



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

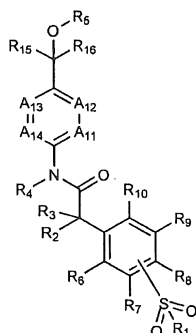
(11) 
1-0022958

(51)⁷ C07C 311/16, 311/20, 317/44, 317/46, (13) B
C07D 213/75, A61P 19/02, 25/28,
29/00, 37/00, A61K 31/18, 31/10, 31/44,
31/167

(21)	1-2016-02310	(22)	03.12.2014		
(86)	PCT/EP2014/076390	03.12.2014	(87)	WO2015/082533	11.06.2015
(30)	13195813.4	05.12.2013	EP		
	14183274.1	02.09.2014	EP		
(45)	25.02.2020	383	(43)	26.09.2016	342
(73)	Lead Pharma Holding B.V. (NL)				
	Transistorweg 5, 6534 AT, Nijmegen, the Netherlands				
(72)	CALS, Joseph Maria Gerardus Barbara (NL), NABUURS, Sander Bernardus (NL)				
(74)	Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)				

(54) CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ MÔ CÔI LIÊN QUAN TỚI THỤ THỂ AXIT
RETINOIC GAMA (ROR GAMA) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

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



Meta hoặc para

(Công thức I)

trong đó:

A₁₁ - A₁₄ lần lượt là N hoặc CR₁₁, CR₁₂, CR₁₃, CR₁₄, với điều kiện là không quá hai trong số bốn vị trí A có thể đồng thời là N; R₁ là C(1-6)alkyl, C(3-6)xycloalkyl, C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, (di)C(1-6)alkylamino, (di)C(3-6)xycloalkylamino hoặc (di)(C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl)amino, với tất cả nguyên tử cacbon của nhóm alkyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F và tất cả nguyên tử cacbon của nhóm xycloalkyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F

hoặc metyl; R_2 và R_3 độc lập là H, F, metyl, etyl, hydroxy, metoxy hoặc R_2 và R_3 cùng nhau là cacbonyl, tất cả các nhóm alkyl, nếu có, tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F; R_4 là H hoặc C(1-6)alkyl; R_5 là H, hydroxyetyl, metoxyetyl, C(1-6)alkyl, C(6-10)aryl, C(6-10)arylC(1-3)alkyl, C(1-9)heteroaryl, C(1-9)heteroarylC(1-3)alkyl, C(3-6)xycloalkyl, C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, C(2-5)heteroxycloalkyl hoặc C(2-5)heteroxycloalkylC(1-3)alkyl, tất cả các nhóm tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F, Cl, C(1-2)alkyl, C(1-2)alkoxy hoặc xyano; một trong số các nhóm R_7 , R_8 hoặc R_9 là nhóm sulfonyl chứa R_1 ; R_6 - R_{14} còn lại độc lập là H, halogen, C(1-3)alkoxy, (di)C(1-3)alkylamino hoặc C(1-6)alkyl, tất cả các nhóm alkyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F; và R_{15} và R_{16} độc lập là H, C(1-6)alkyl, C(3-6)xycloalkyl, C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, C(6-10)aryl, C(6-10)arylC(1-3)alkyl, C(1-9)heteroaryl, C(1-9)heteroarylC(1-3)alkyl, C(2-5)heteroxycloalkyl hoặc C(2-5)heteroxycloalkylC(1-3)alkyl, tất cả các nhóm tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F, Cl, C(1-2)alkyl, C(1-2)alkoxy hoặc xyano.

Các hợp chất này có thể được sử dụng làm chất ức chế $ROR\gamma$ và hữu ích để điều trị các bệnh qua trung gian $ROR\gamma$.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất điều biến ROR γ và dược phẩm chứa chúng. Các hợp chất này là hữu ích để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian ROR γ , đặc biệt là bệnh tự miễn và bệnh viêm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tế bào T hỗ trợ (T_H) đóng vai trò quyết định trong hệ miễn dịch thích ứng do chúng phối hợp bảo vệ chống các mầm bệnh đặc hiệu. Các dòng sản sinh interleukin 17 (IL-17) của tế bào T_H, trong số đó tế bào T_H17, trực tiếp có liên quan trong bệnh học của vô số bệnh tự miễn và bệnh viêm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh vẩy nến, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, và bệnh ruột kích thích (Harrington *et al*, Nature Immunology 6, 1123-1132, 2005; Park *et al*, Nature Immunology 6, 1133-1141, 2005; Weaver *et al*, Annual Reviews Immunology 25, 821-852, 2007; Littman *et al*, Cell 140, 845-858, 2010).

Interleukin 17 và interleukin 23 (IL-23) là hai xytokin chủ chốt trong sinh học T_H17. IL-17 được tiết bởi tế bào T_H17 và là chất cảm ứng chứng viêm mô có hiệu lực; IL-23 đã được thể hiện là thành phần tham gia then chốt trong việc khuếch đại và làm ổn định sự tăng sinh của loại tế bào T_H17 thông qua thụ thể IL-23 (IL-23R) (Cua *et al*, Nature 421, 744-748, 2003; Aggarwal *et al*, Biol Am. Chem 278, 1910-1914, 2003). Phát hiện này nêu bật tiềm năng trị liệu của việc hướng đích trực IL-17/IL-23.

Thụ thể mô côi liên quan tới thụ thể axit retinoic یت (retinoic-acid-receptor-related orphan receptor یت - RORیت) không những có vai trò như trình tự điều hòa chỉ huy của sự phát triển tế bào T_H17 (Ivanov *et al*, Cell 126, 1121-1133, 2006), mà còn như thành phần có tính quyết định trong tế bào sản sinh IL-17 không phải T_H17, ví dụ, tế bào T یت. Họ gen ROR là một phần của liên họ thụ thể hormon nhân, và bao gồm ba các thành viên (ROR α , ROR β , và ROR γ). Mỗi gen được biểu hiện ở các chất dạng đồng chức năng khác nhau, khác nhau trước tiên ở trình tự đầu tận N của chúng

(Jetten, Nuclear Receptor Signaling 7, e003, 2009). Hai chất dạng đồng chức năng của ROR γ đã được nhận diện: ROR γ 1 và ROR γ 2 (còn được gọi là ROR γ t). Thuật ngữ ROR γ được sử dụng trong bản mô tả này để mô tả cả hai ROR γ 1 và/hoặc ROR γ 2.

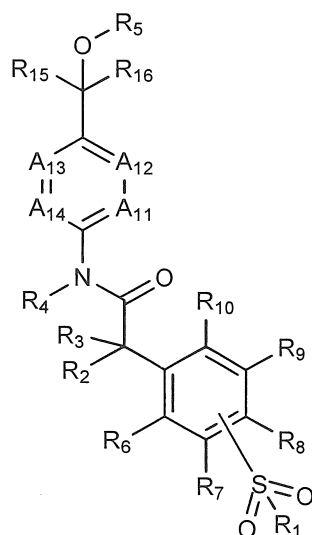
Sự thiếu hụt, hoặc ức chế, ROR γ t gây ra, ví dụ, giảm mức độ biểu hiện gen IL-17 và IL-23R và giảm mức độ cải thiện điểm số của bệnh trong mô hình chuột bị bệnh viêm não tủy tự miễn thử nghiệm (experimental autoimmune encephalomyelitis - EAE), nêu bật vai trò có tính quyết định của ROR γ t trong đáp ứng gây bệnh qua trung gian IL-17/IL-23 (Ivanov *et al*, Cell 126, 1121-1133, 2006; Solt *et al*, Nature 472, 491-494, 2011).

Dựa vào vai trò quan trọng của ROR γ trong các rối loạn miễn dịch và rối loạn viêm, mong muốn điều chế được chất điều biến ROR γ (như được mô tả trong WO2011115892A1, WO2013029338A1 và WO2013171729A2 chẳng hạn), mà có thể được dùng trong việc điều trị các bệnh qua trung gian ROR γ .

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế nhằm mục đích đề xuất hợp chất điều biến ROR γ như vậy.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I



Meta hoặc para

(Công thức I)

hoặc muối được dùng của nó trong đó

$A_{11} - A_{14}$ lần lượt là N hoặc CR_{11} , CR_{12} , CR_{13} , CR_{14} , với điều kiện là không quá hai trong số bốn vị trí A có thể đồng thời là N;

R_1 là C(1-6)alkyl, C(3-6)xycloalkyl, C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, (di)C(1-6)alkylamino, (di)C(3-6)xycloalkylamino hoặc (di)(C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl)amino, với tất cả nguyên tử cacbon của nhóm alkyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F và tất cả nguyên tử cacbon của nhóm xycloalkyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F hoặc metyl;

R_2 và R_3 độc lập là H, F, metyl, etyl, hydroxy, metoxy hoặc R_2 và R_3 cùng nhau là cacbonyl, tất cả các nhóm alkyl, nếu có, tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F;

R_4 là H hoặc C(1-6)alkyl;

R_5 là H, hydroxyetyl, metoxyetyl, C(1-6)alkyl, C(6-10)aryl, C(6-10)arylC(1-3)alkyl, C(1-9)heteroaryl, C(1-9)heteroarylC(1-3)alkyl, C(3-6)xycloalkyl, C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, C(2-5)heteroxycloalkyl hoặc C(2-5)heteroxycloalkyl-C(1-3)alkyl, tất cả các nhóm tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F, Cl, C(1-2)alkyl, C(1-2)alkoxy hoặc xyano;

một trong số các nhóm R_7 , R_8 hoặc R_9 là nhóm sulfonyl chứa R_1 ;

R_6 - R_{14} còn lại độc lập là H, halogen, C(1-3)alkoxy, (di)C(1-3)alkylamino hoặc C(1-6)alkyl, tất cả các nhóm alkyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F;

và R_{15} và R_{16} độc lập là H, C(1-6)alkyl, C(3-6)xycloalkyl, C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, C(6-10)aryl, C(6-10)arylC(1-3)alkyl, C(1-9)heteroaryl, C(1-9)heteroarylC(1-3)alkyl, C(2-5)heteroxycloalkyl hoặc C(2-5)heteroxycloalkyl-C(1-3)alkyl, tất cả các nhóm tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F, Cl, C(1-2)alkyl, C(1-2)alkoxy hoặc xyano.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ C(1-6)alkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh có 1-6 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, n-pentyl và n-hexyl. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Thuật ngữ C(1-4)alkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkyl có 1-4 nguyên tử cacbon, tức là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Thuật ngữ C(1-3)alkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkyl có 1-3 nguyên tử cacbon, tức là metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Thuật ngữ C(1-2)alkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkyl có 1-2 nguyên tử cacbon tức là metyl hoặc etyl. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Thuật ngữ C(6-10)aryl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm hydrocacbon thơm có 6-10 nguyên tử cacbon, ví dụ, phenyl hoặc naphtyl. Nhóm hydrocacbon thơm được ưu tiên là phenyl. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Thuật ngữ C(6-10)arylC(1-3)alkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C(6-10)aryl được gắn với nhóm C(1-3)alkyl, cả hai nhóm này có nghĩa giống như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ C(6)aryl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm hydrocacbon thơm có 6 nguyên tử cacbon, tức là phenyl. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Thuật ngữ C(6)arylC(1-3)alkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C(6)aryl được gắn với nhóm C(1-3)alkyl, cả hai nhóm này có nghĩa giống như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ nguyên tử khác loại được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ nguyên tử nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy.

Thuật ngữ C(1-9)heteroaryl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm thơm có 1-9 nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại, mà có thể được gắn thông qua nguyên tử nitơ nếu khả thi, hoặc nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm imidazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furyl, pyrazolyl, isoxazolyl, tetrazolyl và quinolyl. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm metyl.

Thuật ngữ C(1-9)heteroarylC(1-3)alkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C(1-9)heteroaryl được gắn với nhóm C(1-3)alkyl, cả hai nhóm này có nghĩa giống như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ C(3-6)xycloalkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là hydrocacbon vòng no có 3-6 nguyên tử cacbon, tức là xyclopropyl, xyclobutyl,

xyclopentyl hoặc cyclohexyl. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm methyl.

Thuật ngữ C(3-5)cycloalkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là hydrocarbon vòng no có 3-5 nguyên tử cacbon, tức là cyclopropyl, cyclobutyl hoặc cyclopentyl. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm methyl.

Thuật ngữ C(3-4)cycloalkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là hydrocarbon vòng no có 3-4 nguyên tử cacbon, tức là cyclopropyl hoặc cyclobutyl. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm methyl.

Thuật ngữ C(3-6)cycloalkylC(1-3)alkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C(3-6)cycloalkyl được gắn với nhóm C(1-3)alkyl, cả hai nhóm này có nghĩa giống như được định nghĩa trên đây. Ví dụ như cyclopropylmethyl.

Thuật ngữ C(3-5)cycloalkylC(1-3)alkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C(3-5)cycloalkyl được gắn với nhóm C(1-3)alkyl, cả hai nhóm này có nghĩa giống như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ cyclopropylmethyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm methyl được thế bởi cyclopropyl. Tất cả nguyên tử cacbon tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm methyl.

Thuật ngữ C(2-5)heterocycloalkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là hydrocarbon vòng no có 2-5 nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại, mà có thể được gắn thông qua nguyên tử nitơ nếu khả thi, hoặc nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm piperazinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl và pyrrolidinyl. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm methyl.

Thuật ngữ C(2-5)heterocycloalkylC(1-3)alkyl được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C(2-5)heterocycloalkyl được gắn với nhóm C(1-3)alkyl, cả hai nhóm này có nghĩa giống như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ (di)C(1-6)alkylamino được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm amino, mà được thế một lần hoặc được thế hai lần một cách độc lập bởi H hoặc (các) nhóm C(1-6)alkyl, có nghĩa giống như được định nghĩa trên đây.

Cần phải hiểu rằng trong nhóm (di)C(1-6)alkylamino chứa hai nhóm C(1-6)alkyl, một trong số hai nhóm C(1-6)alkyl này có thể được thay thế bằng nhóm C(3-6)xycloalkyl như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ (di)C(1-2)alkylamino được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm amino, mà được thế một lần hoặc được thế hai lần một cách độc lập bởi H hoặc (các) nhóm C(1-2)alkyl, có nghĩa giống như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ (di)C(3-6)xycloalkylamino được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm amino, mà được thế một lần hoặc được thế hai lần một cách độc lập bởi H hoặc (các) nhóm C(3-6)xycloalkyl, có nghĩa giống như được định nghĩa trên đây. Ví dụ như xyclopropylamino.

Cần phải hiểu rằng trong nhóm (di)C(3-6)xycloalkylamino chứa hai nhóm C(3-6)xycloalkyl, một trong số hai nhóm C(3-6)xycloalkyl này có thể được thay thế bằng nhóm C(1-6)alkyl như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ (di)C(3-4)xycloalkylamino được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm amino, mà được thế một lần hoặc được thế hai lần một cách độc lập bởi H hoặc (các) nhóm C(3-4)xycloalkyl, có nghĩa giống như được định nghĩa trên đây.

Cần phải hiểu rằng trong nhóm (di)C(3-4)xycloalkylamino chứa hai nhóm C(3-4)xycloalkyl, một trong số hai nhóm C(3-4)xycloalkyl này có thể được thay thế bằng nhóm C(1-6)alkyl như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ xyclopropylamino có nghĩa là nhóm amino được thế bởi xyclopropyl. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm methyl.

Thuật ngữ (di)(C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl)amino được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm amino, mà được thế một lần hoặc được thế hai lần một cách độc lập bởi H hoặc (các) nhóm C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl như được định nghĩa trên đây.

Cần phải hiểu rằng trong nhóm (di)(C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl)amino chứa hai nhóm C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, một trong số hai nhóm C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl này có thể được thay thế bằng nhóm C(1-6)alkyl hoặc C(3-6)xycloalkyl, cả hai nhóm này là như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ (di)C(1-3)alkylamino được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm amino, mà được thế một lần hoặc được thế hai lần một cách độc lập bởi H hoặc (các) nhóm C(1-3)alkyl, có nghĩa giống như được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ C(1-3)alkoxy có nghĩa là nhóm alkoxy có 1-3 nguyên tử cacbon, gốc alkyl được phân nhánh hoặc không được phân nhánh. Tất cả nguyên tử cacbon tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F.

Thuật ngữ C(1-2)alkoxy có nghĩa là nhóm alkoxy có 1-2 nguyên tử cacbon. Được ưu tiên là metoxy. Tất cả nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F.

Thuật ngữ halogen được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là Cl hoặc F.

Trong các định nghĩa trên với các nhóm nhiều chức, thì điểm gắn là ở nhóm cuối.

Khi, trong định nghĩa về phần tử thế, chỉ ra rằng “tất cả các nhóm alkyl” của phần tử thế này tùy ý được thế, thì cũng bao gồm gốc alkyl của nhóm alkoxy.

Thuật ngữ “được thế” có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử/các nguyên tử đã định được thay thế bằng nhóm được chọn từ nhóm đã định, với điều kiện là hóa trị bình thường của nguyên tử đã định trong trường hợp này không bị vượt quá, và việc thay thế này tạo ra hợp chất ổn định. Việc kết hợp các phần tử thế và/hoặc các biến số chỉ được phép khi các kết hợp này tạo ra hợp chất ổn định. “Hợp chất ổn định” hoặc “cấu trúc ổn định” được định nghĩa là hợp chất hoặc cấu trúc đủ mạnh để tồn tại khi tách đến mức độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và bào chế thành chất trị liệu có hiệu quả.

Thuật ngữ “tùy ý được thế” có nghĩa là sự thay thế tùy ý bằng các nhóm, gốc hoặc nửa đã định.

Thuật ngữ "muối được dụng" là muối mà, trong phạm vi đánh giá y học, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật bậc thấp hơn mà không có độc tính, kích ứng, đáp ứng dị ứng và các ảnh hưởng tương tự quá mức, và tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý. Các muối được dụng là đã biết trong lĩnh vực này. Các muối này có thể thu được trong bước tách và tinh chế cuối của hợp chất theo sáng chế, hoặc một cách riêng rẽ bằng cách cho chức bazơ tự do phản ứng với axit vô cơ thích hợp như axit clohydric, axit phosphoric, hoặc axit sunfuric, hoặc với axit hữu cơ như axit ascorbic, axit citric, axit tartaric, axit lactic, axit maleic, axit malonic, axit fumaric, axit glycolic, axit succinic, axit propionic, axit axetic, axit metansulfonic, và các axit tương tự. Chức axit có thể phản ứng với bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ, như natri hydroxit, kali hydroxit hoặc lithi hydroxit.

Theo một phương án, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R₁ là C(1-4)alkyl, C(3-5)xycloalkyl, C(3-5)xycloalkylC(1-3)alkyl, (di)C(1-2)alkylamino hoặc (di)C(3-4)xycloalkylamino.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R₁ là C(1-2)alkyl, C(3-4)xycloalkylC(1-3)alkyl, xyclopropyl, metylamino hoặc C(3-4)xycloalkylamino.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R₁ là etyl, xyclopropylamino hoặc xyclopropylmetyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R₁ là etyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R₁ là xyclopropylamino.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R₁ là xyclopropylmetyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R₂ và R₃ độc lập là H, metyl hoặc hydroxy, H được ưu tiên nhất.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R₄ là H hoặc C(1-2)alkyl, H được ưu tiên nhất.

Theo một phương án khác nữa, R₅ là H, hydroxyetyl, metoxyetyl hoặc C(1-6)alkyl, tất cả các nhóm alkyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F.

Theo một phương án khác nữa, R₅ trong công thức I là H hoặc C(1-3)alkyl, H được ưu tiên nhất.

Theo một phương án khác, R₅ trong công thức I là C(6-10)arylC(1-3)alkyl hoặc C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl.

Theo một phương án khác nữa, R₅ trong công thức I là C(6)arylC(1-3)alkyl hoặc C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl.

Theo một phương án khác nữa, R₅ trong công thức I là benzyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R₆-R₁₀ là H. Tuy nhiên, trong trường hợp này, một trong số các nhóm R₇, R₈ hoặc R₉ là nhóm sulfonyl với R₁ được gắn vào đó.

Theo một phương án khác nữa, R_8 là nhóm sulfonyl, tức là nhóm sulfonyl này được gắn ở vị trí para của vòng aryl.

Theo một phương án khác nữa, R_8 là nhóm sulfonyl, tức là nhóm sulfonyl này được gắn ở vị trí para của vòng aryl, R_{10} là metyl và R_6 - R_9 còn lại là H.

Theo một phương án khác nữa, R_7 hoặc R_9 là nhóm sulfonyl, tức là nhóm sulfonyl này được gắn ở vị trí meta của vòng aryl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R_{11} - R_{14} độc lập là H, halogen, metyl hoặc metoxy, H được ưu tiên.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A_{11} - A_{14} là nguyên tử cacbon.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A_{11} là nitơ.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A_{12} là nitơ.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R_{15} và R_{16} độc lập là C(1-6)alkyl, C(3-6)xycloalkyl, C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, C(6-10)aryl, C(6-10)arylC(1-3)alkyl, C(1-9)heteroaryl, C(1-9)heteroarylC(1-3)alkyl, C(2-5)heteroxycloalkyl hoặc C(2-5)heteroxycloalkyl-C(1-3)alkyl, tất cả các nhóm tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F, Cl, C(1-2)alkyl, C(1-2)alkoxy hoặc xyano.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R_{15} hoặc R_{16} là CF_3 .

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R_{15} là CF_3 và R_{16} là C(1-6)alkyl, C(3-6)xycloalkyl, C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, C(6)aryl hoặc C(6)arylC(1-3)alkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R_{15} là CF_3 và R_{16} là H, C(1-6)alkyl, C(3-6)xycloalkyl hoặc C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, C(1-6)alkyl được ưu tiên nhất.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R_{15} là CF_3 và R_{16} là C(1-6)alkyl, C(3-6)xycloalkyl hoặc C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, C(1-6)alkyl được ưu tiên nhất.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R_{15} là CF_3 và R_{16} là xyclopropyl, xyclopentyl hoặc xyclohexylmetyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R_{15} là CF_3 và R_{16} là CF_3 , propyl, isopropyl, 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I trong đó cả R_{15} và R_{16} là CF_3 .

