



(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) 
1-0022417

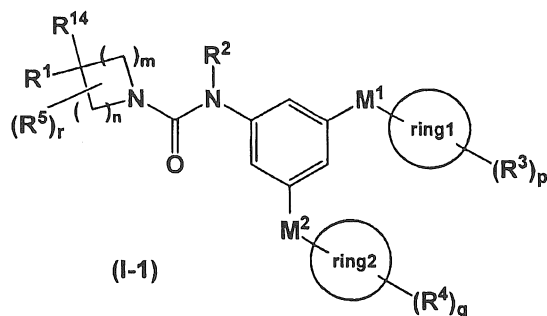
(51)⁷ **C07D 205/04, A61K 31/397, 31/40,**
31/445, 31/4523, 31/453, 31/454,
31/4545, 31/5377, A61P 11/00, 25/00,
43/00, 9/00, 9/06, 9/10, 9/12, 9/14,
C07D 207/10, 207/12, 211/48, 401/12,
405/12

(13) **B**

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2014-01021 | (22) | 27.09.2012 | | |
| (86) | PCT/JP2012/074968 | 27.09.2012 | (87) | WO2013/047701A1 | 04.04.2013 |
| (30) | 2011-213987 | 29.09.2011 | JP | | |
| (45) | 25.12.2019 | 381 | (43) | 25.11.2014 | 320 |
| (73) | ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP) | | | | |
| | 1-5, Doshomashi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526, Japan | | | | |
| (72) | NAGANAWA, Atsushi (JP), KUSUMI, Kensuke (JP), OTSUKI, Kazuhiro (JP),
SEKIGUCHI, Tetsuya (JP), KAKUUCHI, Akito (JP), SHINOZAKI, Koji (JP),
YAMAMOTO, Hiroshi (JP), NONAKA, Shigeyuki (JP) | | | | |
| (74) | Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP) | | | | |
-

(54) **HỢP CHẤT PHENYL**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1):

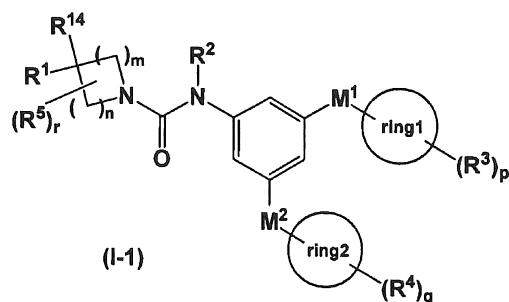


trong đó tất cả ký hiệu có ý nghĩa giống nhau như được mô tả trong bản mô tả, có hai nhóm vòng, cụ thể là nhóm phenoxy ở vị trí thế đặc trưng và do đó có hoạt tính đối kháng S1P₂ cao ở người. Do đó, hợp chất này có thể được sử dụng làm chất điều trị bệnh gây ra do S1P₂ như bệnh gây ra do sự co thắt mạch, chứng xơ hóa, bệnh hô hấp và bệnh tương tự.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1):

[C 1]



trong đó tất cả ký hiệu có ý nghĩa giống nhau như được mô tả dưới đây, và muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền thuốc của nó (sau đây được viết tắt như hợp chất theo sáng chế).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sphingosin-1-phosphat [(2S,3R,4E)-2-amino-3-hydroxyoctadeca-4-enyl-1-phosphat; sau đây được viết tắt như S1P] là lipid mà được tổng hợp nhờ sự quay vòng trao đổi chất của sphingolipit hoặc hoạt động ngoại bào của kinaza sphingosin kích thích bài tiết. Được đề xuất rằng lipid này hoạt động như chất truyền nội bào và chất truyền thứ cấp nội bào.

Đối với thụ thể S1P₂ (EDG-5/AGR16/H218) trong số Thụ thể S1P, đã được công bố rằng sự biểu hiện mạnh của mRNA của nó được xác nhận trong mô của tim, phổi, dạ dày và ruột non và rằng lượng biểu hiện của mRNA của nó trong tế bào nội mạch ở chuột mẫu bị thương động mạch cánh mà làm mẫu cho chứng xơ cứng động mạch vành bị giảm đáng kể so với tế bào nội mạch thông thường (xem Tài liệu sáng chế 1).

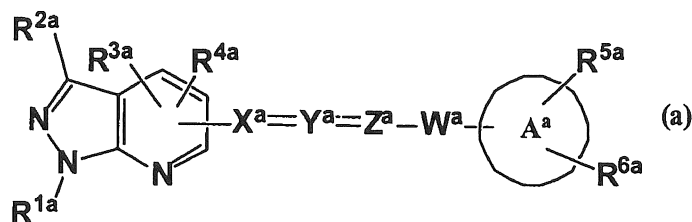
Cũng được báo cáo rằng thụ thể S1P (cụ thể là thụ thể S1P₂) liên quan đến sự tăng huyết áp kịch phát, bệnh hen suyễn và bệnh tương tự (xem Tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 1). Cũng được biết rằng thụ thể liên quan đến biểu hiện của nhân tố phát triển mô liên kết (connective tissue growth factors-CTGFs) liên quan đến sự tấn công của chứng xơ hóa, ung thư và bệnh tương tự (xem Tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 2).

Hợp chất sau đây được biết đến như tình trạng kỹ thuật của sáng chế.

Do hợp chất này có S1P₂ hoạt tính đối kháng, hợp chất pyrazopyridin hoặc muối

được dụng của nó được đặc trưng bởi công thức (a):

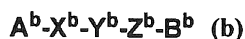
[C 2]



trong đó R^{1a} , R^{2a} và R^{3a} là nhóm C1-8 alkyl và nhóm tương tự; R^{4a} là nguyên tử hydro và nguyên tử tương tự; R^{5a} và R^{6a} là giống hoặc khác nhau và là nguyên tử hydro, nhóm C1-8 alkyl, nhóm C1-6 alkoxy, nguyên tử halogen và nguyên tử tương tự; X^a là -NH-, -O-, -CH₂- và nhóm tương tự; Y^a là -NH- và nhóm tương tự; Z^a là -CO- và nhóm tương tự; W^a là -NH- và nhóm tương tự; và vòng A^a là nhóm aryl, nhóm heteroaryl và nhóm tương tự (định nghĩa của nhóm đặc trưng được tóm tắt), đã được bộc lộ mà hoạt động một cách cụ thể trên thụ thể S1P₂ và có ích cho việc điều trị chứng xơ hóa (xem Tài liệu sáng chế 2).

hợp chất đã biết có hoạt tính đối kháng S1P₂ cũng bao gồm hợp chất có khung piperidin được đặc trưng bởi công thức (b):

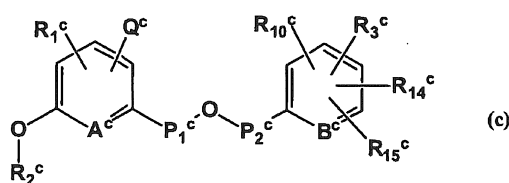
[C 3]



trong đó A^b là nhóm vòng mà chứa phần tử thế; X^b là liên kết đơn hoặc cầu nối có từ 1 đến 3 nguyên tử trong mạch chính; Y^b là liên kết đơn hoặc cầu nối có 1 đến 3 nguyên tử trong mạch chính; Z^b là liên kết đơn hoặc cầu nối có 1 đến 3 nguyên tử trong mạch chính; và B^b là nhóm vòng mà chứa phần tử thế (xem Tài liệu sáng chế 3) và hợp chất có cấu trúc azetidin (xem Tài liệu sáng chế 4).

Trong khi đó, bởi vì hợp chất có cấu trúc benzen được thế bằng hai nhóm vòng, hợp chất được đặc trưng bởi công thức (c):

[C 4]



trong đó P_1^c và P_2^c độc lập là liên kết hoặc C1-3 alkyl; A^c là CH hoặc N; B^c là CH hoặc N; R_1^c là hydro, amino, -NR₄^c-CO-Z^cR₉^cR₁₃^c và nhóm tương tự; R_3^c là -C(NR₁₇^c)NH₂

hoặc khi A^c là CH, R₃^c cũng là amino C₁₋₇ alkyl; R₁₀^c, R₁₄^c và R₁₅^c độc lập là hydro, halogen, C₁₋₇ alkyl và nhóm tương tự; Q^c là hydro hoặc halogen; R₄^c là hydro hoặc C₁₋₇ alkyl; Z^c là vòng bão hòa, bão hòa một phần hoặc thơm có từ 5 đến 12 cạnh mà có thể là một vòng hoặc hai vòng; R₉^c và R₁₃^c độc lập là hydro, halogen, C₁₋₇ alkyl và nhóm tương tự; R₂^c là C₁₋₇ alkyl, phenyl mà có thể được thế và nhóm tương tự; và R₁₇^c là hydro, -OH, C₁₋₇ alkoxy và nhóm tương tự (định nghĩa của nhóm đặc trưng được tóm tắt), được biết đến như chất ức chế matriptaza (xem Tài liệu sáng chế 5).

Không có tài liệu tình trạng kỹ thuật nào bộc lộ hoặc gợi ý rằng hợp chất theo sáng chế mà chứa hai nhóm vòng, cụ thể là nhóm phenoxy tại vị trí thế đặc trưng có hoạt tính đối kháng S1P₂ ở người được cải thiện một cách đáng kể.

Tài liệu sáng chế 1: Đơn sáng chế Nhật Bản số H6-234797

Tài liệu sáng chế 2: WO 01/98301

Tài liệu sáng chế 3: WO 2004/002531

Tài liệu sáng chế 4: WO 2005/063704

Tài liệu sáng chế 5: WO 2010/133748

Tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 1: Biochemical và Biophysical Research Communications, quyển 320, số 3, trang 754-759, 2004

Tài liệu không phải là tài liệu sáng chế 2: Molecular Cancer Research, quyển 6, số 10, trang 1649-1656, 2008

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

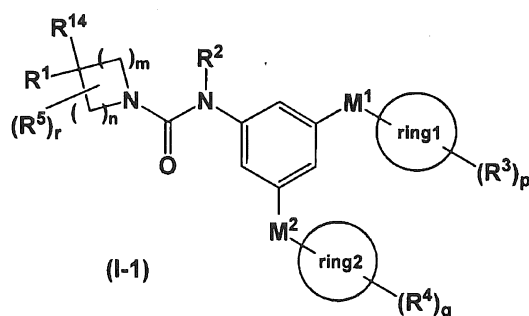
Vấn đề theo sáng chế là tìm ra hợp chất có hoạt tính đối kháng S1P₂ ở người mà thể hiện một cách không đầy đủ bởi hợp chất được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 3, để cải thiện sự hòa tan của hợp chất và đưa ra sản phẩm thuốc của nó.

Tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu mở rộng để giải quyết vấn đề nêu trên đây để tìm ra hợp chất có hoạt tính đối kháng S1P₂ ở người được cải thiện. Kết quả là, tác giả sáng chế đã thấy rằng hợp chất có hai nhóm vòng, cụ thể là nhóm phenoxy, tại vị trí thế cụ thể có hoạt tính đối kháng S1P₂ ở người được cải thiện một cách đáng kể so với hợp chất được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 3, nhờ đó hoàn thành sáng chế này.

Do đó, sáng chế đề cập đến:

[1] hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1):

[C 5]



trong đó R^1 là (1) nhóm C1-8 alkyl mà có thể được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{21} , (2) nhóm C2-8 alkenyl mà có thể được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{21} , (3) nhóm C2-8 alkynyl mà có thể được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{21} , (4) vòng cacbon C3-7 mà có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 haloalkyl, nhóm C1-4 alkoxy và nguyên tử halogen, hoặc (5) $-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$;

R^{21} là (1) nguyên tử halogen, (2) $-\text{OR}^{22}$ (trong đó, R^{22} là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl hoặc (3) nhóm C1-4 haloalkyl), (3) $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ (trong đó, mỗi R^{23} và R^{24} độc lập là (1) nguyên tử hydro hoặc (2) nhóm C1-4 alkyl) hoặc (4) nhóm oxo;

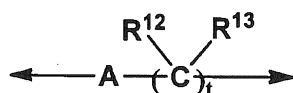
mỗi R^{31} và R^{32} độc lập là (1) nguyên tử hydro hoặc (2) nhóm C1-4 alkyl;

R^2 là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl hoặc (3) nhóm C1-4 haloalkyl;

Mỗi R^3 và R^4 độc lập là (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm C1-4 alkyl, (3) nhóm C1-4 haloalkyl, (4) nhóm C1-4 alkoxy, (5) nhóm hydroxy, (6) $-\text{L}-\text{CONR}^6\text{R}^7$, (7) $-\text{L}-\text{SO}_2\text{R}^8$ hoặc (8) $-\text{L}-\text{COOR}^9$;

R^5 là (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm C1-4 alkyl hoặc (3) nhóm C1-4 haloalkyl;

L là (1) liên kết, (2) nhóm được đặc trưng bởi công thức:



[C 6]

trong đó A là (1) liên kết hoặc (2) nguyên tử ôxy; mỗi R^{12} và R^{13} độc lập là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl, (3) nhóm hydroxy hoặc (4) NH_2 hoặc (5) R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacbon C3-7; và mũi tên bên phải liên kết với $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$ hoặc $-\text{COOR}^9$, (3) nhóm C2-4 alkenylen, (4) nhóm $-\text{O}-\text{C2-4 alkenylen}$, (5) nguyên tử ôxy hoặc (6) nguyên tử nitơ mà có thể được thế bằng nhóm C1-4 alkyl; mỗi R^6 và R^7 độc lập là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl, (3) nhóm C1-4 haloalkyl, (4) nhóm hydroxy, (5) $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, (6) $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, (7) $-\text{COR}^{17}$ hoặc (8) $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$, hoặc R^6 và R^7 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng dị vòng bão hòa chứa nitơ có từ 4 đến 7 cạnh mà có thể được thế bằng nhóm hydroxy;

R^8 là (1) nhóm C1-4 alkyl, (2) nhóm C1-4 haloalkyl hoặc (3) $NR^{10}R^{11}$;

R^9 là (1) nguyên tử hydro hoặc (2) nhóm C1-8 alkyl;

Mỗi R^{10} và R^{11} độc lập là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl, (3) $-CONR^{15}R^{16}$, (4) $-SO_2NR^{15}R^{16}$, (5) $-COR^{17}$ hoặc (6) $-SO_2R^{17}$;

Mỗi vòng 1 và vòng 2 độc lập là nhóm vòng có từ 5 đến 7 cạnh;

R^{14} là (1) nguyên tử hydro hoặc (2) nhóm hydroxy;

Mỗi R^{15} và R^{16} độc lập là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl hoặc (3) nhóm vòng có từ 5 đến 7 cạnh;

R^{17} là (1) nhóm C1-4 alkyl hoặc (2) nhóm vòng có từ 5 đến 7 cạnh;

Mỗi M^1 và M^2 độc lập là (1) liên kết, (2) $-C(O)-$, (3) $-O-$, (4) $-S-$, (5) $-C(O)O-$, (6) $-CH_2O-$ hoặc (7) $-C(O)NH-$;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 2;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 2;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

r là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

t là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

khi p là 2 hoặc lớn hơn, nhiều nhóm R^3 có thể là giống hoặc khác nhau;

khi q là 2 hoặc lớn hơn, nhiều nhóm R^4 có thể là giống hoặc khác nhau;

khi r là 2 hoặc lớn hơn, nhiều nhóm R^5 có thể là giống hoặc khác nhau; và

khi t là 2 hoặc lớn hơn, nhiều nhóm R^{12} và R^{13} có thể lần lượt là giống hoặc khác nhau;

muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền thuốc của nó;

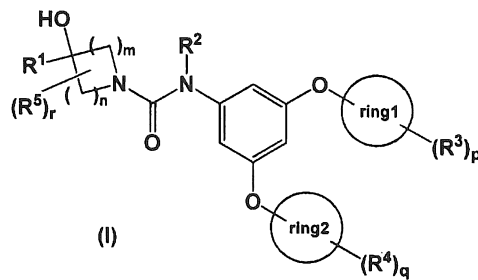
[2] hợp chất theo [1], trong đó R^{14} là nhóm hydroxy;

[3] hợp chất theo [1] hoặc [2], trong đó mỗi M^1 và M^2 độc lập là (1) $-C(O)-$, (2) $-O-$, (3) $-S-$, (4) $-C(O)O-$ hoặc (5) $-CH_2O-$;

[4] hợp chất theo [3], trong đó M^1 và M^2 là $-O-$;

[5] hợp chất theo [1], mà được đặc trưng bởi công thức (I):

[C 7]



trong đó tất cả ký hiệu có ý nghĩa giống nhau như nêu trên đây;

[6] hợp chất theo [5], trong đó R¹ là (1) nhóm C1-8 alkyl mà có thể được thế bằng 1 đến 5 nhóm R₂₁ hoặc (2) vòng cacbon C3-7 mà có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 alkoxy, nguyên tử halogen và nhóm triflometyl;

[7] hợp chất theo [5] hoặc [6], trong đó R² là nguyên tử hydro;

[8] hợp chất theo bất kỳ trong số [5] đến [7], trong đó mỗi vòng 1 và vòng 2 độc lập là (1) benzen, (2) xyclohexan hoặc (3) vòng pyridin;

[9] hợp chất theo bất kỳ trong số [1] đến [8], mà là (1) 4-(2-etylbutyl)-N-{3-[4-(etylcarbamoyl)phenoxy]-5-(4-flophenoxy)phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit, (2) axit 4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]benzoic, (3) 4-(2-etylbutyl)-N-[3-(4-flophenoxy)-5-{4-[(4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}phenoxy}phenyl]-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit, (4) axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic, (5) axit 1-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}xyclopropan-carboxylic, (6) axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-[(3-hydroxy-3-isobutyl-1-azetidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic, (7) axit 4-[3-({[4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]benzoic, (8) axit 2-{4-[3-({[4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic hoặc (9) axit 2-(4-{[3-(4-flophenoxy)-5-[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino)benzoyl]oxy}phenyl)-2-metylpropanoic;

[10] được phẩm chứa hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) theo [1], muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền thuốc của nó;

[11] được phẩm theo [10], mà là chất đối kháng S1P₂;

[12] được phẩm theo [10], mà là chất phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh gây ra do S1P₂;

[13] được phẩm theo [12], trong đó bệnh gây ra do S1P₂ là bệnh gây ra do sự co thắt mạch, chứng xơ hóa, bệnh hô hấp, chứng xơ cứng động mạch, bệnh tắt động mạch ngoại biên, bệnh màng lưới, bệnh glôcôm, bệnh thoái hóa tạo ra chấm đen trên da do tuổi già, bệnh viêm thận, bệnh tiểu đường, chứng rối loạn lipid, bệnh viêm gan, bệnh xơ gan, chứng giảm chức năng gan, bệnh thần kinh, bệnh viêm khớp mạn tính, vết thương, chỗ đau, chứng mày đay, bệnh luput ban đỏ toàn thân (systemic lupus erythematosus-SLE) hoặc ung thư;

[14] được phẩm theo [13], trong đó bệnh gây ra do sự co thắt mạch là bệnh liên quan đến mạch máu trên não, bệnh tim, bệnh mạch vành, bệnh cao huyết áp, bệnh cao huyết áp có liên quan đến phổi, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh viêm họng, chứng loạn nhịp tim, sự tăng huyết áp kịch phát, thương tổn giãn tĩnh mạch hoặc thiếu máu cục bộ;

[15] được phẩm theo [13], trong đó chứng xơ hóa là chứng xơ hóa ở phổi, chứng xơ hóa gan, chứng xơ hóa thận, chứng xơ hóa cơ tim hoặc chứng xơ hóa da;

[16] được phẩm theo [13], trong đó bệnh hô hấp là bệnh hen suyễn cuống phổi, thương tổn ở phổi cấp tính, bệnh nhiễm trùng hoặc bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính;

[17] hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) theo [1], muối của nó, solvat của nó, N-oxit của nó hoặc tiền thuốc của nó trong việc sử dụng cho phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh gây ra do S1P₂.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối kháng S1P₂ mạnh ở người, và do đó có ích cho điều trị bệnh gây ra do S1P₂s như bệnh gây ra do sự co thắt mạch và chứng xơ hóa.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của hợp chất theo sáng chế (Ví dụ A);

Fig. 2 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetric-DSC) của tinh thể của hợp chất theo sáng chế (Ví dụ A);

Fig. 3 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của hợp chất theo sáng chế (Ví dụ B);

Fig. 4 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể của hợp chất theo sáng chế (Ví dụ B);

Fig. 5 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của hợp chất theo sáng chế (Ví dụ C); và

Fig. 6 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể của hợp chất theo sáng chế (Ví dụ C).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây.

Nguyên tử halogen như được sử dụng ở đây có thể bao gồm flo, clo, brom hoặc iốt.

Nhóm C1-8 alkyl như được sử dụng ở đây có thể bao gồm nhóm C1-8 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà có thể bao gồm, ví dụ, nhóm methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-methylpentyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 2,3-dimethylbutyl, 1-methylhexyl, 1-ethylpentyl, 2-ethylpentyl, 1-propylbutyl, 2-methyl-3-hexyl, 1,2-dimethylpentyl, 1,3-dimethylpentyl, 1,4-dimethylpentyl, 1-ethyl-1-methylbutyl, 1-methyl-2-ethylbutyl, 1-ethyl-2-methylbutyl, 1-ethyl-3-methylbutyl, 1,1-dimethylpentyl, 1,1,3-trimethylbutyl, 1,1-diethylpropyl, 2-methylhexyl, 3-methylhexyl, 4-methylhexyl, 5-methylhexyl, 3-ethylpentyl, 1-methylheptyl, 2-methylheptyl, 3-methylheptyl, 4-methylheptyl, 5-methylheptyl, 6-methylheptyl, 1-ethylhexyl, 2-ethylhexyl, 3-ethylhexyl, 1-propylpentyl, 2-propylpentyl, 1,5-dimethylhexyl, 1-ethyl-4-methylpentyl, 1-propyl-3-methylbutyl, 1,1-dimethylhexyl, 1-ethyl-1-methylpentyl hoặc 1,1-diethylbutyl.

Nhóm C1-4 alkyl như được sử dụng ở đây có thể bao gồm nhóm C1-4 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà có thể bao gồm, ví dụ, nhóm methyl, ethyl, propyl, butyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl hoặc tert-butyl.

Nhóm C1-4 haloalkyl như được sử dụng ở đây có thể bao gồm nhóm flometyl, nhóm chlorometyl, nhóm bromometyl, nhóm iodometyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm 1-floetyl, nhóm 2-floetyl, nhóm 2-chloroetyl, nhóm pentaflloetyl, nhóm 1-flopropyl, nhóm 2-chloropropyl, nhóm 3-flopropyl, nhóm 3-chloropropyl, nhóm 4,4,4-triflobutyl hoặc nhóm 4-bromobutyl.

Nhóm C2-8 alkenyl như được sử dụng ở đây có thể bao gồm nhóm C2-8 alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà có thể bao gồm, ví dụ, nhóm vinyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, hexadienyl, heptenyl, heptadienyl, octenyl, octadienyl, 2-methylpropen-1-yl, 2-etyl-1-buten-1-yl, 2-metylbuten-2-yl hoặc 2-methylpenten-2-yl groups.

Nhóm C2-4 alkenylen như được sử dụng ở đây có thể bao gồm nhóm ethenylen, propenylen hoặc butenylen.

Nhóm C2-8 alkynyl như được sử dụng ở đây có thể bao gồm nhóm C2-8 alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà có thể bao gồm, ví dụ, nhóm etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, hexadiynyl, heptynyl, heptadiynyl, octynyl, octadiynyl hoặc 3,3-dimetyl-1-butyne-1-yl.

Nhóm C1-4 alkoxy như được sử dụng ở đây có thể bao gồm, ví dụ, nhóm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy hoặc tert-butoxy.

Vòng cacbon C3-7 như được sử dụng ở đây nghĩa là vòng cacbon C3-7 một vòng hoặc vòng cacbon C3-7 mà có thể bị bão hòa một phần hoặc toàn bộ và có thể bao gồm, ví dụ, vòng xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, xyclobutadien, xyclopentadien, xyclohexadien, xycloheptadien hoặc benzen.

Vòng cacbon C5-7 như được sử dụng ở đây nghĩa là vòng cacbon C5-7 một vòng hoặc vòng cacbon C5-7 mà có thể bị bão hòa một phần hoặc toàn bộ và có thể bao gồm, ví dụ, vòng xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, xyclopentadien, xyclohexadien, xycloheptadien hoặc benzen.

Vòng dị vòng bão hòa chứa nitơ có từ 4 đến 7 cạnh như được sử dụng ở đây đề cập đến vòng dị vòng một vòng có từ 4 đến 7 cạnh bão hòa một phần hoặc toàn bộ mà chứa từ 1 đến 5 dị nguyên tử được chọn từ nguyên tử ôxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và chắc chắn chứa một hoặc nhiều hơn nguyên tử nitơ. Ví dụ, vòng azetidin, pyrrolin, pyrrolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol (oxazolidin), dihydroisooxazol, tetrahydroisooxazol (isooxazolidin), dihydrothiazol, tetrahydrothiazol (thiazolidin),

dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol (isothiazolidin), dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol (oxadiazolidin), dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol (thiadiazolidin), dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin, morpholin hoặc thiomorpholin có thể được đề cập đến.

