



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

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

(11)



1-0023323

(51)⁷ **C07D 205/04**; A61K 31/426; A61K 31/4402; (13) **B**

A61K 31/4545; A61K 31/495; A61K 31/496; A61K 31/505; A61K 31/506; A61K 31/5377; A61K 31/551; A61P 1/02; A61P 1/04; A61P 1/16; A61P 11/00; A61P 11/06; A61P 13/12; A61P 17/00; A61P 17/04; A61P 17/06; A61P 19/02; A61P 19/06; A61P 21/00; A61P 25/00; A61P 25/04; A61P 25/28; A61P 27/02; A61P 29/00; A61P 3/04; A61P 3/10; A61P 37/00; A61P 37/02; A61P 37/06; A61P 43/00; A61P 9/00; A61P 9/10; A61P 9/12; C07D 211/26; C07D 211/56; C07D 211/58; C07D 211/62; C07D 213/38; C07D 213/74; C07D 213/79; C07D 213/80; C07D 213/81; C07D 217/06; C07D 217/22; C07D 221/46; C07D 237/20; C07D 239/34; C07D 239/42; C07D 239/48; C07D 241/04; C07D 241/20; C07D 243/08; C07D 277/20; C07D 277/42; C07D 277/44; C07D 277/46; C07D 277/56; C07D 277/62; C07D 295/08; C07D 295/18; C07D 295/20; C07D 295/22; C07D 307/24; C07D 309/04; C07D 309/06; C07D 309/08; C07D 309/14; C07D 401/04; C07D 401/06; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 403/04; C07D 403/12; C07D 403/14; C07D 405/04; C07D 405/06; C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 409/12; C07D 413/04; C07D 413/12; C07D 413/14; C07D 417/12; C07D 471/04; C07D 471/10; C07D 487/04; C07D 487/08; C07D 487/10; C07D 495/04; C07D 513/04

(21) 1-2013-02885

(22) 13/03/2012

(86) PCT/JP2012/056429 13/03/2012

(87) WO2012/124696 20/09/2012

(30) 2011-056031 15/03/2011 JP

(45) 27/04/2020 385

(43) 27/01/2014 310A

(73) Astellas Pharma Inc. (JP)

3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan

(72) YOSHIHARA, Kousei (JP); SUZUKI, Daisuke (JP); YAMAKI, Susumu (JP);

YAMADA, Hiroyoshi (JP); MIHARA, Hisashi (JP); SEKI, Norio (JP)

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT GUANIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mà hữu ích dùng làm thành phần hoạt tính của dược phẩm, cụ thể là, dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến protein kết dính mạch 1 (Vascular Adhesion Protein-1 - VAP-1), cụ thể là bệnh tiểu đường hoặc bệnh phù điểm vàng võng mạc do bệnh tiểu đường. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm, cụ thể là, dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến VAP-1, mà chứa hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, và tá dược được dùng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất guanidin mà hữu ích dùng làm thành phần hoạt tính của dược phẩm, cụ thể là, dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến protein kết dính mạch 1 (sau đây, còn được viết tắt là VAP-1 (Vascular Adhesion Protein-1)).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

VAP-1 là amin oxidaza (amin oxidaza nhạy với semicarbazit (Semicarbazide-Sensitive Amin Oxidase - SSAO)) mà có nhiều trong huyết thanh người (Tài liệu tài liệu phi sáng chế 1), và được biểu hiện tăng đáng kể trong màng trong mạch và cơ trơn của mạch của vùng bị viêm. Mặc dù vai trò sinh lý của VAP-1 không được làm rõ cho đến thời gian gần đây, tuy nhiên gen VAP-1 đã được tạo dòng vào năm 1998, và VAP-1 đã được thông báo là protein màng mà kiểm soát sự cuộn và di chuyển của tế bào bạch huyết và tế bào NK dưới dạng phân tử kết dính nhờ sự điều hòa biểu hiện bởi xytokin viêm. Mặc dù amin này mà hoạt động như chất nền là chưa được biết đến, tuy nhiên nó được xem là metylamin được tạo ra trong phần bất kỳ của cơ thể sống. Ngoài ra, hydro peroxit và aldehyt còn được xác định là được tạo ra nhờ hoạt tính amin oxidaza trong phân tử là yếu tố quan trọng của hoạt tính kết dính.

Báo cáo gần đây đã chứng minh rằng hoạt tính enzym VAP-1 trong huyết thanh tăng ở bệnh nhân bị bệnh tiểu đường, typ I hoặc typ II, và mức tăng này là đáng kể ở bệnh nhân bị bệnh tiểu đường do các biến chứng bệnh màng lưới (Tài liệu tài liệu phi sáng chế 2 và 3).

Ngoài ra, VAP-1 còn được xác định là có liên quan đến các bệnh sau:

(1) bệnh gan mạn tính, bệnh tăng huyết áp ổn định không rõ nguyên nhân, bệnh tiểu đường, và bệnh khớp (Tài liệu sáng chế 1 và 2);

(2) thương tổn màng trong (ở bệnh tiểu đường, bệnh xơ cứng động mạch, và tăng huyết áp), bệnh tim mạch liên quan đến bệnh tiểu đường và chứng tăng urê huyết, chứng đau liên quan đến bệnh gút và viêm khớp, và bệnh màng lưới (ở bệnh nhân bị bệnh tiểu đường) (Tài liệu sáng chế 3);