Theo một phương án khác nữa, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó cả R_{15} và R_{16} là xyclopropyl.

Sáng chế còn đề xuất các hợp chất trong đó tất cả các định nghĩa cụ thể đối với A_{11} đến A_{14} , R_1 đến R_{16} , và tất cả các nhóm thế trong các khía cạnh khác nhau của sáng chế được định nghĩa trên đây xảy ra theo tổ hợp bất kỳ trong định nghĩa của hợp chất có công thức I.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I có pIC50 là 5 hoặc cao hơn. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I có pIC50 lớn hơn 6. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I có pIC50 lớn hơn 7. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I có pIC50 lớn hơn 8.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I được chọn như được mô tả trong các ví dụ 1 - 114.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I được chọn như được mô tả trong các ví dụ 1 - 41 và ví dụ 112.

Hợp chất có công thức I có thể tạo ra muối, mà cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này. Việc đề cập đến hợp chất có công thức I trong bản mô tả này được hiểu là bao gồm việc đề cập đến muối của nó, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Hợp chất có công thức I có thể chứa tâm không đối xứng hoặc tâm bất đối và, do đó, tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Dự định rằng tất cả các dạng đồng phân lập thể của hợp chất có công thức I cũng như hỗn hợp của chúng, bao gồm hỗn hợp raxemic, tạo thành một phần của sáng chế.

Hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ của chúng dựa trên sự khác biệt hóa lý của chúng bằng

các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra bằng cách chuyển hỗn hợp đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp không đối quang bằng phản ứng với hợp chất hoạt quang thích hợp (ví dụ, chất phụ trợ không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc clorua axit Mosher), tách chất đồng phân không đối quang và chuyển (ví dụ, thủy phân) chất đồng phân không đối quang riêng rẽ thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách ra bằng cách sử dụng cột HPLC không đối xứng.

Hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra hydrat hoặc solvat. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này đã biết rằng các hợp chất tích điện tạo ra kiểu được hydrat hóa khi được đông khô với nước, hoặc tạo ra kiểu được solvat hóa khi được cô trong dung dịch với dung môi hữu cơ thích hợp. Hợp chất theo sáng chế bao gồm các tiền dược chất, hydrat hoặc solvat của hợp chất này.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận biết rằng trị số IC₅₀ mong muốn phụ thuộc vào hợp chất được thử nghiệm. Ví dụ, hợp chất có trị số IC₅₀ nhỏ hơn 10⁻⁵ M nói chung được coi là hợp chất ứng tuyển để lựa chọn dược chất. Tốt hơn là, trị số này thấp hơn 10⁻⁶ M. Tuy nhiên, hợp chất mà có trị số IC₅₀ cao hơn, nhưng chọn lọc đối với thụ thể cụ thể, thậm chí có thể là hợp chất ứng tuyển tốt hơn.

Hợp chất theo sáng chế ức chế hoạt tính ROR γ . Việc điều biến hoạt tính ROR γ có thể được đo bằng cách sử dụng, ví dụ, nghiên cứu thay thế phối tử sinh lý (tự nhiên), thử nghiệm AlphaScreen hoặc FRET sinh hóa, thử nghiệm gen chỉ thị GAL4 tế bào, thử nghiệm chỉ thị chất thúc đẩy IL-17 tế bào hoặc thử nghiệm ELISA IL-17 chức năng bằng cách sử dụng, ví dụ, tế bào lách của chuột hoặc tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cell - PBMC) của người được nuôi cấy trong điều kiện phân cực T_H17 (Solt et al, Nature 472, 491-494, 2011).

Trong các thử nghiệm này, sự tương tác của phối tử với ROR γ có thể được xác định bằng cách đo, ví dụ, tương tác được điều biến bởi phối tử của peptit có nguồn gốc từ đồng yếu tố với miền gắn kết phối tử ROR γ , hoặc đo các sản phẩm gen của ROR γ được điều biến bởi phối tử qua trung gian sự phiên mã bằng cách sử dụng, ví dụ, thử nghiệm chất chỉ thị luxiferaza hoặc thử nghiệm ELISA IL-17.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có công thức chung I trong trộn lẫn với chất phụ trợ dược dụng và tùy ý các chất trị

liệu khác. Chất phụ trợ phải “được dụng” với nghĩa là tương hợp với các thành phần khác của dược phẩm và không có hại cho người nhận nó.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất có công thức I kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác.

Dược phẩm bao gồm, ví dụ, dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, dưới lưỡi, dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, mũi, tại chỗ, hoặc qua trực tràng, và các dạng tương tự, tất cả ở dạng liều đơn vị để dùng.

Để dùng qua đường miệng, hoạt chất có thể được bào chế dưới dạng đơn vị riêng rẽ, như viên nén, viên nang, bột, hạt, dung dịch, huyền phù, và các dạng tương tự.

Để dùng ngoài đường tiêu hóa, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng vật chứa liều đơn vị hoặc nhiều liều, ví dụ, chất lỏng để tiêm với lượng định lượng, ví dụ, trong lọ hoặc ống tiêm được đậy kín, và cũng có thể được bảo quản trong điều kiện sấy thăng hoa (được đông khô) chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ, nước, trước khi sử dụng.

Dược trộn với chất phụ trợ dược dụng, ví dụ, như các chất được mô tả trong các tài liệu tham khảo chuẩn, Gennaro, A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, see especially Part 5: Pharmaceutical Manufacturing), hoạt chất có thể được nén thành các đơn vị liều rắn, như viên tròn, viên nén, hoặc được xử lý thành viên nang hoặc viên đặt. Với chất lỏng dược dụng, hoạt chất có thể được bào chế thành chế phẩm lỏng, ví dụ, dưới dạng chế phẩm để tiêm, ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, hoặc dưới dạng phun, ví dụ, phun mũi.

Để bào chế đơn vị liều rắn, việc sử dụng các chất phụ gia thông thường như chất độn, chất màu, polyme kết dính và các chất tương tự được dự tính. Nói chung, chất phụ gia dược dụng bất kỳ mà không cản trở chức năng của hoạt chất có thể được sử dụng. Các chất mang thích hợp mà hoạt chất theo sáng chế có thể được dùng cùng dưới dạng chế phẩm rắn bao gồm lactoza, tinh bột, các dẫn xuất xenluloza và các chất tương tự, hoặc hỗn hợp của chúng, được sử dụng với lượng thích hợp. Để dùng ngoài đường tiêu hóa, huyền phù nước, dung dịch nước muối đẳng trương và dung dịch để tiêm vô trùng có thể được sử dụng, chứa chất phân tán và/hoặc chất thẩm ướt dược dụng, như propylen glycol hoặc butylen glycol.

Sáng chế còn bao gồm dược phẩm, như được mô tả trên đây, kết hợp với nguyên liệu bao gói thích hợp cho dược phẩm này, nguyên liệu bao gói này bao gồm hướng dẫn để sử dụng dược phẩm để dùng như được mô tả trên đây.

Liều chính xác và chế độ dùng hoạt chất, hoặc dược phẩm của nó, có thể thay đổi theo hợp chất cụ thể, đường dùng, và tuổi và tình trạng bệnh của từng đối tượng mà thuốc này được dùng.

Nói chung, việc dùng ngoài đường tiêu hóa cần liều thấp hơn so với các phương pháp dùng khác mà phụ thuộc nhiều hơn vào việc hấp thu. Tuy nhiên, liều đối với người tốt hơn là chứa 0,0001-100 mg trên mỗi kg thể trọng. Liều mong muốn có thể được bào chế dưới dạng một liều hoặc dưới dạng nhiều liều nhỏ được dùng ở các khoảng thời gian thích hợp trong ngày.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc điều trị bệnh.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó để điều trị các bệnh qua trung gian ROR γ hoặc các tình trạng bệnh qua trung gian ROR γ .

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung I hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong việc điều trị các bệnh tự miễn, đặc biệt là các bệnh trong đó tế bào Th17 và tế bào không phải Th17, mà biểu hiện các xytokin xác nhận Th17 đóng vai trò nổi bật. Việc sử dụng này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn và bệnh đa xơ cứng.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có công thức chung I hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng để điều trị các bệnh viêm trong đó tế bào Th17 và/hoặc tế bào không phải Th17, mà biểu hiện các xytokin xác nhận Th17 đóng vai trò nổi bật như, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh đường hô hấp, bệnh viêm xương khớp và bệnh hen. Ngoài ra, hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có công thức chung I có thể được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm trùng trong đó tế bào Th17 và/hoặc tế bào không phải Th17, mà biểu hiện các xytokin xác nhận Th17 đóng vai trò nổi bật như, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Leishmania niêm mạc.

Hợp chất có công thức chung I hoặc muối dược dụng của nó cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh khác trong đó tế bào Th17 và/hoặc tế bào không phải

Th17, mà biểu hiện các xytokin xác nhận Th17 đóng vai trò nổi bật như, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Kawasaki và bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung I để điều trị bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh hen, bệnh viêm xương khớp, bệnh Kawasaki, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh ung thư và bệnh Leishmania niêm mạc.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong trị liệu để điều trị hoặc phòng bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh vẩy nến và bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh hen, bệnh viêm xương khớp, bệnh Kawasaki, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh ung thư và bệnh Leishmania niêm mạc.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh vẩy nến.

Theo một khía cạnh khác nữa, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm ruột.

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ sau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp điều chế chung

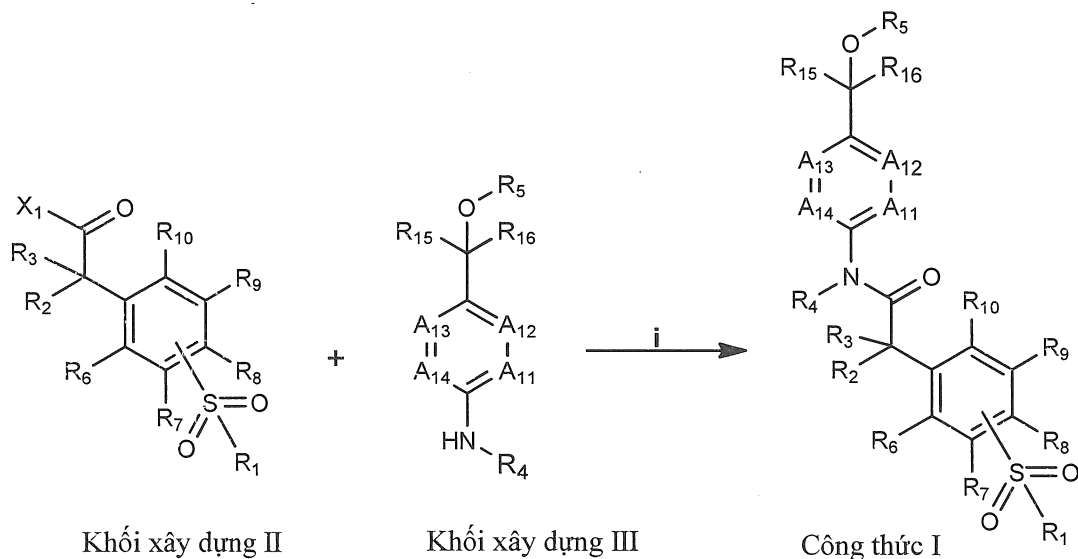
Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm hợp chất có công thức chung I, khối xây dựng II và khối xây dựng III được điều chế bằng các sơ đồ phản ứng được minh họa dưới đây. Hơn thế nữa, trong các sơ đồ sau, trong đó các axit, bazơ, chất phản ứng, chất ghép cặp, dung môi, v.v. cụ thể được đề cập, cần phải hiểu rằng các axit, bazơ, chất phản ứng, chất ghép cặp, dung môi v.v. thích hợp khác có thể được sử dụng và được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Việc biến đổi các điều kiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ, thời gian phản ứng hoặc tổ hợp của chúng, được bao gồm như một phần của sáng chế. Các hợp chất điều chế được bằng cách sử dụng các trình tự phản ứng chung có thể không đủ độ tinh khiết. Các hợp chất này có thể được tinh chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp tinh chế hợp chất hữu cơ, ví dụ, kết tinh hoặc sắc ký cột silicagel hoặc nhôm oxit bằng cách sử dụng các dung môi khác nhau theo tỷ lệ thích hợp. Tất cả các chất đồng phân lập thể có thể được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Các tên hóa học là tên IUPAC được ưu tiên, được đọc bằng ChemBioDraw, phiên bản 12.0.

Nếu hợp chất hóa học được đề cập đến bằng cách sử dụng cả cấu trúc hóa học và tên hóa học, và có sự không rõ ràng giữa cấu trúc và tên, thì cấu trúc chiếm ưu thế.

Các từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này là như sau: HATU: 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflophosphat; DMF: Dimethylformamit; DiPEA: Diisopropyletylamin; DMAP: 4-(dimetylamino)pyridin; DCC: N,N'-dixyclohexylcarbodiimit; mCPBA: axit 3-cloperoxybenzoic; TFA: Axit trifloaxetic; TFAA: Anhydrit trifloaxetic; THF: Tetrahydrofuran; DMSO: Dimetylsulfoxit; PTSA: axit p-toluensulfonic; PyBOP: (Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat; EtOH: Etanol; DIAD: Diisopropyl azodicarboxylat; TLC: Sắc ký lớp mỏng; Pd(dba)₂: Bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0); PPh₃: Triphenyl phosphin; NMP; N-metyl-2-pyrrolidinon; EDCI: 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)carbodiimit; BuLi: *n*-butyl lithi; TBAF: Tetra-*N*-butylamoni florua; TMS: Trimetylsilyl.

Sơ đồ 1.



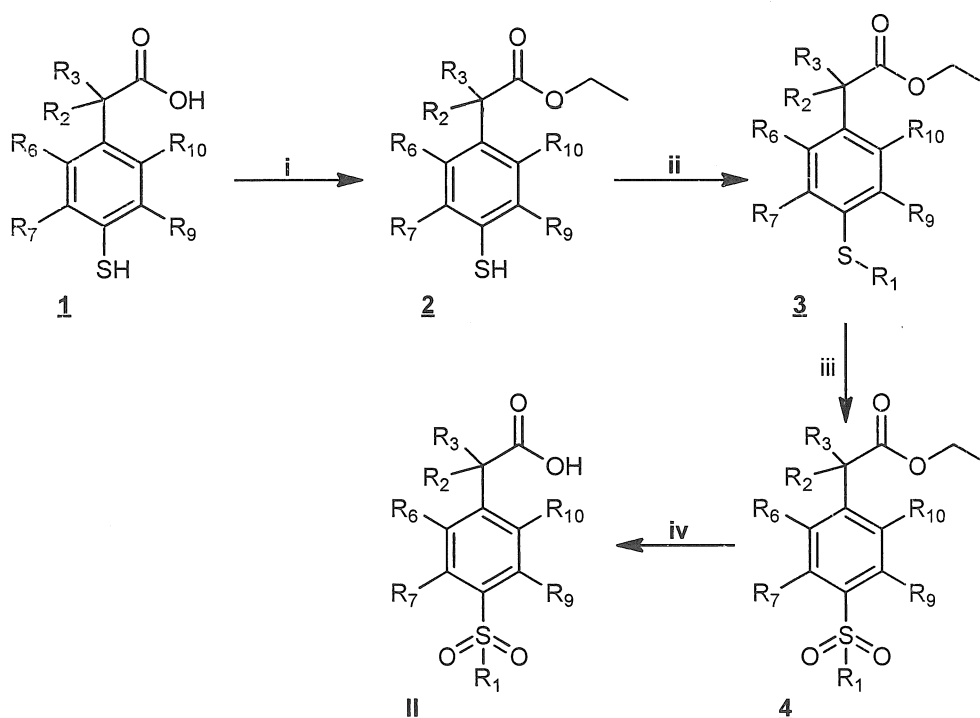
Điều kiện: i) DCC, DMAP, CH₂Cl₂.

Như được minh họa trong sơ đồ 1, các dẫn xuất theo sáng chế có công thức I có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực hóa hữu cơ. Các hợp

chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được điều chế bằng phản ứng ghép cặp amit giữa dẫn xuất axit phenylaxetic của khối xây dựng II (X_1 là OH), trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 và R_{10} có nghĩa như được mô tả trên đây, và dẫn xuất anilin của khối xây dựng III, trong đó R_4 , R_5 , R_{15} , R_{16} , A_{11} , A_{12} , A_{13} và A_{14} có nghĩa như được mô tả trên đây, bằng cách sử dụng chất ghép cặp như EDCI, HATU, DCC, hoặc PyBOP hoặc các chất tương tự, với sự có mặt của bazơ thích hợp như DiPEA hoặc DMAP.

Theo cách khác, dẫn xuất axit phenylaxetic của khối xây dựng II ($X_1 = \text{OH}$) có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất clorua axit của khối xây dựng II ($X_1 = \text{Cl}$), bằng cách sử dụng, ví dụ, SOCl_2 hoặc oxalyl clorua. Dẫn xuất clorua axit thu được của khối xây dựng II ($X_1 = \text{Cl}$), trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 và R_{10} có nghĩa như được mô tả trên đây, có thể được ghép cặp với dẫn xuất anilin của khối xây dựng III, trong đó R_4 , R_5 , R_{15} , R_{16} , A_{11} , A_{12} , A_{13} và A_{14} có nghĩa như được mô tả trên đây với sự có mặt của bazơ thích hợp như Et_3N hoặc bazơ tương tự.

Sơ đồ 2

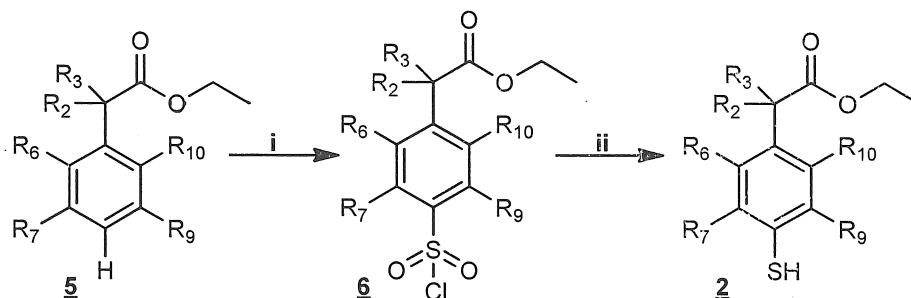


Điều kiện: i) H_2SO_4 , EtOH; ii) R_1 -halogenua, K_2CO_3 ; iii) mCPBA; iv) NaOH 2N, EtOH

Sơ đồ 2 minh họa phương pháp chung để điều chế dẫn xuất axit sulfonylphenylaxetic của khối xây dựng II trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_9 và R_{10} có nghĩa như được mô tả trên đây.

Este hóa dẫn xuất axit 4-mercaptophenylaxetic có công thức 1 trong điều kiện axit, bằng cách sử dụng, ví dụ, H_2SO_4 trong EtOH tạo ra etyleste của axit 4-mercaptophenylaxetic có công thức 2. Alkyl hóa nhóm lưu huỳnh bằng cách sử dụng alkylhalogenua với sự có mặt của bazơ, như K_2CO_3 , thu được dẫn xuất sulfanylphenylaxetat tương ứng có công thức 3 (R_1 = ví dụ, alkyl, xycloalkyl, xycloalkyl alkyl). Việc oxy hóa, bằng cách sử dụng, ví dụ, mCPBA, thu được dẫn xuất sulfonylphenylaxetat có công thức 4 mà sau khi xà phòng hóa gốc este trong điều kiện bazơ, ví dụ, NaOH trong EtOH, thu được dẫn xuất axit phenylaxetic tương ứng của khối xây dựng II trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_9 và R_{10} có nghĩa như được mô tả trên đây.

Sơ đồ 3

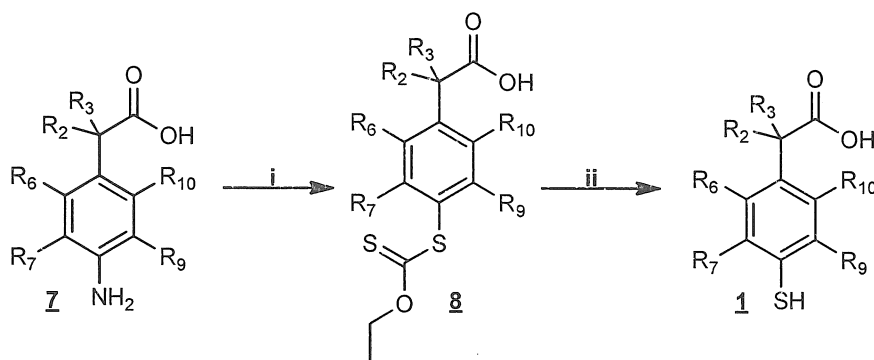


Điều kiện: i) Axit closulfonic, CH_2Cl_2 ; ii) thiếc, HCl 5N trong 2-propanol hoặc dioxan.

Sơ đồ 3 minh họa phương pháp thay thế để tổng hợp dẫn xuất mercaptophenyl axetat có công thức 2 trong đó R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_9 và R_{10} có nghĩa như được mô tả trên đây.

Cho dẫn xuất etyleste của axit 2-phenylaxetic có công thức 5 phản ứng với axit closulfonic ở nhiệt độ từ $0^\circ C$ đến nhiệt độ trong phòng, tạo ra dẫn xuất sulfonylclorua có công thức 6, (J. Med. Chem., 2009, 52, 19, 6142 – 6152). Gốc closulfon có thể được khử bằng cách sử dụng thiếc với sự có mặt của HCl trong dung môi thích hợp như dioxan hoặc 2-propanol để thu được dẫn xuất mercaptophenyl axetat mong muốn có công thức 2.

