kromasil 100 C18, $3,5\mu\text{m}$, $60\text{mm} \times 2,1\text{mm}$; nhiệt độ: 30°C ; chất rửa giải A: nước + 5ml axit percloric/l; chất rửa giải B: axetonitril; lưu lượng: 0,75 ml/phút; gradien: 0-0,5 phút 98% A, 2% B; độ thay đổi: 0,5-4,5 phút 10% A, 90% B; 4,5-6 phút 10% A, 90% B; độ thay đổi: 6,5-4 phút A 98%, B 2%; 6,7-7,5 phút A 98%, B 2%.

Độ hòa tan của các phương án làm ví dụ đại diện trong dung dịch chứa 5% dextroza trong nước được thể hiện trong Bảng 1:

Bảng 1

Ví dụ số	Độ hòa tan (mg/l)
41	650
44	410

Ví dụ số	Độ hòa tan (mg/l)
51	540
52	280
54	640
58	470

Không quan sát thấy sự phân hủy của các hợp chất làm ví dụ trong các dung dịch này.

Độ hòa tan của hợp chất thu được từ Ví dụ 1, Ví dụ 2 và Ví dụ 12 đều nằm dưới giới hạn có thể phát hiện được.

b) Độ hòa tan trong đệm ở các trị số pH khác nhau:

0,3mg hợp chất thử nghiệm được cho vào lọ chứa 2ml HPLC và 0,5ml axetonitril hoặc axetonitril/DMSO (9:1) được thêm vào. Hợp chất được hòa tan bằng cách đặt bình chứa mẫu trong bể siêu âm trong thời gian 10 giây. Sau đó, 0,5ml dung dịch (đệm) tương ứng được thêm vào, và mẫu lại được xử lý trong bể siêu âm.

Các dung dịch (đệm) được sử dụng:

pH = 2: 0,03mol axit xitric, 0,061mol natri clorua và 0,0082mol axit hydrochloric và bổ sung 1lit nước;

pH = 4: 1l nước Millipore được điều chỉnh tới pH = 4 bằng dung dịch axit clohydric 1N;

pH = 5: 0,096mol axit xitric và 0,2mol natri hydroxit và bổ sung 1lit nước;

pH = 6: 0,06 mol axit xitric và 0,16 mol natri hydroxit và bổ sung 1lit nước;

pH = 7,4: 90g natri clorua, 13,61g natri dihydro phosphat và 83,35g dung dịch natri hydroxit 1N được làm đầy đến 1l bằng nước; sau đó, dung dịch này được

làm loãng tiếp 1:10 bằng nước Millipore.

pH = 8: 0,013 mol borax và 0,021 mol natri hydroxit và bổ sung 1l nước;

5µl dung dịch thử nghiệm được phân tích bằng HPLC đối với lượng chất thử nghiệm không thay đổi của chúng và hoạt chất (A) được tạo ra, mỗi giờ trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ 37°C. Diện tích phần trăm của các pic phù hợp được sử dụng để định lượng.

Phương pháp HPLC đối với các hợp chất nêu trong Ví dụ 41 và 44:

Agilent 1100 với DAD (G1315B), bơm nhị phân (G1312A), máy lấy mẫu tự động (G1329A), lò cột (G1316A), bộ ổn nhiệt (G1330B); cột: Kromasil 100 C18, 250mm x 4mm, 5µm; nhiệt độ cột: 30°C; pha động A: nước + 5ml axit perchloric/l, chất rửa giải B: axetonitril; gradien: 0 phút 90% A → 5 phút 40% A → 18 phút 10% A → 19 phút 10% A → 21 phút 90% A → 23 phút 90% A; lưu lượng: 2ml/phút; phát hiện UV: 288nm.