(3) bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm (của mô liên kết) (viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp do bệnh vẩy nến và bệnh viêm khớp xương hoặc bệnh thoái hóa khớp, hội chứng Reiter, hội chứng Sjogren, hội chứng Behcet, bệnh viêm đa sụn tái phát, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh lupus ban đỏ dạng đĩa, bệnh xơ cứng hệ thống, bệnh viêm bao cơ bạch cầu ái toan, bệnh viêm đa cơ, bệnh viêm bì cơ, bệnh giả viêm đa khớp gốc chi, bệnh viêm mạch máu, bệnh viêm mạch máu thái dương, bệnh viêm đa động mạch nút, bệnh u hạt Wegener, bệnh mô liên kết, và viêm khớp dạng thấp); bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm dạ dày (bệnh Crohn, bệnh viêm loét ruột kết, hội chứng ruột kích thích (hội chứng rối loạn tiêu hóa), tình trạng xơ hóa của gan, sự kích thích của niêm mạc miệng (viêm miệng), và viêm loét miệng tái phát); bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm hệ thần kinh trung ương (đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, và tổn thương do thiếu máu não cục bộ liên quan đến tai biến mạch máu não); bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm phổi (bệnh hen, hội chứng suy kiệt phổi cấp tính, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính); bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm da (mạn tính) (bệnh vẩy nến, thương tổn dị ứng, bệnh li-ken phẳng, bệnh vẩy phấn hồng, bệnh da tiếp xúc, bệnh viêm da cơ địa, và bệnh vẩy phấn đỏ nang lông); bệnh liên quan đến trao đổi chất hydrat cacbon (bệnh tiểu đường và biến chứng từ bệnh tiểu đường) bao gồm bệnh mạch máu lớn và mạch máu nhỏ (bệnh xơ cứng động mạch, bệnh vồng mạc mạch, bệnh màng lưới, bệnh vè thận, hội chứng thận hư và rối loạn hệ thần kinh (rối loạn đa hệ thần kinh, rối loạn hệ thần kinh tự chủ và dây thần kinh), bệnh loét chân, bệnh khớp, và nguy cơ tăng của nhiễm trùng); bệnh liên quan đến sự khác thường trong tế bào tạo mỡ hoặc chức năng hoặc chức năng tế bào cơ trơn (bệnh xơ cứng động mạch và bệnh béo phì); bệnh mạch [bệnh xơ cứng động mạch, bệnh không xơ cứng động mạch, bệnh tim thiếu máu cục bộ bao gồm chứng nhồi máu cơ tim và bệnh tắc động mạch ngoại vi, bệnh và hiện tượng bệnh Raynaud, và bệnh viêm thuyên tắc mạch máu (bệnh Buerger)]; viêm khớp mạn tính; bệnh viêm ruột; và bệnh viêm da cơ địa (Tài liệu sáng chế 4, 5, và 6, và Tài liệu tài liệu phi sáng chế 4 và 5);

(4) bệnh tiểu đường (Tài liệu sáng chế 7);

(5) biến chứng gây ra do SSAO (bệnh tiểu đường (bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin (IDDM) và bệnh tiểu đường không phụ thuộc insulin (NIDDM)) và biến chứng mạch (đau tim, đau họng, đột quỵ, cắt bỏ chi, mù lòa, và bệnh suy thận

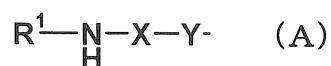
nhẹ)), và bệnh phù điểm vàng võng mạc (ví dụ, bệnh phù điểm vàng võng mạc do bệnh tiểu đường hoặc không do bệnh tiểu đường) (Tài liệu sáng chế 8 và 9); và

(6) bệnh viêm gan, bệnh do ghép nội tạng, và bệnh tương tự.

Do đó, hợp chất tác động trên enzyme VAP-1 có thể được sử dụng làm chất để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh trên đây.

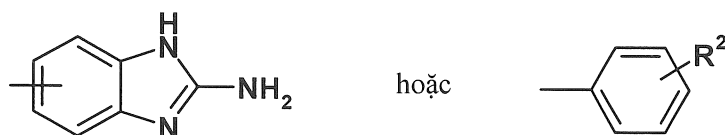
Ngược lại, trong Tài liệu sáng chế 9, hợp chất được bộc lộ được đặc trưng bởi công thức (A) có hoạt ức chế VAP-1.

[Công thức số 19]



(trong đó Z là :

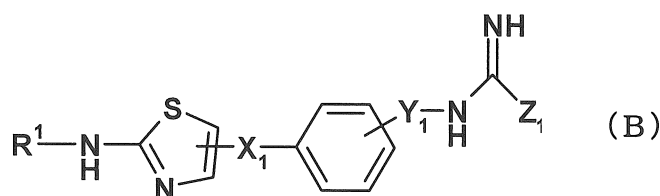
[Công thức số 20]



Đối với các ký hiệu khác trong công thức này, tham khảo công bố sáng chế tương ứng).

Ngoài ra, trong Tài liệu sáng chế 10, hợp chất được bộc lộ được đặc trưng bởi công thức (B) có hoạt ức chế VAP-1.

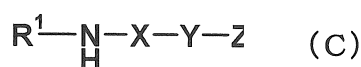
[Công thức số 21]



(Đối với các ký hiệu trong công thức này, tham khảo công bố sáng chế tương ứng)

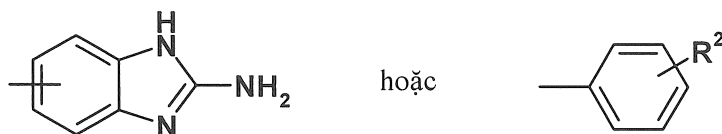
Trong Tài liệu sáng chế 11, hợp chất được bộc lộ được đặc trưng bởi công thức (C) có hoạt ức chế VAP-1 và có hiệu quả trong việc điều trị bệnh liên quan đến VAP-1, cụ thể là, bệnh phù điểm vàng võng mạc.