Sơ đồ 4

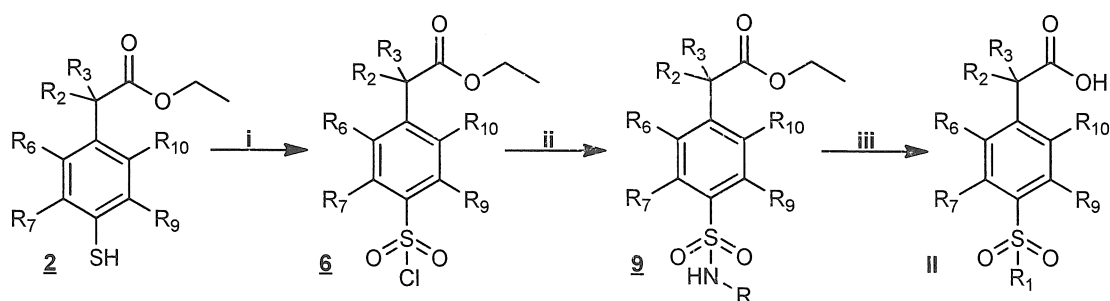


Điều kiện: i) NaNO_2 , HCl (đặc), kali etylxanthat, Na_2CO_3 2N; ii) KOH , EtOH

Sơ đồ 4 minh họa phương pháp chung để tổng hợp dẫn xuất axit 4-mercatophenylaxetic có công thức 1 trong đó R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_9 và R_{10} có nghĩa như được mô tả trên đây.

Dẫn xuất axit aminophenylaxetic có công thức 7 có thể được chuyển hóa thành muối diazoni tương ứng của chúng bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực hóa hữu cơ, sau đó, sau khi xử lý bằng kali etylxanthat với sự có mặt của bazơ, ví dụ, Na_2CO_3 , được chuyển hóa *in-situ* thành dẫn xuất axit 2-(4-((etoxymethanthio)thio)sulfanyl)phenyl)axetic có công thức 8. Việc xử lý hợp chất có công thức 8 bằng, ví dụ, KOH trong EtOH thu được dẫn xuất axit 4-mercatophenylaxetic mong muốn có công thức 1.

Sơ đồ 5



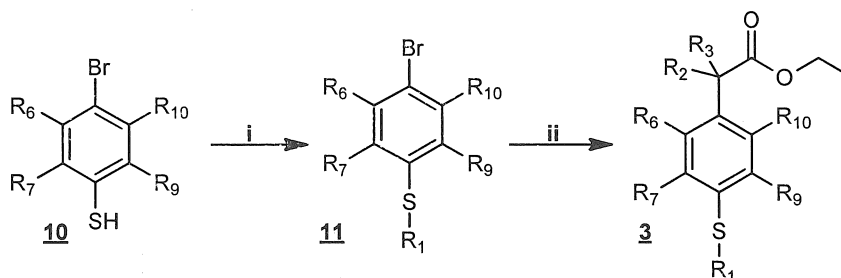
Điều kiện: i) SOCl_2 , H_2O_2 ii) NH_2R , Et_3N , CH_2Cl_2 iii) NaOH 2N, EtOH .

Sơ đồ 5 minh họa phương pháp chung để điều chế dẫn xuất axit sulfamoylphenylaxetic của khối xây dựng II trong đó $R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_9$ và R_{10} có nghĩa như được mô tả trên đây.

Bước i thể hiện phương pháp thay thế để điều chế dẫn xuất etyleste của axit closulfonyl phenylaxetic có công thức 6. Dẫn xuất mercaptophenyl axetat có công thức 2 có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất etyleste của axit closulfonyl phenylaxetic có công thức 6 bằng cách clo hóa oxy hóa bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm H_2O_2 và $SOCl_2$ trong dung môi thích hợp như CH_3CN , (Bahrami et al., J. Org. Chem. 2009, 74, 9287-9291).

Sự thay thế clo bằng amin thích hợp, trong đó R là, ví dụ, alkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, với sự có mặt của bazơ, ví dụ, Et_3N , tạo ra dẫn xuất etyl este của axit sulfamoylphenylaxetic có công thức 9. Việc xà phòng hóa etyleste trong điều kiện bazơ, ví dụ, NaOH trong EtOH, thu được dẫn xuất axit sulfamoylphenylaxetic mong muốn của khối xây dựng II trong đó $R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_9$ và R_{10} có nghĩa như được mô tả trên đây.

Sơ đồ 6:



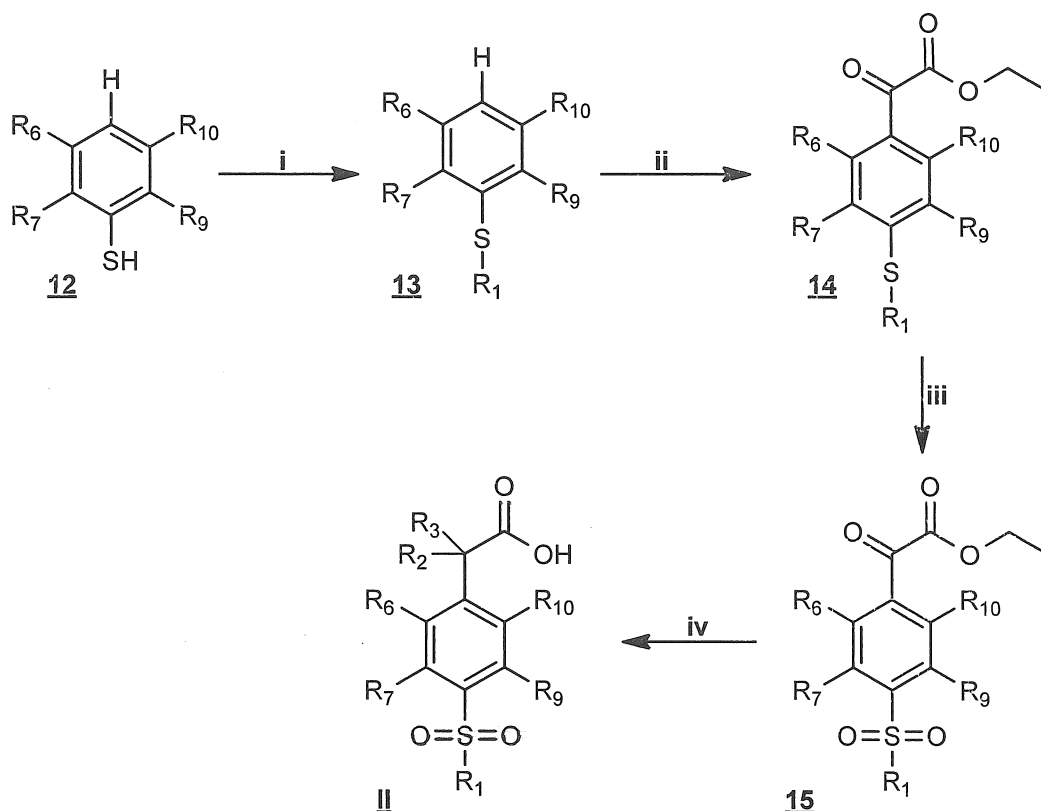
Điều kiện: i) R_1 -halogenua, K_2CO_3 ; ii) dietyl malonat, $Pd(dba)_2$, 18-vòng hoa-6, $P(tBu)_3 \cdot xHBF_4$, K_3PO_4 .

Sơ đồ 6 minh họa phương pháp thay thế để tổng hợp dẫn xuất sulfanyl axetat có công thức 3 trong đó $R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_9$ và R_{10} có nghĩa như được mô tả trên đây.

Alkyl hóa dẫn xuất 4-bromobenzethiol có công thức 10, bằng cách sử dụng alkylhalogenua với sự có mặt của bazơ, như K_2CO_3 , thu được dẫn xuất 4-bromophenylsulfan tương ứng có công thức 11 (R_1 = ví dụ, alkyl, xycloalkyl, xycloalkyl alkyl).

Dẫn xuất có công thức 11 có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất sulfanyl axetat tương ứng có công thức 3 bằng cách ghép cặp với dietyl malonat được xúc tác bởi paladi.

Sơ đồ 7:



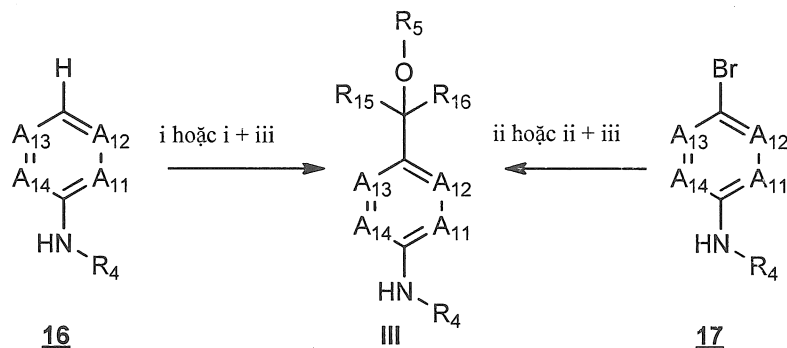
Điều kiện: (R_2 và R_3 cùng nhau là cacbonyl): i) K_2CO_3 , alkylhalogenua, CH_3CN ; ii) etyl oxalylclorua, $AlCl_3$, CH_2Cl_2 ; iii) mCPBA, CH_2Cl_2 ; iv) $NaOH$ 2N, etanol.

Sơ đồ 7 minh họa phương pháp tổng hợp dẫn xuất axit sulfonylphenyl-2-oxoaxetic (R_2 và R_3 cùng nhau là cacbonyl) của khối xây dựng II trong đó R_1 , R_6 , R_7 , R_9 và R_{10} có nghĩa như được mô tả trên đây.

Alkyl hóa dẫn xuất thiophenol có công thức 12, bằng cách sử dụng alkylhalogenua với sự có mặt của bazơ, như K_2CO_3 , thu được dẫn xuất phenylsulfan tương ứng có công thức 13 (R_1 = ví dụ, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl) mà, trong điều kiện axyl hóa Friedel-Craft, với sự có mặt của $AlCl_3$ và etyl oxalylclorua, có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất etyl thiophenyl-2-oxoaxetat tương ứng có công thức 14. Oxy hóa, bằng cách sử dụng, ví dụ, mCPBA thu được dẫn xuất etyl sulfonylphenyl-2-oxopropanoat có công thức 15 mà sau khi xà phòng hóa gốc este trong điều kiện bazơ, ví dụ, $NaOH$ trong EtOH, thu được dẫn xuất axit

sulfonylphenyl-2-oxopropanoic tương ứng (R_2 và R_3 cùng nhau là cacbonyl) của khối xây dựng II trong đó R_1 , R_6 , R_7 , R_9 và R_{10} có nghĩa như được mô tả trên đây.

Sơ đồ 8



Điều kiện: i) (R_{15} , R_{16} = CF_3 , R_5 = H), Hexafluoraxeton hydrat; ii) BuLi, xeton; iii) DIAD, PPh_3 , DMAP, R_5OH .

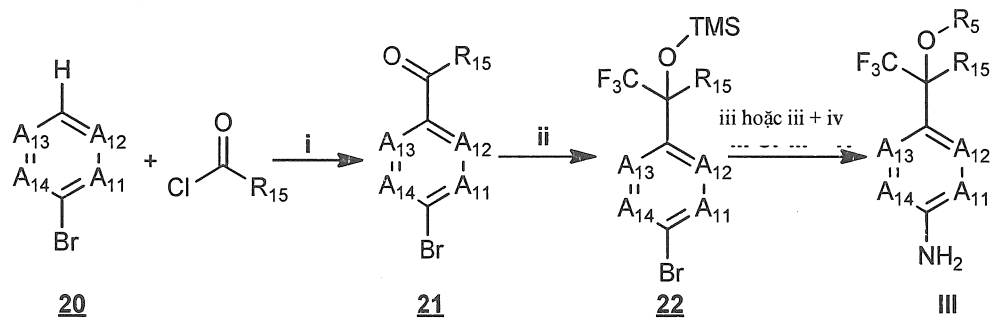
Sơ đồ 8 thể hiện hai phương pháp chung để điều chế dẫn xuất (4-aminophenyl) metanol của khối xây dựng III, trong đó R_4 , R_5 , R_{15} , R_{16} , A_{11} , A_{12} , A_{13} và A_{14} có nghĩa như được mô tả trên đây.

Nếu R_{15} và R_{16} đều là CF_3 , thì việc gia nhiệt dẫn xuất anilin có công thức 16 trong dung môi 1,1,1,3,3,3-hexafluoraxeton hydrat trong ống kín trong vi sóng, tạo ra dẫn xuất 2-(4-aminophenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (R_5 = H) của khối xây dựng III theo một bước.

Theo cách khác, gốc 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol có thể được đưa vào bằng cách xử lý dẫn xuất (được bảo vệ ở vị trí *N*)bromoanilin có công thức 17 thích hợp bằng *n*-butyl lithi để tạo ra hợp chất trung gian được lithi hóa tương ứng, mà sau đó, có thể được chuyển hóa bằng cách xử lý bằng khí 1,1,1,3,3,3-hexafluoraxeton thành dẫn xuất 2-(4-aminophenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol mong muốn (R_5 = H) của khối xây dựng III. Phương pháp này cũng có thể được sử dụng để đưa các rượu bậc ba khác vào, bằng cách sử dụng, ví dụ, axeton khô, dicyclopropylmetanon khô hoặc các chất tương tự, làm xeton tương ứng.

Dẫn xuất rượu của khối xây dựng III (R_5 = H) có thể, ví dụ, được chuyển hóa trong điều kiện Mitsunobu, bằng cách sử dụng, ví dụ, DIAD, PPh_3 , DMAP và rượu thích hợp, thành dẫn xuất ete tương ứng của khối xây dựng III (R_5 = ví dụ, alkyl, xycloalkyl).

Sơ đồ 9

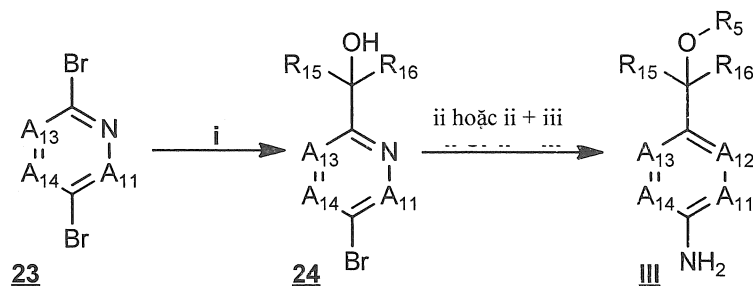


Điều kiện: i) AlCl_3 , CH_2Cl_2 ; ii) TMSCF_3 , CsF , toluen/ CH_2Cl_2 ; iii) NH_4OH , Cu_2O , NMP, 80°C , vi sóng; iv) DIAD, PPh_3 , DMAP, R_5OH .

Sơ đồ 9 thể hiện phương pháp chung để điều chế dẫn xuất 1-(4-aminophenyl)-2,2,2-trifloetanol của khối xây dựng III, trong đó R_5 , R_{15} , A_{11} , A_{12} , A_{13} và A_{14} có nghĩa như được mô tả trên đây.

(Hetero)aryl bromua có công thức 20 có thể được chuyển hóa trong điều kiện axyl hóa Friedel-Crafts, bằng cách sử dụng AlCl_3 và clorua axit thích hợp trong ví dụ, CH_2Cl_2 , thành dẫn xuất 1-(4-bromophenyl)xeton tương ứng có công thức 21, mà có thể, ví dụ, thông qua sự triflometyl hóa được xúc tác bởi xesi florua hoặc TBAF, được chuyển hóa thành dẫn xuất 1-(4-aminophenyl)-2,2,2-trifloetanol được bảo vệ TMS tương ứng có công thức 22 (Sing et al., J. Org. Chem., 64, p 2873 (1999)). Sự amin hóa được xúc tác bởi đồng, sử dụng Cu_2O với sự có mặt của amoniac (Wolf and Xu, Am. Chem. Comm., p. 3035 (2009), dẫn đến tạo ra dẫn xuất 1-(4-aminophenyl)-2,2,2-trifloetanol có công thức III ($\text{R}_5 = \text{H}$). Dẫn xuất rượu này của khối xây dựng III có thể, ví dụ, được chuyển hóa trong điều kiện Mitsunobu, bằng cách sử dụng, ví dụ, DIAD, PPh_3 , DMAP và rượu thích hợp, thành dẫn xuất ete tương ứng của khối xây dựng III ($\text{R}_5 =$ ví dụ, alkyl, xycloalkyl).

Sơ đồ 10



Điều kiện: ($A_{12} = N$): i) BuLi, hexafluoraxeton, toluen; ii) NH_4OH , Cu_2O , NMP, $80^\circ C$, vi sóng; iii) DIAD, PPh_3 , DMAP, R_5OH .

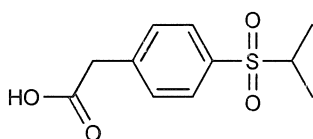
Sơ đồ 10 thể hiện phương pháp chung để điều chế dẫn xuất (5-aminopyridin-2-yl)metanol của khối xây dựng III ($A_{12} = N$), trong đó R_5 , R_{15} , R_{16} , A_{11} , A_{13} và A_{14} có nghĩa như được mô tả trên đây.

Gốc rượu R_{15}, R_{16} có thể được đưa vào bằng cách xử lý dẫn xuất dibromopyridin có công thức 23 thích hợp bằng *n*-butyl lithi để tạo ra hợp chất trung gian được lithi hóa tương ứng, mà sau đó, có thể được chuyển hóa bằng cách xử lý bằng xeton tương ứng, ví dụ, khí 1,1,1,3,3,3-hexafluoraxeton, axeton khô hoặc các chất tương tự, thành dẫn xuất (5-bromopyridin-2-yl)metanol tương ứng có công thức 24. Sự amin hóa được xúc tác bởi đồng, sử dụng Cu_2O với sự có mặt của amoniac, dẫn đến tạo ra dẫn xuất (5-aminopyridin-2-yl)metanol của khối xây dựng III ($A_{12} = N$, $R_5 = H$). Các dẫn xuất rượu này của khối xây dựng III có thể, ví dụ, được chuyển hóa trong điều kiện Mitsunobu, bằng cách sử dụng, ví dụ, DIAD, PPh_3 , DMAP và rượu thích hợp, thành dẫn xuất ete tương ứng của khối xây dựng III ($A_{12} = N$, $R_5 =$ ví dụ, alkyl, xycloalkyl).

Tổng hợp các khối xây dựng II

Các khối xây dựng II-1 – II-6

II-1: Axit 2-(4-(isopropylsulfonyl)phenyl)axetic.



i) Dung dịch chứa axit 2-(4-mercaptophenyl)axetic (10,0 g) trong etanol (120 ml) được bổ sung từng giọt axit sulfuric đặc (3,4 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ $60^\circ C$. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và dầu còn lại được trung hòa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Sản phẩm được chiết vào etyl axetat và pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat, và sau khi lọc, được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO_2 bằng cách sử dụng etyl axetat 10% trong heptan làm dung môi rửa giải để thu được etyl 2-(4-mercaptophenyl)axetat (10,2 g) dưới dạng chất lỏng không màu.

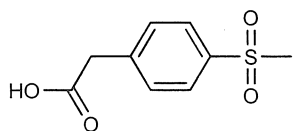
ii) Huyền phù chứa sản phẩm thu được ở bước trước (5,0 g) và kali cacbonat (8,6 g) trong axetonitril (50 ml) được bổ sung 2-bromopropan (2,8 ml). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO_2 bằng cách sử dụng etyl axetat 10% trong heptan làm dung môi rửa giải để thu được etyl 2-(4-(isopropylthio)phenyl)axetat (5,34 g) dưới dạng chất lỏng không màu.

iii) Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa sản phẩm thu được ở bước trước (5,3 g) trong CH_2Cl_2 (50 ml), được bổ sung mCPBA (11,5 g) theo từng phần. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được lọc và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO_2 bằng cách sử dụng etyl axetat 10% trong heptan làm dung môi rửa giải. Để thu được etyl 2-(4-(isopropylsulfonyl)phenyl)axetat (4,4 g) dưới dạng dầu trong.

iv) Dung dịch chứa sản phẩm thu được ở bước trước (4,4 g) trong etanol (50 ml), được bổ sung dung dịch nước NaOH 2N. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, etanol được loại bỏ dưới áp suất giảm và 100 ml nước được bổ sung vào. Dung dịch nước được rửa bằng CH_2Cl_2 , axit hóa đến độ pH=1 bằng dung dịch nước HCl 6N và sau đó, sản phẩm này được chiết vào etyl axetat. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này axit 2-(4-(isopropylsulfonyl)phenyl)axetic (3,6 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. $\text{MS}(\text{ES}^+) m/z$ 243,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

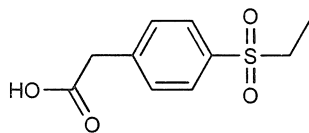
Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức II-1, bằng cách sử dụng chất alkyl hóa thích hợp (bước ii), các hợp chất sau được điều chế.

II-2: axit 2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)axetic.



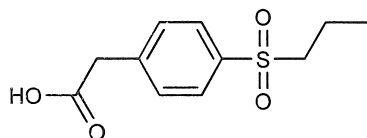
$\text{MS}(\text{ES}^+) m/z$ 215,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-3: Axit 2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetic.



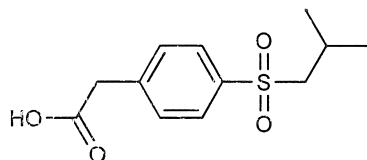
MS(ES^+) m/z 229,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-4: Axit 2-(4-(propylsulfonyl)phenyl)axetic.



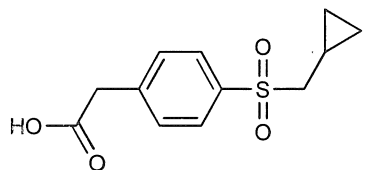
MS(ES^+) m/z 243,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-5: Axit 2-(4-(isobutylsulfonyl)phenyl)axetic.