Phương pháp HPLC đối với các hợp chất nêu trong Ví dụ 50 và 59:

Agilent 1100 với DAD (G1315B), bơm nhị phân (G1312A), máy lấy mẫu tự động (G1329A), lò cột (G1316A), bộ ổn nhiệt (G1330B); cột: Kromasil 100 C18, 125 mm x 4mm, 5µm; nhiệt độ cột: 30°C; pha động A: nước + 5ml axit perchloric/l, chất rửa giải B: axetonitril; gradien: 0 phút 90% A → 5 phút 60% A → 7,0 phút 60% A → 10,0 phút 10% A → 12,0 phút 10% A → 14,0 phút 90% A → 16,0 phút 90% A; lưu lượng: 2ml/phút; phát hiện UV: 294nm.

Phương pháp HPLC đối với hợp chất nêu trong Ví dụ 54:

Agilent 1100 với DAD (G1314A), bơm nhị phân (G1312A), máy lấy mẫu tự động (G1329A), lò cột (G1316A), bộ ổn nhiệt (G1330A); cột: Kromasil 100 C18, 250mm x 4mm, 5µm; nhiệt độ cột: 30°C; pha động A: nước + 5ml axit perchloric/l, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradien: 0 phút 90% A → 5 phút 40% A → 18 phút 10% A → 19 phút 10% A → 21 phút 90% A → 23 phút 90% A; lưu lượng: 2ml/phút;

phát hiện UV: 288 nm.

Tỷ lệ diện tích của pic (F) tại các điểm thời gian tương ứng so với diện tích của các pic tại thời điểm bắt đầu được thể hiện trong Bảng 2 đối với một số phương án được lấy làm ví dụ tiêu biểu:

Bảng 2

Ví dụ số	pH	% chất thử nghiệm sau 4 giờ [F(t=4 giờ) x 100 / F(t=0 giờ)]	% chất thử nghiệm sau 24 giờ [F(t=24giờ) x 100 / F(t=0giờ)]
41	4	97	99
41	7,4	37	0
44	4	99	99
44	7,4	78	26
50	4	99	99
50	7,4	94	78
54	4	98	97
54	7,4	29	0
59	4	99	95
59	7,4	0	0
63	4	98	98
63	7,4	93	67

Trong thử nghiệm này, phát hiện ra sự giảm hàm lượng của chất thử nghiệm đồng thời với sự tăng hàm lượng của hợp chất hoạt tính từ Ví dụ 1 hoặc 12.

c) Độ ổn định trong huyền phù và dưới dạng chất rắn:

4,7-4,8g chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong 200ml isopropanol và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 ngày. Chất rắn được lọc ra và được làm khô bằng không khí ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Sau đó, LC/MS (Phương pháp 2) được sử dụng để xác định sự phân hủy của chất thử nghiệm. Các hợp chất của Ví dụ 63 và 44 thể hiện không có sự phân hủy.

Để đánh giá tính ổn định của các chất rắn, 20mg chất rắn thu được theo cách này được bảo quản trong bình Head-Space ở nhiệt độ 90°C trong buồng làm khô không có chân không trong thời gian 7 giờ. Sau đó, HPLC được sử dụng để xác định sự phân hủy của chất thử nghiệm.

Phương pháp HPLC để xác định độ ổn định của chất rắn của Ví dụ 63.

Thiết bị: Agilent 1100 hoặc thiết bị tương đương, bước sóng thay đổi UV (ví dụ, dây diot); bước sóng xác định: 215nm, độ rộng dải 6nm; bước sóng tham chiếu: tắt thiết bị, nhiệt độ lò: 40°C; cột: Nucleodur Gravity C18, chiều dài 150mm, đường kính bên trong 2mm, kích thước hạt 3µm; pha di động: Đệm phosphat amoni axit (pH =2,4), B axetonitril; chương trình phân tích: lưu lượng 0,25ml/phút, bắt đầu 0 phút 85% A -> 35 phút 20% A -> dừng 45 phút 20% A; cân bằng: 12 phút: dung dịch chứa mẫu: khoảng 25mg mẫu được cân chính xác và đưa vào trong bình đo dung tích 50ml, được hòa tan trong 25ml isopropanol và đổ thêm nước tới mức chuẩn; dung dịch hiệu chuẩn: khoảng 25mg chất chuẩn được cân chính xác và đưa vào trong bình đo dung tích 50ml, được hòa tan trong 25ml isopropanol và đổ thêm nước tới mức chuẩn; thể tích bơm: 3µl.