[Công thức số 22]



(trong đó Z là:

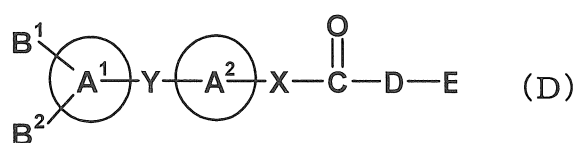
[Công thức số 23]



Đối với các ký hiệu khác trong công thức này, tham khảo công bố sáng chế tương ứng)

Ngoài ra, trong Tài liệu sáng chế 12, hợp chất được bộc lộ được đặc trưng bởi công thức (D) có hoạt ức chế VAP-1.

[Công thức số 24]

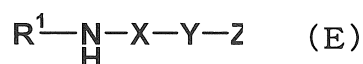


(trong đó:

D là $-NR^3$ và E là amino mà có thể được thế (amino được thế tùy ý), đối với các ký hiệu khác, tham khảo công bố sáng chế tương ứng)

Trong Tài liệu sáng chế 13, hợp chất được bộc lộ được đặc trưng bởi công thức (E) có hoạt ức chế VAP-1.

[Công thức số 25]



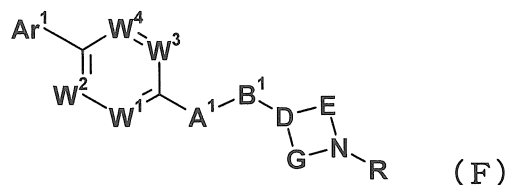
(trong đó:

X là gốc có hóa trị hai thu được từ thiazol mà có thể được thế (gốc có hóa trị hai thu được từ thiazol được thế tùy ý),

Z là A-B-D-E, A là gốc có hóa trị hai thu được từ benzen mà có thể được thế (gốc có hóa trị hai thu được từ benzen được thế tùy ý) hoặc gốc có hóa trị hai thu được từ thiophen mà có thể được thế (gốc có hóa trị hai thu được từ thiophen được thế tùy ý), B là $-(CH_2)_l-NR^2-CO-$, D là $-NR^3$, và E là amino mà có thể được thế (amino được thế tùy ý), đối với các ký hiệu khác, tham khảo công bố sáng chế tương ứng).

Trong Tài liệu sáng chế 14, hợp chất được bộc lộ được đặc trưng bởi công thức (F) có hoạt kháng GPR119, và do đó hữu ích để, ví dụ, điều trị bệnh tiểu đường hoặc bệnh tương tự.

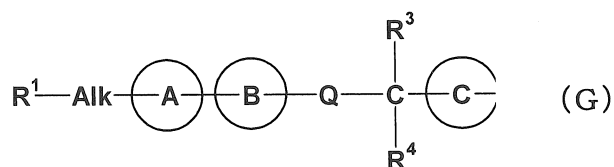
[Công thức số 26]



(Đối với các ký hiệu trong công thức này, tham khảo công bố sáng chế tương ứng)

Trong Tài liệu sáng chế 15, hợp chất được bộc lộ được đặc trưng bởi công thức (G) có hoạt kháng GPR119, và do đó hữu ích để, ví dụ, điều trị bệnh tiểu đường hoặc bệnh tương tự.

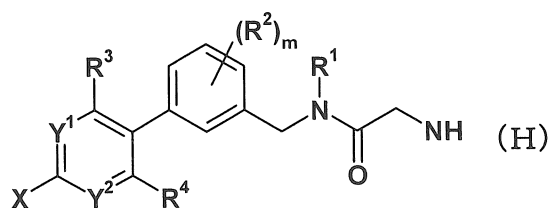
[Công thức số 27]



(Đối với các ký hiệu trong công thức này, tham khảo công bố sáng chế tương ứng)

Trong Tài liệu sáng chế 16, là đơn sáng chế được công bố sau ngày nộp đơn của đơn này mà được dùng làm cơ sở để yêu cầu hưởng quyền ưu tiên của đơn này, hợp chất được bộc lộ được đặc trưng bởi công thức (H) có hoạt VAP-1.

[Công thức số 28]



Tài liệu kỹ thuật liên quan

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Đơn Nhật Bản số JP-A-61-239891

Tài liệu sáng chế 2: Đơn sáng chế Mỹ số US 4,888,283

Tài liệu sáng chế 3: Công bố quốc tế số WO 93/23023

Tài liệu sáng chế 4: Công bố quốc tế số WO 02/02090

Tài liệu sáng chế 5: Công bố quốc tế số WO 02/02541

Tài liệu sáng chế 6: Công bố đơn Mỹ số US 2002/0173521

Tài liệu sáng chế 7: Công bố quốc tế số WO 02/38152

Tài liệu sáng chế 8: Công bố quốc tế số WO 02/38153

Tài liệu sáng chế 9: Công bố quốc tế số WO 04/067521

Tài liệu sáng chế 10: Công bố quốc tế số WO 06/011631

Tài liệu sáng chế 11: Công bố quốc tế số WO 04/087138

Tài liệu sáng chế 12: Công bố quốc tế số WO 09/145360

Tài liệu sáng chế 13: Công bố quốc tế số WO 09/096609

Tài liệu sáng chế 14: Công bố quốc tế số WO 08/025800

Tài liệu sáng chế 15: Công bố quốc tế số WO 08/070692

Tài liệu sáng chế 16: Công bố quốc tế số WO 11/034078

Tài liệu tài liệu phi sáng chế

Tài liệu tài liệu phi sáng chế 1: J Neural Transm, Vol. 114, pp. 747-749, 2007

Tài liệu tài liệu phi sáng chế 2: Diabetologia, Vol. 42, pp. 233-237, 1999

Tài liệu tài liệu phi sáng chế 3: Diabetic Medicine, Vol. 16, pp. 514-521, 1999

Tài liệu tài liệu phi sáng chế 4: Diabetologia, Vol. 40, pp. 1243-1250, 1997

Tài liệu tài liệu phi sáng chế 5: J Neural Transm, Vol. 114, pp. 841-843, 2007

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Sáng chế đề cập đến hợp chất mà hữu ích dùng làm thành phần hoạt tính của dược phẩm, cụ thể là, dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến protein kết dính mạch 1 (Vascular Adhesion Protein-1 - VAP-1).