MS(ES^+) m/z 257,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

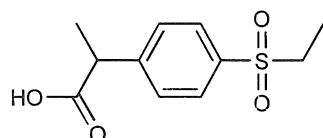
II-6: Axit 2-(4-(cyclopropylmethylsulfonyl)phenyl)axetic.



MS(ES^+) m/z 255,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Các khối xây dựng II-7 và II-8

II-7: Axit 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)propanoic.



i) Theo quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức II-1, bước i, axit 2-phenylpropanoic (5,0 g) được chuyển hóa thành etyl 2-phenylpropanoat (4,4 g).

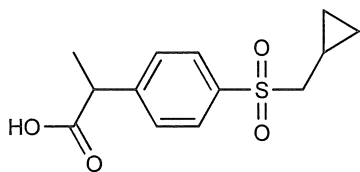
ii) Dung dịch chứa sản phẩm thu được ở bước trước (4,4 g) trong CH_2Cl_2 (30 ml) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C vào axit closulfonic (21,7 ml). Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng cách rót cẩn thận hỗn hợp này lên trên nước đá nghiền. Sản phẩm này được chiết vào etyl axetat và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được etyl 2-(4-(closulfonyl)phenyl)propanoat (5,3 g) dưới dạng chất rắn màu nâu. Sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

iii) Huyền phù chứa sản phẩm thu được ở bước trước (5,3 g) và bột thiếc (12,0 g) trong etanol (50 ml), được bổ sung dung dịch HCl 4N trong dioxan (27 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 3 giờ dưới môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng cách rót nó lên trên nước đá nghiền. Sản phẩm này được chiết vào CH_2Cl_2 và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO_2 , bằng cách sử dụng etyl axetat 10% trong heptan làm dung môi rửa giải để thu được etyl 2-(4-mercaptophenyl)propanoat (2,8 g) dưới dạng chất lỏng không màu.

iv) Theo quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức II-1, bước ii đến iv, sản phẩm thu được ở bước trước (1,0 g), bằng cách sử dụng iodoetan (0,46 ml) làm chất alkyl hóa, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này axit 2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)propanoic (0,82 g). $\text{MS}(\text{ES}^+) m/z$ 243,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức II-7, bằng cách sử dụng chất alkyl hóa thích hợp (bước iv), hợp chất sau được điều chế.

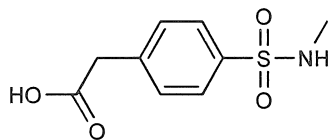
II-8: Axit 2-(4-((cyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)propanoic.



$\text{MS}(\text{ES}^+) m/z$ 268,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Các khối xây dựng II-9 – II-17

II-9: Axit 2-(4-(*N*-metylsulfamoyl)phenyl)axetic.



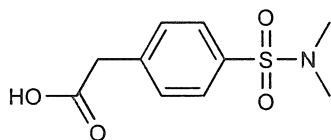
i) Theo quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức II-7, bước ii, etyl 2-phenylaxetat (1,87 g) được chuyển hóa thành etyl 2-(4-(closulfonyl)phenyl)axetat.

ii) Dung dịch chứa sản phẩm thu được ở bước trước (1 g) trong CH_2Cl_2 được bổ sung metylamin hydroclorua (0,31 g mmol). Sau khi khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO_2 bằng cách sử dụng etyl axetat 10% đến 20% trong heptan làm dung môi rửa giải để thu được etyl 2-(4-(*N*-metylsulfamoyl)phenyl)axetat dưới dạng chất rắn (0,41 g).

iii) Theo quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức II-1, bước iv, sản phẩm thu được ở bước trước (0,41 g) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này axit 2-(4-(*N*-metylsulfamoyl)phenyl)axetic. (0,35 g). MS(ES^+) m/z 230,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

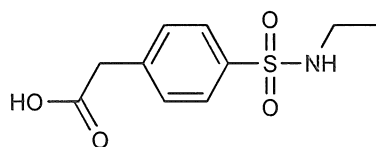
Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức II-9, các hợp chất sau được điều chế.

II-10: Axit 2-(4-(*N,N*dimetylsulfamoyl)phenyl)axetic.



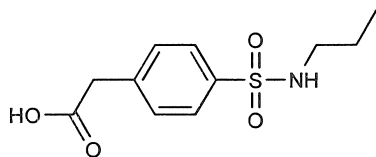
MS(ES^+) m/z 244,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-11: Axit 2-(4-(*N*-etylsulfamoyl)phenyl)axetic.



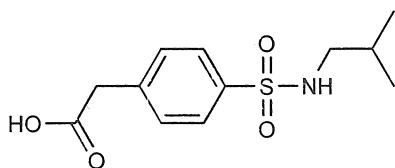
MS(ES^+) m/z 244,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-12: Axit 2-(4-(*N*-propylsulfamoyl)phenyl)axetic.



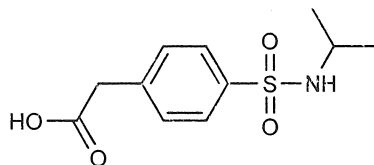
MS(ES^+) m/z 258,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-13: Axit 2-(4-(*N*-isobutylsulfamoyl)phenyl)axetic.



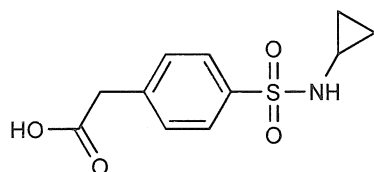
MS(ES^+) m/z 272,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-14: Axit 2-(4-(*N*-isopropylsulfamoyl)phenyl)axetic.



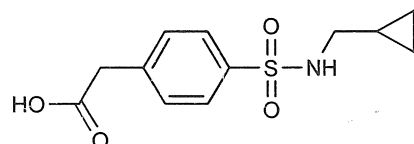
MS(ES^+) m/z 258,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-15: Axit 2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)axetic.



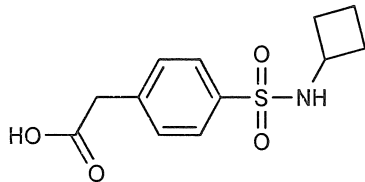
MS(ES^+) m/z 256,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-16: Axit 2-(4-(*N*-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl)phenyl)axetic.



MS(ES⁺) m/z 270,2 [M+H]⁺.

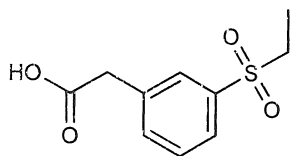
II-17: Axit 2-(4-(*N*-xyclobutylsulfamoyl)phenyl)axetic.



MS(ES⁺) m/z 270,1 [M+H]⁺.

Các khối xây dựng II-18 – II-22

II-18: Axit 2-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)axetic.



i) Dung dịch chứa natri nitrit (0,916 g) trong 20 ml trong nước được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa axit 2-(3-aminophenyl)axetic (2 g) trong 20 ml nước và 2,7 ml axit clohydric đặc đã được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thêm 45 phút nữa. Sau đó, dung dịch muối diazoni lạnh này được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp chứa kali O-etyl cacbonodithioat (2,456 g), 20 ml nước và 10 ml dung dịch Na₂CO₃ 2N ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 45°C cho đến khi ngừng thoát khí. Tiếp theo, hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, độ pH được điều chỉnh đến 1 bằng dung dịch HCl đặc. Sản phẩm dầu được chiết vào dietyl ete và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được axit 2-(3-((etoxycarbonothioyl)thio)phenyl) axetic (4,8 g) dưới dạng chất lỏng màu đỏ đậm, chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

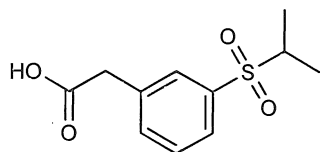
ii) Dung dịch chứa sản phẩm thu được ở bước trước (4,8 g) trong etanol (50 ml) được bổ sung dung dịch nước chứa KOH (1,05 g). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 20 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất

giảm và pha nước còn lại được làm lạnh bằng đá và được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc. Sản phẩm này được chiết vào diethyl ete và pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfate và cô dưới áp suất giảm để thu được axit 2-(3-mercaptophenyl)axetic (3,3 g) dưới dạng chất rắn màu nâu, chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

iii) Theo quy trình được mô tả đối với hợp chất II-1, bước i đến iv, sản phẩm thu được ở bước trước (0,97 g), bằng cách sử dụng iodoetan (0,42 ml) làm chất alkyl hóa, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này axit 2-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)axetic. MS(ES⁺) m/z 229,2 [M+H]⁺.

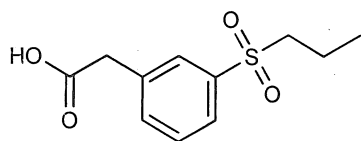
Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức II-18, các hợp chất sau được điều chế.

II-19: Axit 2-(3-(isopropylsulfonyl)phenyl)axetic.



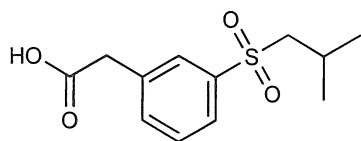
MS(ES⁺) m/z 243,2 [M+H]⁺.

II-20: Axit 2-(3-(propylsulfonyl)phenyl)axetic.



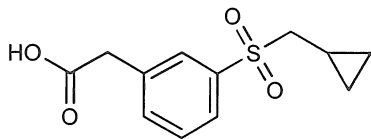
MS(ES⁺) m/z 243,1 [M+H]⁺.

II-21: Axit 2-(3-(isobutylsulfonyl)phenyl)axetic.



MS(ES⁺) m/z 257,2 [M+H]⁺.

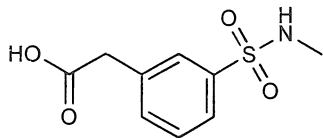
II-22: Axit 2-(3-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)axetic.



MS(ES⁺) m/z 255,2 [M+H]⁺.

Các khối xây dựng II-23 – II-29

II-23: Axit 2-(3-(*N*-metylsulfamoyl)phenyl)axetic.

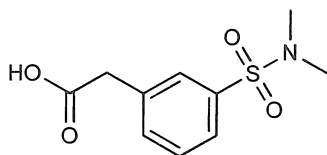


i) Hỗn hợp gồm etyl 2-(3-mercaptophenyl)axetat (hợp chất có công thức II-18, bước ii, 0,1 g), H₂O₂ 30% trong nước (155 uL) và SOCl₂ (61 uL) được khuấy trong CH₃CN ở nhiệt độ 25°C trong 10 phút. Sau khi hoàn thành như được chỉ ra bằng TLC, dung dịch chứa metylamin hydroclorua (0,04 g) trong pyridin (0,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khi khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 2N, và sản phẩm này được chiết vào etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được etyl 2-(3-(*N*-metylsulfamoyl)phenyl)axetat (0,21 g) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

ii) Theo quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức II-1, bước iv, sản phẩm thu được ở bước trước (0,2 g) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này axit 2-(3-(*N*-metylsulfamoyl)phenyl)axetic (0,083 g). MS(ES⁺) m/z 230,2 [M+H]⁺.

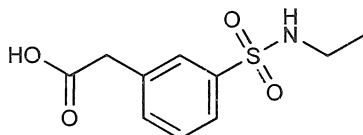
Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức II-23, các hợp chất sau được điều chế.

II-24: Axit 2-(3-(*N,N*dimetylsulfamoyl)phenyl)axetic.



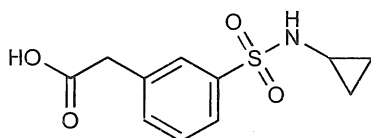
MS(ES^+) m/z 244,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-25: Axit 2-(3-(*N*-ethylsulfamoyl)phenyl)acetic.



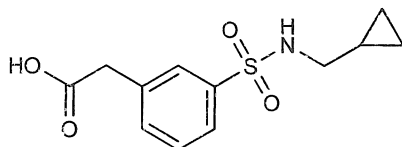
MS(ES^+) m/z 244,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-26: Axit 2-(3-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)acetic.



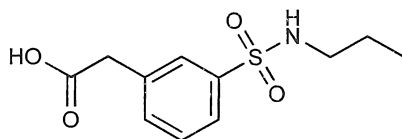
MS(ES^+) m/z 256,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-27: Axit 2-(3-(*N*-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl)phenyl)acetic.



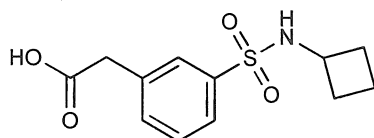
MS(ES^+) m/z 270,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-28: Axit 2-(3-(*N*-propylsulfamoyl)phenyl)acetic.



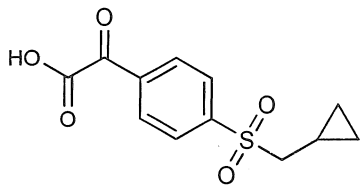
MS(ES^+) m/z 258,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-29: Axit 2-(3-(*N*-cyclobutylsulfamoyl)phenyl)acetic.



MS(ES^+) m/z 270,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-30: Axit 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-2-oxoaxetic.



i) Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả đối với hợp chất II-1, bước ii, benzenethiol (4,0 g) được chuyển hóa thành (xyclopropylmetyl)(phenyl)sulfan (5,68 g).

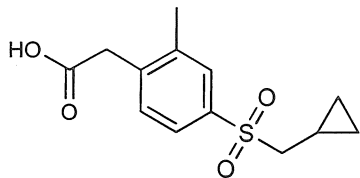
ii) Huyền phù lạnh (0°C) chứa AlCl_3 (6,44 g) trong CH_2Cl_2 được bổ sung từng giọt, dưới môi trường khí nitơ, etyl oxalyl clorua (4,25 ml). Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C, sản phẩm thu được ở bước trước (5,68 g), được bổ sung vào từng giọt. Dung dịch màu tím này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng cách rót nó lên trên nước đá. CH_2Cl_2 được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Pha nước được rửa hai lần bằng CH_2Cl_2 và pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO_2 , bằng cách sử dụng etyl axetat 0% đến 100% trong heptan làm dung môi rửa giải để thu được etyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)thio)phenyl)-2-oxoaxetat (5,57 g) dưới dạng dầu màu vàng.

iii) Dung dịch lạnh (0°C) chứa sản phẩm thu được ở bước trước (1,0 g) trong CH_2Cl_2 (25 ml) được bổ sung mCPBA (1,95 g) theo từng phần. Sau khi khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO_2 , bằng cách sử dụng etyl axetat 0% đến 90% trong heptan làm dung môi rửa giải để thu được etyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-2-oxoaxetat (0,3 g).

iv) Dung dịch chứa sản phẩm thu được ở bước trước (0,3 g) trong etanol (10 ml) được bổ sung dung dịch nước NaOH 2N (1,80 ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và nước được bổ sung vào (100 ml). Dung dịch nước được rửa bằng CH_2Cl_2 và sau đó, được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 6N đến độ pH = 1. Pha nước này được rửa bằng etyl axetat và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này axit 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-2-oxoaxetic (0,25 g) dưới dạng dầu trong.

MS(ES⁺) m/z 268,2 [M+H]⁺.

II-31: Axit 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-2-metylphenyl)axetic.



i) (Bromometyl)xyclopropan (170 uL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 4-bromo-3-metylbenzenethiol (300 mg) và K₂CO₃ (511 mg) trong CH₃CN (15 ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO₂, bằng cách sử dụng etyl axetat 5% trong heptan làm dung môi rửa giải để thu được (4-bromo-3-metylphenyl)(xyclopropylmetyl)sulfan (95 mg).

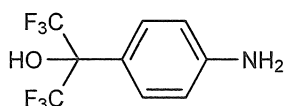
ii) Hỗn hợp gồm sản phẩm thu được ở bước trước (95 mg), diethylmalonat (390 mg), K₃PO₄ (220 mg) và 18-vòng hoa-6 (49 mg) trong ống vi sóng được thổi khí nitơ trong 10 phút. Pd(dba)₂ (1 mg) và P(tBu)₃.xHBF₄ (1 mg) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt, trong ống kín, trong vi sóng trong 3 giờ ở nhiệt độ 160°C. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch này được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO₂, bằng cách sử dụng etyl axetat 10% trong heptan làm dung môi rửa giải để thu được etyl 2-(4-((xyclopropylmetyl)thio)-2-metylphenyl)axetat (60 mg).

iii) Theo quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức II-1, bước iii đến iv, sản phẩm thu được ở bước trước (60 mg), được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này axit 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-2-metylphenyl)axetic (28 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ES⁺) m/z 296,4 [M+H]⁺.

Tổng hợp các khối xây dựng III

Các khối xây dựng III-1 – III-8

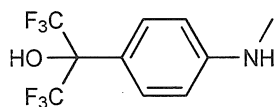
III-1: 2-(4-aminophenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol.



i) Hỗn hợp gồm anilin (392 uL) và hexaflaoaxeton trihydrat (600 uL) được gia nhiệt, trong ống kín, trong vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2 giờ. Sản phẩm thô được kết tinh từ heptan bằng etyl axetat 20% để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 2-(4-aminophenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (490 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ES⁺) *m/z* 260,2 [M+H]⁺.

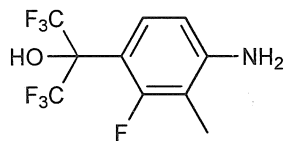
Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức III-1, các hợp chất sau được điều chế.

III-2: 1,1,1,3,3,3-hexafl-2-(4-(metylamino)phenyl)propan-2-ol.



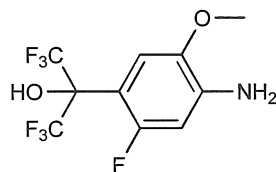
MS(ES⁺) *m/z* 274,2 [M+H]⁺.

III-3: 2-(4-amino-2-flo-3-metylphenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol.



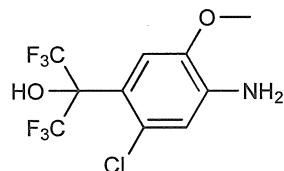
MS(ES⁺) *m/z* 292,1 [M+H]⁺.

III-4: 2-(4-amino-2-flo-5-metoxi phenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol.



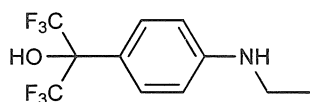
MS(ES⁺) *m/z* 308,2 [M+H]⁺.

III-5: 2-(4-amino-2-clo-5-metoxi phenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol.



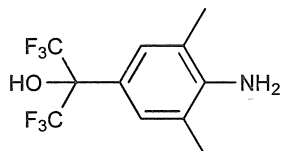
MS(ES⁺) *m/z* 324,6 [M+H]⁺.

III-6: 2-(4-(etylaminophenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol.



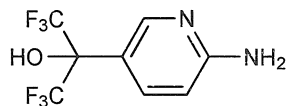
MS(ES⁺) m/z 288,2 [M+H]⁺.

III-7: 2-(4-amino-3,5-dimethylphenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol.



MS(ES⁺) m/z 288,2 [M+H]⁺.

III-8: 2-(6-aminopyridin-3-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol.

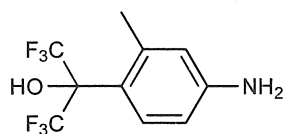


MS(ES⁺) m/z 261,2 [M+H]⁺.

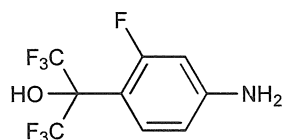
Các khối xây dựng III-9 – III-12

Các hợp chất sau được mua từ Parkway Scientific:

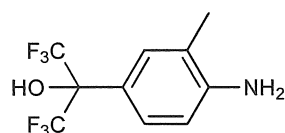
III-9: 2-(4-amino-2-methylphenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol.



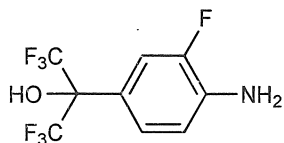
III-10: 2-(4-amino-2-fluorophenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol.



III-11: 2-(4-amino-3-methylphenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol.

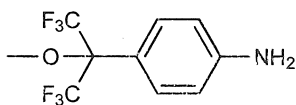


III-12: 2-(4-amino-3-fluorophenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.



Các khối xây dựng III-13 – III-19

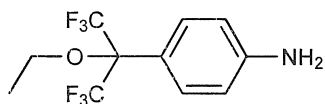
III-13: 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-methoxypropan-2-yl)anilin.



i) Dung dịch chứa DIAD (141 uL) trong THF (1mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 2-(4-aminophenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (III-1) (100 mg), PPh₃ (152 mg) và metanol (32 uL) trong THF (1 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và dầu màu vàng còn lại được tinh chế trên cột HPLC điều chế bằng cách sử dụng CH₃CN 5 đến 90% trong nước làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-methoxypropan-2-yl)anilin (50 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ES⁺) *m/z* 274,1 [M+H]⁺.

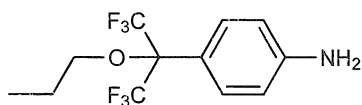
Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức III-13, các hợp chất sau được điều chế.

III-14: 4-(2-etoxy-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)anilin.



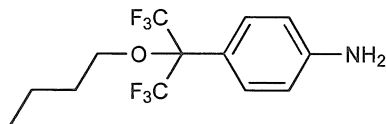
MS(ES⁺) *m/z* 288,1 [M+H]⁺.

III-15: 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxypropan-2-yl)anilin.



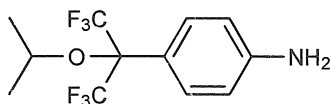
MS(ES⁺) *m/z* 302,1 [M+H]⁺.

III-16: 4-(2-butoxy-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl)anilin.



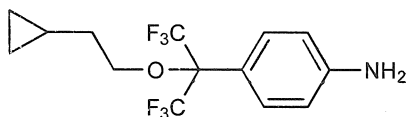
MS(ES⁺) m/z 316,2 [M+H]⁺.

III-17: 4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-isopropoxypropan-2-yl)anilin.