Phương pháp HPLC để xác định độ ổn định của chất rắn trong Ví dụ 44.

Thiết bị: Agilent 1100 hoặc thiết bị tương đương, bước sóng thay đổi UV (ví dụ dây diot); bước sóng xác định: 220nm, độ rộng dải 6nm; bước sóng tham khảo: tắt thiết bị; nhiệt độ lò: 45°C; cột: Zorbax SB-CN, chiều dài 150mm, đường kính bên trong 3mm, kích thước hạt 3,5µm; pha động: đệm amoni phosphat trung hòa (pH =7,2), B axetonitril; chương trình phân tích: lưu lượng 0,5ml/phút, bắt đầu 0 phút 80% A -> 25 phút 20% A -> dừng 35 phút 20% A; cân bằng: 10 phút: dung dịch chứa mẫu:

khoảng 22mg mẫu được cân chính xác đưa vào trong bình đo dung tích 50ml, được hòa tan trong 25ml isopropanol và bổ sung thêm nước tới mức chuẩn; dung dịch hiệu chuẩn: khoảng 25mg chất chuẩn được cân chính xác và đưa vào trong bình đo dung tích 50ml, được hòa tan trong 25ml axetonitril và bổ sung thêm nước tới mức chuẩn; thể tích bơm: 3 μ l.

Với độ chính xác của phương pháp đo, các hợp chất trong Ví dụ 63 và 44 thể hiện không có sự phân hủy.

d) Độ ổn định trong ống nghiệm trong huyết thanh thỏ và người

1mg hợp chất thử nghiệm được cho vào lọ chứa 2 ml HPLC và 1,5ml DMSO và 1ml nước được thêm vào. Hợp chất được hòa tan bằng cách đặt lọ chứa mẫu trong bể siêu âm trong thời gian 10 giây. 0,5ml huyết thanh thỏ hoặc người ở nhiệt độ 37°C được đổ vào 0,5ml dung dịch này. Mẫu được lắc, và khoảng 10 μ l được lấy ra dùng cho phép phân tích thử nhất (thời điểm t_0). 4-6 phần khác được lấy ra để định lượng trong thời gian lên tới 2 giờ sau khi bắt đầu ủ. Mẫu được giữ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian thử nghiệm. Việc xác định các tính chất đặc trưng và định lượng được thực hiện bằng HPLC

Phương pháp HPLC:

Agilent 1100 với DAD (G1314A), bơm nhị phân (G1312A), máy lấy mẫu tự động (G1329A), lò cột (G1316A), bộ ổn nhiệt (G1330A); cột: Kromasil 100 C18, 250mm x 4mm, 5 μ m; nhiệt độ cột: 30°C; chất rửa giải A: nước + 5ml axit perchloric/l, chất rửa giải B: axetonitril; gradien: 0-8,0 phút 53% A, 47% B; 8-18 phút 53% A, 47% B; 18-20 phút 90% A, 10% B; 20-21 phút 90% A, 10% B; 21-22,5 phút 98% A, 2% B; 22,5-25 phút 98% A, 2% B; lưu lượng: 2ml/phút; phát hiện UV: 294nm.

e) Dược động học trong tĩnh mạch của chuột Wistar:

Vào ngày trước khi cho dùng hợp chất, ống thông để lấy máu được cấy vào tĩnh mạch cảnh của động vật thử nghiệm (chuột Wistar đực, thể trọng 200-250g) dưới điều kiện gây mê bằng Isofluran®.