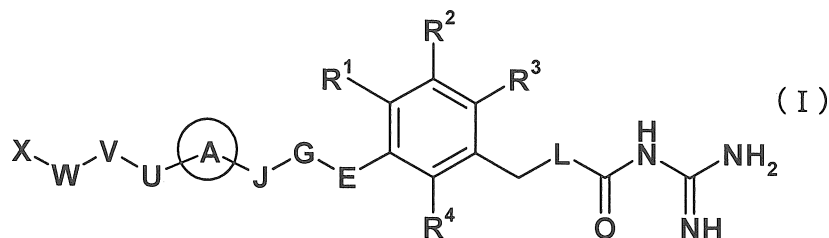
Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng về hợp chất có hoạt ức chế VAP-1, và kết quả là, họ đã phát hiện ra rằng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có hoạt tính ức chế VAP-1 tốt và hữu ích để ngăn ngừa và/hoặc

điều trị bệnh liên quan đến VAP-1, cụ thể là, bệnh tiểu đường hoặc bệnh phù viêm vàng võng mạc do bệnh tiểu đường, nhờ đó đã tạo ra sáng chế.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó và dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó và tá dược.

[Công thức số 29]



(trong đó:

A là aryl mà có thể được thế, hoặc nhóm dị vòng mà có thể được thế,

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 giống hoặc khác nhau, và là H, halogen, hoặc alkyl thấp mà có thể được thế,

E là liên kết đơn, hoặc alkylen thấp mà có thể được thế,

G là liên kết đơn, O, NH, hoặc N(alkyl thấp mà có thể được thế),

J là liên kết đơn, hoặc alkylen thấp mà có thể được thế,

L là O, NH, hoặc N(alkyl thấp mà có thể được thế),

U là liên kết đơn, O, NH, N(alkyl thấp mà có thể được thế), SO_2 , hoặc alkylen thấp mà có thể được thế,

V là liên kết đơn, O, NH, N(alkyl thấp mà có thể được thế), hoặc alkylen thấp mà có thể được thế,

W là liên kết đơn, SO, SO_2 , hoặc alkylen thấp mà có thể được thế,

X là H, OH, NH_2 , alkyl thấp mà có thể được thế, O-(alkyl thấp mà có thể được thế), NH(alkyl thấp mà có thể được thế), N(alkyl thấp mà có thể được thế)₂, NH- SO_2 -(alkyl thấp mà có thể được thế), N(alkyl thấp mà có thể được thế)- SO_2 -(alkyl thấp mà có thể được thế), xycloalkyl mà có thể được thế, O-(xycloalkyl mà có thể được thế), xycloalkenyl mà có thể được thế, aryl mà có thể được thế, O-(aryl mà có thể được thế), nhóm dị vòng mà có thể được thế, hoặc O-(nhóm dị vòng mà có thể được thế).

Ngoài ra, trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, trong trường hợp các ký hiệu của công thức hóa học trong bản mô tả này cũng được sử dụng trong các công thức hóa học khác, các ký hiệu tương tự có ý nghĩa tương tự.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, và tá dược.

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến được phẩm, cụ thể là, được phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến VAP-1, mà chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, và tá dược.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó được sử dụng để sản xuất được phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến VAP-1, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến VAP-1, bao gồm dùng cho bệnh nhân lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó.

Hiệu quả đạt được theo sáng chế

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có hoạt ức chế VAP-1, và có thể được sử dụng làm chất để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến VAP-1.

Ngoài ra, bệnh liên quan đến VAP-1 đề cập đến bệnh được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) bệnh gan mạn tính, bệnh tăng huyết áp ổn định không rõ nguyên nhân, bệnh tiểu đường, và bệnh khớp;

(2) thương tổn màng trong (trong bệnh tiểu đường, bệnh xơ cứng động mạch, và tăng huyết áp), bệnh tim mạch liên quan đến bệnh tiểu đường và chứng tăng urê huyết, chứng đau liên quan đến bệnh gút và viêm khớp, và bệnh màng lưới (trong bệnh nhân bị bệnh tiểu đường);

(3) (mô liên kết) bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm (viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp do bệnh vẩy nến và bệnh viêm khớp xương hoặc bệnh thoái hóa khớp, hội chứng Reiter, hội chứng Sjogren, hội chứng Behcet, bệnh viêm đa sụn tái phát, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh lupus ban đỏ dạng đĩa, bệnh xơ cứng hệ thống, bệnh viêm bao cơ bạch cầu ái toan, bệnh viêm đa cơ, bệnh viêm bì cơ, bệnh giả viêm đa khớp gốc chi, bệnh viêm mạch máu, bệnh viêm mạch máu thái dương, bệnh viêm đa động mạch nút, bệnh u hạt Wegener, bệnh mô liên