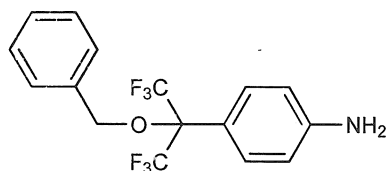
MS(ES⁺) m/z 302,1 [M+H]⁺.

III-18: 4-(2-(2-xylopropylethoxy)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl)anilin.



MS(ES⁺) m/z 328,1 [M+H]⁺.

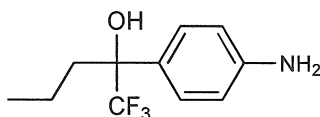
III-19: 4-(2-(benzyloxy)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl)anilin.



MS(ES⁺) m/z 350,1 [M+H]⁺.

Các khối xây dựng III-20 – III-32

III-20: 2-(4-aminophenyl)-1,1,1-triflopentan-2-ol.



i) Huyền phù chứa AlCl₃ (4,06 g) trong bromobenzen (2,72 ml) được bổ sung từng giọt butyrylclorua (2,66 ml). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ dưới môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng cách rót lên trên nước đá và sản phẩm này được chiết vào etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie

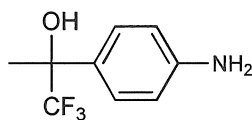
sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO_2 , bằng cách sử dụng ethyl axetat 0% đến 20% trong heptan làm dung môi rửa giải để thu được 1-(4-bromophenyl)butan-1-on (5,6 g) dưới dạng chất rắn.

ii) Dung dịch chứa sản phẩm thu được ở bước trước (1,0 g) trong hỗn hợp gồm toluen và CH_2Cl_2 (2 ml, 9 : 10) được bổ sung (triflometyl)trimetylsilan (0,65 ml). CsF (67 mg) được bổ sung vào huyền phù này. Sau vài phút, phản ứng tỏa nhiệt bắt đầu và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút nữa cho đến khi hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng cách bổ sung nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO_2 , bằng cách sử dụng ethyl axetat 0% đến 40% trong heptan làm dung môi rửa giải để thu được ((2-(4-bromophenyl)-1,1,1-triflopentan-2-yl)oxy)trimetylsilan (1,5 g) dưới dạng chất rắn.

iii) Dung dịch chứa sản phẩm thu được ở bước trước (1,5 g) trong NMP (4 ml) được bổ sung Cu_2O (30 mg) và dung dịch nước NH_4OH (4 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ 80°C trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng màu xanh da trời được rót vào nước và sản phẩm này được chiết vào ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 2-(4-aminophenyl)-1,1,1-triflopentan-2-ol dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS(ES^+) m/z 234,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

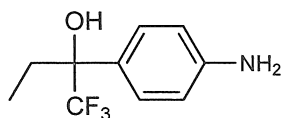
Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ III-20, các hợp chất sau được điều chế.

III-21: 2-(4-aminophenyl)-1,1,1-triflopropan-2-ol.



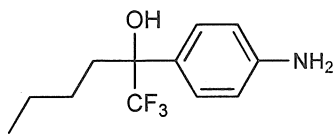
MS(ES^+) m/z 206,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

III-22: 2-(4-aminophenyl)-1,1,1-triflobutan-2-ol.



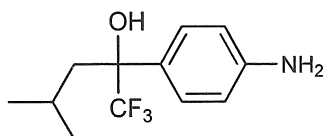
MS(ES^+) m/z 2120,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

III-23: 2-(4-aminophenyl)-1,1,1-triflohexan-2-ol.



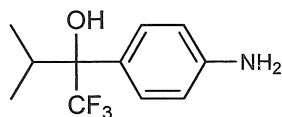
MS(ES⁺) *m/z* 248,1 [M+H]⁺.

III-24: 2-(4-aminophenyl)-1,1,1-triflo-4-methylpentan-2-ol.



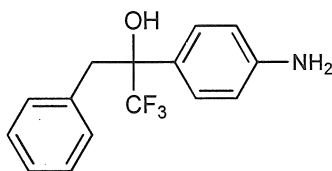
MS(ES⁺) *m/z* 248,1 [M+H]⁺.

III-25: 2-(4-aminophenyl)-1,1,1-triflo-3-methylbutan-2-ol.



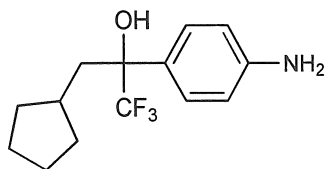
MS(ES⁺) *m/z* 234,1 [M+H]⁺.

III-26: 2-(4-aminophenyl)-1,1,1-triflo-3-phenylpropan-2-ol.



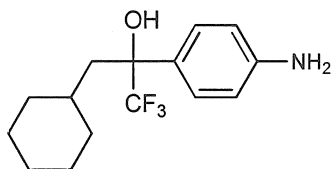
MS(ES⁺) *m/z* 282,1 [M+H]⁺.

III-27: 2-(4-aminophenyl)-3-cyclopentyl-1,1,1-triflopropan-2-ol.



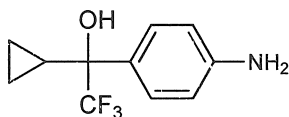
MS(ES⁺) *m/z* 274,1 [M+H]⁺.

III-28: 2-(4-aminophenyl)-3-cyclohexyl-1,1,1-triflopropan-2-ol.



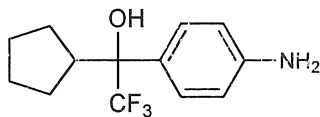
MS(ES⁺) m/z 288,1 [M+H]⁺.

III-29: 1-(4-aminophenyl)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluoroethanol.



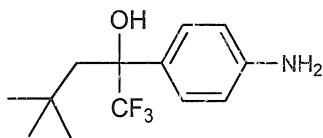
MS(ES⁺) m/z 232,1 [M+H]⁺.

III-30: 1-(4-aminophenyl)-1-cyclopentyl-2,2,2-trifluoroethanol.



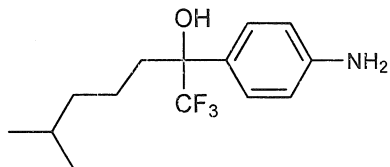
MS(ES⁺) m/z 260,1 [M+H]⁺.

III-31: 2-(4-aminophenyl)-1,1,1-trifluoro-4,4-dimethylpentan-2-ol.



MS(ES⁺) m/z 262,1 [M+H]⁺.

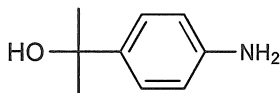
III-32: 2-(4-aminophenyl)-1,1,1-trifluoro-6-methylheptan-2-ol.



MS(ES⁺) m/z 276,1 [M+H]⁺.

Các khối xây dựng III-33 và III-34

III-33: 2-(4-aminophenyl)propan-2-ol.



i) Dung dịch chứa 4-bromoanilin (12,46 g) và di-tert-butyl dicacbonat (18,97 g) trong THF (500 ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn còn lại được chuyển sang màng lọc và được rửa bằng heptan. Phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và chất rắn còn lại được rửa bằng heptan một lần nữa. Chất rắn gộp lại được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 40°C để thu được tert-butyl (4-bromophenyl)carbammat (16,73 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

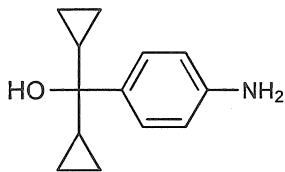
ii) Sản phẩm thu được ở bước trước (1 g) được hòa tan trong THF khô (20 ml) trong bình 3 cổ khô dưới môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C và BuLi (5,7 ml, 2,5 N trong heptan) được bổ sung vào theo từng giọt. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ -78°C, axeton khô (296 μ L) được bổ sung vào theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 17 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Sản phẩm này được chiết vào etyl axetat và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO₂, bằng cách sử dụng etyl axetat 0% đến 40% trong heptan làm dung môi rửa giải để thu được tert-butyl (4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)carbammat (210 mg).

iii) Dung dịch chứa sản phẩm thu được ở bước trước (124 mg) trong THF (2,5 ml) được bổ sung dung dịch TBAF 1 M trong THF (987 μ L) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng cách bổ sung nước và sản phẩm này được chiết vào etyl axetat. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO₂, bằng cách sử dụng etyl axetat 0% đến 45% trong heptan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 2-(4-aminophenyl)propan-2-ol (44 mg). MS(ES⁺) m/z 134,1 [(M-18)+H]⁺.

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) : δ 7,12-7,05 (m, 2H), 6,52-6,44 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 1,35 (s, 6H).

Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả đối với hợp chất có công thức III-33, hợp chất sau được điều chế.

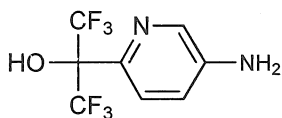
III-34: (4-aminophenyl)dixyclopropylmetanol.



MS(ES⁺) m/z 186,1 [(M-18)+H]⁺.

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) : δ 7,40-7,34 (m, 2H), 6,67-6,62 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 1H), 1,26-1,11 (m, 2H), 0,57-0,45 (m, 4H), 0,39-0,32 (m, 4H).

III-35: 2-(5-aminopyridin-2-yl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol.

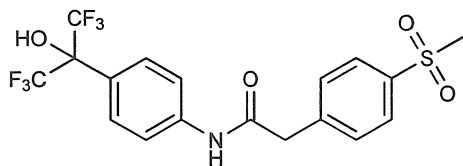


i) Dung dịch chứa 2,5-dibromopyridin (500 mg) trong toluen khô (11 ml) được bổ sung dung dịch chứa *n*-BuLi trong hexan (1,45 ml, 1,6 M) theo từng giọt ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Khí hexaflaoxeton được sục vào trong khoảng 30 giây và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 40 phút nữa ở nhiệt độ -78°C. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch nước NH₄Cl 5%, nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 2-(5-bromopyridin-2-yl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol dưới dạng dầu màu vàng (532 mg).

ii) Dung dịch chứa sản phẩm thu được ở bước trước (532 mg) trong NMP (2 ml) được bổ sung dung dịch nước NH₄OH 28% (2 ml) và Cu₂O (12 mg). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ 80°C trong ống kín. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng màu xanh da trời được rót vào nước rồi được chiết bằng etyl axetat. pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 2-(5-aminopyridin-2-yl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (95 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS(ES⁺) m/z 261,1 [M+H]⁺.

Các ví dụ 1 – 27:

1: *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)acetamid.

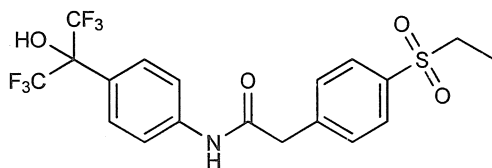


i) Dung dịch chứa axit có công thức II-2 (47 mg) và HATU (84 mg) trong DMF (2 ml), lần lượt được bổ sung DIPEA (79 μ L) và anilin có công thức III-1 (57 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào và sản phẩm này được chiết vào etyl axetat. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO_2 , bằng cách sử dụng metanol 1% đến 10% trong diclometan làm dung môi rửa giải, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)acetamid (70 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ES^+) m/z 243,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) : δ 10,46 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,17 (s, 3H).

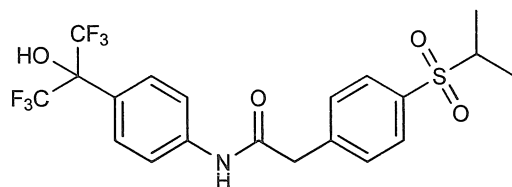
Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bằng cách sử dụng các khối xây dựng II và III thích hợp, các hợp chất sau được điều chế.

2: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



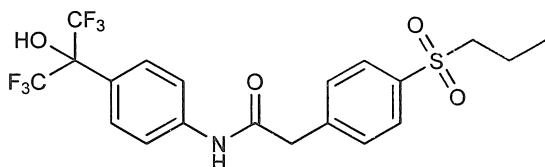
MS(ES^+) m/z 470,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3: *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(isopropylsulfonyl)phenyl)acetamid.



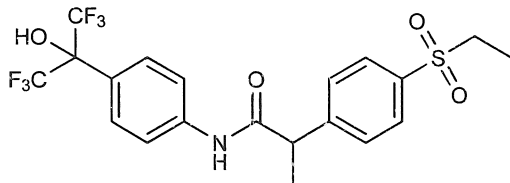
MS(ES^+) m/z 484,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

4: *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(propylsulfonyl)phenyl)acetamid.



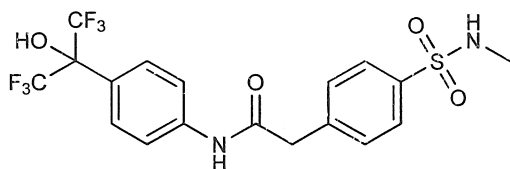
MS(ES^+) m/z 484,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

5: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)propanamid.



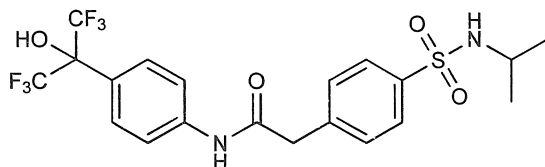
MS(ES^+) m/z 484,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

6: *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(*N*-methylsulfamoyl)phenyl)acetamid.



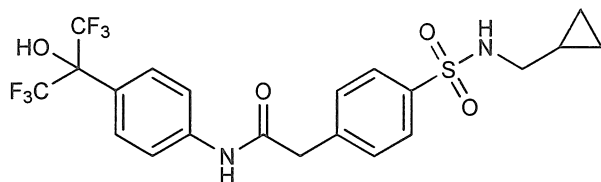
MS(ES^+) m/z 471,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

7: *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(*N*-isopropylsulfamoyl)phenyl)acetamid.



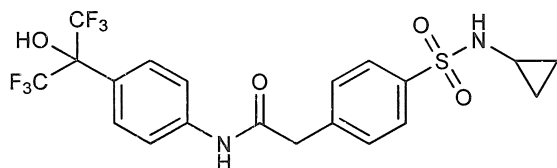
MS(ES^+) m/z 499,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

8: 2-(4-(*N*-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



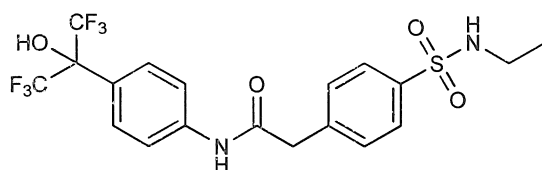
MS(ES⁺) m/z 511,2 [M+H]⁺.

9: 2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



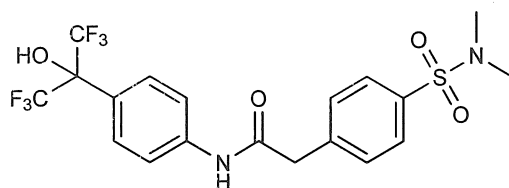
MS(ES⁺) m/z 497,2 [M+H]⁺.

10: 2-(4-(*N*-ethylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



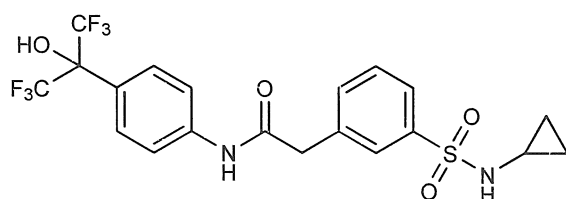
MS(ES⁺) m/z 485,1 [M+H]⁺.

11: 2-(4-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



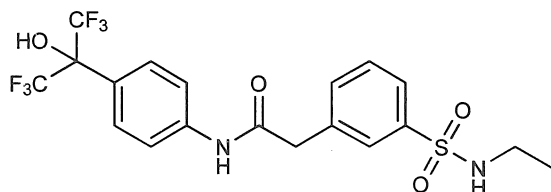
MS(ES⁺) m/z 485,1 [M+H]⁺.

12: 2-(3-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



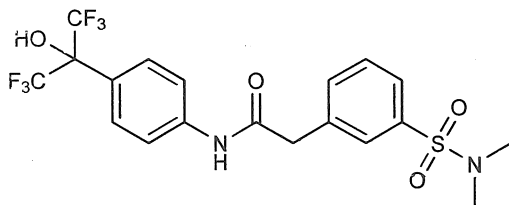
MS(ES⁺) m/z 497,2 [M+H]⁺.

13: 2-(3-(*N*-ethylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



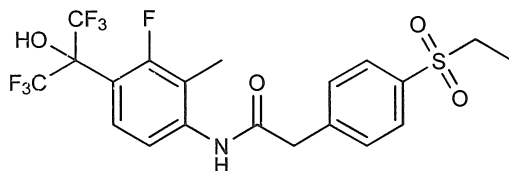
MS(ES⁺) *m/z* 485,2 [M+H]⁺.

14: 2-(3-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



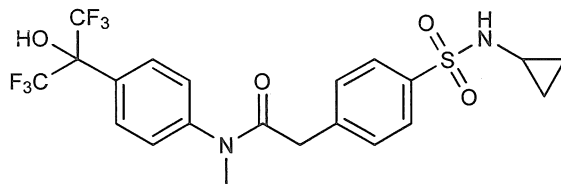
MS(ES⁺) *m/z* 485,2 [M+H]⁺.

15: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methylphenyl)acetamid.



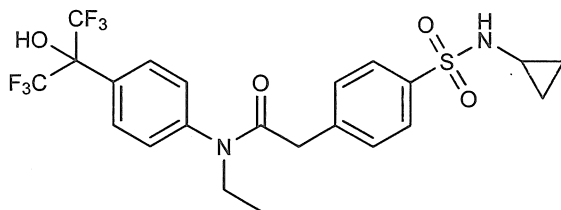
MS(ES⁺) *m/z* 502,2 [M+H]⁺.

16: 2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-*N*-methylacetamid.



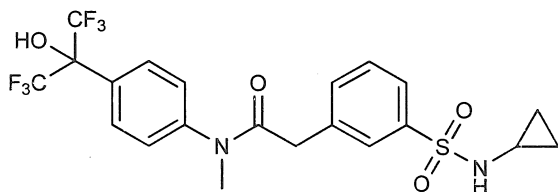
MS(ES⁺) *m/z* 511,1 [M+H]⁺.

17: 2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-ethyl-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



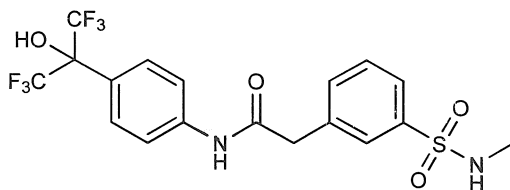
MS(ES^+) m/z 525,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

18: 2-(3-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-*N*-methylacetamid.



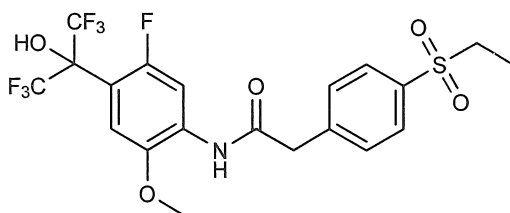
MS(ES^+) m/z 511,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

19: *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(3-(*N*-methylsulfamoyl)phenyl)acetamid.



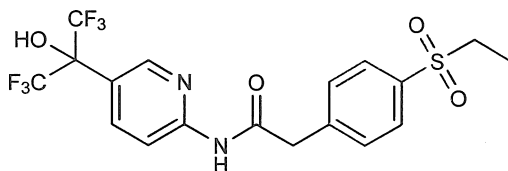
MS(ES^+) m/z 471,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxyphenyl)acetamid.



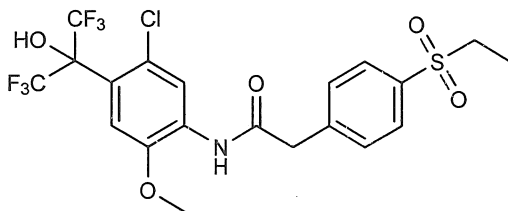
MS(ES^+) m/z 518,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

21: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)acetamid.



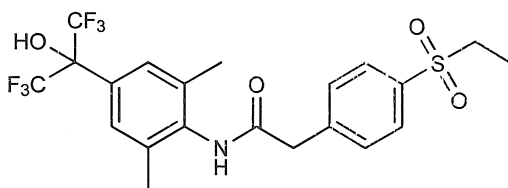
MS(ES⁺) m/z 471,2 [M+H]⁺.

22: *N*-(5-chloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxyphenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamide.



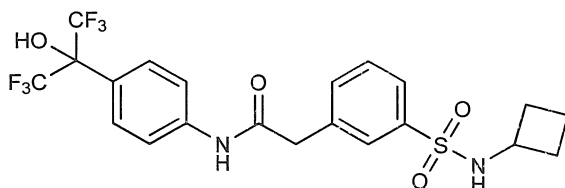
MS(ES⁺) m/z 534,2 [M+H]⁺.

23: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-dimethylphenyl)acetamide.



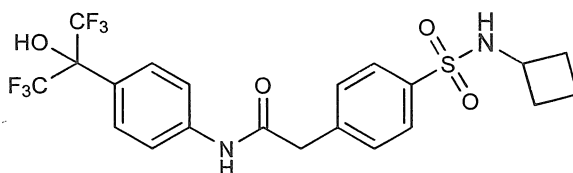
MS(ES⁺) m/z 488,2 [M+H]⁺.

24: 2-(3-(*N*-cyclobutylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamide.



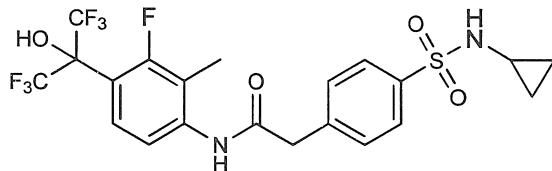
MS(ES⁺) m/z 511,2 [M+H]⁺.

25: 2-(4-(*N*-cyclobutylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamide.