Nhóm vòng có từ 5 đến 7 cạnh như được sử dụng ở đây nghĩa là vòng cacbon C5-7 và vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh. Vòng cacbon C5-7 có ý nghĩa tương tự như nêu trên đây và vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh có thể bao gồm vòng dị vòng không bão hòa có từ 5 đến 7 cạnh và vòng dị vòng bão hòa có từ 5 đến 7 cạnh. Vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh có thể bao gồm, ví dụ, vòng pyrrolin, pyrrolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiopehen, tetrahydrothiopehen, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol (oxazolidin), dihydroisooxazol, tetrahydroisooxazol (isooxazolidin), dihydrothiazol, tetrahydrothiazol (thiazolidin), dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol (isothiazolidin), dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol (oxadiazolidin), dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol (thiadiazolidin), dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin, morpholin, thiomorpholin, oxathian, dioxolan, dioxan, dithiolan, dithian, pyrrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, azepin, diazepin, furan, pyran, oxepin, thiopehen, thiopyran, thiepin, oxazol, isooxazol, thiazol,

isothiazol, furazan, oxadiazol, oxazin, oxadiazin, oxazepin, oxadiazepin, thiadiazol, thiazin, thiadiazin, thiazepin hoặc thiadiazepin.

Theo sáng chế, R^1 tốt hơn, nếu là nhóm C1-8 alkyl mà có thể được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{21} hoặc vòng cacbon C3-7 mà có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 haloalkyl, nhóm C1-4 alkoxy và nguyên tử halogen, và tốt hơn, nếu là nhóm C1-8 alkyl mạch nhánh hoặc vòng benzen, xyclopropan, xyclopentan, xyclohexan hoặc xycloheptan mà có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm triflometyl. Nhóm C1-8 alkyl mạch nhánh tốt hơn, nếu là nhóm isopropyl, isobutyl, 2-ethylbutyl, 2-methylpentyl hoặc 3-methylpentyl.

Theo sáng chế, R^2 tốt hơn, nếu là nguyên tử hydro.

Theo sáng chế, R^3 tốt hơn, nếu là nguyên tử halogen hoặc $-L-COOR^9$.

Theo sáng chế, R^4 tốt hơn, nếu là nguyên tử halogen hoặc $-L-COOR^9$.

Theo sáng chế, R^5 tốt hơn, nếu là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-4 alkyl.

Theo sáng chế, vòng 1 tốt hơn, nếu là vòng benzen, pyridin hoặc xyclohexan và tốt hơn nữa, nếu là vòng benzen.

Theo sáng chế, vòng 2 tốt hơn, nếu là vòng benzen, pyridin hoặc xyclohexan và tốt hơn nữa, nếu là vòng benzen.

Theo sáng chế, R^{14} tốt hơn, nếu là nhóm hydroxy.

Theo sáng chế, khi M^1 là $-C(O)O-$, $-CH_2O-$ hoặc $-C(O)NH-$, sự định hướng của liên kết của nhóm đặc trưng không bị giới hạn một cách cụ thể; tuy nhiên tốt hơn, nếu liên kết bên phải của nhóm đặc trưng liên kết với vòng 1.

Theo sáng chế, khi M^2 là $-C(O)O-$, $-CH_2O-$ hoặc $-C(O)NH-$, sự định hướng của liên kết của nhóm đặc trưng không bị giới hạn một cách cụ thể; tuy nhiên tốt hơn, nếu liên kết bên phải của nhóm đặc trưng liên kết với vòng 2.

Theo sáng chế, M^1 tốt hơn, nếu là $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)O-$ hoặc $-CH_2O-$ và tốt hơn, nếu là $-O-$.

Theo sáng chế, M^2 tốt hơn, nếu là $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)O-$ hoặc $-CH_2O-$ và tốt hơn, nếu là $-O-$.

Theo sáng chế, hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) tốt hơn, nếu là hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I).

Theo sáng chế, hợp chất có thể ưu tiên bao gồm hợp chất được mô tả trong Ví dụ và tốt hơn, nếu là (1) 4-(2-ethylbutyl)-N-{3-[4-(ethylcarbamoyl)phenoxy]-5-(4-flophenoxy)phenyl}-4-hydroxy-1-piperidin carboxamit, (2) axit 4-[3-(4-flophenoxy)-5-

({[4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)phenoxy]benzoic, (3) 4-(2-ethylbutyl)-N-[3-(4-flophenoxy)-5-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)cacbonyl]phenoxy}phenyl]-4-hydroxy-1-piperidin carboxamit, (4) axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic, (5) axit 1-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}xyclopropanocarboxylic, (6) axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-[(3-hydroxy-3-isobutyl-1-azetidiny]cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic, (7) axit 4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]benzoic, (8) axit 2-{4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic, và (9) axit 2-(4-{[3-(4-flophenoxy)-5-({[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)cacbonyl]amino}benzoyl]oxy}phenyl)-2-metylpropanoic.

Chất đồng phân

Sáng chế bao hàm tất cả chất đồng phân trừ khi được nêu khác đi. Ví dụ, nhóm alkyl bao gồm nhóm mạch thẳng và mạch nhánh. hơn nữa, sáng chế bao hàm chất đồng phân hình học đối với liên kết đôi, vòng và vòng được ngưng tụ (dạng E, dạng Z, dạng cis và dạng trans), chất đồng phân quang học do nguyên tử cacbon bất đối xứng (dạng R và S, cấu trúc α và β , chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân đối quang), chất hoạt tính quang học có hoạt tính quay quang (dạng D, L, d và l), chất phân cực mà có thể bị phân tách bằng phép sắc ký (chất có độ phân cực cao và chất có độ phân cực thấp), chất cân bằng, chất điều chỉnh, hỗn hợp của chúng ở tỷ lệ bất kỳ và hỗn hợp raxemic. Sáng chế cũng bao hàm tautome.

Chất đồng phân quang học theo sáng chế có thể bao gồm không chỉ chất có độ tinh khiết 100% mà còn những chất chứa các chất đồng phân quang học khác có độ tinh khiết nhỏ hơn 50%.

Theo sáng chế, trừ khi được nêu khác đi, ký hiệu:

[C 8]

.....

cho thấy rằng liên kết đưa ra dưới mặt phẳng của giấy (tức là cấu hình α), ký hiệu:

[C 9]

cho thấy rằng liên kết đưa ra trên mặt phẳng của giấy (tức là cấu hình β), và ký hiệu:

[C 10]

cho thấy rằng liên kết là cấu hình α , cấu hình β hoặc hỗn hợp của những cấu hình này ở tỷ lệ bất kỳ, như rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) được chuyển thành muối bằng phương pháp được biết đến rộng rãi. Muối tốt hơn, nếu có thể hòa tan trong nước. Muối phù hợp có thể bao gồm muối của kim loại kiềm (kali, natri và kim loại tương tự), muối của kim loại kiềm thổ (canxi, magiê và kim loại tương tự), muối amoni, muối của amin hữu cơ được dụng (tetrametylamin, trietylamin, metylamin, dimetylamin, xyclopentylamin, benzylamin, phenetylamin, piperidin, monoetanolamin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan, lysin, arginin, N-metyl-D-glucamin và hợp chất tương tự), muối cộng axit (muối axit vô cơ (hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, sulphat, phosphat, nitrat và chất tương tự), muối axit hữu cơ (axetat, trifloaxetat, lactat, tartrat, oxalat, fumarat, maleat, benzoat, xitrat, metansulphonat, etansulphonat, benzenulphonat, toluensulphonat, isethionat, glucuronat, gluconat và chất tương tự) và muối tương tự) và muối cộng axit tương tự.

Hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) và muối của nó cũng có thể được chuyển hóa thành solvat. Solvat này tốt hơn, nếu có đặc tính độc thấp và có thể hòa tan trong nước. Solvat phù hợp có thể bao gồm, ví dụ, solvat với nước và dung môi có cồn (ví dụ etanol).

N-oxit của hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) đề cập đến hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) trong đó nguyên tử nitơ bị ôxy hóa. N-oxit của hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) cũng có thể là muối của kim loại kiềm (kiềm thổ), muối amoni, muối của amin hữu cơ và muối cộng axit như được mô tả trên đây.

Tiền thuốc của hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) đề cập đến hợp chất mà được chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) bằng phản ứng với enzym, axit gastric và chất tương tự. Tiền thuốc của hợp chất được đặc

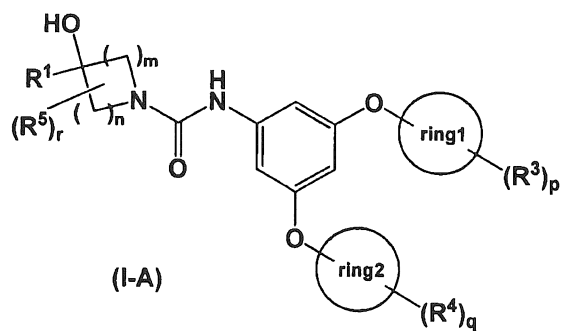
trung bởi công thức (I-1) có thể bao gồm, khi hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) có nhóm hydroxy, hợp chất trong đó nhóm hydroxy được acylat hóa, alkylat hóa, phosphorylat hóa hoặc chuyển hóa thành borat (ví dụ hợp chất theo sáng chế trong đó nhóm hydroxy được chuyển thành axetyl, palmitoyl, propanoyl, pivaloyl, succinyl, fumaryl, alanyl, dimethylaminomethylcarbonyl hoặc chất tương tự); hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) trong đó nhóm carboxyl được este hóa hoặc amidat hóa (ví dụ hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) trong đó nhóm carboxyl được chuyển thành ethyl este, isopropyl este, phenyl este, carboxymethyl este, dimethylaminomethyl este, pivaloyloxymethyl este, etoxycarbonyloxyethyl este, phthalidyl este, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl este, cyclohexyloxycarbonylethyl este, methylamit hoặc chất tương tự) và hợp chất tương tự. Những hợp chất này có thể được sản xuất bằng phương pháp được biết đến rộng rãi. Tiền thuốc của hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) có thể là hydrat hoặc không phải là hydrat. Tiền thuốc của hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) có thể là tiền thuốc mà được chuyển thành hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) dưới điều kiện sinh lý học như những điều kiện được bộc lộ trong tài liệu "Iyakuhin no Kaihatsu", quyển 7 "Bunshi Sekkei", trang 163-198, 1990, Hirokawa Shoten Co. Hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1) có thể được ký hiệu với đồng vị (ví dụ, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{125}I và đồng vị tương tự).

phương pháp sản xuất của hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được sản xuất bằng phương pháp được biết đến rộng rãi, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) hoặc phương pháp được mô tả trong Ví dụ với sự biến đổi và kết hợp một phù hợp.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là nguyên tử hydro, là hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-A):

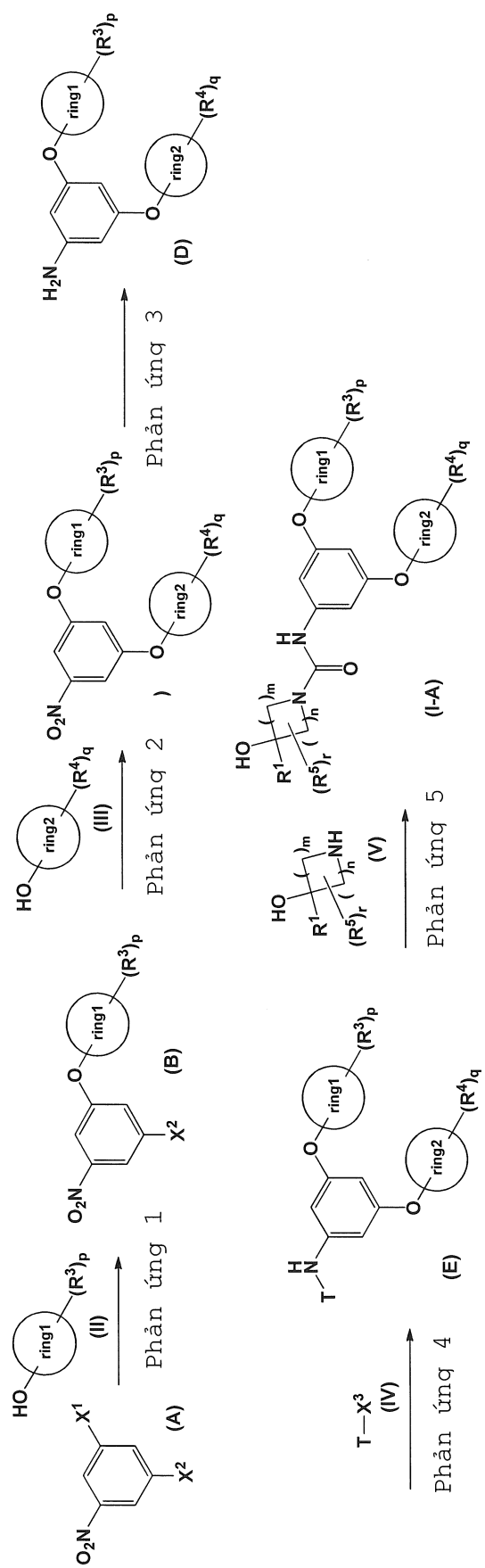
[C 11]



trong đó tất cả ký hiệu có ý nghĩa giống nhau như nêu trên đây, có thể được sản xuất như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1 sau đây:

[C 12]

Sơ đồ phản ứng 1



trong đó T là nhóm bảo vệ của nhóm amino có nhóm cacbonyl (ví dụ nhóm 2,2,2-trichloroetoxycarbonyl (Troc), nhóm phenoxycarbonyl, nhóm p-nitrophenoxycarbonyl và nhóm tương tự); Mỗi X^1 , X^2 và X^3 độc lập là nguyên tử halogen và X^1 , X^2 và X^3 có thể là giống hoặc khác nhau; và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống nhau như nêu trên đây.

Trong sơ đồ phản ứng 1, phản ứng 1 có thể được tiến hành như phản ứng este hóa giữa hợp chất được đặc trưng bởi công thức (A) và hợp chất được đặc trưng bởi công thức (II). Phản ứng este hóa này được biết đến rộng rãi và được tiến hành, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (N,N-dimetylaxetamid, N,N-dimetylformamid, dimetyl sulphoxit, chloroform, dichlorometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, metyl t-butyl ete và chất tương tự), trong sự có mặt của hydroxit kim loại kiềm (natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit và hydroxit tương tự), hydrit kim loại kiềm (natri hydrit và hydrit tương tự), hydroxit kim loại kiềm thổ (bari hydroxit, canxi hydroxit và hydroxit tương tự), phosphat (kali phosphat và phosphat tương tự) hoặc cacbonat (xezi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat và cacbonat tương tự) hoặc dung dịch có nước của chúng hoặc hỗn hợp của chúng và nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C.

Trong sơ đồ phản ứng 1, phản ứng 2 có thể được tiến hành như phản ứng este hóa, như phản ứng 1, sử dụng hợp chất được đặc trưng bởi công thức (B) và hợp chất được đặc trưng bởi công thức (III).

Trong sơ đồ phản ứng 1, phản ứng 3 có thể được tiến hành như phản ứng khử của nhóm nitro của hợp chất được đặc trưng bởi công thức (C). Phản ứng khử của nhóm nitro được biết đến rộng rãi và được tiến hành, ví dụ, bằng phương pháp được mô tả dưới đây.

(1) Phản ứng được tiến hành, ví dụ, trong dung môi [ete (tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, dietyl ete và chất tương tự), rượu (metanol, etanol và chất tương tự), benzen (benzen, toluen và chất tương tự), keton (axeton, metyl etyl keton và chất tương tự), nitril (axetonitril và chất tương tự), amit (dimetylformamid và chất tương tự), nước, etyl axetat, axit axetic hoặc dung môi được trộn của hai hoặc nhiều hơn của những chất nêu trên đây], trong sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa (paladi-cacbon, paladi đen, paladi, paladi hydroxit, platin dioxit, platin-cacbon, niken, Raney niken, ruten clorua và chất tương tự), trong sự có mặt hoặc không có mặt của axit (axit hydrochloric, axit sulphuric, axit hypochlorơ, axit boric, axit tetrafloboric, axit axetic, axit p-toluensulphonic, axit oxalic, axit trifloaxetic, axit formic và axit tương tự), trong môi

trường hydro có áp suất thường hoặc được tăng cường, trong sự có mặt của amoni format hoặc hydrazin và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C.

(2) Phản ứng được tiến hành, ví dụ, trong dung môi có thể trộn với nước (etanol, metanol, tetrahydrofuran và dung môi tương tự), trong sự có mặt hoặc không có mặt của axit (axit hydrochloric, axit hydrobromic, amoni clorua, axit axetic, amoni format và chất tương tự), bằng cách sử dụng chất phản ứng kim loại (kẽm, sắt, thiếc, thiếc clorua, sắt clorua, samari, indi, natri borohydrit-niken clorua và chất tương tự) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C.

Trong sơ đồ phản ứng 1, phản ứng 4 được biết đến rộng rãi và được tiến hành với hợp chất được đặc trưng bởi công thức (D) và hợp chất được đặc trưng bởi công thức (IV), ví dụ, bằng phản ứng của hợp chất được đặc trưng bởi công thức (IV) trong sự có mặt của bazơ (pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin và chất tương tự) với hợp chất được đặc trưng bởi công thức (D) trong dung môi hữu cơ (chloroform, dichlorometan, dietyl ete, tetrahydrofuran và chất tương tự) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C. Hợp chất được đặc trưng bởi công thức (IV) cũng có thể được đưa đến phản ứng với công thức (D) trong dung môi hữu cơ (etyl axetat, dioxan, tetrahydrofuran và chất tương tự), với việc sử dụng dung dịch kiềm có nước (dung dịch natri hydro cacbonat, dung dịch natri hydroxit và dung dịch tương tự) nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C.

Trong sơ đồ phản ứng 1, phản ứng 5 được biết đến rộng rãi và được tiến hành với hợp chất được đặc trưng bởi công thức (E) và hợp chất được đặc trưng bởi công thức (V), ví dụ, bằng phản ứng của hợp chất được đặc trưng bởi công thức (E) trong sự có mặt của bazơ (pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin và chất tương tự) với hợp chất được đặc trưng bởi công thức (V) trong dung môi hữu cơ (N,N-dimetylaxetamid, chloroform, dichlorometan, dietyl ete, tetrahydrofuran và chất tương tự) ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu.

Trong sơ đồ phản ứng 1, khi hợp chất được đặc trưng bởi công thức có nhóm bảo vệ, ví dụ, khi R³ hoặc R⁴ được bảo vệ, phản ứng khử bảo vệ có thể được tiến hành nếu cần thiết. phản ứng khử bảo vệ của nhóm bảo vệ được biết đến rộng rãi và có thể được tiến hành bằng phương pháp sau mà có thể bao gồm, ví dụ, (1) phản ứng khử bảo vệ bằng thủy phân kiềm, (2) phản ứng khử bảo vệ dưới điều kiện axit, (3) phản ứng khử bảo vệ bằng thủy phân, (4) phản ứng khử bảo vệ của nhóm silyl, (5) phản ứng khử bảo vệ sử dụng kim loại, (6) phản ứng khử bảo vệ sử dụng phức kim loại và phản ứng tương

tự.

Những phương pháp này được mô tả một cách cụ thể dưới đây.

(1) phản ứng khử bảo vệ bằng cách thủy phân kiềm được tiến hành, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ metanol, tetrahydrofuran và dioxan), bằng cách sử dụng hydroxit kim loại kiềm (ví dụ natri hydroxit, kali hydroxit và liti hydroxit), hydroxit kim loại kiềm thổ (ví dụ bari hydroxit và canxi hydroxit) hoặc cacbonat (ví dụ natri cacbonat và kali cacbonat) hoặc dung dịch có nước của nó hoặc hỗn hợp của nó nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C.

(2) phản ứng khử bảo vệ dưới điều kiện axit được tiến hành, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ dichlorometan, chloroform, dioxan, etyl axetat, metanol, isopropyl rượu, tetrahydrofuran và anisol) và trong axit hữu cơ (ví dụ axit axetic, trifloaxit axetic, axit metansulphonic và axit p-tosylic) hoặc axit vô cơ (ví dụ axit hydrochloric và axit sulphuric) hoặc hỗn hợp của nó (ví dụ hydro bromua/axit axetic) trong sự có mặt hoặc không có mặt của 2,2,2-trifloetanol nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C.

(3) phản ứng khử bảo vệ bằng cách thủy phân được tiến hành, ví dụ, trong dung môi (ví dụ ete (ví dụ tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan và dietyl ete), rượu (ví dụ metanol và etanol), benzen (ví dụ benzen và toluen), keton (ví dụ axeton và metyl etyl keton), nitril (ví dụ axetonitril), amit (ví dụ N,N-dimetylformamit), nước, etyl axetat, axit axetic hoặc dung môi được trộn của hai hoặc nhiều hơn của những chất nêu trên đây), trong sự có mặt của chất xúc tác (ví dụ paladi-cacbon, paladi đen, paladi hydroxit-cacbon, platin oxide và Raney niken), trong khí quyển hydro ở áp suất thường hoặc được tăng cường hoặc trong sự có mặt của amoni format nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C.

(4) phản ứng khử bảo vệ của nhóm silyl được tiến hành, ví dụ, trong dung môi hữu cơ có thể trộn lẫn với nước (ví dụ tetrahydrofuran và axetonitril), bằng cách sử dụng tetrabutylamoni florua nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C. Theo một cách khác, phản ứng được tiến hành, ví dụ, trong axit hữu cơ (ví dụ axit axetic, trifloaxit axetic, axit metansulphonic và axit p-tosylic) hoặc axit vô cơ (ví dụ axit hydrochloric và axit sulphuric) hoặc hỗn hợp của nó (ví dụ hydro bromua/axit axetic) nằm trong khoảng từ -10 đến 100°C.

(5) phản ứng khử bảo vệ sử dụng kim loại được tiến hành, ví dụ, trong dung môi axit (ví dụ axit axetic, chất đệm có độ pH nằm trong khoảng từ 4,2 đến 7,2 hoặc dung dịch hỗn hợp của nó trong dung môi hữu cơ như tetrahydrofuran) trong sự có mặt của

bột kẽm có áp dụng siêu âm, nếu cần thiết, nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C.

(6) phản ứng khử bảo vệ sử dụng phức kim loại được tiến hành, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ dichlorometan, N,N-dimethylformamid, tetrahydrofuran, ethyl axetat, axetonitril, dioxan và etanol), nước hoặc dung môi được trộn của nó trong sự có mặt của chất phản ứng (ví dụ tributyltin hydrit, triethylsilane, dimedon, morpholin, diethylamin và pyrrolidin), trong sự có mặt của axit hữu cơ (ví dụ axit axetic, axit formic và axit 2-ethylhexanoic) và/hoặc muối của axit hữu cơ (ví dụ natri 2-ethylhexanoat và kali 2-ethylhexanoat), trong sự có mặt hoặc không có mặt của chất phản ứng phosphin (ví dụ triphenylphosphin), với việc sử dụng phức kim loại (ví dụ tetrakis triphenylphosphin paladi (0), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua, paladi (II) axetat và tris(triphenylphosphin)rhodium (I) clorua) nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C.

Theo một cách khác, phản ứng khử bảo vệ có thể được tiến hành bằng phương pháp được mô tả trong, ví dụ, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999.

Nhóm bảo vệ của nhóm hydroxy có thể bao gồm, ví dụ, nhóm methyl, nhóm trityl, nhóm metoxymethyl (MOM), nhóm 1-etoxyethyl (EE), nhóm metoxyetoxymethyl (MEM), nhóm 2-tetrahydropyranyl (THP), nhóm trimethylsilyl (TMS), nhóm triethylsilyl (TES), nhóm t-butyltrimethylsilyl (TBDMS), nhóm t-butylbiphenylsilyl (TBDPS), nhóm axetyl (Ac), nhóm pivaloyl, nhóm benzoyl, nhóm benzyl (Bn), nhóm p-metoxybenzyl, nhóm allyloxycarbonyl (Alloc), nhóm 2,2,2-trichloroetoxycarbonyl (Troc) và nhóm tương tự.

Nhóm bảo vệ của nhóm amino có thể bao gồm, ví dụ, nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm t-butoxycarbonyl, nhóm allyloxycarbonyl (Alloc), nhóm 1-methyl-1-(4-biphenyl)etoxycarbonyl (Bpoc), nhóm trifloaxetyl, nhóm 9-fluorenylmetoxycarbonyl, nhóm benzyl (Bn), nhóm p-metoxybenzyl, nhóm benzyloxymethyl (BOM), nhóm 2-(trimethylsilyl)etoxymethyl (SEM) và nhóm tương tự.

Nhóm bảo vệ của nhóm hydroxy và nhóm amino không bị giới hạn một cách cụ thể đến những nhóm được nêu trên đây miễn là nó có thể được loại bỏ một cách chọn lọc và dễ dàng. Ví dụ, nhóm được mô tả trong T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 có thể được sử dụng.

Trong phản ứng được mô tả ở đây, hợp chất được sử dụng làm vật liệu khởi đầu như công thức (A), (II), (III), (IV) và (V) được biết đến rộng rãi hoặc có thể được sản xuất một cách dễ dàng theo phương pháp được biết đến rộng rãi.