kết, và viêm khớp dạng thấp giai đoạn nhẹ); bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm dạ dày [bệnh Crohn, bệnh viêm loét ruột kết, hội chứng ruột kích thích (hội chứng rối loạn tiêu hóa), tình trạng xơ hóa của gan, sự kích thích của niêm mạc miệng (viêm miệng), và viêm loét miệng tái phát]; bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm hệ thần kinh trung ương (đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, và tổn thương do thiếu máu não cục bộ liên quan đến tai biến mạch máu não); bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm phổi (bệnh hen, hội chứng suy kiệt phổi cấp tính, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính); bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm da (mạn tính) (bệnh vẩy nến, thương tổn dị ứng, bệnh li-ken phẳng, bệnh vẩy phấn hồng, bệnh da tiếp xúc, bệnh viêm da cơ địa, và bệnh vẩy phấn đỏ nang lông); bệnh liên quan đến trao đổi chất hydrat cacbon (bệnh tiểu đường và biến chứng từ bệnh tiểu đường) bao gồm bệnh mạch máu lớn và mạch máu nhỏ (bệnh xơ cứng động mạch, bệnh vồng mạch, bệnh màng lưới, bệnh vè thận, hội chứng thận hư và rối loạn hệ thần kinh (rối loạn đa hệ thần kinh, rối loạn hệ thần kinh tự chủ và dây thần kinh), bệnh loét chân, bệnh khớp, và nguy cơ tăng của nhiễm trùng); bệnh liên quan đến sự khác thường trong tế bào tạo mỡ hoặc chức năng hoặc chức năng tế bào cơ trơn (bệnh xơ cứng động mạch và bệnh béo phì); bệnh mạch [bệnh xơ cứng động mạch, bệnh không xơ cứng động mạch, bệnh tim thiếu máu cục bộ bao gồm chứng nhồi máu cơ tim và bệnh tắc động mạch ngoại vi, bệnh và hiện tượng bệnh Raynaud, và bệnh viêm thuyên tắc mạch máu (bệnh Buerger)]; viêm khớp mạn tính; bệnh viêm ruột; và bệnh viêm da cơ địa;

(4) bệnh tiểu đường;

(5) biến chứng gây ra do SSAO [bệnh tiểu đường (bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin (IDDM) và bệnh tiểu đường không phụ thuộc insulin (NIDDM)) và biến chứng mạch (đau tim, đau họng, đột quỵ, cắt bỏ chi, mù lòa, và bệnh suy thận nhẹ)], bệnh phù điểm vàng vồng mạc (ví dụ, bệnh phù điểm vàng vồng mạc do bệnh tiểu đường hoặc không do bệnh tiểu đường); và

(6) bệnh viêm gan và bệnh do ghép nội tạng.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

Trong bản mô tả này, “alkyl thấp” đề cập đến alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (sau đây còn được thể hiện một cách đơn

giản là C_{1-6}), ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, hoặc gốc tương tự. Trong một phương án khác, nó là C_{1-4} alkyl, và trong một phương án khác nữa, là C_{1-3} alkyl.

“Alkenyl thấp” đề cập đến C_{2-6} alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ví dụ, vinyl, propenyl, butenyl, pentenyl, 1-metylvinyl, 1-metyl-2-propenyl, 1,3-butadienyl, 1,3-pentadienyl, hoặc gốc tương tự. Trong một phương án khác, nó là C_{2-4} alkenyl, và trong một phương án khác nữa, là C_{2-3} alkenyl.

“Alkylen thấp” đề cập đến C_{1-6} alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ví dụ, metylen, dimetylen, trimetylen, hoặc gốc tương tự. Trong một phương án khác, nó là C_{1-4} alkylen, và trong một phương án khác nữa, là C_{1-3} alkylen.

“Xycloalkyl” đề cập đến nhóm vòng hydrocacbon bão hòa C_{3-10} , mà có liên kết cầu nối. Ví dụ về nhóm này là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, adamantyl, hoặc nhóm tương tự. Trong một phương án khác, nó là C_{3-8} xycloalkyl, và trong một phương án khác nữa, là C_{3-6} xycloalkyl.

“Xycloalkenyl” đề cập đến nhóm vòng hydrocacbon không bão hòa C_{3-10} , không bao gồm nhóm vòng hydrocacbon thơm. Ví dụ về nhóm này là xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, hoặc nhóm tương tự. Trong một phương án khác, nó là C_{3-8} xycloalkenyl, và trong một phương án khác nữa, là C_{3-6} xycloalkenyl.

“Aryl” đề cập đến nhóm vòng hydrocacbon thơm có từ một vòng đến ba vòng C_{6-14} , và bao gồm nhóm vòng được dung hợp với C_{5-8} xycloalken tại vị trí liên kết đôi của nó. Ví dụ về nhóm này là phenyl, naphtyl, 5-tetrahydronaphtyl, 4-indenyl, 1-fluorenyl, hoặc nhóm tương tự. Trong một phương án khác, nó là phenyl.

“Dị vòng” có nghĩa là nhóm vòng được chọn từ i) vòng đơn có từ 3 đến 8 cạnh, và trong một phương án khác, dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh, chứa từ 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn từ ôxy, lưu huỳnh, và nitơ, và ii) dị vòng có từ 2 đến 3 vòng chứa từ 1 đến 5 dị nguyên tử được chọn từ ôxy, lưu huỳnh, và nitơ, được tạo thành bởi sự dung hợp vòng dị vòng đơn vòng này với một hoặc hai vòng mà được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng đơn vòng, vòng benzen, C_{5-8} xycloalkan, và C_{5-8} xycloalken. Nguyên tử trên vòng, lưu huỳnh hoặc nitơ, có thể bị oxy hóa để tạo thành ôxit hoặc điôxit.