Vào ngày thử nghiệm, một liều dùng xác định của hợp chất thử nghiệm được cho dùng dưới dạng dung dịch tiêm vào tĩnh mạch đuôi sử dụng ống tiêm thủy tinh (viên huốc to, thời gian dùng nhỏ hơn 10 giây). Các mẫu máu (8-12 thời điểm) được lấy qua ống thông liên tiếp trong thời gian 24 giờ sau khi cho dùng hợp chất. Huyết thanh thu được bằng cách ly tâm các mẫu trong các ống được heparin hóa. Axetonitril được cho vào lượng huyết thanh xác định theo thời điểm để kết tủa các protein. Sau khi ly tâm, hợp chất thử nghiệm và, nếu phù hợp, các sản phẩm phân tách đã biết của hợp chất thử nghiệm trong chất nổi lên trên bề mặt được xác định định lượng bằng cách sử dụng phương pháp LC/MS-MS thích hợp.

Nồng độ huyết thanh đo được được sử dụng để tính các thông số dược động học của hợp chất thử nghiệm và của hợp chất hoạt tính (A) được giải phóng từ đó, như AUC, C_{max} , $T_{1/2}$ (chu kỳ bán rã) và CL (độ thanh thải).

Sau khi cho dùng qua đường tĩnh mạch các hợp chất từ Ví dụ 63, 64 hoặc 41, thì các hợp chất này không còn phát hiện thấy trong huyết thanh ngay cả tại thời điểm đo đầu tiên. Chỉ có thể phát hiện được thành phần hoạt tính (Ví dụ 1) cho tới thời điểm 24 giờ.

f) Dược động học qua đường miệng ở chuột Wistar:

Vào ngày trước khi cho dùng hợp chất, ống thông để lấy máu được cấy vào tĩnh mạch cảnh của động vật thử nghiệm (chuột Wistar đực, thể trọng 200-250g) dưới điều kiện gây mê bằng Isofluran®.

Vào ngày thử nghiệm, một liều dùng xác định của hợp chất thử nghiệm dưới dạng dung dịch được dẫn vào dạ dày bằng ống thông. Các mẫu máu (8-12 thời điểm) được lấy qua ống thông liên tiếp trong thời gian 24 giờ sau khi cho dùng hợp chất. Huyết thanh thu được bằng cách ly tâm các mẫu trong các ống được heparin hóa. Axetonitril được bổ sung vào lượng huyết thanh nêu trên theo thời điểm để kết tủa các protein. Sau khi ly tâm, hợp chất thử nghiệm và, nếu thích hợp, các sản phẩm phân tách đã biết của hợp chất thử nghiệm trong chất nổi lên trên bề mặt được xác định định lượng bằng cách sử dụng phương pháp LC/MS-MS thích hợp.

Nồng độ huyết thanh đã đo được được sử dụng để tính các thông số dược động học của hợp chất thử nghiệm và của hợp chất hoạt tính (A) được giải phóng từ đó, như AUC, $C_{\max}$, $T_{1/2}$ (chu kỳ bán rã).

Sau khi cho dùng qua đường miệng các hợp chất từ Ví dụ 63, 44 hoặc 41, các hợp chất này không còn phát hiện thấy trong huyết thanh ngay cả tại thời điểm đo đầu tiên. Chỉ có thể phát hiện được thành phần hoạt tính (Ví dụ 1) cho tới thời điểm 24 giờ.

B-9. Xác định tính ổn định chuyển hóa

Để xác định tính ổn định chuyển hóa của các hợp chất thử nghiệm, chúng được ủ trong ống nghiệm với các vi thể gan hoặc, ưu tiên với các tế bào gan mới của nhiều loài động vật (ví dụ từ chuột và chó) và của người để thu được và để so sánh profin chuyển hóa của sự chuyển hóa trong gan pha I và pha II mà càng triệt để càng tốt.