Trong phản ứng được mô tả ở đây, phản ứng đi kèm cùng với nhiệt có thể được

tiến hành, như rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, với bồn nước, bồn dầu, bồn cát hoặc lò vi sóng.

Trong phản ứng được mô tả ở đây, pha rắn duy trì chất phản ứng mà được duy trì trên polyme phân tử cao (ví dụ polystyren, polyacrylamit, polypropylen và polyetylen glycol) có thể được sử dụng.

Trong phản ứng được mô tả ở đây, sản phẩm phản ứng có thể được tinh chế theo cách tinh chế thông thường như chưng cất ở áp suất thường hoặc giảm, phép sắc ký lỏng hiệu năng cao sử dụng silica gel hoặc magiê silicat, phép sắc ký lớp mỏng, nhựa trao đổi ion, nhựa lọc tạp chất hoặc phép sắc ký cột hoặc rửa và tái kết tinh. Sự tinh chế có thể được tiến hành sau mỗi phản ứng hoặc sau một số phản ứng.

Đặc tính độc

Hợp chất theo sáng chế có đặc tính độc đủ thấp và do đó có thể được sử dụng an toàn làm thuốc.

Áp dụng làm thuốc

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối kháng S1P₂ và do đó có ích làm chất phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh gây ra do S1P₂. Bệnh gây ra do S1P₂ có thể bao gồm bệnh gây ra do sự co thắt mạch, chứng xơ hóa, bệnh hô hấp, chứng xơ cứng động mạch, bệnh tắc động mạch ngoại biên, bệnh màng lưới, bệnh glôcôm, bệnh thoái hóa tạo ra chấm đen trên da do tuổi già, bệnh viêm thận, bệnh tiểu đường, chứng rối loạn lipid, bệnh viêm gan, bệnh xơ gan, chứng giảm chức năng gan, bệnh thần kinh, bệnh viêm khớp mạn tính, vết thương, chỗ đau, chứng mày đay, bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE), ung thư và bệnh tương tự.

Bệnh gây ra do sự co thắt mạch như được sử dụng ở đây có thể bao gồm bệnh liên quan đến mạch máu trên não, bệnh tim, bệnh mạch vành, bệnh cao huyết áp, bệnh cao huyết áp có liên quan đến phổi, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh viêm họng, chứng loạn nhịp tim, sự tăng huyết áp kịch phát, chứng giãn tĩnh mạch, thương tổn thiếu máu cục bộ và bệnh tương tự.

Chứng xơ hóa như được sử dụng ở đây có thể bao gồm chứng xơ hóa ở phổi, chứng xơ hóa gan, chứng xơ hóa thận, chứng xơ hóa cơ tim, chứng xơ hóa da và chứng xơ hóa tương tự.

Bệnh hô hấp như được sử dụng ở đây có thể bao gồm bệnh hen suyễn cuống phổi, thương tổn ở phổi cấp tính, bệnh nhiễm trùng huyết, bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính và bệnh tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một thuốc khác để được dùng như thuốc đi kèm để:

- 1) bù và/hoặc tăng cường tác dụng phòng ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất theo sáng chế;
- 2) cải thiện động học và hấp thu và giảm liều của hợp chất theo sáng chế; và/hoặc
- 3) giảm tác dụng phụ của hợp chất theo sáng chế.

Thuốc đi kèm của hợp chất theo sáng chế và một thuốc khác có thể được dùng như chất kết hợp chứa cả hai thành phần trong một dạng bào chế hoặc được dùng riêng. Việc dùng riêng này bao gồm việc dùng đồng thời và dùng theo trình tự. Việc dùng theo trình tự có thể bao gồm dùng hợp chất theo sáng chế trước một thuốc khác và dùng một thuốc khác trước hợp chất theo sáng chế. Cách dùng của các thành phần có thể là giống hoặc khác nhau.

Thuốc đi kèm có thể thể hiện tác dụng phòng ngừa và/hoặc điều trị đối với bệnh bất kỳ mà không giới hạn miễn là tác dụng phòng ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất theo sáng chế được bù và/hoặc tăng cường.

Một thuốc khác mà được sử dụng để bù và/hoặc tăng cường của tác dụng phòng ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất theo sáng chế đối với bệnh gây ra do sự co thắt mạch có thể bao gồm, ví dụ, chất đối kháng canxi, chất làm tan huyết, chất ức chế thromboxan synthase, chất đối kháng endothelin, chất chống oxy hóa, chất liên kết các gốc, chất ức chế PARP, chất cải thiện chức năng tế bào não, chất ức chế kinase Rho, chất đối kháng angiotensin II, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, chất lợi tiểu, chất ức chế phosphodiesterase (PDE) 4, prostaglandin (sau đây thỉnh thoảng được viết tắt như PG hoặc PGs), chất đối kháng aldosteron, chất đối kháng endothelin, dạng bào chế prostacyclin, nitrat, chất chẹn β , chất làm giãn mạch và chất tương tự.

Một thuốc khác mà được sử dụng để bù và/hoặc tăng cường của tác dụng phòng ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất theo sáng chế đối với chứng xơ hóa có thể bao gồm, ví dụ, steroid, chất ức chế miễn dịch, chất ức chế TGF- β , chất ức chế PDE5 và chất tương tự.

Một thuốc khác mà được sử dụng để bù và/hoặc tăng cường của tác dụng phòng ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất theo sáng chế đối với bệnh hô hấp có thể bao gồm, ví dụ, chất ức chế PDE4, steroid, chất đối vận β , chất đối kháng thụ thể leukotrien, chất ức chế thromboxan synthase, chất đối kháng thụ thể thromboxan A₂, chất ức chế giải phóng chất trung gian, chất kháng histamin, dẫn xuất xantin, chất kháng tác động kiểu cholin,

chất ức chế xytokin, PGs, dạng bào chế forskolin, chất ức chế elastaza, chất ức chế metalloproteaza, chất long đờm, chất chống nhiễm trùng và chất tương tự.

Chất đối kháng canxi có thể bao gồm, ví dụ, nifedipin, benidipin hydroclorua, diltiazem hydroclorua, verapamil hydroclorua, nisoldipin, nitrendipin, bepridil hydroclorua, amlodipin besylat, lomerizine hydroclorua, efonidipin hydroclorua và chất tương tự.

Chất làm tan huyết có thể bao gồm, ví dụ, alteplaza, urokinaza, tisokinaza, nasaruplaza, nateplaza, chất kích hoạt mô plasminogen, pamiteplaza, monteplaza và chất tương tự.

Chất ức chế thromboxan syntaza có thể bao gồm, ví dụ, ozagrel hydroclorua, imitrodast natri và chất tương tự.

Chất liên kết các gốc có thể bao gồm, ví dụ, Radicut và chất tương tự.

Chất ức chế PARP có thể bao gồm, ví dụ, 3-aminobenzamit, 1,3,7-trimetyl xantin, PD-141076, PD-141703 và chất tương tự.

Chất cải thiện chức năng tế bào não có thể bao gồm, ví dụ, ONO-2506 và chất tương tự.

Chất ức chế kinaza Rho có thể bao gồm, ví dụ, fasudil hydroclorua và chất tương tự.

Chất đối kháng angiotensin II có thể bao gồm, ví dụ, losartan, candesartan, valsartan, irbesartan, olmesartan, telmisartan và chất tương tự.

Chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin có thể bao gồm, ví dụ, alacepril, imidapril hydroclorua, quinapril hydroclorua, temocapril hydroclorua, delapril hydroclorua, benazepril hydroclorua, captopril, trandolapril, perindopril erbumin, enalapril maleat, lisinopril và chất tương tự.

Chất lợi tiểu có thể bao gồm, ví dụ, mannitol, furosemit, acetazolamit, dichlorphenamit, methazolamit, trichlormethiazit, mefrusit, spironolacton, aminophylin và chất tương tự.

Chất ức chế PDE4 có thể bao gồm, ví dụ, rolipram, cilomilast, Bay19-8004, NIK-616, roflumilast, xipamfyllin, atizoram, SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, ONO-6126, D-4396, IC-485 và chất tương tự.

Prostaglandin (PGs) có thể bao gồm, ví dụ, chất đối vận thụ thể PG, chất đối kháng thụ thể PG và chất tương tự.

Thụ thể PG có thể bao gồm, ví dụ, thụ thể PGE (EP1, EP2, EP3 và EP4), thụ thể

PGD (DP và CRTH2), thụ thể PGF (FP), thụ thể PGI (IP), thụ thể thromboxan (TP) và thụ thể tương tự.

Chất đối kháng aldosteron có thể bao gồm, ví dụ, drospironon, metyrapon, canrenoat kali, canrenon, eplerenon, ZK-91587 và chất tương tự.

Dạng bào chế prostacyclin có thể bao gồm, ví dụ, treprostinil natri, epoprostenol natri, beraprost natri và chất tương tự.

Nitrat có thể bao gồm, ví dụ, amyl nitrit, nitroglycerin, isosorbide dinitrat và chất tương tự.

Chất chẹn β có thể bao gồm, ví dụ, alprenolol hydroclorua, bupranolol hydroclorua, bufetolol hydroclorua, oxprenolol hydroclorua, atenolol, bisoprolol fumarat, betaxolol hydroclorua, bevantolol hydroclorua, metoprolol tartrat, acebutolol hydroclorua, celiprolol hydroclorua, nipradilol, tilisolol hydroclorua, nadorol, propranolol hydroclorua, indenolol hydroclorua, carteolol hydroclorua, pindolol, bunitrolol hydroclorua, landiolol hydroclorua, esmolol hydroclorua, arotinolol hydroclorua, carvedilol, timolol maleat và chất tương tự.

Chất làm giãn mạch có thể bao gồm, ví dụ, diltiazem hydroclorua, trimetazidine hydroclorua, dipyridamole, etanofen hydroclorua, dilazep hydroclorua, trapidil, nicorandil và chất tương tự.

Steroid có thể bao gồm, làm chất dùng qua đường miệng hoặc tiêm, ví dụ cortison axetat, hydrocortison, hydrocortison natri phosphat, hydrocortison natri succinat, fludrocortison axetat, prednisolon, prednisolon axetat, prednisolon natri succinat, prednisolon butylaxetat, prednisolon natri phosphat, halopredone axetat, methylprednisolon, methylprednisolon axetat, methylprednisolon natri succinat, triamxinolon, triamxinolon diaxetat, triamxinolon axetonit, dexametason, dexametason axetat, dexametason natri phosphat, dexametason palmitat, parametason axetat, betametason và chất tương tự. Steroid dùng hít qua mũi có thể bao gồm, ví dụ, beclometason propionat, fluticason propionat, budesonit, flunisolit, triamxinolon, ST-126P, xiclesonit, dexametason palomithionat, mometason furonat, prasteron sulphonat, deflazacort, methylprednisolon sleptanat, methylprednisolon natri succinat và chất tương tự.

Chất ức chế miễn dịch có thể bao gồm, ví dụ, azathioprin, mizoribin, methotrexat, mycophenolat mofetil, cyclophosphamit, cyclosporin A, tacrolimus, sirolimus, everolimus, prednisolon, methylprednisolon, orthoclon OKT3, globulin kháng lymphô

bào ở người, deoxyspergualin và chất tương tự.

Chất ức chế PDE5 có thể bao gồm, ví dụ, sildenafil, tadalafil, vardenafil, udenafil và chất tương tự.

Chất đối vận β có thể bao gồm, ví dụ, fenoterol hydrobromua, salbutamol sulphat, terbutalin sulphat, formoterol fumarat, salmeterol xinafoat, isoproterenol sulphat, orciprenalin sulphat, clorprenalin sulphat, epinephrin, trimetoquinol hydroclorua, hexoprenalin mesyl sulphat, procaterol hydroclorua, tulobuterol hydroclorua, tulobuterol, pirbuterol hydroclorua, clenbuterol hydroclorua, mabuterol hydroclorua, ritodrin hydroclorua, bambuterol, dopexamin hydroclorua, meluadrin tartrat, AR-C68397, levosalbutamol, R,R-formoterol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855, S-1319 và chất tương tự.

Chất đối kháng thụ thể leukotrien có thể bao gồm, ví dụ, pranlukast hydrat, montelukast, zafirlukast, seratrodast và chất tương tự.

Chất đối kháng thụ thể thromboxan A2 có thể bao gồm, ví dụ, seratrodast, ramatroban, domitroban canxi hydrat và chất tương tự.

Chất ức chế giải phóng chất trung gian có thể bao gồm, ví dụ, tranilast, cromolyn natri, amlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, pemirolast kali và chất tương tự.

Chất kháng histamin có thể bao gồm, ví dụ, ketotifen fumarat, mequitazin, azelastin hydroclorua, oxatomit, terfenadin, emedastin fumarat, epinastin hydroclorua, astemizol, ebastin, cetirizin hydroclorua, bepotastin, fexofenadin, loratadin, desloratadin, olopatadin hydroclorua, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, mometason furoat, mizolastin, BP-294, andolast, auranofin, acrivastin và chất tương tự.

Dẫn xuất xantin có thể bao gồm, ví dụ, aminophyllin, theophyllin, doxofyllin, xipamfyllin, diprophyllin và chất tương tự.

Chất kháng tác động kiểu cholin có thể bao gồm, ví dụ, ipratropium bromua, oxytropium bromua, flutropium bromua, cimetroplum bromua, temiverine, tiotropium bromua, revatropat và chất tương tự.

Chất ức chế xytokin có thể bao gồm, ví dụ, suplatast tosilat và chất tương tự.

Chất ức chế elastaza có thể bao gồm, ví dụ, ONO-5046, ONO-6818, MR-889, PBI-1101, EPI-HNE-4, R-665 và chất tương tự.

Chất long đờm có thể bao gồm, ví dụ, ammonia spirit được foeniculat hóa, natri hydro cacbonat, bromhexin hydroclorua, carbocystein, ambroxol hydroclorua, dạng điều chế giải phóng duy trì ambroxol hydroclorua, metylcystein hydroclorua, axetylxystein,

L-etylxystein hydroclorua, tyloxapol và chất tương tự.

Chất chống nhiễm trùng có thể bao gồm, ví dụ, xefuroxim natri, meropenem trihydrat, netilmixin sulphat, sisomixin sulphat, ceftibuten, PA-1806, IB-367, tobramycin, PA-1420, doxorubixin, astromixin sulphat, xefetamet pivoxil hydroclorua và chất tương tự. Chất chống nhiễm trùng dùng hít qua mũi có thể bao gồm, ví dụ, PA-1806, IB-367, tobramycin, PA-1420, doxorubixin, astromixin sulphat, xefetamet pivoxil hydroclorua và chất tương tự.

Thuốc mà được kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao hàm không chỉ hợp chất được biết mà còn hợp chất sẽ được tìm thấy trong tương lai.

Hợp chất theo sáng chế thường được dùng toàn bộ hoặc khu trú ở dạng dùng theo đường miệng hoặc đường ruột. Dạng bào chế dùng theo đường miệng có thể bao gồm, ví dụ, chất lỏng dùng theo đường miệng (ví dụ dung dịch hòa tan, sirô, dung dịch được dụng, huyền phù và nhũ tương), chất rắn dùng theo đường miệng (ví dụ viên nén (bao gồm viên nén dùng dưới lưỡi và viên nén không phân rã dùng qua đường miệng), viên thuốc, viên nang (bao gồm viên nang cứng, viên nang mềm, viên nang gelatin và viên nang rất nhỏ), chất bột, hạt và viên nén tròn) và dạng tương tự. Dạng bào chế dùng qua da có thể bao gồm, ví dụ, chất lỏng (ví dụ dịch tiêm (tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm trong cơ, tiêm trong bụng, truyền và theo cách tương tự), dung dịch thuốc mắt (ví dụ dung dịch thuốc mắt có nước (dung dịch thuốc mắt có nước, huyền phù dùng cho mắt có nước, dung dịch dùng cho mắt có độ nhớt và dung dịch dùng cho mắt ổn định), dung dịch dùng cho mắt không có nước (dung dịch dùng cho mắt có nước, huyền phù dùng cho mắt không có nước và chất tương tự)) và thuốc mắt tương tự), dạng bào chế khu trú (ví dụ thuốc mỡ (thuốc mỡ dùng cho mắt và thuốc tương tự)), thuốc nhỏ tai và thuốc tương tự. Những dạng bào chế này có thể là dạng bào chế giải phóng được kiểm soát như dạng bào chế giải phóng nhanh hoặc dạng bào chế giải phóng duy trì. Những dạng bào chế này có thể được sản xuất theo phương pháp được biết đến rộng rãi như phương pháp được mô tả trong Japanese Pharmacopoeia và tài liệu tương tự.

Chất lỏng dùng theo đường miệng được sản xuất bằng cách, ví dụ, hòa tan, tạo huyền phù hoặc tạo nhũ tương thành phần hoạt tính trong chất pha loãng mà thường được sử dụng (ví dụ nước được tinh chế, etanol và hỗn hợp của nó). Chất lỏng có thể còn chứa chất tạo ẩm, chất tạo huyền phù, chất tạo nhũ tương, chất làm ngọt, chất tạo mùi, chất tạo hương, chất bảo quản, chất đệm và chất tương tự.

Chất rắn dùng theo đường miệng được bào chế theo phương pháp thông thường

bằng cách, ví dụ, trộn thành phần hoạt tính với chất mang (ví dụ lactoza, mannitol, glucoza, xenluloza vi tinh thể và tinh bột), chất liên kết (ví dụ hydroxypropyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon và magiê aluminometasilicat), chất chống phân rã (ví dụ canxi carboxymetyl xenluloza), chất bôi trơn (ví dụ magiê stearat), chất ổn định, tá dược dạng dung dịch (axit glutamic, axit aspartic và axit tương tự) và chất tương tự. Chất rắn có thể là, nếu cần thiết, được phủ bằng chất phủ (ví dụ sucroza, gelatin, hydroxypropyl xenluloza và hydroxypropyl methylxenluloza phthalat) và có thể được phủ bằng hai hoặc nhiều hơn hai lớp.

Dạng bào chế khu trú như dạng bào chế dùng qua đường ruột được sản xuất theo phương pháp được biết đến rộng rãi hoặc dạng bào chế thông thường. Ví dụ, chất dầu được sản xuất bằng cách nghiền thành bột hoặc làm nóng chảy thành phần hoạt tính trong bazơ. Bazơ dùng cho chất dầu này được chọn trong số những bazơ được biết đến rộng rãi hoặc được sử dụng thông thường. Một hoặc nhiều chất được chọn từ các chất sau, ví dụ, có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp: axit béo bậc cao hoặc este của axit béo bậc cao (ví dụ axit adipic, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit oleic, adipat este, myristat este, palmitat este, stearat este và oleat este), sáp (ví dụ sáp ong, sáp cá voi và xeresin), chất hoạt động bề mặt (ví dụ este của polyoxyetylen alkyl ete phosphat), rượu bậc cao (ví dụ xetanol, rượu stearyl và rượu xetostearyl), dầu silicon (ví dụ dimethylpolysiloxan), hydrocacbon (ví dụ mỡ khoáng hút nước, mỡ khoáng trắng, lanolin được tinh chế và paraffin lỏng), glycol (ví dụ etylen glycol, dietylen glycol, propylen glycol, polyetylen glycol và macrogol), dầu thực vật (ví dụ dầu thầu dầu, dầu ô lưu, dầu vừng và dầu thông), dầu động vật (ví dụ dầu chồn vizon, dầu lòng đỏ trứng, squalan và squalen), nước, chất tăng cường hấp thụ và chất ngăn ngừa sự phát ban. Dạng bào chế còn có thể chứa chất giữ ẩm, chất bảo quản, chất ổn định, chất chống ôxy hóa, chất tạo mùi và chất tương tự.

Dịch tiêm như dạng bào chế qua da bao hàm dung dịch, huyền phù, nhũ tương và dịch tiêm rắn mà được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong dung môi trong quá trình sử dụng. Dịch tiêm được sử dụng bằng cách, ví dụ, hòa tan, tạo huyền phù hoặc tạo nhũ tương thành phần hoạt tính trong dung môi. Dung môi được sử dụng là, ví dụ, nước chung cất cho việc tiêm, nước muối, dầu thực vật, propylen glycol, polyetylen glycol, rượu như etanol hoặc kết hợp của nó. Dịch tiêm có thể còn chứa chất ổn định, tá dược dạng dung dịch (ví dụ axit glutamic, axit aspartic và Polysolvate 80®), chất tạo huyền phù, chất tạo nhũ tương, chất làm dịu, chất đệm, chất bảo quản và chất tương tự. Dịch

tiêm được sản xuất bằng cách khử trùng ở bước cuối cùng hoặc qua việc khử trùng. Theo một cách khác, dạng bào chế rắn khử trùng, ví dụ dạng bào chế được làm khô lạnh, có thể được sản xuất mà có thể là hòa tan, trước khi sử dụng, trong nước chung cất hoặc khử trùng dùng cho việc tiêm hoặc một dung môi khác.

Đối với mục đích được mô tả trên đây, hợp chất theo sáng chế hoặc chất đi kèm của hợp chất theo sáng chế và một thuốc khác thường được dùng toàn bộ hoặc khu trú ở dạng dùng theo đường miệng hoặc đường ruột. Liều có thể biến đổi theo độ tuổi, trọng lượng, triệu chứng bệnh, tác dụng điều trị, cách dùng, thời gian điều trị và thông số tương tự, và có thể thường được dùng qua đường miệng ở liều đơn cho người lớn từ 1ng đến 1000mg với một hoặc một vài lần hàng ngày, hoặc ngoài ruột ở liều đơn cho người lớn nằm trong khoảng từ 0,1ng đến 10mg với một hoặc một vài lần hàng ngày, hoặc được dùng liên tục trong tĩnh mạch trong vòng 1 giờ đến 24 giờ hàng ngày. Liều có thể biến đổi, như được mô tả trên đây, theo các điều kiện khác nhau, dĩ nhiên, và do đó liều thấp hơn dải được mô tả trên đây có thể đủ trong một số trường hợp và liều mà nhiều hơn dải được mô tả trên đây có thể được yêu cầu trong một số trường hợp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả trong dưới đây một cách chi tiết theo cách của Ví dụ mà không giới hạn sáng chế.

Dung môi được mô tả trong ngoặc đơn trong phần của phân tách sắc ký và TLC cho thấy dung môi tách rửa hoặc dung môi phát triển được sử dụng và tỷ lệ được đặc trưng bởi tỷ lệ thể tích.

Dung môi được mô tả trong ngoặc đơn trong phần NMR cho thấy dung môi được sử dụng cho các phép đo.

Hợp chất được phổ biến trong bản mô tả bằng cách sử dụng chương trình máy tính, ACD/Name[®] từ Công ty Advanced Chemistry Development mà tuân theo các quy định của IUPAC, hoặc theo hệ thống danh pháp IUPAC.

Ví dụ 1: Metyl[4-(benzyloxy)phenyl]axetat

Tại nhiệt độ phòng, bổ sung metyl(4-hydroxyphenyl)axetat (202g) và kali cacbonat (233g) mà được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamid (DMA) (1L) vào bình bay hơi hình quả lê dung tích 3L. Bổ sung benzyl clorua (117 mL) vào dung dịch tại nhiệt độ phòng và được khuấy. Dung dịch sau đó được làm nóng đến 60°C và được khuấy trong vòng 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng với metyl tert-butylet (MTBE) (1,3L) và được bổ sung với nước (3L) và lớp hữu

cơ được chiết. Lớp hữu cơ thu được được rửa ba lần bằng dung dịch natri hydroxit 1N có nước, sau đó với nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và sau đó làm khô trên magiê sulphat khan. Dung môi được chưng cất ở áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (245g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: R_f 0,68 (hexan:etyl axetat = 3:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,56 (3H), 3,68 (3H), 5,05 (2H), 6,93 (3H), 7,19 (2H), 7,26-7,50 (5H).

Ví dụ 2: Metyl 2-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-metylpropanoat

Dưới môi trường khí argon, bổ sung hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 (66,5g) mà được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (260 mL) vào bình 4 cổ 1L. Dung dịch được làm nguội xuống -10°C và lần lượt được bổ sung với metyl iodua (8,1 mL) và dung dịch 1,53M kali tert-butoxit (85mL) trong THF trong khi nhiệt độ bên trong của dung dịch phản ứng được duy trì tại -10°C đến -7,5°C. Thủ tục này được lặp lại tám lần. Dung dịch sau đó được khuấy tại -10°C trong vòng 10 phút và được bổ sung từng giọt chậm với axit axetic (50,5mL). Dung dịch được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 2N có nước và natri bicacbonat có nước bão hòa và được chiết bằng etyl axetat và hexan. Dịch chiết được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và sau đó làm khô trên magiê sulphat khan. Dung môi sau đó được chưng cất dưới áp suất giảm. Cacbon hoạt hóa (4g) sau đó được bổ sung vào, hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 30 phút, the cacbon hoạt hóa bị lọc, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (73,0g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: R_f 0,54 (hexan:etyl axetat = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,55 (6H), 3,64 (3H), 5,05 (2H), 6,93 (2H), 7,26 (2H), 7,30-7,48 (5H).