Ví dụ về nhóm “dị vòng” bao gồm các phương án sau:

(1) Nhóm dị vòng được bão hòa đơn vòng:

(a) nhóm chứa từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ, ví dụ, azepanyl, diazepanyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidyl, pyrazolidinyl, piperazinyl, azocanyl, hexametylenimino, homopiperazinyl, và nhóm tương tự;

(b) nhóm chứa từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ và 1 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh và/hoặc 1 đến 2 nguyên tử ôxy, ví dụ, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, oxazolidinyl, morpholinyl, oxazepanyl, và nhóm tương tự;

(c) nhóm chứa từ 1 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh, ví dụ, tetrahydrothiopyranyl và nhóm tương tự;

(d) nhóm chứa từ 1 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh và 1 đến 2 nguyên tử ôxy, ví dụ, oxathiolanyl và nhóm tương tự;

(e) nhóm chứa từ 1 đến 2 nguyên tử ôxy, ví dụ, oxiranyl, oxetanyl, dioxolanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, và nhóm tương tự;

(2) Nhóm dị vòng đơn vòng không bão hòa:

(a) nhóm chứa từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ, ví dụ, pyrolyl, 2-pyrrolinyl, imidazolyl, 2-imidazoliny, pyrazolyl, 2-pyrazoliny, pyridyl, dihydropyridyl, tetrahydropyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, dihydrotriazinyl, azepinyl, và nhóm tương tự;

(b) nhóm chứa từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ và 1 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh và/hoặc 1 đến 2 nguyên tử ôxy, ví dụ, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, dihydrothiazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazinyl, và nhóm tương tự;

(c) nhóm chứa từ 1 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh, ví dụ, thienyl, thiepinyl, dihydrodithiopyranyl, dihydrodithionyl, 2H-thiopyranyl, và nhóm tương tự;

(d) nhóm chứa từ 1 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh và 1 đến 2 nguyên tử ôxy, ví dụ, dihydroxathiopyranyl và nhóm tương tự;

(e) nhóm chứa từ 1 đến 2 nguyên tử ôxy, ví dụ, furyl, dihydrofuryl, pyranyl, 2H-pyranyl, oxepinyl, dioxolyl, và nhóm tương tự;

(3) Nhóm dị vòng bão hòa đa vòng được dung hợp:

(a) nhóm chứa từ 1 đến 5 nguyên tử nitơ, ví dụ, quinuclidinyl, 7-azabixyclo[2.2.1]heptyl, 3-azabixyclo[3.2.2]nonanyl, và nhóm tương tự;

(b) nhóm chứa từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ và 1 đến 3 nguyên tử lưu huỳnh và/hoặc 1 đến 3 nguyên tử ôxy, ví dụ, trithiadiazaindenyl, dioxoloimidazolidinyl, và nhóm tương tự;

(c) nhóm chứa từ 1 đến 3 nguyên tử lưu huỳnh và/hoặc 1 đến 3 nguyên tử ôxy, ví dụ, 2,6-dioxabicyclo[3.2.2]oct-7-yl và nhóm tương tự;

(4) Nhóm dị vòng không bão hòa đa vòng được dung hợp:

(a) nhóm chứa từ 1 đến 5 nguyên tử nitơ, ví dụ, indolyl, isoindolyl, indolinyl, indolidinyl, benzoimidazolyl, dihydrobenzoimidazolyl, tetrahydrobenzoimidazolyl, quinolyl, tetrahydroquinolyl, isoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, indazolyl, imidazopyridyl, dihydroimidazopyridyl, benzotriazolyl, tetrazolopyridazinyl, carbazolyl, acridinyl, quinoxalinyl, dihydroquinoxalinyl, tetrahydroquinoxalinyl, phthalazinyl, dihydroindazolyl, benzopyrimidinyl, naphthyridinyl, quinazolinyl, xinnolyl, pyridopyrolidinyl, triazolopiperidinyl, 9,10-dihydroacridin, và nhóm tương tự;

(b) nhóm chứa từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ và 1 đến 3 nguyên tử lưu huỳnh và/hoặc 1 đến 3 nguyên tử ôxy, ví dụ, benzothiazolyl, dihydrobenzothiazolyl, benzothiadiaazolyl, imidazothiazolyl, imidazothiadiaazolyl, benzoxazolyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrobenzoxadiazolyl, benzoxadiazolyl, benzoisothiazolyl, benzoisoxazolyl, thiazolopiperidinyl, 5,6-dihydro-4H-pyrido[3,4-d][1,3]thiazol-2-yl, 10H-phenothiazin, và nhóm tương tự;

(c) nhóm chứa từ 1 đến 3 nguyên tử lưu huỳnh, ví dụ, benzothienyl, benzodithiopyranyl, chromanyl, dibenzo[b,d]thienyl, và nhóm tương tự;

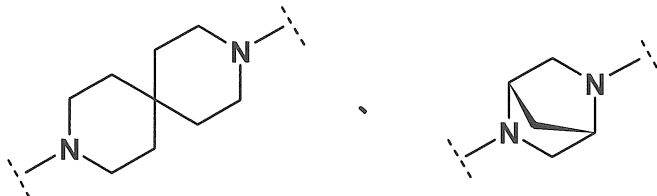
(d) nhóm chứa từ 1 đến 3 nguyên tử lưu huỳnh và 1 đến 3 nguyên tử ôxy, ví dụ, benzoxathiopyranyl, phenoxazinyl, và nhóm tương tự;

(e) nhóm chứa từ 1 đến 3 nguyên tử ôxy, ví dụ, benzodioxolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, isobenzofuranyl, chromanyl, chromenyl, isochromenyl, dibenzo[b,d]furanyl, metylendioxyphenyl, etylendioxyphenyl, xanthenyl, và nhóm tương tự; v.v.

Ngoài ra, nhóm “dị vòng” trong (1) đến (4) trên đây được mô tả như nhóm hóa trị một, nhưng nhóm này có thể là nhóm hóa trị hai hoặc hóa trị cao hơn trong một số trường hợp.

Nhóm “dị vòng” bao gồm nhóm dị vòng hai vòng có liên kết spiro hoặc nhóm dị vòng có cấu trúc cầu nối, và nó có thể là, ví dụ, nhóm vòng như được thể hiện dưới đây.

[Công thức số 30]



Nhóm “dị vòng đơn vòng” đề cập đến nhóm dị vòng có một cấu trúc vòng mà không được dung hợp với các vòng khác như trong (1) và (2), trong số các nhóm “dị vòng” trên đây.