Các hợp chất thử nghiệm được ủ ở nồng độ 10-20 μ M. Kết thúc, các dung dịch gốc chứa các hợp chất với nồng độ 1-2mM được điều chế trong axetonitril và sau đó được nhỏ giọt với sự làm loãng 1:100 vào trong hỗn hợp ủ. Các vi thể gan được ủ trong đệm natri phosphat 50mM (pH = 7,4) có hoặc không có hệ thống tạo NADPH chứa NADP⁺ 1mM, glucoza 6-phosphat 10mM và 1 đơn vị glucoza 6-phosphat dehydrogenaza ở nhiệt độ 37°C. Các tế bào gan nguyên phát cũng được ủ ở nhiệt độ 37°C trong huyền phù trong môi trường Williams E. Sau thời gian ủ 0-4 giờ, hỗn hợp ủ được ngừng bằng axetonitril (nồng độ cuối cùng khoảng 30%), và protein được loại bỏ bằng sự ly tâm ở khoảng 15 000 x g (150 000 m/s²). Các mẫu được ngừng theo cách này hoặc là được phân tích trực tiếp hoặc là được bảo quản ở nhiệt độ 20°C cho đến khi được phân tích.

Phương pháp phân tích được tiến hành bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao với sự dò tìm bằng cực tím và phổ khối (HPLC-UV-MS/MS). Kết thúc, các chất nổi trên bề mặt của các mẫu ủ được sắc ký sử dụng các cột pha đảo C18 thích hợp và hỗn hợp pha động thay đổi chứa axetonitril và dung dịch nước format amoni 10mM. Phổ UV trong tổ hợp với dữ liệu MS/MS phổ khối được dùng để xác định các chất chuyển hóa và

giải thích cấu trúc của chúng.

B-10. Thử nghiệm sự ức chế CYP

Khả năng của các hợp chất ức chế CYP1A2, CYP 2C8, CYP2C9, CYP2D6 và CYP3A4 ở người được nghiên cứu với các vi thể gan người hỗn hợp làm nguồn enzym với sự có mặt của các chất chuẩn (xem dưới đây) mà tạo ra các chất chuyển hóa đặc hiệu CYP-isoform. Tác dụng ức chế được nghiên cứu với 6 nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm (0,6, 1,3, 2,5, 5, 10 và 20 μ M hoặc 1,5, 3,1, 6,3, 12,5, 25 và 50 μ M), được so sánh với mức độ tạo thành chất chuyển hóa đặc hiệu CYP-isoform của các chất chuẩn với sự không có mặt của các hợp chất thử nghiệm, và các trị số IC_{50} tương ứng được tính toán. Chất ức chế chuẩn mà ức chế đặc hiệu một isoform CYP đóng vai trò làm đối chứng cho các kết quả thu được.

Quy trình:

Ủ phenacetin, amodiaquin, diclofenac, dextromethorphan hoặc midazolam với vi thể gan người với sự có mặt của trong mỗi trường hợp sáu nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm (làm chất ức chế tiềm năng) được thực hiện trên trạm làm việc (Tecan, Genesis, Crailsheim, Germany). Hỗn hợp ủ chuẩn chứa 1mM NADP, 1mM EDTA, 5mM glucoza 6-phosphat, glucoza 6-phosphat dehydrogenaza (1,5 U/ml) và 50mM đệm phosphat (pH = 7,4) trong tổng thể tích 200 μ l. Tổ hơn nếu các hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong axetonitril. Các đĩa 96 giếng được ủ với vi thể gan người hỗn hợp ở nhiệt độ 37°C trong thời gian xác định. Các phản ứng được dập tắt bằng cách thêm 100 μ l axetonitril trong đó chất nội chuẩn thích hợp luôn có mặt. Các protein đã kết tủa được loại bỏ bằng cách ly tâm, và các chất nổi lên trên bề mặt được kết hợp và phân tích bằng LC-MS/MS.

Với các CYP isoenzym 1A2, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 và 3A4, các hợp chất từ Ví dụ 1, 13, 19, 6, 27, 10, 26, 8, 14 và 29 có, sau sự ủ sơ bộ, trị số $IC_{50}/K_i > 20\mu$ M.