Ví dụ 3: Metyl 2-(4-hydroxyphenyl)-2-metylpropanoat

Dưới môi trường khí argon, bổ sung dung dịch của hợp chất được điều chế trong Ví dụ 2 (72,0g) trong metanol (420mL) được trộn với etyl axetat (150mL) vào bình bay hơi hình quả lê 2L. Sau khi được làm sạch bằng khí argon, 20% paladi cacbon (7,60g) được bổ sung. Bình này được khử khí và được nạp khí hydro. Bình này được khuấy mạnh tại nhiệt độ phòng trong vòng 4 giờ. Hệ phản ứng được làm sạch bằng khí argon, được lọc bằng xelit và được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được đưa đến chưng cất dưới áp suất giảm sau đó pha loãng bằng etyl axetat (150mL) và hexan (50mL). Dung dịch được pha loãng được làm khô trên magiê sulphat khan và dung môi được chưng cất để

thu được chất rắn màu trắng xám (50g). Chất rắn được hòa tan trong etyl axetat (70mL) trong khi làm nóng mà sau đó được bổ sung với hexan (700mL) và được khuấy tại nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được tập hợp bằng cách lọc, được rửa bằng hexan/etyl axetat (10:1) và được làm khô để thu được hợp chất cần điều chế (41,1g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: R_f 0,27 (hexan:etyl axetat = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,55 (6H), 3,65 (3H), 6,77 (2H), 7,19 (2H).

Ví dụ 4: Metyl 2-[4-(3-flo-5-nitrophenoxy)phenyl]-2-metylpropanoat

Dưới môi trường khí argon và tại nhiệt độ phòng, bổ sung hợp chất được điều chế trong Ví dụ 3 (41,1g) và kali phosphat (81,5g) vào bình bay hơi hình quả lê 500mL. Hệ phản ứng được bổ sung 1,3-diflo-5-nitrobenzen (30,6g) được hòa tan trong DMA (128mL) và được khuấy. Hệ phản ứng sau đó được làm nóng đến 70°C và được khuấy trong vòng 6,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng với MTBE (150mL) và được bổ sung với nước đá (150mL) trước khi khuấy. lớp hữu cơ được chiết bằng cách bổ sung MTBE và nước. Lớp có nước được bổ sung với MTBE và nước vào lớp hữu cơ chiết. Lớp hữu cơ được gom, được rửa hai lần bằng dung dịch natri hydroxit 1N có nước và sau đó bằng dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Hợp chất cần điều chế (66,0g) có đặc tính vật lý như sau thu được.

TLC: R_f 0,68 (hexan:etyl axetat = 3:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,62 (6H), 3,69 (3H), 6,91 (2H), 6,96-7,08 (4H), 7,40 (2H), 7,65 (1H).

Ví dụ 5: Metyl 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-nitrophenoxy]phenyl}-2-metylpropanoat

Dưới môi trường khí argon và tại nhiệt độ phòng, bổ sung hợp chất được điều chế trong Ví dụ 4 (64g), 4-flophenol (40g) và kali phosphat (102g) mà được hòa tan trong DMA (130mL) trước khi khuấy vào bình bay hơi hình quả lê 500mL. Dung dịch sau đó được làm nóng đến 100°C và được khuấy trong vòng 10 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng với MTBE (200mL) và được bổ sung với nước đá (400mL) trước khi khuấy. Dung dịch phản ứng còn được rửa bằng MTBE, dung dịch natri hydroxit 1N có nước và nước. Lớp có nước được chiết hai lần bằng MTBE. Lớp hữu cơ được gom, được rửa hai lần bằng dung dịch natri hydroxit 1N có nước và sau đó với nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm

khô trên magiê sulphat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được bổ sung với etanol (104mL), được làm nóng và được hòa tan. Dung dịch được bổ sung dần dần hexan (520mL) và được khuấy tại nhiệt độ phòng để cho phép kết tủa rắn. Chất kết tủa được tập hợp bằng cách lọc bằng phễu Kiriyaama (#5B-φ95) và được rửa bằng hexan/etanol (10:1) và phần còn lại thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 50°C. Hợp chất cần điều chế (54,8g) có đặc tính vật lý như sau thu được.
TLC: Rf 0,57 (hexan:etyl axetat = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,60 (6H), 3,68 (3H), 6,91 (1H), 6,91 (1H), 6,98-7,14 (4H), 7,36 (1H), 7,39 (1H), 7,40 (1H), 7,46 (1H).

Ví dụ 6: Metyl 2-{4-[3-amino-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoat

Dưới môi trường khí argon, bổ sung hợp chất được điều chế trong Ví dụ 5 (53,6g) mà dung dịch hỗn hợp của metanol (50mL) và etyl axetat (175mL) được bổ sung vào bình bay hơi hình quả lê 500mL. Hỗn hợp được làm nóng đến khi hòa tan, và bình này được làm sạch bằng khí argon trước sự bổ sung 5% paladi cacbon (10,8g). Bình này được khử khí và được nạp khí hydro. Bình này được khuấy mạnh tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hệ phản ứng được làm sạch bằng khí argon, được lọc bằng xelit và được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc thu được được đưa đến chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (43,9g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,13 (hexan:etyl axetat = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,57 (6H), 3,66 (3H), 3,69 (NH, 2H), 5,97 (1H), 6,02 (2H), 6,96 (2H), 6,99 (2H), 7,01 (2H), 7,28 (2H).

Ví dụ 7: Metyl 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-[(2,2,2-trichloroetoxy)cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoat

Dưới môi trường khí argon và tại nhiệt độ phòng, bổ sung hợp chất được điều chế trong Ví dụ 6 (43,9g) và natri hydro cacbonat (18,6g) mà được hòa tan trong etyl axetat (111mL) vào bình bay hơi hình quả lê 500mL. Dung dịch được làm nguội xuống 0°C và 2,2,2-trichloroetyl chloroformat (15,7mL) được bổ sung từ từ từng giọt trong vòng 15 phút để nhiệt độ bên trong không vượt 10°C. Dung dịch sau đó được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 60 phút. Sau khi loại bỏ 2,2,2-trichloroetyl chloroformat được xác nhận bằng phép sắc ký lớp mỏng, dung dịch phản ứng được bổ sung với nước và được khuấy. Chất rắn được kết tủa nhờ sự bổ sung hexan. Chất kết tủa được tập hợp

bằng cách lọc bằng phễu Kiriama (#5B-φ95) và được rửa bằng nước và hexan/etyl axetat (3:1) và phần còn lại thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 50°C. Hợp chất cần điều chế (58,5g) có đặc tính vật lý như sau thu được.

TLC: R_f 0,45 (hexan:etyl axetat = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,58 (6H), 3,66 (3H), 4,77 (2H), 6,36 (1H), 6,73 (1H), 6,78 (br, 1H), 6,82 (br, 1H), 6,93-7,10 (6H), 7,31 (2H).

Ví dụ 8: Metyl 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoat

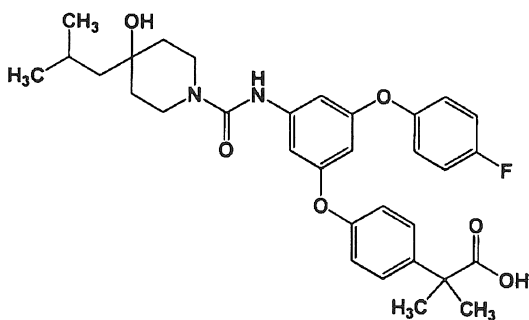
Dưới môi trường khí argon và tại nhiệt độ phòng, trong bình bay hơi hình quả lê 500mL, hợp chất được điều chế trong Ví dụ 7 (26,6g) được hòa tan trong DMA (31mL), được bổ sung với 4-isobutyl-4-piperidinol (9,53g) và được khuấy. Dung dịch sau đó được làm nóng đến 90°C và được khuấy trong vòng 2 giờ. Dung dịch còn được bổ sung với 4-isobutyl-4-piperidinol (1,45g) và diisopropyletylamin (818 μL) và được khuấy trong vòng 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cho phép làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng với MTBE, và được bổ sung với nước đá vào lớp hữu cơ chiết. Lớp có nước thu được được chiết bằng MTBE. Lớp hữu cơ được gom, được rửa hai lần bằng dung dịch axit hydrochloric 1N có nước, ba lần bằng dung dịch natri hydroxit 1N có nước, với nước và bằng dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên natri sulphat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Hợp chất cần điều chế (24,8g) có đặc tính vật lý như sau thu được.

TLC: R_f 0,46 (hexan:etyl axetat = 1:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,97 (6H), 1,05 (1H), 1,41 (2H), 1,50-1,70 (10H), 1,75-1,90 (1H), 3,20-3,35 (2H), 3,66 (3H), 3,70-3,80 (2H), 6,25-6,35 (2H), 6,71 (1H), 6,81 (1H), 6,90-7,05 (6H), 7,29 (2H).

Ví dụ 9: axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

[C 13]



Tại nhiệt độ phòng, trong bình bay hơi hình quả lê 1L, hợp chất được điều chế trong Ví dụ 8 (24,8g) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp của metanol (150mL) và THF (150mL) và dung dịch được khuấy. Dung dịch sau đó được làm nóng đến 45°C, được bổ sung dần dần với dung dịch natri hydroxit 1N có nước (107mL) và được khuấy qua đêm tại 45°C. Dung dịch được bổ sung với dung dịch natri hydroxit 2N có nước (20mL). Sau khi khuấy trong vòng 1 giờ, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và dung dịch còn được khuấy trong vòng 1,5 giờ tại 45°C. Dung dịch natri hydroxit 2N có nước (12mL) còn được bổ sung và dung dịch được khuấy trong vòng 45 phút tại 55°C. Dung dịch được làm nguội xuống 0°C và được bổ sung với nước đá và dung dịch axit hydrochloric 5N có nước cho đến khi hệ phản ứng được axit hóa (pH = 2). Hệ phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được chiết. Lớp hữu cơ còn được rửa bằng dung dịch natri clorua được bão hòa và sau đó làm khô trên magiê sulphat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan:etyl axetat = 65:35 → 44:56 → 30:70) để thu được hợp chất cần điều chế (20g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: R_f 0,53 (dichlorometan:metanol = 10:1);

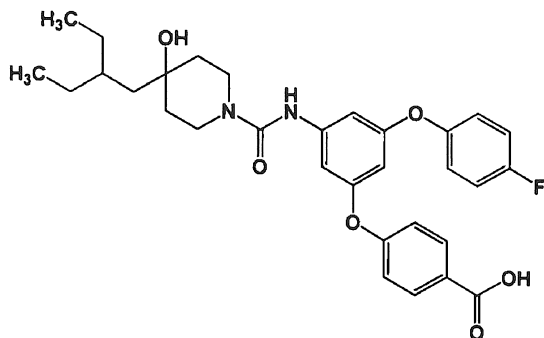
¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,28-7,33 (m, 2H), 6,94-7,01 (m, 4H), 6,89-6,93 (m, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,25 (t, 1H), 3,60-3,73 (m, 2H), 3,12-3,25 (m, 2H), 1,71-1,85 (m, 1H), 1,46-1,59 (m, 10H), 1,34 (d, 2H), 0,92 (d, 6H).

Ví dụ 9(1) to 9(64)

Hợp chất của Ví dụ sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 8 → Ví dụ 9 sử dụng 1,3-difluo-5-nitrobenzen; hợp chất được điều chế trong Ví dụ 3 hoặc dẫn xuất phenol tương ứng của nó; 4-florphenol hoặc dẫn xuất phenol tương ứng của nó; 2,2,2-trichloroethyl chloroformat; và 4-isobutyl-4-piperidinol hoặc dẫn xuất piperidin tương

ứng của nó.

Ví dụ 9(1): axit 4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]carbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]benzoic
[C 14]



TLC: Rf 0,28 (dichlorometan:metanol = 10:1);

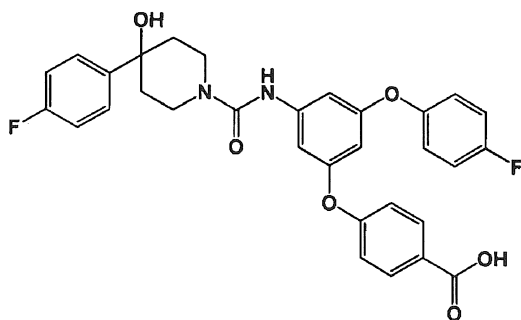
¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,01 (d, 2H) 7,18-6,99 (m, 6H) 6,94-6,87 (m, 2H) 6,29 (t, 1H) 3,90-3,75 (m, 2H) 3,28-3,15 (m, 2H) 1,63-1,47 (m, 4H) 1,45-1,26 (m, 7H) 0,87 (t, 6H).

Ví dụ 9(2): 4-[3-({[4-(4-bromophenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]carbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]benzoic acid

TLC: Rf 0,38 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,63 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,15-7,07 (m, 5H), 7,02 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H).

Ví dụ 9(3): axit 4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]carbonyl}amino)phenoxy]benzoic
[C 15]



TLC: Rf 0,38 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,63 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,48 (dd, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,15-7,07 (m, 7H), 7,02 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 2H).

Ví du 9(4): axit 4-[3-(4-chlorophenoxy)-5-([4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,33 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,00-7,12 (m, 4H), 6,95 (t, 2H), 6,34 (t, 1H), 3,83 (d, 2H), 3,14-3,29 (m, 2H), 1,28-1,68 (m, 11H), 0,87 (t, 6H).

[0121] Ví du 9(5): 4-[3-([4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)-5-(4-metoxypheoxy)phenoxy]benzoic acid

TLC: Rf 0,33 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,43 (s, 1H), 7,97-8,04 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,90-7,02 (m, 4H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,15-6,29 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 5H), 3,13-3,28 (m, 2H), 1,49-1,71 (m, 4H), 1,23-1,44 (m, 7H), 0,87 (t, 6H).

Ví du 9(6): axit 4-[3-(3,4-diflophenoxy)-5-([4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,37 (dichlorometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,03 (d, 2H), 7,06-7,18 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,84-6,93 (m, 3H), 6,73-6,81 (m, 1H), 6,53 (br. s., 1H), 6,37-6,41 (m, 1H), 3,73-3,83 (m, 2H), 3,22-3,34 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 5H), 1,28-1,42 (m, 7H), 0,79-0,90 (m, 6H).

Ví du 9(7): axit 4-[3-([4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)-5-(4-metylphenoxy)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,24 (dichlorometan:metanol = 1:2);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,02 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,97-6,91 (m, 3H), 6,72 (t, 1H), 6,42-6,31 (m, 2H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,37-3,14 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 5H), 1,44-1,28 (m, 8H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 9(8): axit 4-{3-([4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)-5-[4-(triflometyl)phenoxy]phenoxy}benzoic

TLC: Rf 0,26 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,09-7,97 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,45 (t, 1H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,39-3,17 (m,

2H), 1,65-1,51 (m, 4H), 1,45-1,26 (m, 9H), 0,84 (t, 6H).

Ví du 9(9): axit 2-chloro-4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacybonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,33 (chloroform:metanol = 5:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,60 (d, 1H), 7,08-6,80 (m, 8H), 6,25 (t, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 1,66-1,30 (m, 11H), 0,86 (t, 6H).

Ví du 9(10): axit 4-[3-(xyclohexyloxy)-5-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacybonyl}amino)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,38 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,97-8,05 (m, 2H), 6,97-7,05 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (t, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 3,79 (d, 2H), 3,23-3,35 (m, 2H), 1,84-2,00 (m, 2H), 1,69-1,84 (m, 2H), 1,46-1,65 (m, 6H), 1,22-1,45 (m, 11H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 9(11): axit 4-[3-(2-chlorophenoxy)-5-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacybonyl}amino)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,25 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,07-7,95 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,34 (t, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,38-3,14 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 4H), 1,45-1,24 (m, 8H), 0,84 (t, 6H).

Ví du 9(12): axit 4-[3-(3-chlorophenoxy)-5-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacybonyl}amino)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,24 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,11-7,96 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 4H), 6,99 (t, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,41 (t, 1H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,39-3,14 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,44-1,25 (m, 7H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 9(13): axit {4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacybonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}axetic

TLC: Rf 0,36 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,24 (d, 2H), 7,03-6,96 (m, 6H), 6,81 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (brs, 1H), 6,31 (dd, 1H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 1,60-1,58 (m, 4H), 1,39-1,33 (m, 8H), 0,84 (t, 6H).

Ví du 9(14): axit 4-[3-(2,4-diflophenoxy)-5-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacybonyl}amino)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,29 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,01 (d, 2H), 7,19-7,06 (m, 1H), 7,06-6,69 (m, 6H), 6,51 (br. s., 1H), 6,33 (t, 1H), 3,85-3,65 (m, 2H), 3,35-3,11 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 4H), 1,43-1,18 (m, 8H), 0,84 (t, 6 H).

Ví du 9(15): axit 4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]-2-hydroxybenzoic

TLC: Rf 0,16 (dichlorometan:metanol:etanol = 100:10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,48-7,62 (m, 1H), 6,91-7,10 (m, 5H), 6,77-6,87 (m, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,57 (br. s., 1H), 6,25 (br. s., 1H), 3,55-3,83 (m, 2H), 3,03-3,30 (m, 2H), 1,41-1,57 (m, 4H), 1,21-1,40 (m, 7H), 0,81 (t, 6H).

Ví du 9(16): axit 4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]-3-flobenzoic

TLC: Rf 0,48 (dichlorometan:metanol = 8:2);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 7,77-7,86 (m, 2H), 7,00-7,20 (m, 5H), 6,83-6,91 (m, 2H), 6,25-6,30 (m, 1H), 3,82 (d, 2H), 3,14-3,28 (m, 2H), 1,20-1,67 (m, 11H), 0,86 (t, 6H).

Ví du 9(17): axit {4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]-2-flophenyl}axetic

TLC: Rf 0,19 (chloroform:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,54-7,20 (m, 10H), 6,30 (s, 1H), 3,71 (br. s., 2H), 3,56 (br. s., 2H), 3,19 (br. s., 2H), 1,13-1,47 (m, 13H), 0,64-0,93 (m, 6H).

Ví du 9(18): axit 4-[3-(4-flophenoxy)-5-{{[4-(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)cacbonyl]amino}phenoxy}]benzoic

TLC: Rf 0,22 (dichlorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,95-8,05 (m, 2H), 6,99-7,16 (m, 6H), 6,89-6,90 (m, 2H), 6,27 (dd, 1H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 1H), 1,46-1,65 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ví du 9(19): axit 4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)-5-(4-flobenzoyl)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,25 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,88-7,96 (m, 2H), 7,71-7,80 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,90-6,97 (m, 3H), 3,69-3,73 (m, 2H), 3,11-3,20 (m, 2H), 1,45-1,54 (m, 4H), 1,19-1,33 (m, 7H), 0,75 (t, 6H).

Ví du 9(20): axit 2-{4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,39 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,33 (d, 2H), 6,92-7,05 (m, 6H), 6,77-6,78 (m, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,24-6,32 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,14-3,31 (m, 2H), 1,52-1,65 (m, 10H), 1,29-1,42 (m, 7H), 0,84 (t, 6H).

Ví du 9(21): axit 2-chloro-4-[3-(4-flophenoxy)-5-{{[4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino}phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,30 (chloroform:metanol = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 7,69 (d, 1H), 7,20-6,84 (m, 9H), 6,26 (t, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,66-1,48 (m, 4H), 1,37 (d, 2H), 0,95 (d, 6H).

Ví du 9(22): axit 4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]-2-metylbenzoic

TLC: Rf 0,33 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,81 (d, 1H), 6,96-7,05 (m, 4H), 6,67-6,82 (m, 4H), 6,29 (t, 1H), 3,66-3,76 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,49-1,62 (m, 4H), 1,23-1,39 (m, 7H), 0,82 (t, 6H).

Ví du 9(23): axit 4-[3-(4-flophenoxy)-5-{{[4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino}phenoxy]-2-metylbenzoic

TLC: Rf 0,70 (chloroform:metanol = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 7,81 (d, 1H), 7,18-6,78 (m, 8H), 6,24 (t, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,68-1,48 (m, 4H), 1,40 (d, 2H), 0,95 (d, 6H).

Ví du 9(24): axit 3-flo-4-[3-(4-flophenoxy)-5-{{[4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino}phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,20 (dichlorometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,68-7,77 (m, 2H), 6,98-7,12 (m, 5H), 6,90 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,21 (dd, 1H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,43-1,69 (m, 4H), 1,37 (d, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ví du 9(25): axit 4-[3-(4-flophenoxy)-5-{{[4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino}phenoxy]-2-metoxibenzoic

TLC: Rf 0,47 (dichlorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,87 (d, 1H), 7,03-7,13 (m, 4H), 6,88-6,94 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,19-3,28 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,48-1,64 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ví du 9(26): axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl}propanoic

TLC: Rf 0,31 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,24 (d, 2H), 6,96-7,05 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 6,82 (t, 1H), 6,60-6,66 (m, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,54-3,75 (m, 3H), 3,11-3,26 (m, 2H), 1,70-1,88 (m, 1H), 1,48-1,60 (m, 4H), 1,44 (d, 3H), 1,36 (d, 2H), 0,94 (d, 6H).

Ví du 9(27): axi {2-flo-4-[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl}axetic

TLC: Rf 0,17 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,10 (t, 1H), 6,93-7,02 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 6,59-6,73 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 3,61-3,75 (m, 2H), 3,47 (br. s., 2H), 3,08-3,26 (m, 2H), 1,77 (dquin, 1H), 1,38-1,59 (m, 4H), 1,32 (d, 2H), 0,91 (d, 6H).

Ví du 9(28): axit {4-[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl}axetic

TLC: Rf 0,17 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8,38 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,01-7,12 (m, 4H), 6,94-7,00 (m, 2H), 6,81 (dq, 2H), 6,21 (t, 1H), 3,75-3,84 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,16-3,29 (m, 2H), 1,77-1,93 (m, 1H), 1,45-1,64 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ví du 9(29): axit 2-flo-4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,34 (chloroform:metanol = 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,91 (t, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,16-6,95 (m, 8H), 6,88-6,76 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H).

Ví du 9(30): axit {2-flo-4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}axetic

TLC: Rf 0,41 (chloroform:metanol = 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,53-7,46 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,15-7,00 (m, 6H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,83-6,76 (m, 2H), 6,28 (t, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H),

2,06-1,93 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H).

Ví du 9(31): axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}propanoic

TLC: Rf 0,32 (chloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,41-7,56 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 2H), 6,91-7,15 (m, 8H), 6,85 (t, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,69 (q, 1H), 3,19-3,41 (m, 2H), 1,98 (td, 2H), 1,71 (d, 2H), 1,44 (d, 3H).

Ví du 9(32): axit 4-[3-(2,4-diflophenoxy)-5-{{(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino}phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,63 (chloroform:metanol:etanol = 9:1:0,1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,97 (d, 2H), 7,18-7,06 (m, 1H), 7,02-6,75 (m, 6H), 6,28 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 1,29-1,23 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).

Ví du 9(33): axit {4-[3-(2,4-diflophenoxy)-5-{{(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino}phenoxy]phenyl} axetic

TLC: Rf 0,63 (chloroform:metanol:etanol = 9:1:0,1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,22 (d, 2H), 7,10 (td, 1H), 7,00-6,79 (m, 5H), 6,60 (t, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,28-3,13 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,64-1,47 (m, 4H), 1,37 (d, 2H), 0,95 (d, 6H).

Ví du 9(34): axit 2-chloro-4-[3-(2,4-diflophenoxy)-5-{{(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino}phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,68 (chloroform:metanol:etanol = 9:1:0,1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,70 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,03-6,81 (m, 5H), 6,72 (t, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,31-3,12 (m, 2H), 1,92-1,72 (m, 1H), 1,48-1,65 (m, 4H), 1,33-1,42 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 1H), 0,86-1,01 (d, 6H).

Ví du 9(35): axit {4-[3-(2,4-diflophenoxy)-5-{{(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino}phenoxy]-2-flophenyl}axetic

TLC: Rf 0,56 (dichlorometan:metanol = 8:2);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,16-7,33 (m, 2H), 7,11 (ddd, 1H), 6,92-7,03 (m, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,72-6,82 (m, 2H), 6,24 (t, 1H), 3,80 (dt, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,16-3,29 (m, 2H), 1,77-1,95 (m, 1H), 1,43-1,67 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ví du 9(36): axit 2-{4-[3-(2,4-diflophenoxy)-5-{{(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino}phenoxy]phenyl}propanoic

TLC: Rf 0,72 (dichlorometan:metanol = 8:2);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,31 (d, 2H), 7,19 (td, 1H), 7,06-7,15 (m, 1H), 6,91-7,02 (m, 3H), 6,81 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,18 (t, 1H), 3,74-3,84 (m, 2H), 3,69 (q, 1H), 3,16-3,29 (m, 2H), 1,75-1,94 (m, 1H), 1,48-1,64 (m, 4H), 1,45 (d, 3H), 1,38 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ví du 9(37): axit 4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,58 (chloroform:metanol = 5:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,98 (d, 1H), 7,18-6,98 (m, 6H), 6,88 (d, 2H), 6,25 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 1,66-1,40 (m, 7H), 1,22-1,10 (m, 2H), 0,86 (t, 6H).