Nhóm “dị vòng đơn vòng bão hòa” đề cập đến nhóm dị vòng mà được bão hòa như trong (1), trong số các nhóm “dị vòng đơn vòng” trên đây.

Nhóm “dị vòng chứa nito” đề cập đến một nhóm chứa ít nhất một nguyên tử nito, như trong (1)(a), (1)(b), (2)(a), (2)(b), (3)(a), (3)(b), (4)(a), (4)(b), và nhóm tương tự, trong số các “dị vòng” trên đây.

Nhóm “dị vòng đơn vòng chứa nito” đề cập đến một nhóm chứa ít nhất một nguyên tử nito, như trong (1)(a), (1)(b), (2)(a), (2)(b), và nhóm tương tự, trong số các nhóm “dị vòng đơn vòng” trên đây.

Nhóm “dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nito” đề cập đến nhóm dị vòng không bão hòa, như trong (2)(a), (2)(b), và nhóm tương tự, trong số các nhóm “dị vòng đơn vòng chứa nito” trên đây.

Nhóm “dị vòng đơn vòng bão hòa chứa nito” đề cập đến nhóm dị vòng bão hòa, như trong (1)(a), (1)(b), và nhóm tương tự, trong số các nhóm “dị vòng đơn vòng chứa nito” trên đây.

“Halogen” có nghĩa là F, Cl, Br, hoặc I.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “mà có thể được thế” là sự thế hoặc không thế với 1 đến 5 phần tử thế”. Ngoài ra, nếu có nhiều phần tử thế, phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm nhóm được thể hiện trong (a) đến (n) dưới đây, mà có thể là nhóm

được chấp nhận hóa học. Ngoài ra, trong một phương án khác, phần tử thể này có thể là nhóm được thể hiện trong (a) đến (m) dưới đây.

(a) halogen.

(b) OH, O-(alkyl thấp) (trong đó alkyl thấp có thể được thể bằng OH, COOH, COO-(alkyl thấp), O-(alkyl thấp), aryl, nhóm dị vòng (trong đó nhóm dị vòng có thể được thể bằng OH, xycloalkyl, hoặc alkyl thấp mà có thể được thể bằng oxo (=O)), hoặc oxo (=O)), O-(nhóm dị vòng), hoặc O-(aryl) (trong đó aryl có thể được thể bằng O-(alkyl thấp)); trong một phương án khác, OH, O-(alkyl thấp) (trong đó alkyl thấp có thể được thể bằng COOH, COO-(alkyl thấp), O-(alkyl thấp), hoặc aryl), hoặc O-(aryl) (trong đó aryl có thể được thể bằng O-(alkyl thấp)); trong một phương án khác nữa, là OH, O-(alkyl thấp), hoặc O-(aryl); và trong một phương án khác nữa, là OH, hoặc O-(alkyl thấp).

(c) amino mà có thể được thể bằng một hoặc hai nhóm alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thể bằng một hoặc nhiều oxo (=O), OH, O-(alkyl thấp), hoặc aryl), SO₂-alkyl thấp, xycloalkyl, aryl (trong đó aryl có thể được thể bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp)) hoặc nhóm dị vòng, hoặc nitro; trong một phương án khác, amino mà có thể được thể bằng một hoặc hai nhóm alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thể bằng một hoặc nhiều oxo (=O), OH, O-(alkyl thấp), hoặc aryl), SO₂-alkyl thấp, aryl (trong đó aryl có thể được thể bằng COOH) hoặc nhóm dị vòng, hoặc nitro; trong một phương án khác, amino mà có thể được thể bằng một hoặc hai nhóm alkyl thấp, SO₂-alkyl thấp, aryl hoặc nhóm dị vòng, hoặc nitro.

(d) CHO, CO-(alkyl thấp) (trong đó alkyl thấp có thể được thể bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O)), CO-(xycloalkyl) (trong đó xycloalkyl có thể được thể bằng OH), CO-(aryl), CO-(nhóm dị vòng) (trong đó nhóm dị vòng có thể được thể bằng O-(alkyl thấp)), hoặc xyano; và trong một phương án khác, là CHO, CO-(alkyl thấp), CO-(xycloalkyl), CO-(aryl), CO-(nhóm dị vòng), hoặc xyano.

(e) aryl hoặc xycloalkyl; ngoài ra, nhóm này có thể được thể bằng halogen, OH, COOH, COO-(alkyl thấp mà có thể được thể bằng aryl), alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thể bằng nhóm dị vòng mà có thể được thể bằng oxo (=O), OH, O-(alkyl thấp), COOH, COO-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O)), O-(alkyl thấp) (trong đó alkyl thấp có thể được thể bằng nhóm dị vòng), amino mà có thể được thể bằng một hoặc hai nhóm alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thể bằng một

hoặc nhiều nhóm oxo ($=O$)), $NHSO_2$ -(alkyl thấp), hoặc SO_2 -(alkyl thấp); và trong một phương án khác, nhóm này có thể được thế bằng $COOH$, alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng oxo ($=O$), OH hoặc $COOH$), O -(alkyl thấp) (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng nhóm dị vòng), amino mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo ($=O$)), $NHSO_2$ -(alkyl thấp), hoặc SO_2 -(alkyl thấp).

(f) nhóm dị vòng; và trong một phương án khác, nhóm dị vòng đơn vòng; ngoài ra, những nhóm dị vòng và nhóm dị vòng đơn vòng này có thể được thế bằng halogen, OH , oxo ($=O$), alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng OH , O -(alkyl thấp), hoặc oxo ($=O$)), O -(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O -(alkyl thấp) hoặc oxo ($=O$)), aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng halogen hoặc $COOH$), $NHCO$ -(alkyl thấp) hoặc nhóm dị vòng (trong đó nhóm dị vòng có thể được thế bằng $COOH$ hoặc O -(alkyl thấp)); và trong một phương án khác, nhóm có thể được thế bằng halogen, OH , oxo ($=O$), alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng O -(alkyl thấp) hoặc oxo ($=O$)), O -(alkyl thấp), aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng halogen hoặc $COOH$), $NHCO$ -(alkyl thấp) hoặc nhóm dị vòng (trong đó nhóm dị vòng có thể được thế bằng $COOH$, O -(alkyl thấp)).