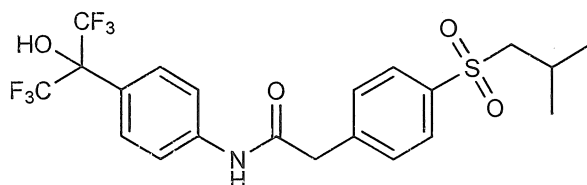
MS(ES⁺) m/z 511,1 [M+H]⁺.

26: 2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(3-flo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)axetamit.



MS(ES⁺) m/z 529,2 [M+H]⁺.

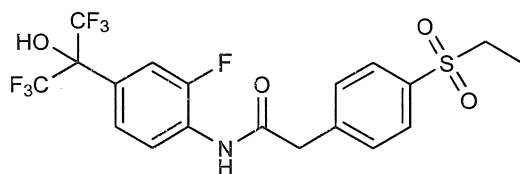
27: *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(isobutylsulfonyl)phenyl)axetamit.



MS(ES⁺) m/z 498,1 [M+H]⁺.

Các ví dụ 28 – 41:

28: 2-(4-(etylсульfonyl)phenyl)-*N*-(2-flo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)axetamit.



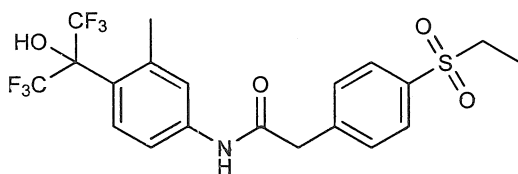
Dung dịch chứa 2-(4-amino-3-flophenyl)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol, (III-12, 50 mg), axit 2-(4-(ethanesulfonyl)phenyl)axetic, II-3 (41,7 mg) và DMAP (4,9 mg) trong CH₂Cl₂ (2 ml) được bổ sung dung dịch chứa DCC (45,4 mg) trong CH₂Cl₂ (2 ml) theo từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO₂, bằng cách sử dụng etyl axetat 20% trong heptan làm dung môi rửa giải, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 2-(4-(etylсульfonyl)phenyl)-

N-(2-flo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl) phenyl)axetamit (62 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ES⁺) *m/z* 488 [M+H]⁺.

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,30 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,28 (q, 2H), 1,11 (t, 3H).

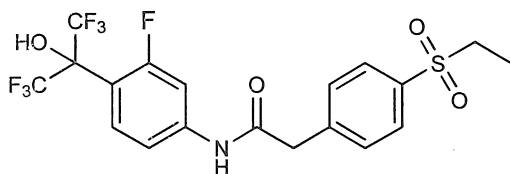
Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 28, các hợp chất sau được điều chế.

29: 2-(4-(etylсульfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)-3-metylphenyl)axetamit.



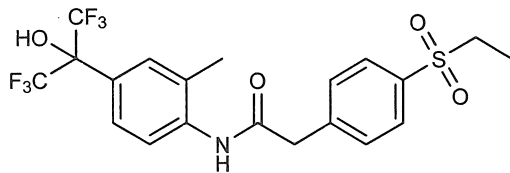
MS(ES⁺) *m/z* 484,2 [M+H]⁺.

30: 2-(4-(etylсульfonyl)phenyl)-*N*-(3-flo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)axetamit.



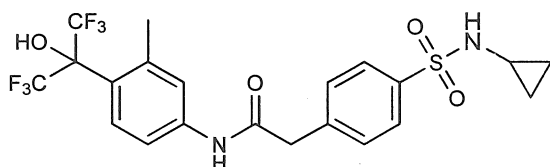
MS(ES⁺) *m/z* 488,2 [M+H]⁺.

31: 2-(4-(etylсульfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)axetamit.



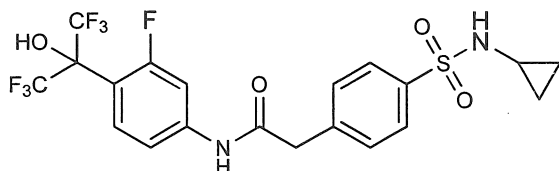
MS(ES⁺) *m/z* 484,2 [M+H]⁺.

32: 2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)-3-metylphenyl)axetamit.



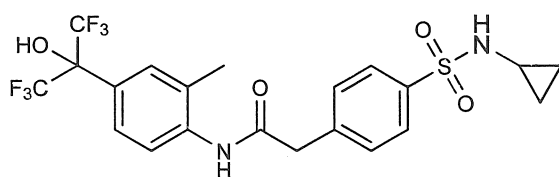
MS(ES^+) m/z 511,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

33: 2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



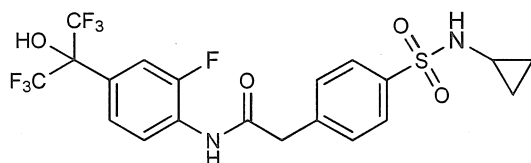
MS(ES^+) m/z 515,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

34: 2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methylphenyl)acetamid.



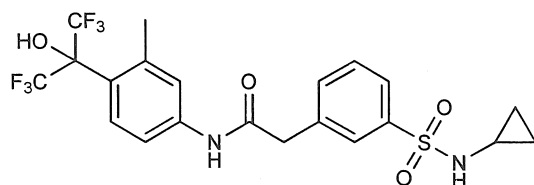
MS(ES^+) m/z 511,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35: 2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



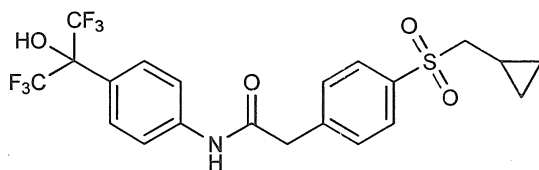
MS(ES^+) m/z 515,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

36: 2-(3-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-3-methylphenyl)acetamid.



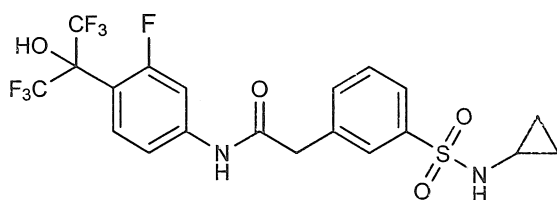
MS(ES^+) m/z 511,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

37: 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)axetamit.



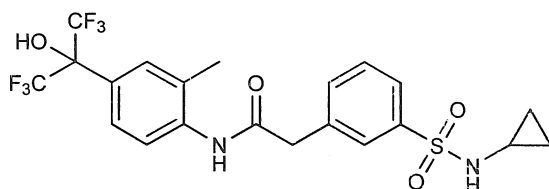
MS(ES⁺) *m/z* 496,2 [M+H]⁺.

38: 2-(3-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(3-flo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)axetamit.



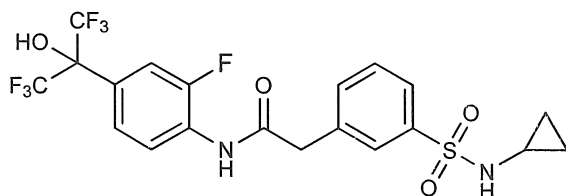
MS(ES⁺) *m/z* 515,2 [M+H]⁺.

39: 2-(3-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metylphenyl)axetamit.



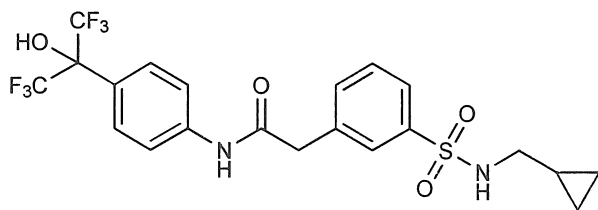
MS(ES⁺) *m/z* 511,2 [M+H]⁺.

40: 2-(3-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(2-flo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)axetamit.



MS(ES⁺) *m/z* 515,2 [M+H]⁺.

41: 2-(3-(*N*-(xyclopropylmetyl)sulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)axetamit.

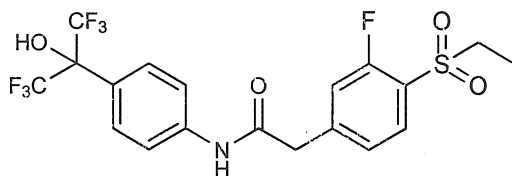


MS(ES⁺) m/z 511,2 [M+H]⁺.

Các ví dụ 42 – 111:

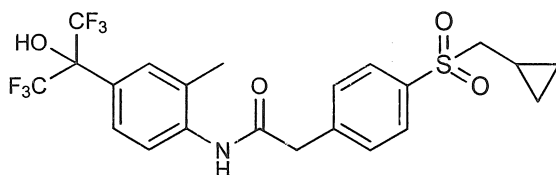
Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 28, bằng cách sử dụng EDCI thay cho DCC, các hợp chất sau được điều chế.

42: 2-(4-(ethylsulfonyl)-3-fluorophenyl)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamidit.



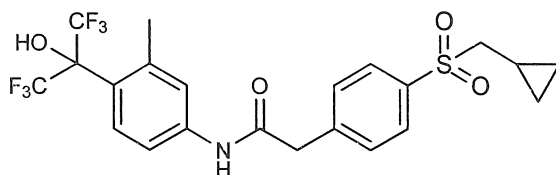
MS(ES⁺) m/z 488,2 [M+H]⁺.

43: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methylphenyl)acetamidit.



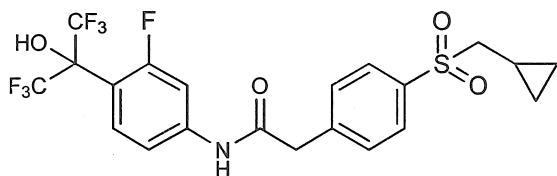
MS(ES⁺) m/z 510,2 [M+H]⁺.

44: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-3-methylphenyl)acetamidit.



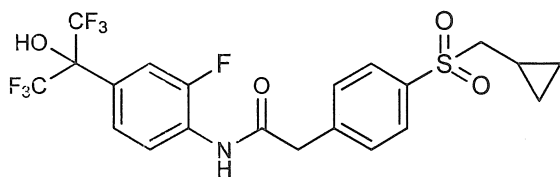
MS(ES⁺) m/z 510,2 [M+H]⁺.

45: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



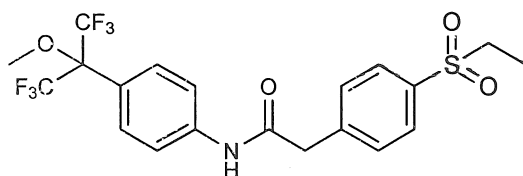
MS(ES⁺) *m/z* 514,2 [M+H]⁺.

46: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



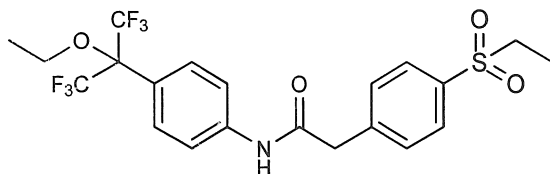
MS(ES⁺) *m/z* 514,2 [M+H]⁺.

47: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-methoxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



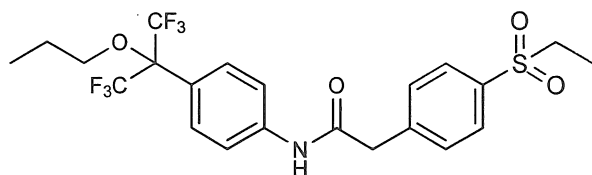
MS(ES⁺) *m/z* 484,1 [M+H]⁺.

48: *N*-(4-(2-ethoxy-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamid.



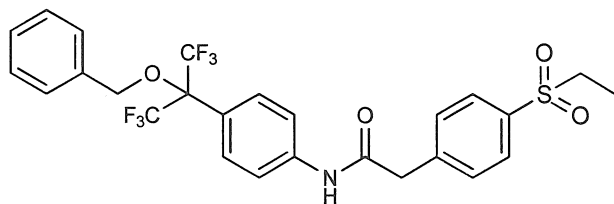
MS(ES⁺) *m/z* 498,2 [M+H]⁺.

49: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



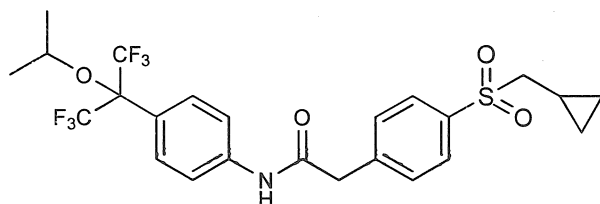
MS(ES^+) m/z 512,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50: *N*-(4-(2-(benzyloxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamid.



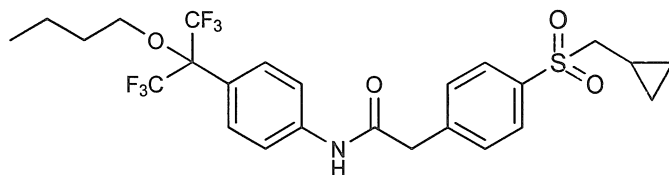
MS(ES^+) m/z 560,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

51: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-isopropoxypropan-2-yl)phenyl)acetamid.



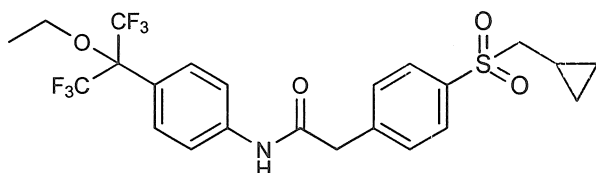
MS(ES^+) m/z 538,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

52: *N*-(4-(2-butoxy-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamid.



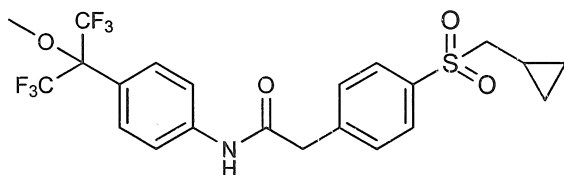
MS(ES^+) m/z 552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

53: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(2-ethoxy-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)phenyl)acetamid.



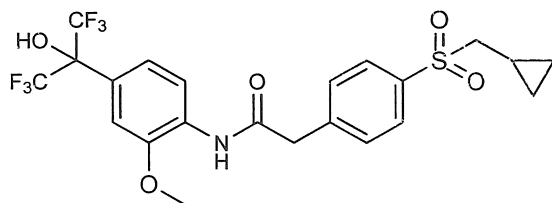
MS(ES⁺) m/z 524,2 [M+H]⁺.

54: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-methoxypropan-2-yl)phenyl)acetamidit.



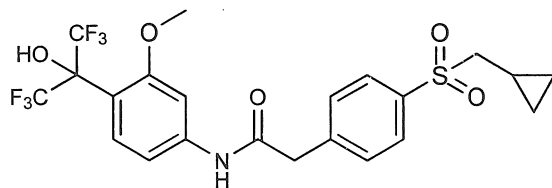
MS(ES⁺) m/z 510,2 [M+H]⁺.

55: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxyphenyl)acetamidit.



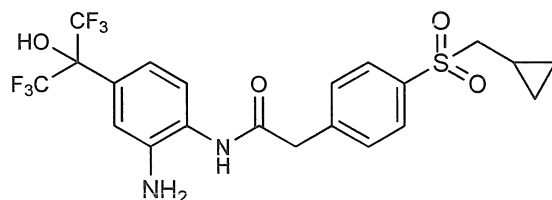
MS(ES⁺) m/z 526,2 [M+H]⁺.

56: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-3-methoxyphenyl)acetamidit.



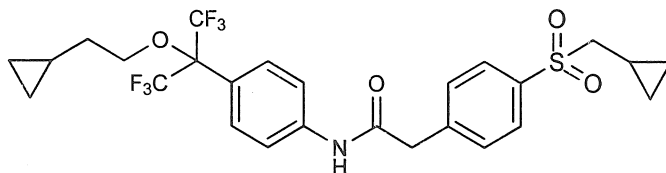
MS(ES⁺) m/z 526,2 [M+H]⁺.

57: N-(2-amino-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamidit.



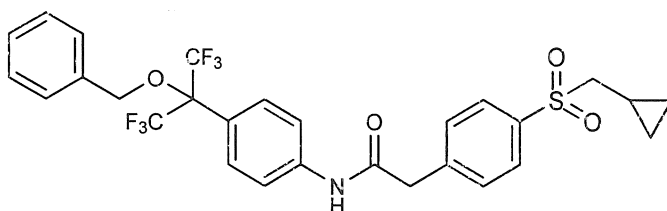
MS(ES^+) m/z 511,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

58: *N*-(4-(2-(2-(cyclopropylethoxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamit.



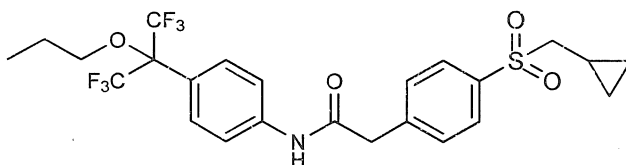
MS(ES^+) m/z 564,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

59: *N*-(4-(2-(benzyloxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamit.



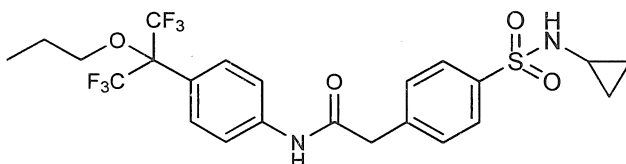
MS(ES^+) m/z 586,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

60: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxypropan-2-yl)phenyl)acetamit.



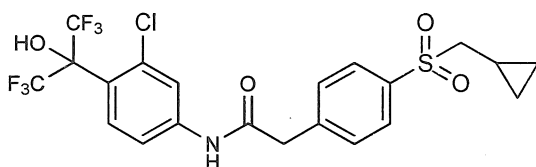
MS(ES^+) m/z 538,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

61: 2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxypropan-2-yl)phenyl)acetamit.



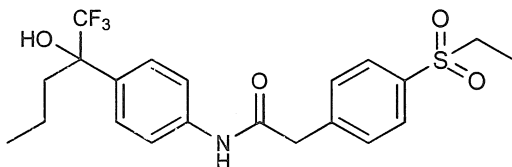
MS(ES^+) m/z 539,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

62: *N*-(3-clo-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamit.



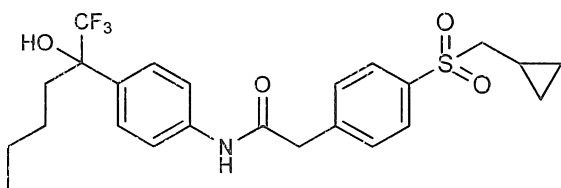
MS(ES⁺) m/z 530,2 [M+H]⁺.

63: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentan-2-yl)phenyl)acetamid.



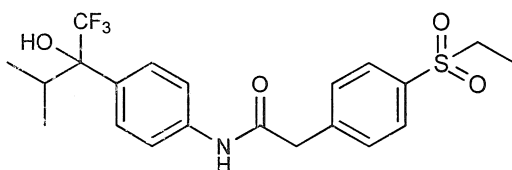
MS(ES⁺) m/z 444,2 [M+H]⁺.

64: 2-(4-(cyclopropylmethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxyhexan-2-yl)phenyl)acetamid.



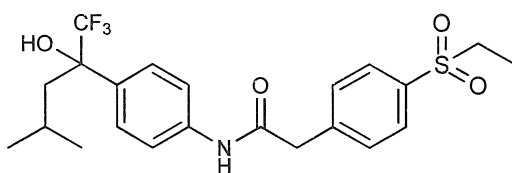
MS(ES⁺) m/z 484,2 [M+H]⁺.

65: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)phenyl)acetamid.



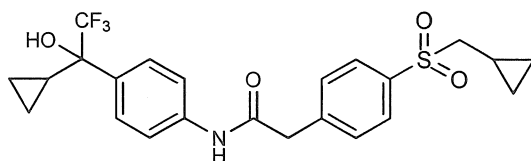
MS(ES⁺) m/z 444,2 [M+H]⁺.

66: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentan-2-yl)phenyl)acetamid.



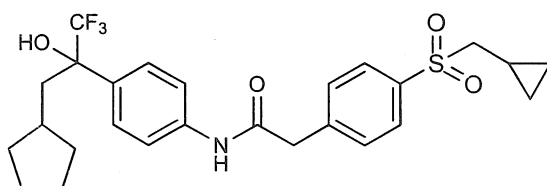
MS(ES⁺) m/z 458,2 [M+H]⁺.

67: *N*-(4-(1-cyclopropyl-2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamide.



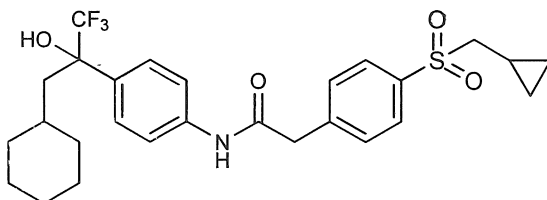
MS(ES⁺) *m/z* 468,2 [M+H]⁺.

68: *N*-(4-(3-cyclopentyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamide.



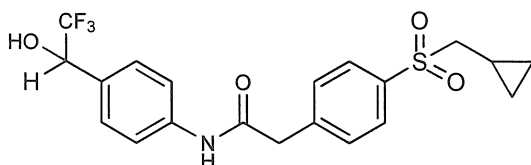
MS(ES⁺) *m/z* 510,2 [M+H]⁺.

69: *N*-(4-(3-cyclohexyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamide.



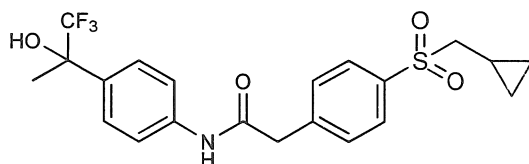
MS(ES⁺) *m/z* 524,2 [M+H]⁺.

70: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)phenyl)acetamide.



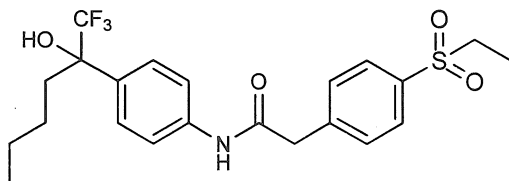
MS(ES⁺) *m/z* 428,2 [M+H]⁺.