Ví du 9(38): axit (2E)-3-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}acrylic

TLC: Rf 0,31 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,49 (dd, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 6,89-7,01 (m, 6H), 6,75-6,81 (m, 2H), 6,21-6,33 (m, 2H), 3,61-3,73 (m, 2H), 3,09-3,23 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 1H), 1,41-1,59 (m, 4H), 1,31 (dd, 2H), 0,88 (dd, 6H).

Ví du 9(39): axit 4-[3-(2,4-diflophenoxy)-5-({[4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,68 (chloroform:metanol:etanol = 9:1:0,1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,99 (d, 2H), 7,50-7,35 (m, 2H), 7,19-6,80 (m, 9H), 6,30 (t, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,39-3,24 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (d, 2H).

Ví du 9(40): axit 3-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}propanoic

TLC: Rf 0,40 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,13 (d, 2H), 6,95-7,05 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 6,72-6,77 (m, 1H), 6,62-6,67 (m, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 3,62-3,74 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,80-2,93 (m, 2H), 2,48-2,59 (m, 2H), 1,80 (dquin, 1H), 1,43-1,62 (m, 4H), 1,35 (d, 2H), 0,93 (d, 6H).

Ví du 9(41): axit {4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}axetic

TLC: Rf 0,58 (chloroform:metanol:etanol = 9:1:0,1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,22 (d, 2H), 7,06-6,90 (m, 6H), 6,83 (t, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,30 (t, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,26-3,01 (m, 2H), 1,67-1,41 (m, 6H), 1,34-1,08 (m, 3H), 1,06-0,84 (m, 7H).

Ví du 9(42): axit 2-chloro-4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,51 (chloroform:metanol:etanol = 9:1:0,1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,80 (m, 1H), 7,07-6,95 (m, 5H), 6,93-6,72 (m, 3H), 6,30 (t, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,28-3,03 (m, 2H), 1,73-1,45 (m, 6H), 1,34-1,11 (m, 3H), 1,06-0,83 (m, 7H).

Ví du 9(43): axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}-2-etylpropanoic

TLC: Rf 0,56 (chloroform:metanol:etanol = 9:1:0,1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,39-7,29 (m, 2H), 7,07-6,92 (m, 6H), 6,81 (t, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,29 (t, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,27-3,08 (m, 2H), 1,66-1,42 (m, 12H), 1,33-1,10 (m, 3H), 1,05-0,87 (m, 7H).

Ví du 9(44): axit 4-[3-(3,4-diflophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,76 (dichlorometan:metanol = 3:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,07-7,97 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,11-6,92 (m, 5H), 6,90-6,80 (m, 1H), 6,35 (t, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,27-3,07 (m, 2H), 1,70-1,44 (m, 6H), 1,28-1,08 (m, 2H), 1,06-0,91 (m, 7H).

Ví du 9(45): axit 2-chloro-4-[3-(3,4-diflophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)phenoxy]benzoic

TLC: Rf 0,51 (dichlorometan:metanol = 3:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,52 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,31-7,19 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07-6,95 (m, 4H), 6,92-6,81 (m, 1H), 6,38 (t, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,26-3,08 (m, 2H), 1,73-1,46 (m, 6H), 1,29-1,06 (m, 2H), 1,05-0,90 (m, 7H).

Ví du 9(46): axit 2-{4-[3-(3,4-diflophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,32 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,43-7,35 (m, 2H), 7,31-7,16 (m, 1H), 7,04-6,91 (m, 3H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,86-6,78 (m, 2H), 6,25 (t, 1H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 10H), 1,39 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ví du 9(47): axit 4-[3-(3,4-diflophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)phenoxy]-3-flobenzoic

TLC: Rf 0,52 (dichlorometan:metanol = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8,47 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,34-7,09 (m, 2H), 7,05-6,94 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 2H), 6,89-6,79 (m, 1H), 6,33 (t, 1H), 3,86-3,69 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 1,93-1,72 (m, 1H), 1,67-1,43 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ví du 9(48): axit {4-[3-(3,4-diflophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino}phenoxy]-2-flophenyl}axetic

TLC: Rf 0,72 (dichlorometan:metanol = 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8,45 (s, 1H), 7,34-7,15 (m, 2H), 7,05-6,94 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,86-6,73 (m, 3H), 6,30 (t, 1H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,27-3,17 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, 1H), 1,67-1,44 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ví du 9(49): axit 2-{4-[3-(3,4-diflophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl}amino}phenoxy]phenyl}propanoic

TLC: Rf 0,29 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8,42 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,17 (m, 1H), 7,05-6,90 (m, 3H), 6,89-6,78 (m, 3H), 6,25 (t, 1H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,71 (q, 1H), 3,28-3,14 (m, 2H), 1,96-1,76 (m, 1H), 1,66-1,50 (m, 4H), 1,45 (d, 3H), 1,39 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ví du 9(50): axit {4-[3-({[4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenoxy}axetic

TLC: Rf 0,29 (chloroform:metanol:etanol = 9:1:0,1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,01-6,89 (m, 4H), 6,85-6,66 (m, 5H), 6,58 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,37-4,20 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 1,59-1,21 (m, 11H), 0,72-0,87 (m, 6H).

Ví du 9(51): axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-(3-metylbutyl)-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,28 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,33-7,39 (m, 2H), 6,96-7,06 (m, 6H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,30-6,32 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,20-3,31 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 8H), 1,43-1,53 (m, 4H), 1,19-1,31 (m, 4H), 0,90 (d, 6H).

Ví du 9(52): axit 2-(4-{3-[(4,4-difloxylohexyl)oxy]-5-({[4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy}phenyl)-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,45 (chloroform:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,29 (d, 2H), 6,97-6,84 (m, 3H), 6,63 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,80-3,63 (m, 2H), 3,32-3,13 (m, 2H), 2,10-1,71 (m, 7H), 1,21-1,53 (m, 18H), 0,90-0,75 (t, 6H).

Ví du 9(53): axit 2-{4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)-5-(2-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,40 (chloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,33 (d, 2H), 7,16-7,03 (m, 3 H), 6,96 (d, 2H), 6,79-6,64 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,35-6,23 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,32-3,10 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 8H), 1,46-1,20 (m, 4H), 0,93-0,69 (t, 6H).

Ví du 9(54): axit 2-{4-[3-({[4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)-5-(2-metylphenoxy)phenoxy]phenyl}-2-etylpropanoic

TLC: Rf 0,45 (chloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,31-7,17 (m, 2H), 7,15-6,98 (m, 2H), 6,95-6,81 (m, 4H), 6,62 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,47 (m, 4H), 1,36-1,18 (m, 8H), 0,88-0,73 (t, 6H).

Ví du 9(55): axit 2-{4-[3-{{[4-(xyclopentyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino}-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,49 (chloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,32 (m, 2H), 7,08-6,90 (m, 6H), 6,76 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,11 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,57 (s, 6H), 1,33 (m, 2H).

Ví du 9(56): axit 2-{4-[3-{{[4-(xyclohexyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino}-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,33 (chloroform:metanol = 19:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,00-1,30 (m, 6H), 1,49-1,71 (m, 11H), 1,76-1,86 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 2H), 3,84-3,96 (m, 2H), 6,19 (t, 1H), 6,78-6,84 (m, 2H), 6,95-7,12 (m, 6H), 7,35-7,41 (m, 2H), 8,36 (brs, 1H).

Ví du 9(57): axit 2-{3-[3-(4-flophenoxy)-5-{{[4-(4-hydroxy-4-isobutyl)-1-piperidinyl]cacbonyl}amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,35 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,21 (t, 1H), 7,04 (d, 4H), 6,82 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,46 (t, 1H), 6,33-6,29 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,36-3,21 (m, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,82 (dt, 1H), 1,63-1,55 (m, 10H), 1,40 (d, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ví du 9(58): axit 2-{3-[3-(4-flophenoxy)-5-{{[4-(4-hydroxy-4-isobutyl)-1-piperidinyl]cacbonyl}amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,41 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,34-7,28 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 4H), 6,92 (dd, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,35 (t, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 1,83 (dt, 1H), 1,62-1,55 (m, 10H), 1,40 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ví du 9(59): axit 2-[4-(3-[(4,4-difloxylohexyl)oxy]-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl]amino}phenoxy)phenyl]-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,38 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,41-7,33 (m, 2H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,54-4,40 (m, 1H), 3,90-3,73 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,19-1,75 (m, 9H), 1,55 (s, 6H), 1,68-1,45 (m, 4H), 1,40 (d, 2H), 0,98 (d, 6H).

Ví du 9(60): axit 2-{3-flo-4-[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,40 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,29-7,22 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,14-6,98 (m, 5H), 6,85-6,81 (m, 1 H), 6,75 (t, 1H), 6,17 (t, 1H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,29-3,15 (m, 2H), 1,95-1,73 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,64-1,45 (m, 4H), 1,39 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ví du 9(61): axit 1-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl]amino}phenoxy]phenoxy}xyclo-propancarboxylic

TLC: Rf 0,31 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,06-6,86 (m, 8H), 6,69 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,28 (t, 1H), 3,70 (dt, 2H), 3,26-3,13 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 4H), 1,42-1,33 (m, 4H), 0,97 (d, 6H).

Ví du 9(62): N-{3-(4-flophenoxy)-5-[(6-isopropyl-3-pyridiny]oxy]phenyl}-4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,53 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,32 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07-6,98 (m, 4H), 6,80-6,75 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,29 (t, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,34-3,23 (m, 2H), 3,12-2,96 (m, 1H), 1,85 (dt, 1H), 1,64-1,59 (m, 4H), 1,42 (d, 2H), 1,30 (d, 6H), 1,07 (s, 1H), 0,98 (d, 6H).

Ví du 9(63): axit 2-{4-[3-[(4-xyclopentyl-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl]amino}-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenoxy}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,13 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,37 (s, 1H), 6,99-6,89 (m, 4H), 6,83 (s, 4H), 6,77-6,71 (m, 1H),

6,62-6,56 (m, 1H), 6,19-6,12 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,18-3,02 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 1H), 1,62-1,38 (m, 16H), 1,35-1,23 (m, 2H).

Ví dụ 9(64): axit 2-{4-[3-[(4-xyclopentyl-4-hydroxy-1-piperidiny)cacbonyl]amino}-5-(4-flophenoxy)phenoxy]-2-flophenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,47 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,30-7,21 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 4H), 6,84 (t, 1H), 6,81-6,65 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,34-6,31 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,73-1,49 (m, 16H), 1,42-1,31 (m, 2H).

Ví dụ 10: 1-flo-3-(4-flophenoxy)-5-nitrobenzen

Dưới môi trường khí argon và tại nhiệt độ phòng, trong bình bay hơi hình quả lê 500mL, 4-flophenol (18,5g) và 1,3-diflo-5-nitrobenzen (25,0g) được hòa tan trong DMA (300mL). Hệ phản ứng được bổ sung với xeri cacbonat (15,3g) và được khuấy. Hệ phản ứng sau đó được làm nóng đến 50°C, được khuấy trong vòng 3 giờ, sau đó được làm nóng đến 65°C, được khuấy trong vòng 1 giờ và tiếp tục được làm nóng đến 85°C và được khuấy trong vòng 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cho phép làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng với etyl axetat và được bổ sung với nước vào lớp hữu cơ chiết. Lớp có nước được bổ sung với etyl axetat vào lớp hữu cơ chiết. Lớp hữu cơ được gom và được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và dung môi sau đó được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (35,0g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,83 (hexan:etyl axetat = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,98 (dt, J=9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,03-7,18 (m, 4H), 7,56 (td, J=2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,62 (dt, J=8,1, 2,2 Hz, 1H).

Ví dụ 11: 1-(4-flophenoxy)-3-(4-iodophenoxy)-5-nitrobenzen

Tại nhiệt độ phòng, bổ sung 4-iodophenol (44,4g) và hợp chất được điều chế trong Ví dụ 10 (34,9g) được hòa tan trong DMA (140mL) và kali phosphat (59,2g) vào bình ba cổ 300mL và bình này được làm sạch bằng khí argon. Dung dịch phản ứng được làm nóng đến 105°C và được khuấy trong vòng 7 giờ. Dung dịch phản ứng được cho phép làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng với etyl axetat và được bổ sung với nước vào lớp hữu cơ chiết. Lớp hữu cơ được rửa hai lần với nước, hai lần bằng natri hydroxit 1N và bằng dung dịch natri clorua được bão hòa và sau đó làm khô trên natri sulphat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được

được bổ sung với tinh thể mầm (5mg) và chất rắn được kết tủa dưới áp suất giảm. Chất rắn được bổ sung với hexan (300mL), được khuấy và được giữ tại nhiệt độ phòng để kết tủa chất rắn. Chất rắn được tập hợp bằng cách lọc bằng phễu Kiriya và được rửa bằng hexan. Phần còn lại thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C để thu được hợp chất cần điều chế (53,1g). Dịch lọc được đưa đến phép sắc ký silica gel cột (hexan:MTBE = 99:1 → 95:5) để thu được chất dầu màu vàng nhạt. Sự tái kết tinh được tiến hành với dung môi được trộn của hexan và MTBE, và hợp chất cần điều chế (14,4g) thu được sau khi lọc bằng phễu Kiriya và rửa bằng hexan. Hợp chất cần điều chế có đặc tính vật lý như sau thu được ở lượng tổng bằng 67,5g.

TLC: Rf 0,31 (hexan:etyl axetat = 10:1);

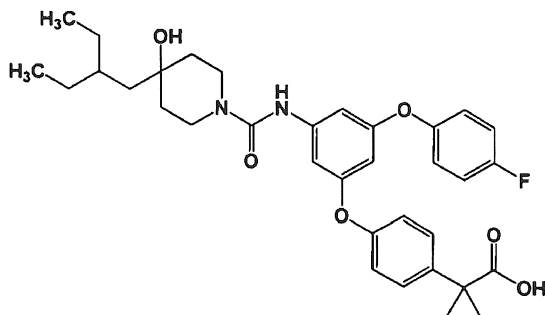
¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,81-6,87 (m, 2H), 6,91 (dd, J=2,1 Hz, 1H), 7,02-7,14 (m, 4H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 2H).

Ví dụ 12: Metyl 1-{4-[3-(4-bromophenoxy)-5-nitrophenoxy]phenyl}xyclopropanecarboxylat

Dưới môi trường khí argon và tại nhiệt độ phòng, bổ sung lần lượt liti clorua (37,6mg) và chlorotrimethylsilane (TMSCl) (11,3 µL) vào dung dịch của kẽm (87mg) trong dimetoxietan (DME) (1,0mL) trong bình ba cổ 100mL. Hỗn hợp được làm nóng đến 75°C, được bổ sung từng giọt với metyl 1-bromoxyclopropan carboxylat và tiếp tục được khuấy tại 75°C trong vòng 2 giờ (dung dịch này được đề cập đến như dung dịch 1). Dưới môi trường khí argon và tại nhiệt độ phòng, N-metyl-2-pyrrolidon (NMP) (1,0mL) được bổ sung, được khử khí và được nạp argon. Bis(tri-tert-butylphosphin)paladi (0) (Pd(t-Bu₃P)₂) (23mg) được bổ sung vào, được khuấy trong vòng 10 phút trước khi bổ sung hợp chất được điều chế trong Ví dụ 11 (200mg). Hỗn hợp được làm nóng đến 95°C và dung dịch 1 được điều chế như nêu trên đây được bổ sung từng giọt trong vòng 30 phút. Hỗn hợp còn được khuấy tại 95°C trong vòng 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cho phép làm nguội, được pha loãng với etyl axetat và được lọc bằng xelit. Dịch lọc được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên natri sulphat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất rắn được lọc, phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan:etyl axetat = 90:10 → 80:20 → 50:50 → 0:100) để thu được hợp chất cần điều chế (143mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,42 (hexan:etyl axetat = 4:1).

Ví dụ 13: axit 1-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}xyclopropancoxylic
[C 16]



Hợp chất cần điều chế (12,0g) có đặc tính vật lý như sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 8 → Ví dụ 9 sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ 12 (22,4g), 2,2,2-trichloroethyl chloroformat và 4-(2-etylbutyl)-4-piperidinol ở vị trí của 4-isobutyl-4-piperidinol.

TLC: Rf 0,32 (chloroform:etanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,30-7,25 (m, 2H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,30 (t, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,25-3,09 (m, 2H), 1,69-1,43 (m, 8H), 1,23-1,10 (m, 5H), 1,07-0,88 (m, 7H).

Ví dụ 13(1) to 13(8)

Hợp chất của Ví dụ sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 10 → Ví dụ 11 → Ví dụ 12 → Ví dụ 13 sử dụng 1,3-diflo-5-nitrobenzen; 4-iodophenol hoặc dẫn xuất phenol tương ứng thay cho nó; 4-flophenol hoặc dẫn xuất phenol tương ứng thay cho nó; 2,2,2-trichloroethyl chloroformat; metyl 1-bromoxyclopropan carboxylat hoặc bromua tương ứng thay cho nó; và 4-isobutyl-4-piperidinol hoặc dẫn xuất piperidin tương ứng thay cho nó.

Ví dụ 13(1): axit 1-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}xyclopropancoxylic
TLC: Rf 0,30 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,29-7,32 (m, 2H), 7,01 (d, 4H), 6,88-6,97 (m, 3H), 6,55-6,61 (m, 1H), 6,31-6,32 (m, 1H), 3,74 (d, 2H), 3,13-3,20 (m, 2H), 1,51-1,58 (m, 4H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,27-1,39 (m, 7H), 0,97 (m, 2H), 0,84 (t, 6H).

Ví du 13(2): axit 1-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl}xyclo-propancarboxylic

TLC: Rf 0,16 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,24-7,29 (m, 2H), 6,95-7,02 (m, 4H), 6,91 (d, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,62-3,75 (m, 2H), 3,13-3,27 (m, 2H), 1,79 (dquin, 1H), 1,39-1,64 (m, 6H), 1,34 (d, 2H), 1,06-1,13 (m, 2H), 0,92 (d, 6H).

Ví du 13(3): axit 1-{4-[3-(3,4-diflophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)cacbonyl]amino}phenoxy]-phenyl}xyclopropancarboxylic

TLC: Rf 0,47 (etyl axetat:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,39-7,30 (m, 2H), 7,31-7,16 (m, 1H), 7,04-6,92 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H), 6,26 (t, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 1H), 1,67-1,45 (m, 6H), 1,39 (d, 2H), 1,22-1,13 (m, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ví du 13(4): axit 1-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-{[4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)phenoxy]-phenyl}xyclopropancarboxylic

TLC: Rf 0,38 (chloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,43-7,57 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 6,91-7,16 (m, 8H), 6,86 (t, 1H), 6,77-6,84 (m, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,25-3,41 (m, 2H), 1,88-2,07 (m, 2H), 1,71 (d, 2H), 1,48-1,63 (m, 2H), 1,07-1,24 (m, 2H).

Ví du 13(5): axit 1-{4-[3-(2,4-diflophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)cacbonyl]amino}phenoxy]-phenyl}xyclopropancarboxylic

TLC: Rf 0,62 (chloroform:metanol:etanol = 9:1:0,1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,35-7,22 (m, 2H), 7,10 (td, 1H), 6,99-6,81 (m, 5H), 6,62 (t, 1H), 6,28 (t, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 1H), 1,67-1,44 (m, 6H), 1,38 (d, 2H), 1,15-1,07 (m, 2H), 0,95 (d, 6H).

Ví du 13(6): Axit 1-{2-flo-4-[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)cacbonyl]amino}phenoxy]-phenyl}xyclopropancarboxylic

TLC: Rf 0,32 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,11-7,20 (m, 1H), 6,95-7,07 (m, 4H), 6,88 (t, 1H), 6,60-6,74 (m, 3H), 6,28 (t, 1H), 3,63-3,76 (m, 2H), 3,12-3,27 (m, 2H), 1,73-1,86 (m, 1H), 1,49-1,65 (m, 6H), 1,36 (d, 2H), 1,06-1,14 (m, 2H), 0,93 (d, 6H).

Ví du 13(7): Axit 1-{4-[3-{[(4-xyclopentyl-4-hydroxy-1-piperidinyl)cacbonyl]amino}-5-(4-flophenoxy)phenoxy]-phenoxy}xyclopropancarboxylic

TLC: Rf 0,15 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,07-6,84 (m, 8H), 6,73 (s, 1H), 6,60-6,50 (m, 2H), 6,28 (t, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,24-3,10 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 1H), 1,70-1,47 (m, 12H), 1,41-1,31 (m, 4H).

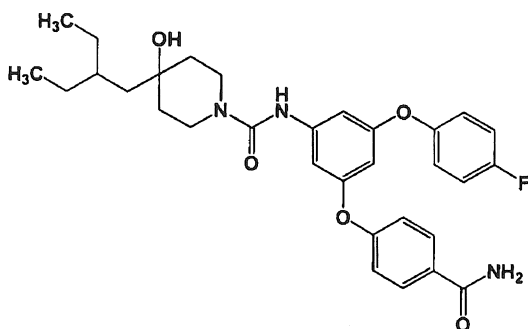
Ví dụ 13(8): axit 1-{3-[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)cacbonyl]amino}phenoxy]-phenoxy}xyclopropanecarboxylic

TLC: Rf 0,16 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,26-7,21 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 4H), 6,77-6,64 (m, 4H), 6,48-6,43 (m, 1H), 6,40-6,33 (m, 1H), 6,33-6,24 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,35-3,20 (m, 2H), 1,82 (dt, 1H), 1,63-1,51 (m, 6H), 1,39 (d, 2H), 1,33-1,25 (m, 2H), 0,96 (d, 6H).

Ví dụ 14: N-[3-(4-carbamoylphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

[C 17]



Hợp chất cần điều chế có đặc tính vật lý như sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 10 → Ví dụ 11 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 8 sử dụng 1,3-diflo-5-nitrobenzen; dẫn xuất phenol tương ứng ở vị trí của 4-iodophenol; 4-flophenol; 2,2,2-trichloroetyl chloroformat; và 4-(2-etylbutyl)-4-piperidinol ở vị trí của 4-isobutyl-4-piperidinol.

TLC: Rf 0,59 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,74 (d, 2 H), 6,99-7,08 (m, 6H), 6,79 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,33 (t, 1H), 3,76 (d, 2H), 3,11-3,36 (m, 2H), 1,25-1,62 (m, 11H), 1,15 (s, 1H), 0,78-0,94 (m, 6H).

Ví dụ 14(1) đến 14(30)

Hợp chất của Ví dụ sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích

tương tự như Ví dụ 10 → Ví dụ 11 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 8 sử dụng 1,3-diflo-5-nitrobenzen; dẫn xuất phenol tương ứng ở vị trí của 4-iodophenol; 4-flophenol hoặc dẫn xuất phenol tương ứng thay cho nó; 2,2,2-trichloroethyl chloroformat; và dẫn xuất piperidin tương ứng ở vị trí của 4-isobutyl-4-piperidinol.

Ví dụ 14(1): 4-(2-etylbutyl)-N-{3-(4-flophenoxy)-5-[4-(metylsulphonyl)phenoxy]phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,34 (dichlorometan:metanol = 30:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,79-7,94 (m, 2H), 6,90-7,17 (m, 7H), 6,77 (t, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,29-6,39 (m, 1H), 3,77 (d, 2H), 3,18-3,38 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,19-1,66 (m, 11H), 1,06 (s, 1H), 0,75-0,92 (m, 6H).

Ví dụ 14(2): 5-[3-({[4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]-2-pyridincarboxamit

TLC: Rf 0,31 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,30 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,11-6,91 (m, 5H), 6,77 (t, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,34 (t, 1H) 5,52 (br. s., 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,40-3,18 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 4H), 1,47-1,20 (m, 7H), 1,06 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ví dụ 14(3): N-[3-(4-carbamoylphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,41 (dichlorometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 7,78 (m, 2H), 7,41-7,29 (m, 6H), 7,06-7,01 (m, 4H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

Ví dụ 14(4): N-[3-(4-carbamoylphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,39 (chloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 7,78 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,06-6,85 (m, 7H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

Ví dụ 14(5): 4-(2-etylbutyl)-N-{3-(4-flophenoxy)-5-[(3-metyl-4-pyridinyl)oxy]phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,45 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,36 (br. s., 1H), 8,28 (d, 1H), 7,09-6,95 (m, 4H), 6,91 (t, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,32 (t, 1H) 3,87-3,72 (m, 2H), 3,36-3,16 (m, 2H), 2,26 (s, 3H) 1,79-1,46 (m, 4H), 1,46-1,21 (m, 7H) 1,11 (br. s., 1H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 14(6): N-{3-[(2,6-dimetyl-3-pyridinyl)oxy]-5-(4-flophenoxy)phenyl}-4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,17 (hexan:etyl axetat = 3:7);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,16 (d, 1H), 7,09-6,92 (m, 5H), 6,72 (t, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,20 (t, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,35-3,17 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,67-1,55 (m, 4H), 1,44-1,27 (m, 7H), 1,04 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 14(7): 4-(2-ethylbutyl)-N-[3-(4-flophenoxy)-5-(4-sulphamoylphenoxy)phenyl]-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,36 (hexan:etyl axetat = 2:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,57 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,27-7,09 (m, 6H), 7,05 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 1,46-1,24 (m, 11H), 0,78 (t, 6H).