B-11. Xác định thông số dược động học sau khi cho dùng trong tĩnh mạch và qua đường miệng

Hợp chất được thử nghiệm dưới dạng dung dịch được đưa vào trong tĩnh mạch của các động vật (ví dụ chuột, chuột nhắt, chó), và cho dùng qua đường miệng dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù bằng ống thông. Sau khi cho dùng hợp chất, máu được lấy ra khỏi động vật ở những thời điểm cố định và được heparin hóa, và sau đó huyết thanh thu được được ly tâm. Hợp chất được định lượng phân tích trong huyết thanh bằng LC/MS-MS. Nồng độ huyết thanh theo thời gian được phát hiện theo cách này được sử dụng để tính các thông số dược động học như AUC (vùng dưới nồng độ, đường cong thời gian C_{max}), $T_{1/2}$ (chu kỳ bán rã) và CL (sự thanh thải) nhờ chương trình máy tính dược động học được phê chuẩn.

B-12. Xác định phân đoạn huyết thanh tự do bằng Transil

Sự phân bố (nồng độ huyết thanh tối đa) của hợp chất nằm trong khoảng giữa, thứ nhất, nước và các màng lecithin trứng được đỡ bề mặt (Transil) ($MA_{đệm}$) và, thứ hai, giữa huyết thanh và các màng lecithin trứng được đỡ bề mặt (Transil) ($MA_{huyết\ thanh}$) được đo.

Hợp chất thử nghiệm hòa tan được bơm vào huyền phù chứa Transil/đệm và Transil/huyết thanh. Sau các lần ủ này, Transil được tách ra khỏi pha tương ứng bằng ly tâm ở 1800g ($18000\ m/s^2$). Nồng độ chất trước khi ly tâm và trong chất nổi bề mặt sau ly tâm được xác định. Phần tự do được tính là tỷ số giữa ái lực của màng trong huyết thanh ($MA_{huyết\ thanh}$) và trong đệm ($MA_{đệm}$).

B-13. Tác dụng của hợp chất lên hệ thần kinh trung ương (CNS)

Hiệu quả có thể của đường dùng qua đường miệng liều đơn hợp chất thử nghiệm lên các thông số hành vi, hoạt động vận động ("mô hình môi trường mở") và nhiệt độ cơ thể được nghiên cứu ở chuột. Các hợp chất thử nghiệm được đưa vào qua đường miệng theo liều dùng tăng dần. Các động vật đối chứng chỉ nhận tá được (etanol/solutol/nước (10:40:50, thể tích/thể tích/thể tích). Mỗi nhóm điều trị bao gồm 6 con chuột đực. Các con vật được kiểm tra về những thay đổi hành vi của chúng và nhiệt độ cơ thể sau 0,5, 1, 2, và 7 giờ. Sau khoảng 0,5 và 7 giờ, các con vật cũng được xét nghiệm về những thay đổi liên quan đến hợp chất có thể có trong hoạt động vận

động của chúng trong "mô hình môi trường mở" (chuyển động tự do trong lồng). Nồng độ trong huyết thanh của các hợp chất thử nghiệm được xác định theo các nhóm vệ tinh.

C. Ví dụ minh họa dược phẩm

Các hợp chất theo sáng chế có thể được làm thành các dược phẩm theo các dạng sau:

Viên nén:

Thành phần:

100mg hợp chất theo sáng chế, 50mg lactoza (monohydrat), 50mg tinh bột ngô (nguyên chất), 10mg polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (mua được từ BASF, Ludwigshafen, Germany) và 2mg magie stearat.

Trọng lượng viên 212mg, đường kính 8mm, bán kính cong 12mm.

Sản xuất:

Hỗn hợp hợp chất theo sáng chế, lactoza và tinh bột được nghiền với dung dịch PVP nồng độ 5% (m/m) trong nước. Các hạt được làm khô và được trộn lẫn với magie stearat trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được nén trong máy nén viên thông thường (xem dạng viên nêu trên). Lực nén theo hướng dẫn đối với việc nén này là 15kN.