71: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamide.



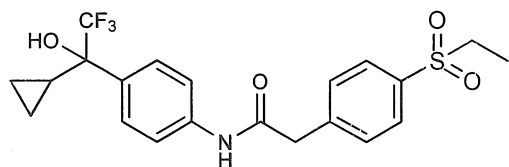
MS(ES⁺) m/z 473,2 [M+H]⁺.

72: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxyhexan-2-yl)phenyl)acetamid.



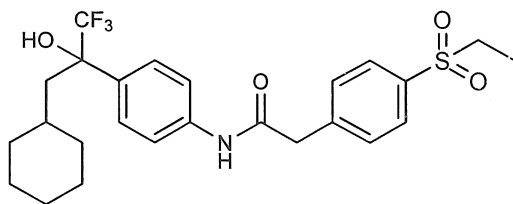
MS(ES⁺) m/z 458,2 [M+H]⁺.

73: *N*-(4-(1-cyclopropyl-2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamid.



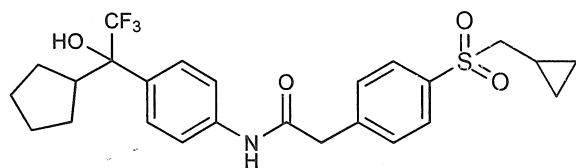
MS(ES⁺) m/z 442,2 [M+H]⁺.

74: *N*-(4-(3-cyclohexyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamid.



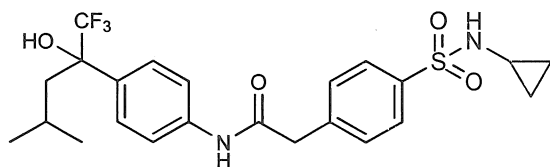
MS(ES⁺) m/z 498,2 [M+H]⁺.

75: *N*-(4-(1-cyclopentyl-2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamid.



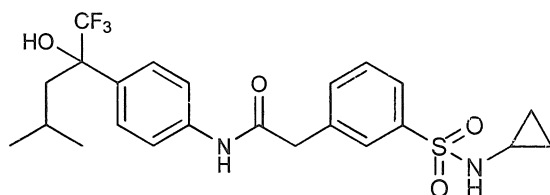
MS(ES⁺) m/z 496,2 [M+H]⁺.

76: 2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)phenyl)axetamit.



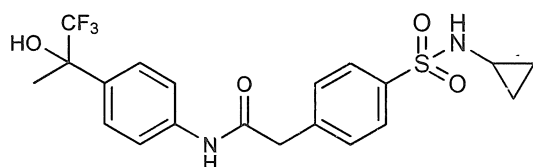
MS(ES⁺) m/z 485,2 [M+H]⁺.

77: 2-(3-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)phenyl)axetamit.



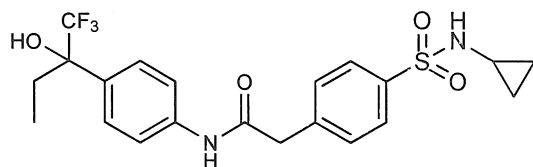
MS(ES⁺) m/z 485,2 [M+H]⁺.

78: 2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)axetamit.



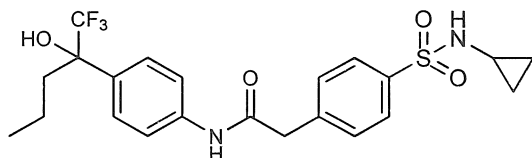
MS(ES⁺) m/z 443,2 [M+H]⁺.

79: 2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxybutan-2-yl)phenyl)axetamit.



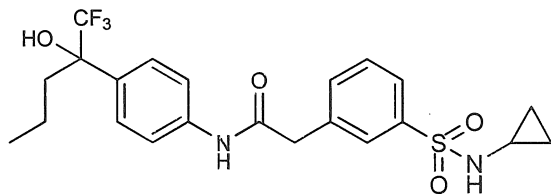
MS(ES⁺) m/z 457,2 [M+H]⁺.

80: 2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxypentan-2-yl)phenyl)axetamit.



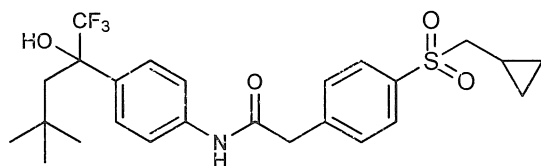
MS(ES⁺) m/z 471,2 [M+H]⁺.

81: 2-(3-(*N*-cyclopropylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentan-2-yl)phenyl)acetamidit.



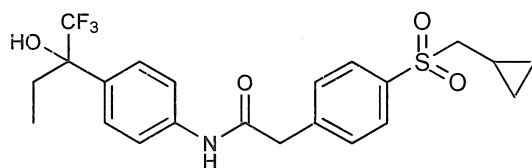
MS(ES⁺) m/z 471,2 [M+H]⁺.

82: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4,4-dimethylpentan-2-yl)phenyl)acetamidit.



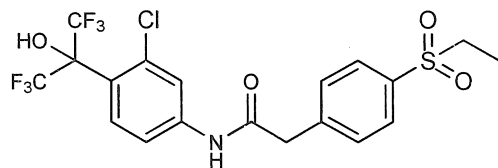
MS(ES⁺) m/z 498,2 [M+H]⁺.

83: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxybutan-2-yl)phenyl)acetamidit.



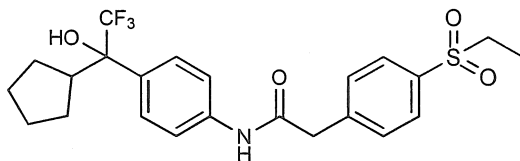
MS(ES⁺) m/z 456,2 [M+H]⁺.

84: *N*-(3-chloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamidit.



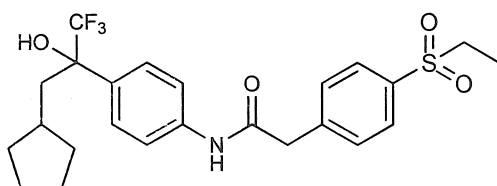
MS(ES⁺) m/z 504,2 [M+H]⁺.

85: *N*-(4-(1-cyclopentyl-2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamid.



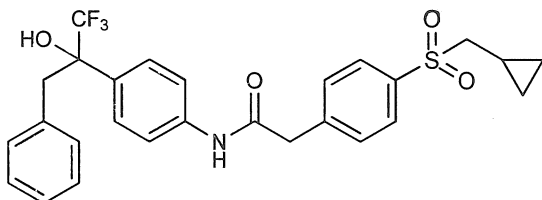
MS(ES⁺) *m/z* 470,2 [M+H]⁺.

86: *N*-(4-(3-cyclopentyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamid.



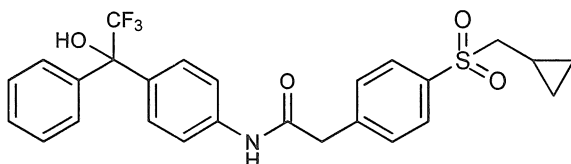
MS(ES⁺) *m/z* 484,2 [M+H]⁺.

87: 2-(4-cyclopropylmetansulfonylphenyl)-*N*-[4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)phenyl]acetamid.



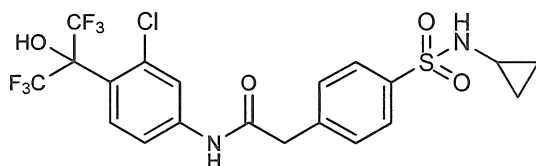
MS(ES⁺) *m/z* 518,2 [M+H]⁺.

88: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-phenylethyl)phenyl)acetamid.



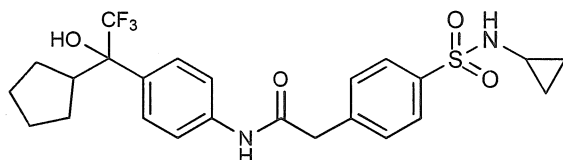
MS(ES⁺) *m/z* 504,2 [M+H]⁺.

89: *N*-(3-clo-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)acetamid.



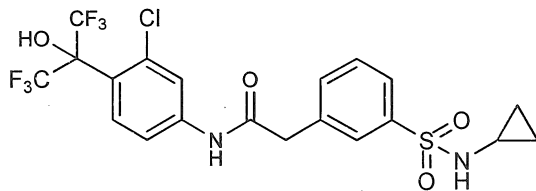
MS(ES⁺) m/z 531,2 [M+H]⁺.

90: *N*-(4-(1-cyclopentyl-2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)phenyl)-2-(4-(*N*-cyclopropylsulfonyl)phenyl)acetamide.



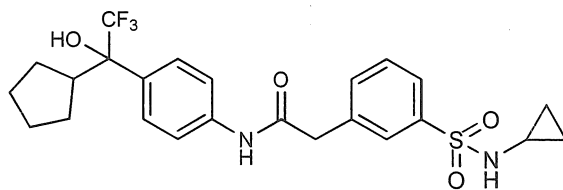
MS(ES⁺) m/z 597,2 [M+H]⁺.

91: *N*-(3-chloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(3-(*N*-cyclopropylsulfonyl)phenyl)acetamide.



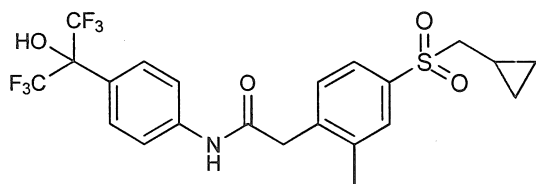
MS(ES⁺) m/z 531,2 [M+H]⁺.

92: *N*-(4-(1-cyclopentyl-2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)phenyl)-2-(3-(*N*-cyclopropylsulfonyl)phenyl)acetamide.



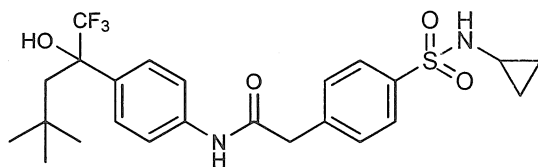
MS(ES⁺) m/z 497,2 [M+H]⁺.

93: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)-2-methylphenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamide.



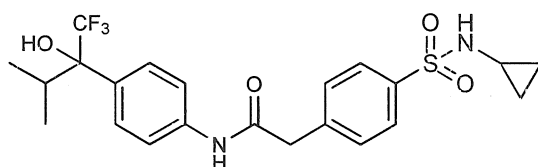
MS(ES⁺) m/z 510,2 [M+H]⁺.

94: 2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-4,4-dimethylpentan-2-yl)phenyl)axetamit.



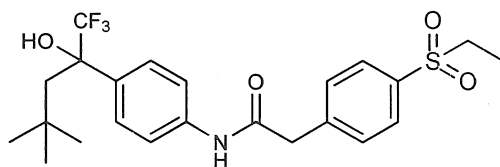
MS(ES⁺) *m/z* 499,2 [M+H]⁺.

95: 2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)phenyl)axetamit.



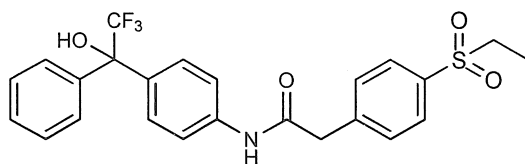
MS(ES⁺) *m/z* 471,2 [M+H]⁺.

96: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-4,4-dimethylpentan-2-yl)phenyl)axetamit.



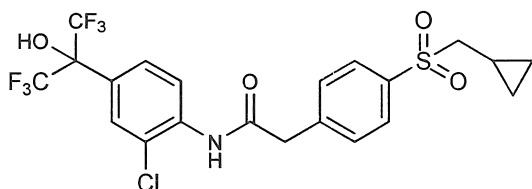
MS(ES⁺) *m/z* 472,2 [M+H]⁺.

97: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-1-phenylethyl)phenyl)axetamit.



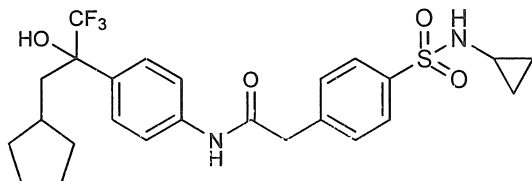
MS(ES⁺) *m/z* 478,2 [M+H]⁺.

98: *N*-(2-clo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetamit.



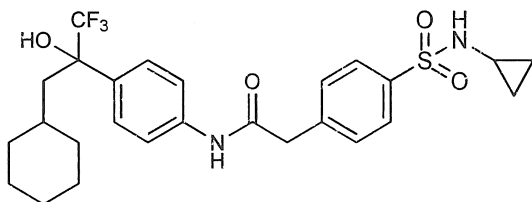
MS(ES⁺) m/z 530,2 [M+H]⁺.

99: *N*-(4-(3-cyclopentyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)acetamid.



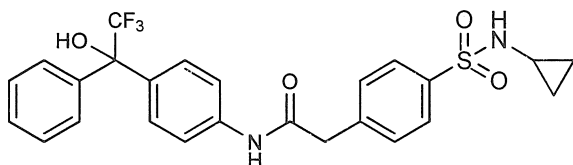
MS(ES⁺) m/z 511,2 [M+H]⁺.

100: *N*-(4-(3-cyclohexyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)acetamid.



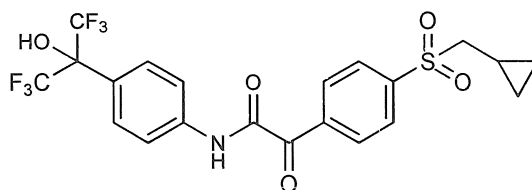
MS(ES⁺) m/z 525,3 [M+H]⁺.

101: 2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-phenylethyl)phenyl)acetamid.



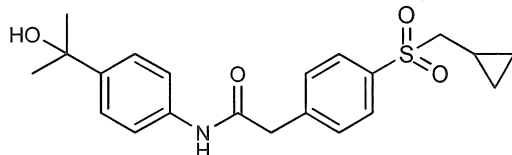
MS(ES⁺) m/z 505,2 [M+H]⁺.

102: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-oxoacetamid.



MS(ES⁺) m/z 510,1 [M+H]⁺.

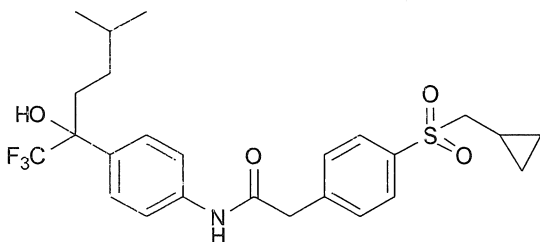
103: 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)axetamit.



MS(ES⁺) m/z 370,2 [(M-18)+H]⁺.

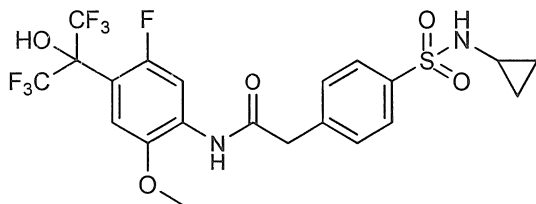
¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,18 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,24 (d, 2H), 1,39 (s, 6H), 0,86-0,78 (m, 1H), 0,48-0,40 (m, 2H), 0,14-0,08 (m, 2H).

104: 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-5-methylhexan-2-yl)phenyl)axetamit.



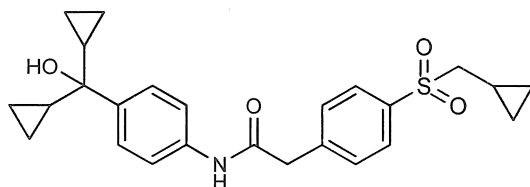
MS(ES⁺) m/z 498,3 [M+H]⁺.

105: 2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(5-flo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metoxyphenyl)axetamit.



MS(ES⁺) m/z 545,1 [M+H]⁺.

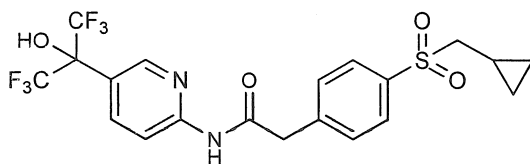
106: 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(dixyclopropyl(hydroxy)metyl)phenyl)axetamit.



MS(ES⁺) m/z 422,2 [(M-18)+H]⁺.

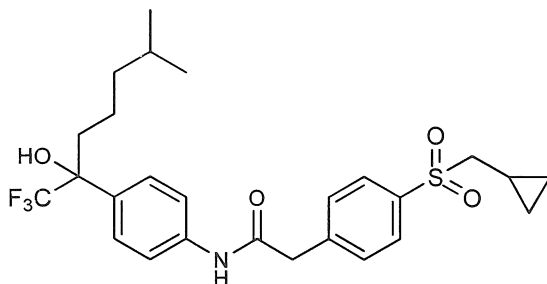
¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,18 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 4H), 4,32 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,24 (d, 2H), 1,20-1,09 (m, 2H), 0,86-0,78 (m, 1H), 0,55-0,47 (m, 2H), 0,46-0,41 (m, 2H), 0,38-0,30 (m, 2H), 0,29-0,21 (m, 2H), 0,20-0,14 (m, 2H), 0,13-0,09 (m, 2H).

107: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-N-(5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)acetamid.



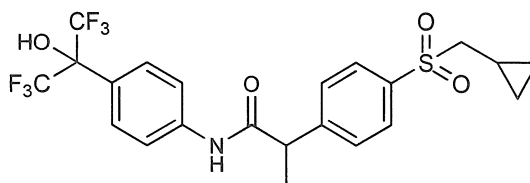
MS(ES⁺) m/z 497,2 [M+H]⁺.

108: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-6-methylheptan-2-yl)phenyl)acetamid.



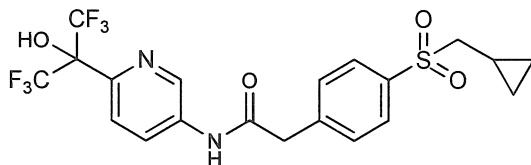
MS(ES⁺) m/z 512,3 [M+H]⁺.

109: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)propanamid.



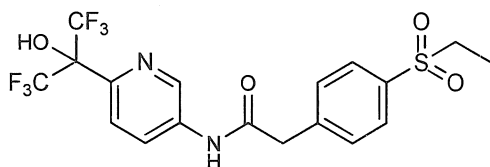
MS(ES⁺) m/z 510,2 [M+H]⁺.

110: 2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)acetamid.



MS(ES⁺) m/z 497,2 [M+H]⁺.

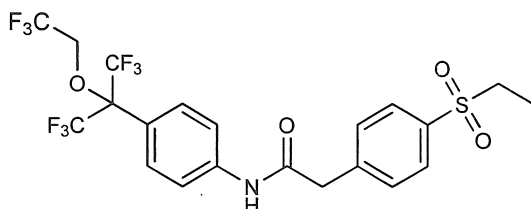
111: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)acetamid.



MS(ES⁺) m/z 471,2 [M+H]⁺.

Các ví dụ 112 và 113:

112: 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)propan-2-yl)phenyl)acetamid.



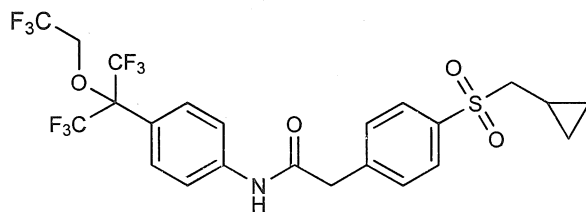
Huyền phù chứa 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid, (ví dụ 2) (20 mg) và K₂CO₃ (9 mg) trong CH₃CN (1 ml) được bổ sung 2,2,2-trifluoroethyltrifluo metansulfonat (10 mg) vào ở nhiệt độ trong phòng.

Sau khi khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ 80°C, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên SiO₂, bằng cách sử dụng etyl axetat 20% trong heptan làm dung môi rửa giải, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexa fluo-2-(2,2,2-triflo etoxy) propan-2-yl)phenyl)acetamid (11 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ES⁺) m/z 552,2 [M+H]⁺.

^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) : δ 10,62 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,28 (q, 2H), 1,10 (t, 3H).

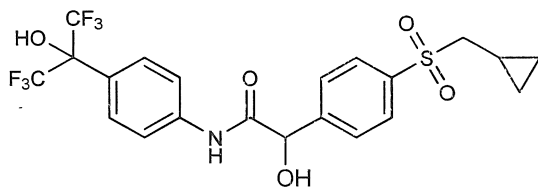
Theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 112, hợp chất sau được điều chế.

113: 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-(2,2,2-trifloethoxy)propan-2-yl)phenyl)axetamit.



MS(ES^+) m/z 578,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

114: 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-hydroxyaxetamit.



Dung dịch chứa 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-oxoaxetamit, (ví dụ 101) (25 mg) trong metanol (2 ml) được bổ sung NaBH_4 (4 mg) vào. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Cặn này được bổ sung dung dịch nước HCl 1N và sản phẩm này được chiết vào etyl axetat. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn này được tinh chế trên HPLC bán điều chế pha đảo, bằng cách sử dụng CH_3CN 20% đến 80% trong nước, làm dung môi rửa giải, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-hydroxyaxetamit (6 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ES^+) m/z 512,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 115

Thử nghiệm gen chỉ thị GAL4 ROR γ

Các chất ức chế ví dụ số 1-114 được thử nghiệm về khả năng ức chế hoạt tính ROR γ trong thử nghiệm gen chỉ thị GAL4 ROR γ . Quy trình thử nghiệm và kết quả được mô tả dưới đây.