Ví du 14(8): 4-(4-bromophenyl)-N-[3-(4-flophenoxy)-5-(4-sulphamoylphenoxy)phenyl]-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,27 (hexan:etyl axetat = 1:2);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,64 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,27-7,10 (m, 6H), 7,08 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,32 (dd, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H).

Ví du 14(9): 4-(4-bromophenyl)-N-{3-(4-flophenoxy)-5-[4-(metylsulphonyl)phenoxy]phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,35 (hexan:etyl axetat = 1:2);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,87 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,05-7,01 (m, 4H), 6,97 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,50 (brs, 1H), 6,36 (dd, 1H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,66 (brs, 1H).

Ví du 14(10): N-{3-(4-flophenoxy)-5-[4-(metylsulphonyl)phenoxy]phenyl}-4-hydroxy-4-[4-(triflometyl)phenyl]-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,35 (hexan:etyl axetat = 1:2);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,87 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,07-7,01 (m, 4H), 6,97 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,48 (brs, 1H), 6,37 (dd, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,71 (brs, 1H).

Ví du 14(11): N-[3-(4-carbamoyl-3-metylphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,15 (hexan:etyl axetat = 3:7);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,40 (d, 1H), 7,09-6,95 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 6,73 (t, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,32 (t, 1H), 5,95 (br. s., 1H), 5,60 (br. s., 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,33-3,09 (m, 2H), 2,46 (s, 3 H) 1,64-1,45 (m, 4H), 1,43-1,26 (m, 7H), 1,12 (s, 1H), 0,84 (t, 6H).

Ví du 14(12): N-[3-(2-carbamoylphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,20 (hexan:etyl axetat = 3:7);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,20 (dd, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,08-6,96 (m, 4H), 6,93 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,33 (t, 1H), 5,73 (br. s., 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,34-3,15 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 4H), 1,44-1,29 (m, 7H), 1,06 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 14(13): N-[3-(4-carbamoylphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,37 (chloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 7,74 (m, 2H), 7,10-6,84 (m, 6H), 6,84 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,33 (t, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,80-1,40 (m, 5H), 1,20-1,08 (m, 4H), 0,94 (t, 6H).

Ví du 14(14): N-[3-(4-carbamoylphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,35 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,61 (s, 1H), 7,90 (d, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,32-7,05 (m, 11H), 7,00 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H).

Ví du 14(15): N-[3-(4-flophenoxy)-5-(4-sulphamoylphenoxy)phenyl]-4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,38 (hexan:etyl axetat = 1:2);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,87 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,09-7,01 (m, 6H), 6,94 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,45 (brs, 1H), 6,36 (dd, 1H), 4,77 (brs, 2H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H).

Ví du 14(16): N-{3-(4-flophenoxy)-5-[4-(metylsulphonyl)phenoxy]phenyl}-4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,38 (hexan:etyl axetat = 1:2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,87 (d, 2H), 7,43 (dd, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,09-7,01 (m, 6H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,45 (brs, 1H), 6,36 (dd, 1H), 3,97-3,92 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H).

Ví du 14(17): N-[3-(4-carbamoylphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-(3-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,53 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,87-7,71 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 7,09-6,91 (m, 7H), 6,86 (t, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,42 (s, 1H) 6,36 (t, 1H) 6,20-5,40 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,47-3,33 (m, 2H) 2,12-1,92 (m, 2H) 1,85-1,75 (m, 2H), 1,60 (s, 1H).

Ví du 14(18): N-[3-(4-carbamoyl-2-chlorophenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,67 (chloroform:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8,02 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,18-7,00 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,23 (t, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,64-1,42 (m, 11H), 0,86 (t, 6H).

Ví du 14(19): N-[3-(4-carbamoylphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-(3,3-dimetyl-1-butyn-1-yl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,49 (chloroform:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,76 (d, 2H), 6,93-7,12 (m, 6H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,44 (br. s., 1H), 6,35 (t, 1H), 5,77 (br. s, 2H), 3,63-3,84 (m, 2H), 3,27 (ddd, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,63-1,94 (m, 4H), 1,21 (s, 9H).

Ví du 14(20): N-[3-(4-carbamoylphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-hydroxy-4-isopropyl-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,39 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,54 (s, 1H), 7,92 (brs, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,30 (brs, 1H), 7,23 (t, 2H), 7,13-7,04 (m, 4H), 7,02 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,26 (dd, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 1,49-1,27 (m, 5H), 0,81 (d, 6H).

Ví du 14(21): N-[3-(4-carbamoyl-3-chlorophenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,54 (chloroform:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,74 (m, 2H), 7,10-6,80 (m, 8H), 6,58-6,30 (m, 3H), 5,78 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 1,70-1,20 (m, 11H), 1,04 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 14(22): N-[3-(4-carbamoylphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-

xycloheptyl-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,27 (etyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,77 (d, 2H), 6,96-7,09 (m, 6H), 6,85 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,34 (t, 1H), 6,04 (br. s., 1H), 5,52 (br. s., 1H), 3,73-3,87 (m, 2H), 3,22 (td, 2H), 1,16-1,88 (m, 17H), 1,07 (s, 1H).

Ví du 14(23): N-[3-(4-carbamoylphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-(2-etyl-1-buten-1-yl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,48 (chloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,75 (d, 2H), 6,93-7,18 (m, 6H), 6,70-6,93 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,77 (br. d, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,62 (d, 2H), 3,18-3,52 (m, 2H), 2,36 (q, 2H), 2,01 (q, 2H), 1,46-1,88 (m, 4H), 1,31-1,46 (m, 1H), 0,99 (q, 6H).

Ví du 14(24): 4-(2-etylbutyl)-N-{3-(4-flophenoxy)-5-[4-(metylsulphamoyl)phenoxy]phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,38 (hexan:etyl axetat = 3:7);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,83-7,71 (m, 2H), 7,12-6,96 (m, 6H), 6,93 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,34 (t, 1H), 4,36 (q, 1H), 3,85-3,65 (m, 2H), 3,38-3,09 (m, 2H), 2,66 (d, 3H), 1,69-1,49 (m, 4H), 1,42-1,29 (m, 7H), 1,08 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 14(25): N-{3-[4-(dimetylsulphamoyl)phenoxy]-5-(4-flophenoxy)phenyl}-4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,46 (hexan:etyl axetat = 3:7);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,77-7,66 (m, 2H), 7,12-6,98 (m, 6H), 6,95 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,34 (t, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,36-3,19 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,68-1,50 (m, 4H), 1,44-1,28 (m, 7H), 1,04 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 14(26): 4-(2-etylbutyl)-N-{3-[2-flo-4-(metylsulphonyl)phenoxy]-5-(4-flophenoxy)phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,60 (chloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,74 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,10-6,98 (m, 5H), 6,76 (t, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,34 (t, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,66-1,20 (m, 11H), 1,07 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 14(27): 4-(2-etylbutyl)-N-{3-(4-flophenoxy)-5-[3-hydroxy-4-(metylsulphonyl)phenoxy]phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,39 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,58 (d, 1H), 6,89-7,07 (m, 5H), 6,82(br. s., 1H), 6,39-6,63 (m, 3H), 6,30 (br. s., 1H), 3,78 (d, 2H), 3,18-3,36 (m, 2H), 3,03 (br. s., 3H), 1,55-1,63 (m, 4H), 1,30-1,42 (m, 6H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 14(28): N-[3-(4-carbamoyl-3-hydroxyphenoxy)-5-(4-flophenoxy)phenyl]-4-(2-ethylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,16 (hexan:etyl axetat = 2:3);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,30 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,93-7,08 (m, 5H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,49 (t, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,26-6,31 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 2H), 3,18-3,33 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 4H), 1,29-1,43 (m, 7H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 14(29): 4-(2-ethylbutyl)-N-{3-[4-(ethylsulphonyl)phenoxy]-5-(4-flophenoxy)phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,29 (hexan:etyl axetat = 2:3);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,83 (dd, 2H), 7,10 (dd, 2H), 7,01-7,05 (m, 4H), 6,95-6,97 (m, 1H), 6,76-6,79 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,33-6,36 (m, 1H), 3,77 (dt, 2H), 3,21-3,34 (m, 2H), 3,10 (q, 2H), 1,57-1,65 (m, 4H), 1,32-1,44 (m, 7H), 1,24-1,32 (m, 3H), 1,02 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

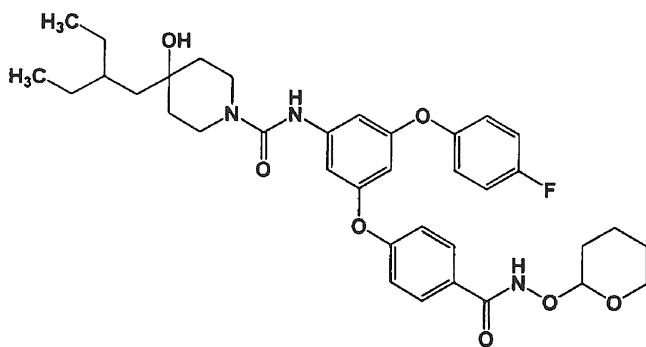
Ví du 14(30): 4-(2-ethylbutyl)-N-{3-(4-flophenoxy)-5-[4-(methylcarbamoyl)phenoxy]phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,20 (hexan:etyl axetat = 3:7);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,83-7,58 (m, 2H), 7,10-6,93 (m, 6H), 6,80 (d, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,33 (t, 1H), 6,07 (br. s., 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,39-3,14 (m, 2H), 3,00 (d, 3H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,44-1,28 (m, 7H), 1,03 (s, 1H), 0,86 (t, 6H).

Ví du 15: 4-(2-ethylbutyl)-N-[3-(4-flophenoxy)-5-{4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)carbamoyl]phenoxy}phenyl]-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

[C 18]



Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 9(1) (20mg) được hòa tan trong DMF (200 μ L), được bổ sung O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (4,2mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (EDC) (19mg) và 1-hydroxybenzotriazol monohydrat (HOBt) (15mg) và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 24 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được bổ sung với nước và lớp có nước được chiết bằng MTBE. Lớp hữu cơ được gom, được rửa bằng nước, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa có nước và dung dịch amoni clorua bão hòa có nước và sau đó được cô đặc. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel cột (dichlorometan:metanol = 20:1) để thu được hợp chất cần điều chế (19,6mg) có đặc tính vật lý như sau.

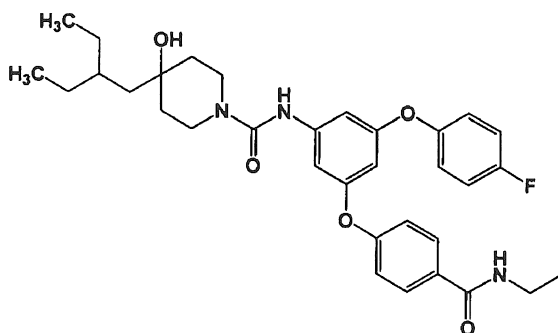
TLC: Rf 0,42 (dichlorometan:metanol = 10:1).

Ví dụ 15(1) to 15(7)

Hợp chất của Ví dụ sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 15 sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ 9(1) và dẫn xuất amin tương ứng ở vị trí của O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin.

Ví dụ 15(1): 4-(2-ethylbutyl)-N-{3-[4-(ethylcarbamoyl)phenoxy]-5-(4-flophenoxy)phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

[C 19]



TLC: Rf 0,39 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,77-7,64 (m, 2H), 7,08-6,94 (m, 6H), 6,83-6,75 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,33 (t, 1H), 6,13-5,96 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,34-3,16 (m, 2H), 1,64-1,50 (m, 4H), 1,43-1,29 (m, 7H) 1,25 (t, 3H), 1,04 (s, 1H) 0,85 (t, 6H).

Ví du 15(2): 4-(2-ethylbutyl)-N-{3-(4-flophenoxy)-5-[4-(isopropylcarbamoyl)phenoxy]phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamid

TLC: Rf 0,42 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,71 (d, 2H), 7,07-6,97 (m, 6H), 6,83-6,78 (m, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,32 (t, 1H), 5,92-5,78 (m, 1H), 4,36-4,14 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,38-3,13 (m, 2H), 1,66-1,49 (m, 4H), 1,45-1,30 (m, 7H), 1,26 (d, 6H), 1,03 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 15(3): 4-(2-ethylbutyl)-N-{3-(4-flophenoxy)-5-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamid

TLC: Rf 0,42 (dichlorometan:metanol = 1:2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,45-7,34 (m, 2H), 7,08-6,97 (m, 6H), 6,83 (t, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,33 (t, 1H) 3,89-3,49 (m, 10H), 3,34-3,17 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,45-1,27 (m, 7H), 1,05 (s, 1H), 0,85 (t, 6H).

Ví du 15(4): 4-(2-ethylbutyl)-N-[3-(4-flophenoxy)-5-{4-[(3-hydroxy-1-azetidiny)carbonyl]phenoxy}phenyl]-4-hydroxy-1-piperidincarboxamid

TLC: Rf 0,25 (dichlorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,58-7,49 (m, 2H), 7,08-6,95 (m, 6H), 6,89 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,78-4,52 (m, 1H), 4,39 (br. s., 2H), 4,24-3,83 (m, 2H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,34-3,01 (m, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,60-1,52 (m, 4H), 1,45-1,27 (m, 7H), 1,24 (d, 1H), 0,83 (t, 6H).

Ví du 15(5): 4-(2-ethylbutyl)-N-[3-(4-flophenoxy)-5-{4-[(3-hydroxy-1-

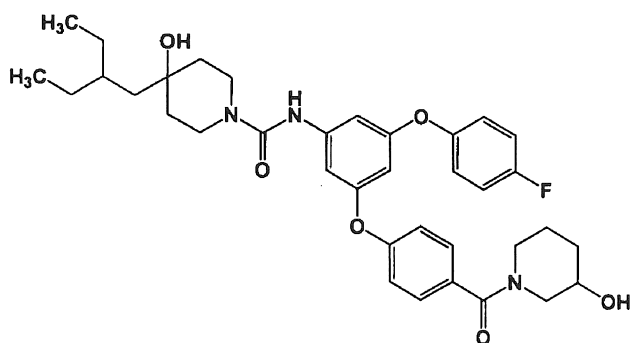
pyrrolidiny]cacbonyl]phenoxy}phenyl]-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,23 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,55-7,40 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 6H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,90-6,79 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,65-4,35 (m, 1H), 3,90-3,68 (m, 4H), 3,67-3,34 (m, 2H), 3,30-3,05 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,15-1,92 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 4H), 1,42-1,25 (m, 7H), 1,16 (br. s., 1H) 0,84 (t, 6H).

Ví du 15(6): 4-(2-etylbutyl)-N-[3-(4-flophenoxy)-5-{4-[(4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl]phenoxy}phenyl]-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

[C 20]



TLC: Rf 0,30 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,39-7,31 (m, 2H), 7,06-6,96 (m, 6H), 6,93 (t, 1H), 6,79-6,70 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,40-3,90 (m, 3H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,41-3,07 (m, 4H), 2,10-1,80 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 6H), 1,43-1,24 (m, 7H), 1,17 (br. s., 1H), 0,84 (t, 6H).

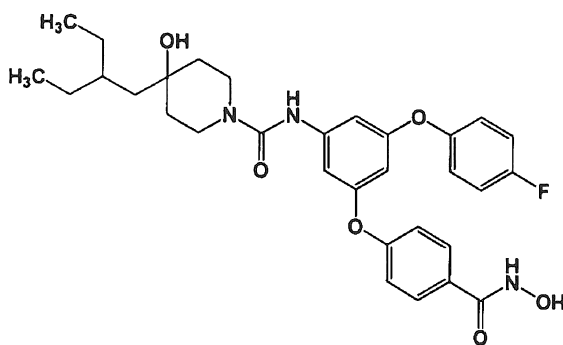
Ví du 15(7): 4-(2-etylbutyl)-N-[3-(4-flophenoxy)-5-{4-[(3-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl]phenoxy}phenyl]-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

TLC: Rf 0,35 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,36 (d, 2H), 7,06-6,94 (m, 6H), 6,93-6,72 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,05-3,50 (m, 4H), 3,49-3,10 (m, 5H), 2,45-2,25 (m, 1H), 2,00-1,75 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 6H), 1,40-1,20 (m, 7H), 1,20 (d, 1H), 0,84 (t, 6H).

Ví du 16: 4-(2-etylbutyl)-N-{3-(4-flophenoxy)-5-[4-(hydroxycarbamoyl)phenoxy]phenyl}-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

[C 21]



Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 15 (19mg) được hòa tan trong etyl axetat (0,5mL), được bổ sung với dung dịch axit hydrochloric/etyl axetat (4 mol/L, 0,1mL) và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 20 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc trước khi tinh chế trên TLC sẵn có (dichlorometan:metanol = 10:1) để thu được hợp chất cần điều chế (5,1mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: R_f 0,23 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,75 (d, 2H), 7,15-6,99 (m, 6H), 6,91 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,88-3,70 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 2H), 1,68-1,48 (m, 4H), 1,44-1,26 (m, 7H), 0,87 (t, 6H).

Ví dụ 17: 2-metyl-2-propanyl-3-hydroxy-3-isobutyl-1-azetidincarboxylat

Dưới môi trường khí argon, bình ba cổ 100mL được bổ sung dung dịch lanthanum clorua 0,6M/2 liti clorua (LaCl₃/2LiCl) trong THF (31,0mL) mà được bổ sung với dung dịch isobutylmagiê clorua 2,0M trong THF (6,9mL) trong khi làm nguội xuống 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong vòng 3 giờ trước khi bổ sung 2-metyl-2-propanyl-3-oxo-1-azetidincarboxylat (1,6g) được hòa tan trong THF (4,0mL) tại 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy từ 0°C đến nhiệt độ phòng trong vòng 15 giờ trước khi bổ sung dung dịch axit axetic 5% có nước (30mL) và chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên natri sulphat khan và dung môi được chưng cất để thu được chất dầu màu nâu (3,2g). Chất này được tinh chế bằng phép sắc ký cột (phép sắc ký lỏng sẵn có áp suất trung bình W-prep 2XY từ Tập đoàn Yamazen (cột: cột chính 2L, cột phun L; hexan:etyl axetat 9:1 → 7:3)) để thu được hợp chất cần điều chế (2,0g) có đặc tính vật lý như sau.

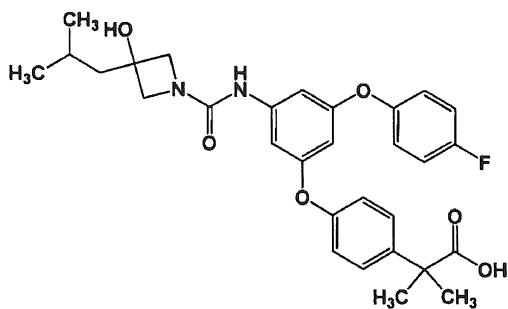
TLC: R_f 0,53 (hexan:etyl axetat = 2:1).

Ví dụ 18: 3-isobutyl-3-azetidinol

Bổ sung hợp chất được điều chế trong Ví dụ 17 (2,0g) và metanol (9mL) và sau đó là dung dịch axit hydrochloric/etyl axetat (11mL) 4N ở 0°C vào bình bay hơi hình quả lê 200mL. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 7 giờ, sau đó được làm nguội xuống 0°C, được bổ sung với dung dịch natri hydroxit 5N có nước (43,5mL) và được chiết hai lần bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (973,5mg) có đặc tính vật lý như sau. Hợp chất cần điều chế thu được được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

TLC: Rf 0,69 (etyl axetat:metanol = 3:1).

Ví dụ 19: axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-{{(3-hydroxy-3-isobutyl-1-azetidiny)cacbonyl}amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic
[C 22]



Hợp chất cần điều chế (41mg) có đặc tính vật lý như sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 8 → Ví dụ 9 sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ 18 (64,6mg) và hợp chất được điều chế trong Ví dụ 7 (342,5mg).

TLC: Rf 0,15 (dichlorometan:etanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,31 (d, 2H), 6,87-7,11 (m, 6H), 6,76 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,21-6,37 (m, 2H), 3,70-4,01 (m, 4H), 2,55 (br. s., 2H), 1,72-1,97 (m, 1H), 1,61 (d, 2H), 1,56 (s, 6H), 0,91 (d, 6H).

Ví dụ 19(1) to 19(9)

Hợp chất của Ví dụ sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 19 sử dụng dẫn xuất amin vòng tương ứng ở vị trí của hợp chất được điều chế trong Ví dụ 18 và hợp chất được điều chế trong Ví dụ 7.

Ví dụ 19(1): axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-{{(3-hydroxy-3-isobutyl-1-pyrrolidiny)cacbonyl}amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,13 (dichlorometan:etanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,29-7,39 (m, 2H), 6,89-7,07 (m, 6H), 6,84 (t, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,30 (t, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,39-3,66 (m, 3H), 3,26 (d, 1H), 2,52 (br. s., 2H), 1,73-2,06 (m, 3H), 1,44-1,68 (m, 8H), 0,97 (dd, 6H).

Ví du 19(2): axit 2-{4-[3-({[(3R,4S)-3-flo-4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,31 (dichlorometan:etanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,29-7,43 (m, 2H), 6,90-7,10 (m, 6H), 6,77 (t, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,31 (t, 1H), 4,20-4,48 (m, 1H), 3,94 (ddd, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,19-3,42 (m, 2H), 1,99-2,25 (m, 2H), 1,73-1,97 (m, 2H), 1,34-1,69 (m, 9H), 0,98 (dd, 6H).

Ví du 19(3): axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-{{(3-hydroxy-3-isopropyl-1-pyrrolidinyl)cacbonyl}amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,45 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,42-7,34 (m, 2H), 7,14-6,94 (m, 6H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,21 (t, 1H), 3,57 (dd, 2H), 3,48-3,32 (m, 2H), 2,04-1,68 (m, 3H), 1,55 (s, 6H), 0,98 (d, 6H).

Ví du 19(4): axit 2-{4-[3-{{(3-xyclopentyl-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)cacbonyl}amino}-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,47 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,41-7,34 (m, 2H), 7,15-6,95 (m, 6H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,21 (t, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,89 (t, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,78-1,40 (m, 8H).

Ví du 19(5): axit 2-{4-[3-{{(3-xyclohexyl-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)cacbonyl}amino}-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

TLC: Rf 0,48 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,41-7,35 (m, 2H), 7,13-6,94 (m, 6H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,21 (t, 1H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,47-3,32 (m, 2H), 1,98-1,61 (m, 7H), 1,55 (s, 6H), 1,49-1,09 (m, 6H).

Ví du 19(6): axit 1-{4-[3-{{(3-xyclopentyl-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)cacbonyl}amino}-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}xyclopropanocarboxylic

TLC: Rf 0,49 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,32-7,26 (m, 2H), 7,07-6,97 (m, 4H), 6,96-6,91 (m, 2H), 6,90 (t,

1H), 6,70 (t, 1H), 6,32 (t, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,64-3,47 (m, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,77-1,49 (m, 8H), 1,46-1,33 (m, 2H), 1,27-1,19 (m, 2H).

Ví dụ 19(7): axit 1-{4-[3-{[(3-xyclohexyl-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)carbonyl]amino}-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}xyclopropanecarboxylic
TLC: Rf 0,49 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,31-7,26 (m, 2H), 7,06-6,97 (m, 4H), 6,96-6,91 (m, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,32 (t, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,46 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 1,99-1,55 (m, 9H), 1,47-1,31 (m, 2H), 1,30-1,07 (m, 6H).

Ví dụ 19(8): axit 2-{4-[3-{[(3-xyclohexyl-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)carbonyl]amino}-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenoxy}-2-metylpropanoic
TLC: Rf 0,28 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,05-6,94 (m, 4H), 6,92-6,86 (m, 4H), 6,75 (t, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,30-6,25 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 6H), 1,58 (s, 6H), 1,45-1,33 (m, 1H), 1,24-1,11 (m, 5H).

Ví dụ 19(9): axit 1-{4-[3-{[(3-xyclohexyl-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)carbonyl]amino}-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenoxy}xyclopropanecarboxylic
TLC: Rf 0,28 (dichlorometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,06- 6,92 (m, 4H), 6,89-6,78 (m, 4H), 6,63-6,51 (m, 3H), 6,29 (t, 1H), 3,50-3,29 (m, 3H), 3,15 (d, 1H), 1,89-1,59 (m, 6H), 1,58-1,48 (m, 3H), 1,35-1,03 (m, 8H).

Ví dụ 20: Metyl 4-{[3-(4-flophenoxy)-5-nitrophenyl]thio}benzoat

Dưới môi trường khí argon, hợp chất được điều chế trong Ví dụ 10 (6,01g) được hòa tan trong DMA (60mL), kali cacbonat (7,62g) và 4-carbometoxybenzen thiol (2,80g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 75°C trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được rót vào nước, được chiết bằng MTBE, lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa, làm khô trên natri sulphat khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất cô đặc được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel cột (hexan:etyl axetat = 9:1 → 4:1) để thu được hợp chất cần điều chế (2,28g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,59 (hexan:etyl axetat = 4:1).