Huyền phù mà có thể được dùng qua đường miệng:

Thành phần:

1000mg hợp chất theo sáng chế, 1000mg etanol (96%), 400mg Rhodigel® (gồm xanthan mua được từ FMC, Pennsylvania, USA) và 99g nước.

10ml huyền phù dùng qua đường miệng tương ứng với liều duy nhất chứa 100mg hợp chất của sáng chế.

Sản xuất:

Rhodigel được tạo huyền phù trong etanol, và hợp chất theo sáng chế được cho vào huyền phù này. Thêm nước vào trong khi khuấy. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 6 giờ cho đến khi kết thúc sự trương của Rhodigel.

Dung dịch mà có thể được dùng qua đường miệng:

Thành phần:

500mg hợp chất theo sáng chế, 2,5g polysorbat và 97g polyetylen glycol 400. 20g dung dịch dùng qua đường miệng tương ứng với liều duy nhất chứa 100mg hợp chất theo sáng chế.

Sản xuất:

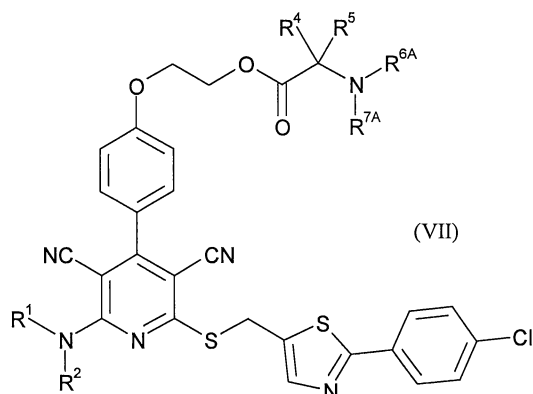
Hợp chất theo sáng chế được tạo huyền phù trong hỗn hợp chứa polyetylen glycol và polysorbat trong khi khuấy. Tiếp tục khuấy cho đến khi hợp chất theo sáng chế hòa tan hoàn toàn.

Dung dịch dùng qua đường tĩnh mạch:

Hòa tan hợp chất theo sáng chế ở nồng độ dưới độ hòa tan bão hòa trong dung môi được dụng (ví dụ dung dịch nước muối đẳng trương, dung dịch glucoza 5% và/hoặc dung dịch PEG 400 30%). Dung dịch này được làm vô trùng bằng cách lọc và được sử dụng để nạp đầy bình chứa thuốc tiêm không có chất gây sốt và vô trùng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (VII):



trong đó,

R^1 là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R^2 là (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₄)-alkenyl, (C₂-C₄)-alkynyl hoặc (C₃-C₇)-xycloalkyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₃-C₇)-xycloalkyl, (C₃-C₇)-xycloalkoxy, (C₁-C₄)-alkylsulfanyl và (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,

và

trong đó (C₂-C₄)-alkenyl và (C₂-C₄)-alkynyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy,

và

trong đó (C₃-C₇)-xycloalkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy,

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4 đến 7 cạnh mà có thể chứa thêm một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, trong đó dị vòng có 4 đến 7 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, oxo, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy,

R^4 là hydro hoặc nhóm bên của α axit amin tự nhiên hoặc chất tương tự hoặc chất đồng phân của nó,

R^5 là hydro hoặc methyl,

R^{6A} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, hoặc nhóm bảo vệ amin,

R^{7A} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, hoặc nhóm bảo vệ amin,

hoặc

R^{6A} và R^{7A} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)-alkyl, amino, hydroxyl và (C₁-C₄)-alkoxy,

hoặc

R^{7A} cùng với R^4 và nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng pyrrolidin hoặc piperidin,

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là hydro, methyl hoặc ethyl;

R^2 là (C₁-C₃)-alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

trong đó (C₁-C₃)-alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, metoxy, etoxy, xyclopropyl và xyclobutyl;