Mô tả thử nghiệm gen chỉ thị GAL4 ROR γ

Hệ chất chỉ thị một thể lai GAL4 dùng dữ liệu hiển thị của luxiferaza được thiết lập để xác định mức độ ức chế của ROR γ trong các tế bào 293FT. Miền gắn kết phối tử (ligand-binding domain - LBD) ROR γ được dung hợp với miền gắn kết ADN (DNA binding domain - DBD) GAL4 của nấm men và được đặt dưới sự kiểm soát của trình tự khởi đầu rất sớm của cytomegalovirut (CMV) của người, bằng cách sử dụng vector biểu hiện pFN26A (Promega) và phương pháp tách dòng ADN tái tổ hợp chuẩn. Để dùng làm đối chứng trong thử nghiệm này, vector tương tự được tạo ra trong đó GAL4-DBD được dung hợp với protein virut 16 (VP16) của Herpes simplex, một chất hoạt hóa phiên mã cơ định.

Để theo dõi tác dụng ức chế của các hợp chất trên ROR γ , một cấu trúc chất chỉ thị phiên mã được sử dụng. Vector pGL4.35 (Promega) chứa chín bản sao của trình tự hoạt hóa ngược (Upstream Activator Sequence - UAS) GAL4. Trình tự này điều khiển sự phiên mã của gen chỉ thị luxiferaza *luc2P* đáp ứng với gắn kết của protein dung hợp chứa miền gắn kết ADN GAL4, như, ví dụ, được biểu hiện bởi các vector biểu hiện GAL4-ROR γ -LBD và GAL4-VP16 được mô tả trên đây. Để cho phép protein dung hợp GAL4 điều khiển sự biểu hiện của gen chỉ thị luxiferaza, vector biểu hiện pGL4.35 và vector biểu hiện protein dung hợp GAL4 thích hợp được chuyển nạp phần lớn vào trong tế bào 293FT bằng các kỹ thuật chuyển nạp chuẩn.

Vào ngày sau khi chuyển nạp, các tế bào được đặt vào trong đĩa 96 lỗ, hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào và các đĩa được ủ qua đêm. Tiếp theo, hoạt tính luxiferaza phát quang được định lượng bằng chất phát hiện luxiferaza và dữ liệu hiển thị sự phát quang.

Mô tả chi tiết thử nghiệm

Tế bào 293FT (Invitrogen) được chuyển nạp bằng vector biểu hiện protein dung hợp GAL4 (như đã được mô tả trên đây) và cấu trúc chất chỉ thị phiên mã (pGL4.35, Promega). 60 μ L chất chuyển nạp *TransIT-293* (Mirus Bio) được bổ sung từng giọt

vào 1500 μ l môi trường huyết thanh đã được làm giảm Opti-MEM I (Invitrogen) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng (RT) trong 5 đến 20 phút. 1500 μ l hỗn hợp chất phản ứng này được bổ sung vào 5 μ g vector biểu hiện protein dung hợp GAL4 và 5 μ g cấu trúc chất chỉ thị phiên mã, và được ủ ở RT trong 20 phút.

Để thu các tế bào 293FT từ bình T75, trước tiên môi trường nuôi cấy được lấy ra khỏi các tế bào. Tiếp theo, các tế bào được rửa bằng dung dịch muối đệm phosphat (Phosphate Buffered Saline - PBS) (Lonza), sau đó, PBS được loại bỏ. Để phân ly các tế bào, 1 ml TrypLE Express (Invitrogen) được bổ sung vào bình, tiếp theo ủ ở RT cho đến khi nhìn thấy các tế bào bắt đầu tách ra. Các tế bào được gom lại trong 5 ml môi trường thử nghiệm (môi trường nuôi cấy DMEM (Lonza), FBS đã được thẩm tách 10% (Invitrogen) và Pen/Strep (Lonza)) để thu được huyền phù đơn bào. 10×10^6 tế bào được quay ly tâm và tạo hỗn dịch lại trong 10 ml môi trường thử nghiệm. Tiếp theo, hỗn dịch tế bào này được bổ sung vào ống trộn chuyển nạp, và sau đó, được chuyển toàn bộ sang bình T75 (Greiner), tiếp theo ủ qua đêm (16-24 giờ) ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂.

Để sàng lọc hợp chất, các tế bào được thu lại (như đã được mô tả trên đây) và được đếm. 13×10^6 tế bào được quay ly tâm, dịch nổi được hút ra và các tế bào được tạo hỗn dịch lại trong 17,3 ml môi trường thử nghiệm để thu được hỗn dịch tế bào có mật độ $0,75 \times 10^6$ tế bào/ml. 80 μ L hỗn dịch tế bào (60.000 tế bào) được đặt vào mỗi lỗ trong các đĩa sàng lọc 96 lỗ, đáy bằng, màu trắng, đã được xử lý bằng môi trường nuôi cấy mô (Greiner).

Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng, bắt đầu từ dung dịch gốc dimethylsulfoxit (DMSO) 10 mM, pha loãng theo bậc trong DMSO ở 500x nồng độ thử nghiệm cuối. Tiếp theo, các dung dịch này được pha loãng đến 5x nồng độ thử nghiệm cuối theo hai bước pha loãng 10 lần trong môi trường thử nghiệm. Nồng độ DMSO cuối của dung dịch hợp chất thử nghiệm 5x là 1%. 20 μ L dung dịch hợp chất thử nghiệm 5x được bổ sung vào mỗi lỗ thử nghiệm của đĩa 96 lỗ đã chứa trước 80 μ l hỗn dịch tế bào, thu được nồng độ thử nghiệm cuối với 0,2% DMSO.

Đĩa được ủ qua đêm (16-24 giờ) ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂.

Đối với dữ liệu hiển thị luxiferaza, chất phản ứng luxiferaza (Britelite Plus, Perkin Elmer) được đưa trở lại RT. 100 μ L chất phản ứng Britelite Plus đã được pha loãng 2,5 lần được bổ sung vào mỗi lỗ thử nghiệm của đĩa sàng lọc, tiếp theo ủ ở RT

trong 10 phút. Tín hiệu phát quang luxiferaza được đo bằng cách sử dụng máy đọc đĩa vi thể Wallac Victor (Perkin Elmer).

Trị số nồng độ ức chế nửa tối đa (IC_{50}) đối với các hợp chất thử nghiệm được tính từ tín hiệu luxiferaza bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism (GraphPad Software).

Tất cả các hợp chất được nêu làm ví dụ có công thức I (các ví dụ 1 - 114) được thấy là có trị số pIC_{50} trung bình lớn hơn 5.

Các hợp chất ví dụ 2, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 15, 19, 21, 22, 23, 26, 28, 29, 31 - 38, 40, 42 - 76, 78 - 80, 82 - 90, 93 - 99, 102, 104, 106 - 110, và 112 - 114 được thấy là có trị số pIC_{50} trung bình lớn hơn hoặc bằng 6.

Các hợp chất ví dụ 2, 9, 29, 32, 33, 35, 37, 43, 44, 45, 46, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 59, 60, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 71, 75, 76, 82, 83, 87, 88, 93, 94, 96, 98, 104, 106, 107, 108, 109, 113, 114 được thấy là có trị số pIC_{50} trung bình lớn hơn hoặc bằng 7.

Các hợp chất ví dụ 37, 44, 45, 46, 60, 64, 75, 82, 83 được thấy là có trị số pIC_{50} trung bình lớn hơn hoặc bằng 8.

Ví dụ 116

Thử nghiệm IL-17 trên tế bào đơn nhân máu ngoại vi (Peripheral blood mononuclear cell - PBMC)

Các chất ức chế ví dụ số 2, 9, 32, 33, 35, 37, 43, 44, 45, 46, 51, 53, 54, 59, 60, 67, 71, 83, 107, 113, 114 được thử nghiệm về khả năng ức chế sự sản sinh IL-17A trong tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) được kích thích bởi kháng-CD3/kháng-CD28 phân lập được từ máu người. Quy trình thử nghiệm và kết quả được mô tả dưới đây.

Mô tả thử nghiệm IL-17 trên PBMC

Thử nghiệm này được thiết kế để đo lượng IL-17A được tiết từ PBMC được kích thích bởi kháng-CD3/kháng-CD28 nhằm mục đích đo mức độ ức chế sản sinh IL-17A qua trung gian ROR γ .

Môi trường thử nghiệm bao gồm 90% RPMI 1640 (Lonza), 10% huyết thanh thai bò đã được bất hoạt bằng nhiệt (FBS, Lonza) và 100 U/ml dung dịch penicillin/streptomycin.

Mô tả thử nghiệm

Kháng thể kháng-CD3 (BD Pharmingen) được pha loãng đến nồng độ 10 µg/ml trong PBS (Lonza). 30 µl dung dịch kháng-CD3 10 µg/ml được bổ sung vào 60 lỗ bên trong, ngoại trừ lỗ đối chứng âm tính bất kỳ, của đĩa đáy chữ U, có 96 lỗ đã được xử lý bằng môi trường nuôi cấy tế bào (Greiner). Các đĩa được ủ qua đêm (16-24 giờ) ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂.

Tế bào đơn nhân máu ngoại vi được tách ra từ phần máu chứa phần lớn bạch cầu và tiểu cầu (Sanquin) bằng cách sử dụng môi trường tách Ficoll-Paque PREMIUM (GE Healthcare Life Sciences) theo quy trình của nhà sản xuất và được tạo hỗn dịch lại trong môi trường thử nghiệm ở nhiệt độ 37°C.

Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng, bắt đầu từ dung dịch gốc dimethylsulfoxit (DMSO) 10 mM, pha loãng theo bậc trong DMSO ở 200x nồng độ thử nghiệm cuối. Tiếp theo, các dung dịch này được pha loãng theo hai bước pha loãng trong môi trường thử nghiệm đến 10x nồng độ thử nghiệm cuối. Nồng độ DMSO của dung dịch hợp chất thử nghiệm 10x là 5%.

Kháng thể kháng-CD28 (BD Pharmingen) được pha loãng đến nồng độ 20 µg/ml trong PBS. PBMC được pha loãng đến nồng độ $2,5 \times 10^6$ tế bào/ml trong môi trường thử nghiệm ở nhiệt độ 37°C.

Để sàng lọc hợp chất, đĩa được phủ kháng-CD3 được rửa ba lần bằng PBS, tiếp theo các lỗ được hút bằng chân không. 80 µL huyền phù PBMC, 10 µL dung dịch kháng-CD28 và 10 µL dung dịch hợp chất thử nghiệm 10x được bổ sung vào vào mỗi lỗ sàng lọc, thu được nồng độ thử nghiệm cuối với 0,5% DMSO. Tất cả các lỗ bên ngoài được nạp môi trường thử nghiệm để ngăn cản sự bay hơi. Các đĩa được ủ trong 5 ngày ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂.

Sau khi ủ, các đĩa được quay ly tâm ở tốc độ 1500 vòng/phút trong 4 phút và dịch nổi được gom lại. Tiếp theo, lượng IL-17A trong dịch nổi được xác định bằng cách sử dụng kit ELISA IL-17 (human IL-17 DuoSet, R&D systems) theo quy trình của nhà sản xuất.

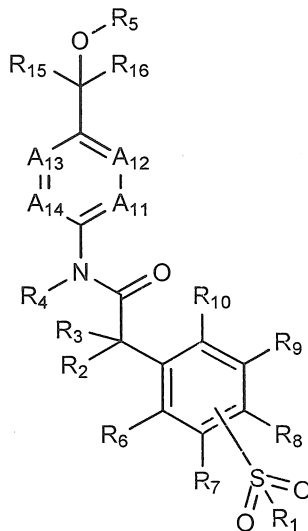
Trị số nồng độ ức chế nửa tối đa (IC_{50}) đối với các hợp chất thử nghiệm được tính từ tín hiệu IL-17A bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism (GraphPad Software).

Các hợp chất được thử nghiệm của ví dụ số 2, 9, 32, 33, 35, 37, 43, 44, 45, 46, 51, 53, 54, 59, 60, 67, 71, 83, 107, 113, 114 đều được thấy là có trị số pIC_{50} trung bình lớn hơn hoặc bằng 6.

Các ví dụ số 9, 32, 37, 43, 44, 45, 46, 51, 53, 54, 59, 60, 67, 71, 83, 113, 114 được thấy là có trị số pIC_{50} trung bình lớn hơn hoặc bằng 7.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



Meta hoặc para

(Công thức I)

hoặc muối được dùng của nó trong đó:

A_{11} - A_{14} lần lượt là N hoặc CR_{11} , CR_{12} , CR_{13} , CR_{14} , với điều kiện là không quá hai trong số bốn vị trí A có thể đồng thời là N;

R_1 là C(1-6)alkyl, C(3-6)xycloalkyl, C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, (di)C(1-6)alkylamino, trong đó (di)C(1-6)alkylamino được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm amino, mà được thế một lần hoặc được thế hai lần một cách độc lập bởi H hoặc (các) nhóm C(1-6)alkyl và, khi các nhóm (di)C(1-6)alkylamino chứa hai nhóm C(1-6)alkyl, thì một trong số các nhóm C(1-6)alkyl này có thể được thay thế bằng nhóm C(3-6)xycloalkyl, (di)C(3-6)xycloalkylamino, trong đó (di)C(3-6)xycloalkylamino được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm amino, mà được thế một lần hoặc được thế hai lần một cách độc lập bởi H hoặc (các) nhóm C(3-6)xycloalkyl và khi các nhóm (di)C(3-6)xycloalkylamino chứa hai nhóm C(3-6)xycloalkyl, thì một trong số các nhóm C(3-6)xycloalkyl này có thể được thay thế bằng nhóm C(1-6)alkyl, hoặc (di)(C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl)amino, trong đó (di)(C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl)amino được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm amino, mà được thế một lần hoặc được thế hai lần một cách độc lập bởi H hoặc (các) nhóm C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, với tất cả các nguyên tử cacbon của các

nhóm alkyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F và tất cả các nguyên tử cacbon của các nhóm xycloalkyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F hoặc metyl;

R_2 và R_3 độc lập là H, F, metyl, etyl, hydroxy, metoxy hoặc R_2 và R_3 cùng nhau là cacbonyl, tất cả các nhóm alkyl, nếu có, tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F;

R_4 là H hoặc C(1-6)alkyl;

R_5 là H, hydroxyetyl, metoxyetyl, C(1-6)alkyl, C(6-10)aryl, C(6-10)arylC(1-3)alkyl, C(1-9)heteroaryl, C(1-9)heteroarylC(1-3)alkyl, C(3-6)xycloalkyl, C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, C(2-5)heteroxycloalkyl hoặc C(2-5)heteroxycloalkylC(1-3)alkyl, tất cả các nhóm tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F, Cl, C(1-2)alkyl, C(1-2)alkoxy hoặc xyano;

một trong số các nhóm R_7 , R_8 hoặc R_9 là nhóm sulfonyl chứa R_{11} ;

R_6 - R_{14} còn lại độc lập là H, halogen, C(1-3)alkoxy, (di)C(1-3)alkylamino trong đó (di)C(1-3)alkylamino được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm amino, mà được thế một lần hoặc được thế hai lần một cách độc lập bởi H hoặc (các) nhóm C(1-3)alkyl, hoặc C(1-6)alkyl, tất cả các nhóm alkyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F; và

R_{15} và R_{16} độc lập là H, C(1-6)alkyl, C(3-6)xycloalkyl, C(3-6)xycloalkylC(1-3)alkyl, C(6-10)aryl, C(6-10)arylC(1-3)alkyl, C(1-9)heteroaryl, C(1-9)heteroarylC(1-3)alkyl, C(2-5)heteroxycloalkyl hoặc C(2-5)heteroxycloalkylC(1-3)alkyl, tất cả các nhóm tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F, Cl, C(1-2)alkyl, C(1-2)alkoxy hoặc xyano.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là C(1-2)alkyl, xyclopropyl, C(3-4)xycloalkylC(1-3)alkyl, metylamino hoặc C(3-4)xycloalkylamino.
3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R_1 là etyl, xyclopropylamino hoặc xyclopropylmetyl.
4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R_1 là xyclopropylamino hoặc xyclopropylmetyl.
5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R_1 là xyclopropylmetyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-5, trong đó R_2 và R_3 độc lập là H, metyl hoặc hydroxy.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R_2 và R_3 độc lập là H hoặc methyl.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-7, trong đó R_4 là H hoặc C(1-2)alkyl.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-8, trong đó R_5 là H, hydroxyetyl, metoxyetyl hoặc C(1-6)alkyl, tất cả các nhóm alkyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều F.
10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R_5 là H hoặc C(1-3)alkyl.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-8, trong đó R_5 là C(6)arylC(1-3)alkyl hoặc C(3-6)cycloalkylC(1-3)alkyl.
12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R_5 là benzyl.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, trong đó R_6 - R_{10} là H với điều kiện là một trong số các nhóm R_7 , R_8 hoặc R_9 là nhóm sulfonyl chứa R_1 .
14. Hợp chất theo điểm 13, trong đó R_8 là nhóm sulfonyl chứa R_1 .
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, trong đó R_8 là nhóm sulfonyl chứa R_1 , và trong đó R_{10} là methyl, và R_6 , R_7 và R_9 còn lại là H.
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-15, trong đó tất cả A_{11} - A_{14} là cacbon.
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-15, trong đó A_{11} hoặc A_{12} là nitơ và A_{11} - A_{14} còn lại là cacbon.
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-17, trong đó R_{11} - R_{14} độc lập là H, halogen, methyl hoặc metoxy.

19. Hợp chất theo điểm 18, trong đó R_{11} - R_{14} là H.
20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-19, trong đó R_{15} là CF_3 và R_{16} là H, C(1-6)alkyl, C(3-6)cycloalkyl hoặc C(3-6)cycloalkylC(1-3)alkyl.
21. Hợp chất theo điểm 20, trong đó R_{15} là CF_3 và R_{16} là CF_3 , propyl, isopropyl, 2-methylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, cyclopropyl, cyclopentyl hoặc cyclohexylmethyl.
22. Hợp chất theo điểm 21, trong đó cả R_{15} và R_{16} là CF_3 .
23. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ nhóm bao gồm:
- N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)acetamid;
- 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;
- N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(isopropylsulfonyl)phenyl)acetamid;
- N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(propylsulfonyl)phenyl)acetamid;
- 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)propanamid;
- N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(*N*-methylsulfamoyl)phenyl)acetamid;
- N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(*N*-isopropylsulfamoyl)phenyl)acetamid;
- 2-(4-(*N*-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;
- 2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;
- 2-(4-(*N*-ethylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;
- 2-(4-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;

- 2-(3-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;
- 2-(3-(*N*-ethylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;
- 2-(3-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;
- 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methylphenyl)acetamid;
- 2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-*N*-methylacetamid;
- 2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-ethyl-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;
- 2-(3-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-*N*-methylacetamid;
- N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(3-(*N*-methylsulfamoyl)phenyl)acetamid;
- 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(5-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxyphenyl)acetamid;
- 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)acetamid;
- N*-(5-chloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxyphenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamid;
- 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-dimethylphenyl)acetamid;
- 2-(3-(*N*-xyclobutylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;
- 2-(4-(*N*-xyclobutylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;
- 2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methylphenyl)acetamid;
- N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(isobutylsulfonyl)phenyl)acetamid;
- 2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-3-methylphenyl)acetamit;

2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamit;

2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methylphenyl)acetamit;

2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-3-methylphenyl)acetamit;

2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamit;

2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methylphenyl)acetamit;

2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamit;

2-(3-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-3-methylphenyl)acetamit;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamit;

2-(3-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamit;

2-(3-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methylphenyl)acetamit;

2-(3-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamit;

2-(3-(*N*-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamit;

2-(4-(ethylsulfonyl)-3-fluorophenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamit;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methylphenyl)acetamit;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-3-methylphenyl)acetamit;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamit;

2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(2-flo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-metoxipropan-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(2-ethoxy-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit;

2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propoxypropan-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(2-(benzyloxy)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit;

2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-isopropoxypropan-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(2-butoxy-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetamit;

2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(2-ethoxy-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-metoxipropan-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)-2-metoxyphenyl)axetamit;

2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxyphenyl)axetamit;

N-(2-amino-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(2-(2-xyclopropylethoxy)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(2-(benzyloxy)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetamit;

2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propoxypropan-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propoxypropan-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(3-clo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)axetamit;

2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypentan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxyhexan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentan-2-yl)phenyl)acetamid;

N-(4-(1-cyclopropyl-2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamid;

N-(4-(3-cyclopentyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamid;

N-(4-(3-cyclohexyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamid;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)phenyl)acetamid;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxyhexan-2-yl)phenyl)acetamid;

N-(4-(1-cyclopropyl-2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamid;

N-(4-(3-cyclohexyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamid;

N-(4-(1-cyclopentyl-2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamid;

2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(3-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxybutan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxypentan-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(3-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxypentan-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-4,4-dimethylpentan-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxybutan-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(3-clo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(1-xyclopentyl-2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-xyclopentyl-1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit;

2-(4-xyclopropylmetansulfonylphenyl)-*N*-[4-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)phenyl]axetamit;

2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-1-phenyletyl)phenyl)axetamit;

N-(3-clo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(1-xyclopentyl-2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)phenyl)-2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)axetamit;

N-(3-clo-4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(3-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(1-xyclopentyl-2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)phenyl)-2-(3-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)axetamit;

2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-2-methylphenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-4,4-dimethylpentan-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-triflo-2-hydroxy-4,4-dimethylpentan-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-phenylethyl)phenyl)acetamid;

N-(2-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)acetamid;

N-(4-(3-cyclopentyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)acetamid;

N-(4-(3-cyclohexyl-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)acetamid;

2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-phenylethyl)phenyl)acetamid;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-oxoacetamid;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-5-methylhexan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(4-(*N*-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)-*N*-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-2-methoxyphenyl)acetamid;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(dicyclopentyl(hydroxymethyl)phenyl)acetamid;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)acetamid;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-6-methylheptan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)propanamid;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)acetamid;

2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)acetamid;

2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)propan-2-yl)phenyl)acetamid;

2-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)propan-2-yl)phenyl)acetamid; và

2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-2-hydroxyaxetamit.

24. Hợp chất theo điểm 23, trong đó hợp chất này là 2-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)phenyl)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-hydroxy propan-2-yl)phenyl)axetamit.

25. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-24 hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.