Ví dụ 21: Metyl 4-{[3-amino-5-(4-flophenoxy)phenyl]thio}benzoat

Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 20 (1,12g) và axit axetic (11,2mL) được hòa tan trong nước (0,86mL), được bổ sung sắt (777mg) với phần nhỏ và phản ứng được cho phép tiến hành tại 90°C trong vòng 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được bổ sung với etyl axetat (30mL) và được khuấy trong vòng 20 phút. Xelit (tên thương mại) như được sử dụng để lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm sau khi bổ sung toluen. Phần còn lại thu được được bổ sung etyl axetat, được rửa bằng nước, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua được bão hòa, làm khô trên natri sulphat khan và được cô đặc. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel cột (hexan:etyl axetat = 9:1 → 1:1) để thu được hợp chất cần điều chế (830mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: R_f 0,17 (hexan:etyl axetat = 4:1).

Ví dụ 22: axit 4-{[3-(4-flophenoxi)-5-({[4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)phenyl]thio}benzoic

Hợp chất cần điều chế (12,0g) có đặc tính vật lý như sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 7 → Ví dụ 8 → Ví dụ 9 sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ 21; 2,2,2-trichloroetyl chloroformat; và 4-(4-flophenyl)-4-piperidinol ở vị trí của 4-isobutyl-4-piperidinol.

TLC: R_f 0,52 (chloroform:metanol:etanol = 9:1:0,1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,73, 2,00, 3,32-3,44, 4,03, 6,62, 6,95-7,18, 7,24-7,36, 7,46-7,55, 7,86-7,99.

Ví dụ 23: tert-butyl 4-hydroxy-4-isobutyl-2-metylpiiperidin-1-carboxylat

Dưới môi trường khí argon, trong bình bay hơi hình quả lê 50-mL, dung dịch phức lantan clorua liti clorua trong THF (15,6mL) được cân và được làm nguội xuống 0°C. Dung dịch được bổ sung từng giọt dung dịch isobutylmagiê clorua trong THF (3,5mL) và được khuấy tại 0°C trong vòng 3 giờ. Dung dịch tert-butyl 2-metyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat (1g) trong THF (2,0mL) còn được bổ sung từng giọt. Dung dịch phản ứng được khuấy tại 0°C trong vòng 1 giờ, được làm nóng đến 25°C, được rót vào hydrochloric axit và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan:etyl axetat = 9:1 → 3:1) để thu được hợp chất cần điều chế (450mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,51 (hexan:etyl axetat = 3:1).

Ví dụ 24: 2-metyl-4-isobutyl-4-hydroxypiperidin hydroclorua

Trong bình bay hơi hình quả lê 100-mL, hợp chất được điều chế trong Ví dụ 23 (440mg) được cân và được bổ sung dung dịch hydro clorua (4 mol/L) trong 1,4-dioxan (5,0mL). Dung dịch phản ứng được khuấy tại 25°C trong vòng 30 phút trước khi cô đặc để thu được hợp chất cần điều chế (336mg) có đặc tính vật lý như sau.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,01 (d, 6H), 1,34 (d, 3H), 1,50-1,58 (m, 3H), 1,67-1,88 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 3,03 (dt, 1H), 3,27-3,38 (m, 2H).

Ví dụ 25: axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-2-metyl-1-piperidiny]cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

Hợp chất cần điều chế (60mg) có đặc tính vật lý như sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 8 → Ví dụ 9 sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ 24 (48mg) và hợp chất được điều chế trong Ví dụ 7 (100mg).

TLC: Rf 0,33 (chloroform:metanol = 19:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,97 (dd, 6H), 1,36 (t, 2H), 1,38 (d, 3H), 1,47-1,75 (m, 10H), 1,77-1,89 (m, 1H), 3,36 (dt, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 6,29 (t, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,96-7,02 (m, 6H), 7,35 (d, 2H).

Ví dụ 26: Etyl 2-(benzhydrylideneamino)-2-[4-{3-(4-flophenoxy)-5-nitrophenoxy}phenyl]axetat

Bổ sung etyl[(diphenylmetylen)amino]axetat (652mg) và kali phosphat (1,41g) và suspended trong toluen (7,4mL) vào hợp chất được điều chế trong Ví dụ 11 (1,0g). Hệ phản ứng được khử khí, được làm sạch bằng khí argon, được bổ sung Pd(t-Bu₃P)₂ (23mg), được khử khí một lần nữa và được làm sạch bằng khí argon. Dung dịch phản ứng được khuấy tại 100°C trong vòng 17 giờ, được làm nguội xuống 0°C, được điều chỉnh về độ pH bằng 7 nhờ sự bổ sung nước và axit hydrochloric 1N và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan. Phần còn lại thu được sau khi cô đặc được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan:etyl axetat = 100:0 → 9:1) để thu được hợp chất cần điều chế (456mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,36 (hexan:etyl axetat = 3:1).

Ví dụ 27: Etyl amino{4-[3-(4-flophenoxy)-5-nitrophenoxy]phenyl}axetat

Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 26 (356mg) được hòa tan trong etanol (4mL)

và DME (3mL), được bổ sung axit hydrochloric 1N (1,8mL) và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 15 giờ. Dung dịch phản ứng cô đặc được làm nguội xuống 0°C, được trung hòa với natri bicacbonat có nước bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan. Phần còn lại thu được sau khi cô đặc được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan:etyl axetat = 80:20 → 60:40) để thu được hợp chất cần điều chế (253mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,28 (hexan:etyl axetat = 1:1).

Ví dụ 28: Etyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-nitrophenoxy]phenyl}axetat

Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 27 (253mg) được hòa tan trong etyl axetat (2,5mL) và được bổ sung natri hydro cacbonat (100mg) và benzyl chloroformat (112mg) tại 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 13 giờ, được bổ sung với nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan. Phần còn lại thu được sau khi cô đặc được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan:etyl axetat = 100:0 → 85:15) để thu được hợp chất cần điều chế (234mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,32 (hexan:etyl axetat = 5:1).

Ví dụ 29: Etyl 2-{4-[3-amino-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-(benzyloxycarbonylamino)axetat

Bổ sung sắt (166mg), kẽm (194mg), amoni clorua (32mg), nước (0,2mL) và etanol (1,5mL) vào hợp chất được điều chế trong Ví dụ 28 (253mg) và khuấy tại 70°C trong vòng 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước và etyl axetat và được lọc bằng xelit. Dịch lọc thu được được bổ sung với natri bicacbonat có nước bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan để thu được hợp chất cần điều chế (278mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,17 (hexan:etyl axetat = 3:1).

Ví dụ 30: axit amino{4-[3-(4-flophenoxy)-5-[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)carbonyl]amino}phenoxy]phenyl}axetic

Hợp chất cần điều chế (28,4mg) có đặc tính vật lý như sau thu được bằng cách

tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 7 → Ví dụ 8 → Ví dụ 9 → Ví dụ 6 sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ 29 và 4-isobutyl-4-piperidinol.

TLC: Rf 0,15 (dichlorometan:metanol:aqueous ammonia = 160:30:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,45 (d, 2H), 7,13-6,97 (m, 6H), 6,83 (dt, 2H), 6,20 (t, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,80 (d, 2H), 3,29-3,16 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,67-1,45 (m, 4H), 1,39 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ví dụ 31: Benzyl 3-(diethylcarbamoyl)-1-pyrrolidincarboxylat

Dưới môi trường khí argon, axit 1-[(benzyloxy)carbonyl]-3-pyrrolidincarboxylic (500mg) được hòa tan trong DMF (5mL), được bổ sung với N,N-diethylamin (0,293g), và tiếp theo với EDC (769mg) và HOBT (542mg) và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 72 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, lần lượt được rửa bằng axit hydrochloric 1N, dung dịch natri hydroxit 1N có nước, nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan trước khi chưng cất dung môi. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan:etyl axetat = 95:5 → 0:1) để thu được hợp chất cần điều chế (556mg) có đặc tính vật lý như sau.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,38-7,25 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,75-3,04(m, 8H), 2,20 (m, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,11 (t, 3H).

Ví dụ 32: N,N-diethyl-3-pyrrolidincarboxamit

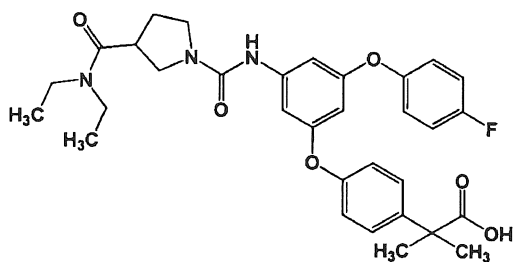
Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 31 (556mg) được hòa tan trong etanol (10mL) và etyl axetat (20mL) và được bổ sung với paladi cacbon 5% (100mg) và dung dịch phản ứng được khuấy dưới khí quyển hydro tại nhiệt độ phòng trong vòng 8 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc bằng xelit và dung môi được chưng cất để thu được hợp chất cần điều chế có đặc tính vật lý như sau. Hợp chất cần điều chế thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không further sự tinh chế.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,50-2,74 (m, 8H), 1,97 (m, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,11 (t, 3H).

Ví dụ 33: axit 2-{4-[3-({[3-(diethylcarbamoyl)-1-pyrrolidinyl]carbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

Hợp chất cần điều chế (59,4g) có đặc tính vật lý như sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 8 → Ví dụ 9 sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ 32 (29,8mg) và hợp chất được điều chế trong Ví dụ 7 (100mg).

[C 23]



TLC: Rf 0,60 (chloroform:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,31 (m, 2H), 7,98-6,88 (m, 7H), 6,68 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 3,74-3,12 (m, 8H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,19 (t, 3H), 1,09 (t, 3H).

Ví dụ 33(1): axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[3-(isopropylcarbonyl)-1-pyrrolidinyl]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic

Hợp chất cần điều chế (63,6mg) có đặc tính vật lý như sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 33 sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ 7 (100mg) và dẫn xuất pyrrolidin tương ứng (27,4mg) trong vị trí của hợp chất được điều chế trong Ví dụ 32.

TLC: Rf 0,54 (chloroform:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,31 (m, 2H), 7,04-6,80 (m, 7H), 6,68 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,11 (m, 6H).

Ví dụ 34: Metyl 3,5-dinitrobenzoat

Trong metanol (100mL), 3,5-dinitrobenzoyl clorua được hòa tan và diisopropyletylamin (4,53mL) được bổ sung vào trong khi làm nguội với nước đá. Dung dịch phản ứng được khuấy trong vòng 1 giờ và sau đó dung môi được chưng cất. Sản phẩm thu được được pha loãng với etyl axetat, lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan trước khi chưng cất của dung môi để thu được hợp chất cần điều chế (4,73g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,31 (hexan:etyl axetat = 5:1).

Ví dụ 35: Metyl 3-(4-flophenoxy)-5-nitrobenzoat

Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 34 (4,73g) được hòa tan trong DMF (40mL), được bổ sung với 4-flophenol (2,34g) và kali phosphat (5,32g) và được khuấy qua đêm tại 80°C. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan trước

khi chưng cất của dung môi. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan:ethyl axetat = 9:1 → 1:1) để thu được hợp chất cần điều chế (4,81g) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,47 (hexan:ethyl axetat = 5:1).

Ví dụ 36: Metyl 3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl]amino}benzoat

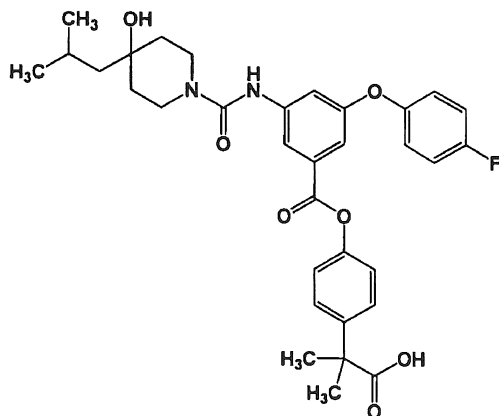
Hợp chất cần điều chế (495mg) có đặc tính vật lý như sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 8 sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ 35 và 4-isobutyl-4-piperidinol.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,40-7,20 (m, 7H), 5,13 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 6H).

Ví dụ 37: axit 3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl]amino}benzoic

Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 36 (495mg) được hòa tan trong metanol (5mL), được bổ sung với dung dịch natri hydroxit 2N có nước (1,11mL) và được khuấy tại 45°C trong vòng 2 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng lượng tương đương của axit hydrochloric trước khi chưng cất dung môi, pha loãng bằng etanol, lọc và khử muối để thu được hợp chất cần điều chế (490mg). Hợp chất cần điều chế thu được như được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 38: axit 2-(4-{[3-(4-flophenoxy)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl]amino}benzoyl]oxy}phenyl)-2-metylpropanoic
[C 24]



Dưới môi trường khí argon, hợp chất được điều chế trong Ví dụ 37 (75mg) được

hòa tan trong DMF (1mL), được bổ sung với EDC (55,5mg), HOBt (39,1mg), diisopropyletylamin (0,05mL) và benzyl 2-(4-hydroxyphenyl)-2-metylpropanoat (56,5mg) và được khuấy qua đêm tại nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan trước khi chưng cất dung môi. Phần còn lại thu được được hòa tan trong metanol (1mL) và etyl axetat (1mL), được bổ sung paladi cacbon 5% (50mg) và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ trong khí quyển hydro. Dung dịch phản ứng được lọc bằng xelit và dung môi được chưng cất. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng (chloroform:metanol = 5:1) để thu được hợp chất cần điều chế (59,1mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,62 (chloroform:metanol = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,58 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,18-6,90 (m, 6H), 3,79 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,70-1,45 (m, 4H), 1,52 (s, 6H), 1,37 (d, 2H), 0,95 (d, 6H).

Ví dụ 39: 4-xyclopropyl-N-[3-(4-flophenoxy)-5-(hydroxymetyl)phenyl]-4-hydroxy-1-piperidincarboxamit

Dưới môi trường khí argon, metyl 3-{[(4-xyclopropyl-4-hydroxy-1-piperidiny)cacbonyl]amino}-5-(4-flophenoxy)benzoat (201mg) mà thu được với thủ tục tương tự như Ví dụ 36 sử dụng hợp chất được điều chế trong Ví dụ 35 và 4-xyclopropyl-4-piperidinol ở vị trí của 4-isobutyl-4-piperidinol được hòa tan trong THF (10mL), được bổ sung với diisobutylnhôm hydrit (1,407 mL, 1,0 M, dung dịch trong toluen) và được khuấy tại 0°C trong vòng 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch natri sulphat có nước và được lọc bằng xelit và dung môi được chưng cất. Dung dịch phản ứng còn được pha loãng với etyl axetat, lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan trước khi chưng cất của dung môi. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan:etyl axetat = 95:5 $\rightarrow$ 0:1) để thu được hợp chất cần điều chế (161mg) có đặc tính vật lý như sau.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,06 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 5H), 6,79 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,68-1,44 (m, 4H), 0,89 (m, 1H), 0,39-0,32 (m, 4H).

Ví dụ 40: axit 2-(4-{[3-{[(4-xyclopropyl-4-hydroxy-1-piperidiny)cacbonyl]amino}-5-(4-flophenoxy)benzyl]oxy}phenyl)-2-metylpropanoic

Dưới môi trường khí argon, hợp chất được điều chế trong Ví dụ 39 (153mg) được hòa tan trong THF (12mL), được bổ sung với hợp chất được điều chế trong Ví dụ 3 (89,2mg), diisopropyl azodicarboxylat (0,114mL) và triphenylphosphin (110mg) và

được khuấy qua đêm tại nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan trước khi chưng cất của dung môi. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan:etyl axetat = 9:1 → 0:1). Sản phẩm thu được còn được hòa tan trong metanol (2mL), được bổ sung với dung dịch natri hydroxit 2N có nước (0,575mL) và được khuấy tại 45°C trong vòng 2 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng lượng tương đương của hydrochloric axit trước khi cô đặc và phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng (chloroform:metanol = 5:1) để thu được hợp chất cần điều chế (99,0mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,58 (chloroform:metanol = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,30-6,70 (m, 10H), 6,67 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 4H), 1,56 (s, 6H), 0,93 (m, 1H), 0,44-0,32 (m, 4H).

Ví dụ 41: N-[3-(4-flophenoxy)-5-hydroxyphenyl]-4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidincarboxamit

Hợp chất cần điều chế có đặc tính vật lý như sau thu được bằng cách tiến hành quy trình với mục đích tương tự như Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 8 sử dụng 1,3-diflo-5-nitrobenzen, phenylmetanol, 4-flophenol và 4-isobutyl-4-piperidinol.

TLC: Rf 0,52 (hexan:etyl axetat = 1:2).

Ví dụ 42: Etyl {4-[3-(4-flophenoxy)-5-[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)carbonyl]amino}phenoxy]phenyl} (oxo)axetat

Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 41 (100mg) và etyl 2-(4-flophenyl)-2-oxoaxetat (73mg) được hòa tan trong DMF (0,7mL), được bổ sung với xeri cacbonat (79mg) và được khuấy tại 60°C. Sau 2 giờ và 4 giờ phản ứng, etyl 2-(4-flophenyl)-2-oxoaxetat (73mg), và etyl 2-(4-flophenyl)-2-oxoaxetat (73mg) và xeri cacbonat (132mg) lần lượt được bổ sung và tiếp tục khuấy trong vòng 18 giờ. Dung dịch phản ứng được cho phép làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được bổ sung với nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan. Phần còn lại thu được sau khi chưng cất dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan:etyl axetat = 90:10 → 50:50) để thu được hợp chất cần điều chế (43mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,28 (hexan:etyl axetat = 1:1).

Ví dụ 43: Etyl {4-[3-(4-flophenoxy)-5-{{(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl} (hydroxy)axetat

Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 42 (43mg) được hòa tan trong metanol (1mL) và được khuấy tại 0°C. Dung dịch phản ứng được bổ sung với natri borohydrit (3mg), được khuấy trong vòng 15 phút, được bổ sung với nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan. Phần còn lại thu được sau khi chưng cất dưới áp suất giảm được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (hexan:etyl axetat = 75:25 → 50:50) để thu được hợp chất cần điều chế (24mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,12 (hexan:etyl axetat = 1:1).

Ví dụ 44: axit {4-[3-(4-flophenoxy)-5-{{(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidiny]cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl} (hydroxy)axetic

Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 43 (24mg) được hòa tan trong metanol (0,4mL), được bổ sung với dung dịch natri hydroxit 2N có nước (52 µL) và được khuấy tại 35°C trong vòng 13 giờ. Dung dịch được bổ sung với axit hydrochloric 1N để trung hòa ở 0 °C và được bổ sung với nước và etyl axetat để chiết. Lớp hữu cơ lần lượt được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua được bão hòa và làm khô trên magiê sulphat khan. Chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cần điều chế (21,6mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,16 (dichlorometan:metanol:axit axetic = 100:10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,38 (d, 2H), 7,03-6,90 (m, 6H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,27 (t, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 1,77 (td, 1H), 1,63-1,46 (m, 4H), 1,34 (d, 2H), 0,92 (d, 6 H).

Ví dụ 45: N-[3-(4-flophenoxy)-5-(4-{2-metyl-1-[(metylsulphonyl)amino]-1-oxo-2-propanyl}phenoxy)phenyl]-4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidincarboxamit

Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 9 (320mg), metansulphonamit (80mg), EDC (160mg) và 4-dimetylaminopyridin (104mg) được tạo huyền phù trong dichlorometan (12mL) và huyền phù được làm nóng đến 70°C trong vòng 2 giờ bằng lò vi sóng. Dung dịch phản ứng được đưa đến chưng cất dưới áp suất giảm, sau đó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa hai lần bằng axit hydrochloric 1N và một lần bằng dung dịch natri clorua được bão hòa. Lớp hữu cơ được đưa sang chưng cất dung môi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (dichlorometan:metanol = 16:1).

Phần còn lại thu được còn được rửa bằng hexan và t-butyl methyl ete để thu được hợp chất cần điều chế (215mg) có đặc tính vật lý như sau.

TLC: Rf 0,45 (dichlorometan:metanol = 8:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,32 (d, 2H), 7,16-6,97 (m, 6H), 6,85 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,21 (t, 1H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 5H), 1,98-1,76 (m, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,66-1,47 (m, 4H), 1,39 (d, 2H), 0,97 (d, 6H).

Phương pháp điều chế tinh thể của hợp chất theo sáng chế

Hợp chất của Ví dụ trong sáng chế có thể được kết tinh theo the phương pháp được mô tả trong Ví dụ hoặc phương pháp tương tự.

Tinh thể được đo dưới điều kiện sau và đặc tính vật lý được mô tả trong Ví dụ thu được.

[1] phổ nhiễu xạ bột tia X

Điều kiện đo

Thiết bị: BRUKER D8 DISCOVER với GADDS từ Công ty BRUKER axs;

Đối tượng: Cu;

Màng lọc: none;

Điện thế: 40 kV;

Dòng điện: 40 mA;

Thời gian: 3 phút.

[2] Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (Differential scanning calorimetry - DSC)

Điều kiện đo

Thiết bị: DSC 822e từ Công ty METTLER TOLEDO;

Lượng mẫu: 1 đến 2mg;

Ô mẫu: tấm nhôm 40-μL ;

Dòng khí nitơ: 40 mL/phút;

Tốc độ làm nóng: 10°C/phút (25 to 220°C, 25 đến 240°C, 25 đến 250°C).

Ví dụ A: Tinh thể của axit 2-{4-[3-(4-flophenox)-5-[(4-hydroxy-4-isobutyl)-1-piperidinyl]cacbonyl]amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic (tinh thể loại A)

Trong Ví dụ 9, sản phẩm được tinh chế thu được được bổ sung etyl axetat (7 v/w) và được khuấy tại 0 đến 30°C. Dung dịch được lọc một lần, được bổ sung toluen (3 thể tích/trọng lượng), được bổ sung với tinh thể mầm và được khuấy tại 25°C trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp được bổ sung toluen (10 thể tích/trọng lượng), được làm nguội xuống 0°C

và được khuấy trong vòng 1,5 giờ. Tinh thể thu được được lọc và được rửa bằng toluen (2 thể tích/trọng lượng) để thu được tinh thể cần điều chế. Phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể thu được được thể hiện lần lượt trong Fig.1 và 2. Góc nhiễu xạ 2θ và cường độ liên quan trong phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong bảng sau.

Phổ nhiễu xạ bột tia X:

Bảng 1

Góc nhiễu xạ 2θ (độ)	Cường độ liên quan (%)
6,6	100
7,9	14,8
9,5	91,9
10,1	25,4
13,0	46
13,4	42,9
14,0	24,2
15,3	18,5
16,6	39,5
17,3	44,6
18,3	49,5
19,0	47,8
19,6	50,1
20,0	31,3
21,1	18
22,8	23,6
23,5	23
23,8	23,8
24,4	14

Tinh thể hiện tại đã thể hiện tác động của đỉnh hấp thụ nhiệt ở khoảng 143°C.

Ví dụ B: Tinh thể của axit 2-{4-[3-({[4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic (tinh thể loại A)

Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 9(20) được bổ sung với etanol (35 thể tích/trọng lượng) và nước (10 thể tích/trọng lượng). Hỗn hợp được làm nóng trong bồn dầu ở 70°C trong vòng hòa tan. Dung dịch được cho phép làm nguội từ 70°C đến 25°C và tinh thể thu được sau đó được tập hợp bằng cách lọc và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được tinh thể cần điều chế. Tinh thể thu được được phân tích và phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ phép đo nhiệt lượng quét vi sai của nó được thể hiện lần lượt trong Fig. 3 và 4. Góc nhiễu xạ 2θ và cường độ liên quan trong phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong bảng sau.

Phổ nhiễu xạ bột tia X:

Bảng 2

Góc nhiễu xạ 2θ (độ)	Cường độ liên quan (%)
5,8	17,4
7,3	100
8,8	10,5
9,7	9,7
10,5	10,5
11,4	16,6
11,6	17,3
12,4	11,3
13,7	14,6
14,3	14,1
15,1	32,9
15,7	15
16,7	63,1
17,3	27
18,3	31
19,5	40,5
20,3	23
21,0	35
21,4	38,6
22,7	23,6
23,5	11,5

24,7	40,1
------	------

Tinh thể hiện tại đã thể hiện tác động của đỉnh hấp thụ nhiệt ở khoảng 170°C.

Ví dụ C: Tinh thể của axit 1-{4-[3-(4-flophenox)-5-({[4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]-phenyl}xyclopropancoxylic (tinh thể loại A)

Hợp chất được điều chế trong Ví dụ 13 được bổ sung với 15 μ L của etanol (15 thể tích/trọng lượng). Hỗn hợp được làm nóng trong bồn dầu tại 70°C trong khi hòa tan. Dung dịch được cho phép làm nguội từ 70°C đến 25°C và tinh thể thu được sau đó được tập hợp bằng cách lọc và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được tinh thể cần điều chế. Tinh thể thu được được phân tích và phổ nhiễu xạ bột tia X và biểu đồ phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của nó được thể hiện lần lượt trong Fig. 5 và 6. Góc nhiễu xạ 2θ và cường độ liên quan trong phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong bảng sau.

Phổ nhiễu xạ bột tia X:

Bảng 3

Góc nhiễu xạ 2θ (độ)	Cường độ liên quan (%)
7,7	82,5
11,9	35,2
14,0	22,7
15,6	40,8
16,3	42,2
16,7	100
17,8	94,9
18,3	39,6
18,9	54,3
19,4	27,9
19,9	36,7
20,2	74,2
21,3	73,3
21,7	41,6
22,4	37,4
22,9	47,9

23,3	40,3
24,1	26

Tình thể hiện tại đã thể hiện tác động của đỉnh hấp thụ nhiệt ở khoảng 182°C.