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4 đến 6 cạnh mà có thể chứa thêm một nguyên tử khác loại từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó dị vòng có 4 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl, methyl, ethyl, metoxy và etoxy;

R^4 là methyl hoặc 3-aminopropan-1-yl;

R^5 là hydro;

R^{6A} là hydro, methyl hoặc nhóm bảo vệ amin; và

R^{7A} là hydro hoặc nhóm bảo vệ amin; hoặc

R^{7A} cùng với R^4 và nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng pyrrolidin.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R¹ là hydro, metyl hoặc etyl;

R² là metyl, etyl hoặc n-propyl, trong đó metyl, etyl và n-propyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl và metoxy;

hoặc

R¹ và R² cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl, trong đó vòng azetidinyl và piperidinyl có thể được thế bằng phần tử thế metoxy.

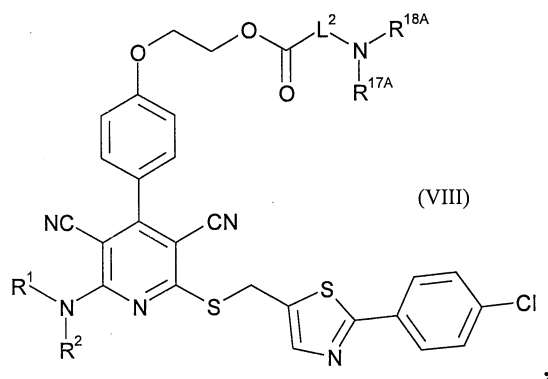
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R¹ là hydro, metyl hoặc etyl,

R² là (C₁-C₃)-alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl,

trong đó (C₁-C₃)-alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, metoxy, etoxy, xyclopropyl và xyclobutyl.

5. Hợp chất có công thức (VIII):



trong đó:

R¹ là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

R² là (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₄)-alkenyl, (C₂-C₄)-alkynyl hoặc (C₃-C₇)-xycloalkyl,

trong đó (C₁-C₆)-alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₃-C₇)-xycloalkyl, (C₃-C₇)-xycloalkoxy, (C₁-C₄)-alkylsulfanyl và (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,

trong đó (C₂-C₄)-alkenyl và (C₂-C₄)-alkynyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy,

và

trong đó (C₃-C₇)-xycloalkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy,

hoặc

R¹ và R² cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4 đến 7 cạnh mà có thể chứa thêm một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, trong đó dị vòng có 4 đến 7 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, oxo, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy;

L² là (C₂-C₆)-alkanediyl;

R^{17A} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl hoặc nhóm bảo vệ amin, và

R^{18A} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl hoặc nhóm bảo vệ amin; hoặc

R^{17A} và R^{18A} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)-alkyl, amino, hydroxyl và (C₁-C₄)-alkoxy.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó:

R¹ là hydro, metyl hoặc etyl;

R² là (C₁-C₃)-alkyl, xyclopropyl hoặc xyclobutyl, trong đó (C₁-C₃)-alkyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, triflometyl, metoxy, etoxy, xyclopropyl và xyclobutyl;

hoặc

R¹ và R² cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 4 đến 6 cạnh mà có thể chứa thêm một nguyên tử khác loại từ nhóm bao gồm N, O và S, trong đó dị vòng có 4 đến 6 cạnh có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl, metyl, etyl, metoxy và etoxy;

L² là etan-1,2-diyl hoặc propan-1,3-diyl,

R^{17A} là hydro, metyl hoặc nhóm bảo vệ amin; và

R^{18A} là hydro, metyl hoặc nhóm bảo vệ amin.

7. Hợp chất theo điểm 5, trong đó:

R¹ là hydro, metyl hoặc etyl;

R^2 là metyl, etyl hoặc n-propyl, trong đó metyl, etyl và n-propyl có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, triflometyl và metoxy;

hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl, trong đó vòng azetidinyl và piperidinyl có thể được thế bằng phần tử thế metoxy.