Ví dụ thử nghiệm

Tác động của hợp chất theo sáng chế được đánh giá dựa trên phương pháp thử nghiệm được thể hiện dưới đây như ví dụ thử nghiệm sinh học và vật lý.

Ví dụ thử nghiệm sinh học 1: Đánh giá hoạt tính đối kháng S1P₂ bằng cách theo dõi sự thay đổi trong chất cô đặc ion canxi nội bào

Tế bào buồng trứng chuột Trung Quốc (Chinese hamster ovary - CHO) biểu hiện quá mức gen S1P₂ ở người được nuôi cấy trong môi trường Ham's F12 chứa 10% huyết thanh bào thai bò (FBS), chất kháng nấm/chống nhiễm trùng và G418. Tế bào CHO biểu hiện quá mức gen S1P₂ ở chuột được nuôi cấy trong môi trường Ham's F12 chứa 10% FBS, penixilin/streptomycin và blastixidin S. Tế bào nuôi cấy được ủ trong dung dịch Fura2-AM (5 µM) [môi trường Ham's F12 chứa FBS (10%), đệm HEPES (20 mM, độ pH nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,5) và probenexit (2,5mM)] ở 37°C trong vòng 60 phút. Tế bào được rửa hai lần bằng nước muối cân bằng Hank chứa đệm HEPES (20mM, độ pH nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,5) và probenexit (2,5mM) và được ngâm trong dung dịch tương tự. Đèn được đưa lên trên hệ thống quét thuốc dựa trên huỳnh quang và chất cô đặc ion canxi nội bào được đo trong vòng 30 giây mà không có sự kích thích. Chất thử nghiệm (chất cô đặc cuối cùng của S1P₂ ở người: 0,25nM đến 25µM và chất cô đặc cuối cùng của S1P₂ ở chuột: 0,25nM đến 2,5 µM) hoặc dung dịch dimetyl sulphoxid (DMSO) được bổ sung và sau 3 phút, S1P (chất cô đặc cuối cùng: 300nM) được bổ sung và sự tăng trong chất cô đặc ion canxi nội bào trước khi và sau khi bổ sung S1P được đo với khoảng thời gian 3 giây (bước sóng kích thích: 340nm và 38 nm, bước sóng huỳnh quang: 540nm).

Hoạt tính đối kháng S1P₂ được tính toán sử dụng tỷ lệ thu được trong công thức sau, trong đó A là giá trị kiểm soát mà là giá trị đỉnh sau khi sự bổ sung S1P (cô đặc cuối cùng: 300nM) trong giếng được bổ sung DMSO mà không có chất thử nghiệm và B là lượng tăng cường sau khi bổ sung S1P trong tế bào được xử lý với chất thử nghiệm:

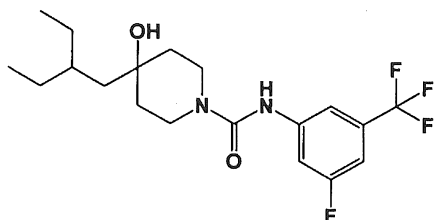
[E 1]

$$\text{Tỷ lệ (\%)} = [(A-B)/A] \times 100$$

Giá trị IC₅₀ được tính toán như phần cô đặc của hợp chất hiện tại mà đã thể hiện tỷ lệ 50%.

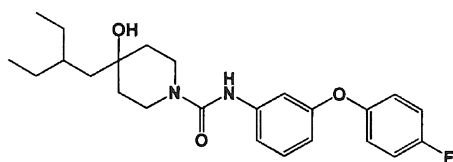
Hợp chất so sánh được sử dụng là hợp chất được bộc lộ trong Ví dụ 1(64) (sau đây được đề cập đến như hợp chất so sánh A) và Ví dụ 1(85) (sau đây được đề cập đến như hợp chất so sánh B) trong Tài liệu sáng chế 3 (WO 2004/002531). Công thức cấu trúc của hợp chất so sánh được thể hiện lần lượt dưới đây.

[C 25]



Hợp chất so sánh A

[C 26]



Hợp chất so sánh B

Hoạt tính đối kháng S1P₂ ở người và chuột của hợp chất theo sáng chế và hợp chất so sánh được thể hiện trong bảng sau 4.

Bảng 4

Hợp chất	hoạt tính đối kháng IC ₅₀ của S1P ₂ (nM)	
	Người	Chuột
Hợp chất so sánh A	1600	72
Hợp chất so sánh B	1200	27
Ví dụ 15(1)	7,0	9,6
Ví dụ 9(3)	6,2	3,3
Ví dụ 15(6)	5,1	5,0
Ví dụ 9	2,3	2,5
Ví dụ 13	3,0	3,0
Ví dụ 19	9,4	1,7
Ví dụ 38	3,4	1,0

Kết quả là, thấy rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối kháng S1P₂ ở người

được cải thiện đáng kể so với hợp chất so sánh. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng có sự khác biệt được cải thiện trong hoạt tính đối kháng SIP₂ giữa các loại, tức là giữa người và chuột và do đó có thể cho phép sự ngoại suy của hiệu quả thu được trong mô hình bệnh ở chuột cho người.

Ví dụ thử nghiệm vật lý 2: Phép đo sự hòa tan

Dung dịch để thu được đồ thị điều chỉnh được điều chế bằng cách pha loãng chất thử nghiệm (10mmol/L, dung dịch DMSO) trong axetonitril và bổ sung axetonitril chứa chất tiêu chuẩn (warfarin) để điều chỉnh về 0,1, 0,4 và 2 μ mol/L. Dung dịch mẫu được điều chế bằng cách bổ sung vào 495 μ L (độ pH bằng 6,8) của dung dịch thứ hai được định nghĩa trong tài liệu Japanese Pharmacopoeia (dung dịch được sử dụng thu được bằng cách bổ sung nước đến 250 mL của chất dung dịch phản ứng kali dihydrogen phosphat 0,2 mol/L và 118 mL của chất dung dịch phản ứng natri hydroxit 0,2 mol/L để điều chỉnh đến 1000mL) 5 μ L của chất thử nghiệm (10mmol/L, dung dịch DMSO), khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 5 giờ, chuyển dung dịch thu được đến đĩa có màng lọc để lọc chân không, pha loãng 20 μ L của dịch lọc với axetonitril và bổ sung axetonitril chứa chất tiêu chuẩn. Dung dịch để thu được đồ thị điều chỉnh và dung dịch mẫu (mỗi dung dịch 5 μ L) được tiêm vào LC-MS/MS (Discovery Max tại Công ty Thermo Scientific) để đánh giá định lượng (dải định lượng: 0,1 đến 2 μ mol/L). Sự hòa tan được tính toán bằng cách nhân giá trị định lượng với 50. Khi giá trị được tính toán nằm ngoài khoảng của dải định lượng, sự hòa tan được thể hiện < 5 μ mol/L hoặc 100 μ mol/L.

Sự hòa tan của hợp chất theo sáng chế và hợp chất so sánh được thể hiện trong bảng sau 5.

Bảng 5

Hợp chất	Sự hòa tan (μ mol/L)
Hợp chất so sánh A	< 5
Hợp chất so sánh B	< 5
Ví dụ 9(1)	80,3
Ví dụ 9(3)	90,1
Ví dụ 9	77,2
Ví dụ 19	78,3
Ví dụ 38	70,0

Kết quả là, thấy rằng hợp chất theo sáng chế có sự hòa tan tốt hơn nhiều so với hợp chất so sánh.

Ví dụ dạng bào chế

Ví dụ dạng bào chế 1

Các thành phần sau đây được trộn đều và sau đó được nén để tạo viên nén theo phương pháp thông thường để thu được lần lượt 10.000 viên nén chứa 10mg thành phần hoạt tính.

- 4-(2-ethylbutyl)-N-[3-(4-flophenoxy)-5-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)carbonyl]phenoxy}phenyl]-4-hydroxy-1-piperidin carboxamit 100g
- Carboxymetylxenluloza canxi (chất chống phân rã) 20g
- Magiê stearat (chất bôi trơn) 10g
- Xenluloza vi tinh thể 870g

Ví dụ dạng bào chế 2

Các thành phần sau đây được trộn đều theo phương pháp thông thường, sau đó được lọc qua màng lọc tách bụi, chia thành 5ml mỗi ống thuốc tiêm, được khử trùng bằng cách làm nóng trong buồng áp suất để thu được lần lượt 10.000 ống thuốc tiêm chứa 20mg thành phần hoạt tính.

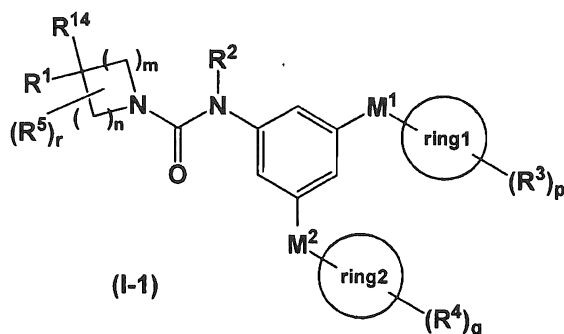
- axit 1-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidinyl]carbonyl}amino)phenoxy]phenyl}xyclopropanecarboxylic 200g
- Mannitol 20g
- Nước được chưng cất 50L

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối kháng S1P₂ cao ở người và do đó có ích cho điều trị bệnh gây ra do S1P₂ như bệnh gây ra do sự co thắt mạch và chứng xơ hóa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I-1):



trong đó R^1 là (1) nhóm C1-8 alkyl mà có thể được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{21} , (2) nhóm C2-8 alkenyl mà có thể được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{21} , (3) nhóm C2-8 alkynyl mà có thể được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{21} , (4) vòng cacbon C3-7 mà có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 haloalkyl, nhóm C1-4 alkoxy và nguyên tử halogen, hoặc (5) $-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$;

R^{21} là (1) nguyên tử halogen, (2) $-\text{OR}^{22}$ (trong nhóm này, R^{22} là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl hoặc (3) nhóm C1-4 haloalkyl), (3) $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ (trong nhóm này, mỗi R^{23} và R^{24} độc lập là (1) nguyên tử hydro hoặc (2) nhóm C1-4 alkyl) hoặc (4) nhóm oxo;

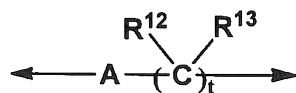
mỗi R^{31} và R^{32} độc lập là (1) nguyên tử hydro hoặc (2) nhóm C1-4 alkyl;

R^2 là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl hoặc (3) nhóm C1-4 haloalkyl;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm C1-4 alkyl, (3) nhóm C1-4 haloalkyl, (4) nhóm C1-4 alkoxy, (5) nhóm hydroxy, (6) $-\text{L}-\text{CONR}^6\text{R}^7$, (7) $-\text{L}-\text{SO}_2\text{R}^8$ hoặc (8) $-\text{L}-\text{COOR}^9$;

R^5 là (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm C1-4 alkyl hoặc (3) nhóm C1-4 haloalkyl;

L là (1) liên kết, (2) nhóm được đặc trưng bởi công thức:



trong đó A là (1) liên kết hoặc (2) nguyên tử ôxy; mỗi R^{12} và R^{13} độc lập là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl, (3) nhóm hydroxy hoặc (4) NH_2 hoặc (5) R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacbon C3-7; và mũi tên bên phải liên kết với $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$ hoặc $-\text{COOR}^9$, (3) nhóm C2-4 alkenylen, (4)

nhóm -O-C2-4 alkenylen, (5) nguyên tử ôxy hoặc (6) nguyên tử nitơ mà có thể được thế bằng nhóm C1-4 alkyl;

mỗi R^6 và R^7 độc lập là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl, (3) nhóm C1-4 haloalkyl, (4) nhóm hydroxy, (5) $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, (6) $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, (7) $-\text{COR}^{17}$ hoặc (8) $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$, hoặc R^6 và R^7 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng dị vòng bão hòa chứa nitơ có từ 4 đến 7 cạnh mà có thể được thế bằng nhóm hydroxy;

R^8 là (1) nhóm C1-4 alkyl, (2) nhóm C1-4 haloalkyl hoặc (3) $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

R^9 là (1) nguyên tử hydro hoặc (2) nhóm C1-8 alkyl;

Mỗi R^{10} và R^{11} độc lập là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl, (3) $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, (4) $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, (5) $-\text{COR}^{17}$ hoặc (6) $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$;

mỗi vòng 1 và vòng 2 độc lập là (1) benzen (2) xyclohexan hoặc (3) vòng pyridin;

R^{14} là (1) nguyên tử hydro hoặc (2) nhóm hydroxy;

mỗi R^{15} và R^{16} độc lập là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C1-4 alkyl hoặc (3) nhóm vòng có từ 5 đến 7 cạnh;

R^{17} là (1) nhóm C1-4 alkyl hoặc (2) nhóm vòng có từ 5 đến 7 cạnh;

mỗi M^1 và M^2 độc lập là (2) $-\text{C}(\text{O})-$, (3) $-\text{O}-$, hoặc (5) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 2;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 2;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

r là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4 ;

t là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

khi p là 2 hoặc lớn hơn, nhiều nhóm R^3 có thể là giống hoặc khác nhau;

khi q là 2 hoặc lớn hơn, nhiều nhóm R^4 có thể là giống hoặc khác nhau;

và

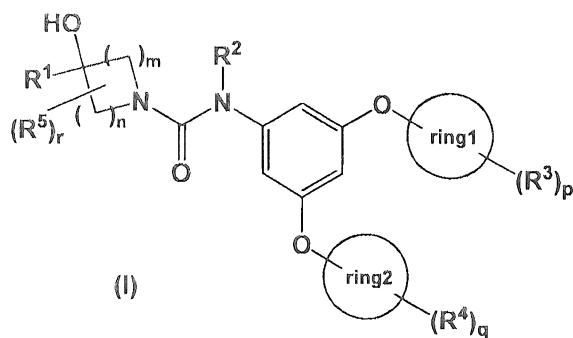
khi r là 2 hoặc lớn hơn, nhiều nhóm R^5 có thể là giống hoặc khác nhau; và

khi t là 2 hoặc lớn hơn, nhiều nhóm R^{12} và R^{13} có thể lần lượt là giống hoặc khác nhau;

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^{14} là nhóm hydroxy.

3. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này được đặc trưng bởi công thức (I):



trong đó tất cả ký hiệu có ý nghĩa được xác định ở điểm 1.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^1 là (1) nhóm C1-8 alkyl mà có thể được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{21} hoặc (2) vòng cacbon C3-7 mà có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 alkoxy, nguyên tử halogen và nhóm triflometyl.

5. Hợp chất theo điểm 3 hoặc 4, trong đó R^2 là nguyên tử hydro.

6. Hợp chất theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất này là:

(1) 4-(2-etylbutyl)-N-{3-[4-(etylcarbamoyl)phenoxy]-5-(4-flophenoxy)phenyl}-4-hydroxy-1-piperidin carboxamit,

(2) axit 4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-(4-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]benzoic,

(3) 4-(2-etylbutyl)-N-[3-(4-flophenoxy)-5-{4-[(4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl]phenoxy}phenyl]-4-hydroxy-1-piperidin carboxamit,

(5) axit 1-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-({[4-hydroxy-4-(3-pentanyl)-1-piperidiny]cacbonyl}amino)phenoxy]phenyl}xyclopropanocarboxylic,

(6) axit 2-{4-[3-(4-flophenoxy)-5-{{(3-hydroxy-3-isobutyl)-1-azetidiny]cacbonyl}amino}phenoxy]phenyl}-2-metylpropanoic,

(7) axit 4-[3-({[4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)-5-(4-flophenoxy)phenoxy]benzoic,

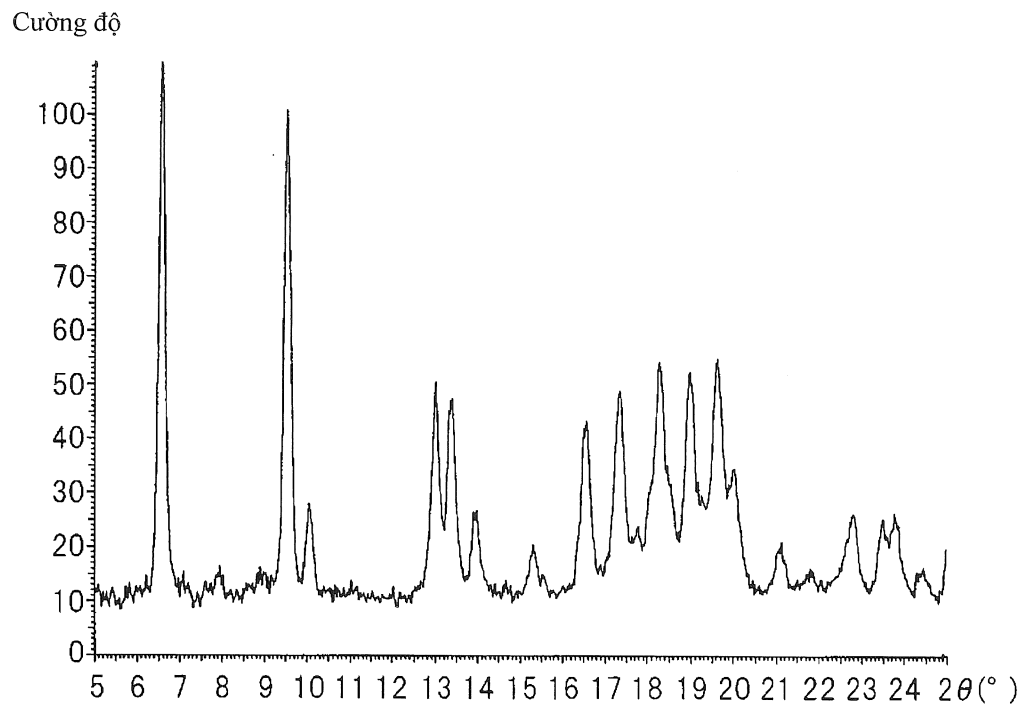
(8) axit 2-{4-[3-({[4-(2-etylbutyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]cacbonyl}amino)-5-(4-

flophenoxylphenyl}-2-methylpropanoic, hoặc

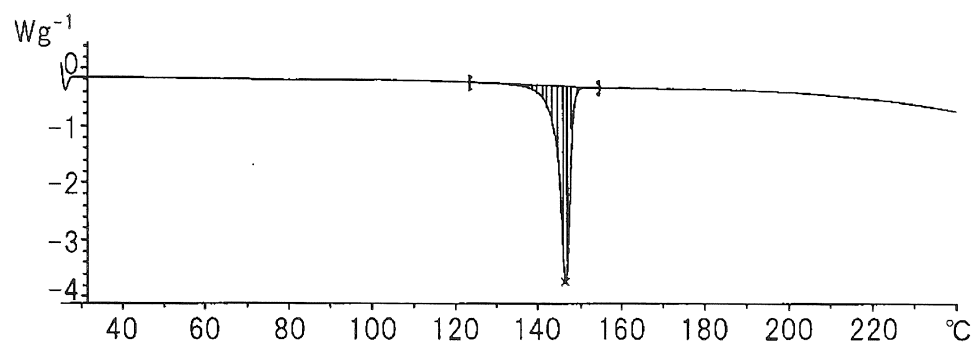
(9) axit 2-(4-{[3-(4-flophenoxyl)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)carbonyl]amino}benzoyl]oxy}phenyl)-2-methylpropanoic.

7. Axit 2-{4-[3-(4-flophenoxyl)-5-{[(4-hydroxy-4-isobutyl-1-piperidinyl)carbonyl]amino}phenyl]phenyl}-2-methylpropanoic.

[Fig.1]

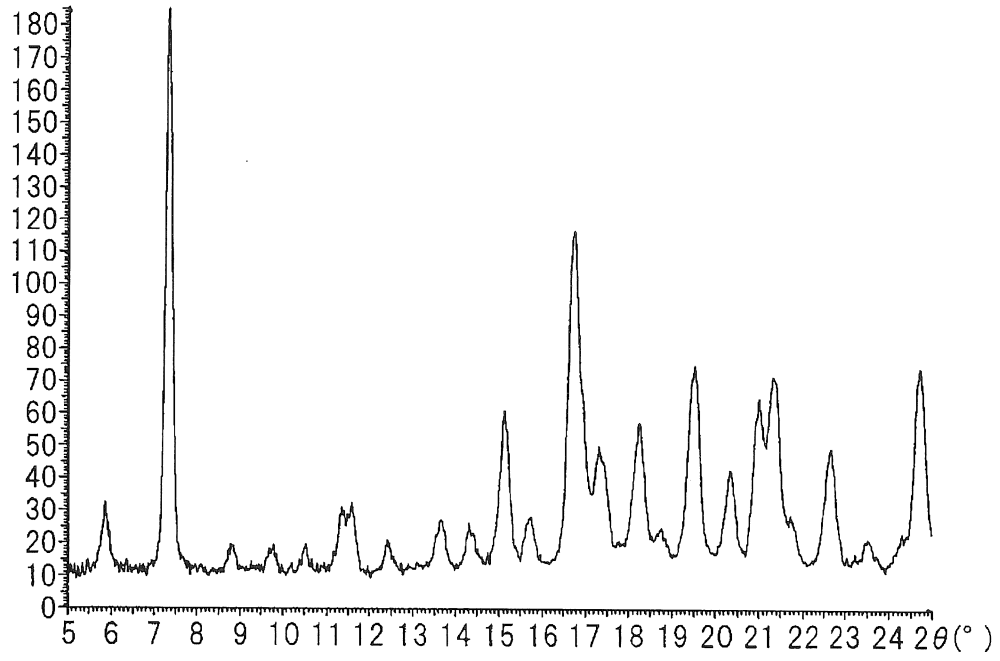


[Fig.2]

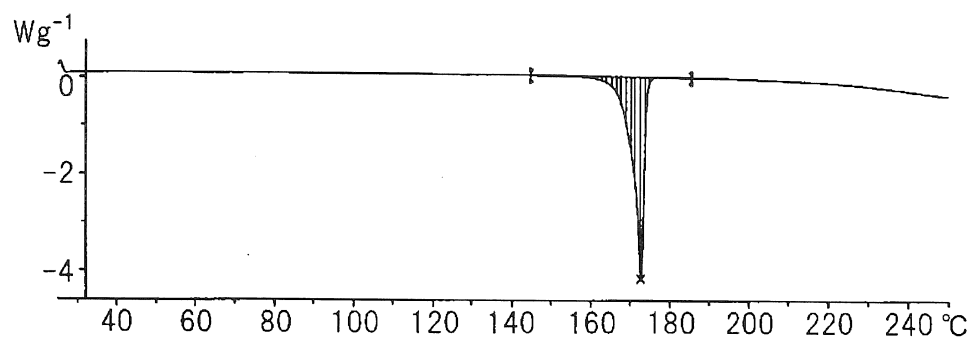


[Fig.3]

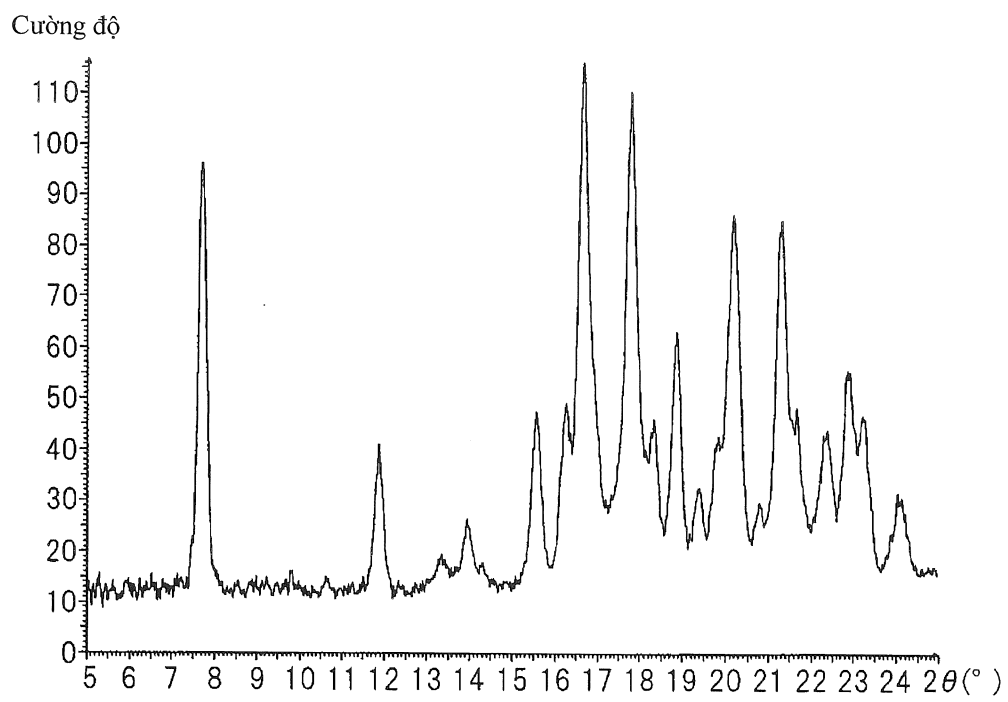
Cường độ



[Fig.4]



[Fig.5]



[Fig. 6]