(g) $COOH$ hoặc COO -(alkyl thấp); ngoài ra, alkyl thấp trong COO -(alkyl thấp) có thể được thế bằng aryl.

(h) $CONH_2$ hoặc $CONH$ (alkyl thấp có thể được thế bằng OH), CON (alkyl thấp)₂; trong một phương án khác, $CONH_2$, $CONH$ (alkyl thấp), hoặc CON (alkyl thấp)₂.

(i) $O-CO$ -(alkyl thấp) hoặc $O-COO$ -(alkyl thấp).

(j) oxo ($=O$).

(k) SO -(alkyl thấp) (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng O -(alkyl thấp)), SO -(xycloalkyl), SO -(nhóm dị vòng), SO -(aryl), SO_2 -(alkyl thấp) (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng O -(alkyl thấp)), SO_2 -(xycloalkyl), SO_2 -(nhóm dị vòng), SO_2 -(aryl), hoặc sulfamoyl mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl thấp; trong một phương án khác, SO -(alkyl thấp), SO -(xycloalkyl), SO -(dị vòng), SO -(aryl), SO_2 -(alkyl thấp), SO_2 -(xycloalkyl), SO_2 -(nhóm dị vòng), SO_2 -(aryl), hoặc sulfamoyl mà có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl thấp.

(l) $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{-NH(alkyl thấp)}$, hoặc $\text{SO}_2\text{-N(alkyl thấp)}_2$.

(m) nhóm alkyl thấp mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ phần tử thế này được thể hiện trong (a) đến (k) trên đây, hoặc nhóm alkenyl thấp mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ phần tử thế này được thể hiện trong (a) đến (k) trên đây; trong một phương án khác, nhóm alkyl thấp mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ phần tử thế này được thể hiện trong (a) đến (k) trên đây.

(n) nhóm alkyl thấp mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ phần tử thế này được thể hiện trong (a) đến (l) trên đây, hoặc nhóm alkenyl thấp mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ phần tử thế này được thể hiện trong (a) đến (l) trên đây; trong một phương án khác, nhóm alkyl thấp mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ phần tử thế này được thể hiện trong (a) đến (l) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “aryl mà có thể được thế” và “nhóm dị vòng mà có thể được thế” trong A bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (b), (c), và (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (b) và (c) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “alkyl thấp mà có thể được thế” trong R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (a) và (m) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “alkylen thấp mà có thể được thế” trong E và J bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (j) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “alkyl thấp mà có thể được thế” trong G bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, và trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “alkyl thấp mà có thể được thế” trong L bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, và trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “alkylen thấp mà có thể được thế” trong U, V, và W bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (j) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “alkyl thấp mà có thể được thế” trong U và V bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (b) và (c) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “alkyl thấp mà có thể được thế” trong X bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (a) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “xycloalkyl mà có thể được thế” trong X bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (b) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “xycloalkenyl mà có thể được thế” trong X bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (b) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “aryl mà có thể được thế” trong X bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (b), (f), và (l) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “nhóm dị vòng mà có thể được thế” trong X bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, và trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “alkyl thấp mà có thể được thế” trong R^{Q11} , R^{Q12} , R^{Q13} , R^{Q21} , R^{Q22} , R^{Q23} , R^{Q31} , R^{Q41} , R^{Q42} , R^{Q43} , R^{Q51} , R^{Q52} , R^{Q53} ,

và R^{Q61} bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, và trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “alkyl thấp mà có thể được thế” trong R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T23} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T43} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T53} , R^{T61} , R^{T62} , và R^{T63} bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (b), (c), (e), (f), (g), và (j) trên đây.

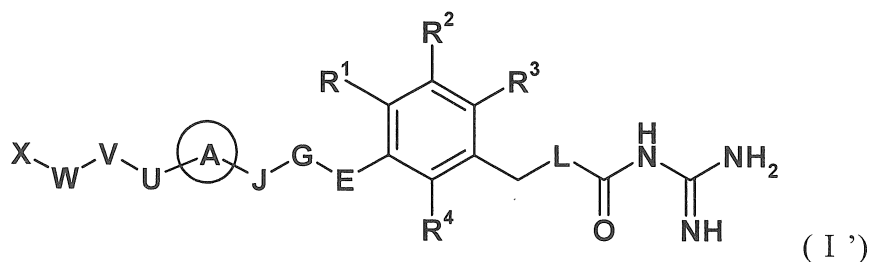
Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “xycloalkyl mà có thể được thế” trong R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T23} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T43} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T53} , R^{T61} , R^{T62} , và R^{T63} bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (m) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “aryl mà có thể được thế” trong R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T23} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T43} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T53} , R^{T61} , R^{T62} , và R^{T63} bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (a), (g), và (m) trên đây.

Ví dụ về phần tử thế có thể chấp nhận được của “nhóm dị vòng mà có thể được thế” trong R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T23} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T43} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T53} , R^{T61} , R^{T62} , và R^{T63} bao gồm nhóm được minh họa trong (a) đến (n) trên đây, trong một phương án khác, nhóm được minh họa trong (a) đến (m) trên đây, và trong một phương án khác nữa, là nhóm được minh họa trong (a), (b), (d), (g), và (m) trên đây.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I') hoặc muối của nó.

[Công thức số 31]



(trong đó:

A là aryl mà có thể được thế hoặc nhóm dị vòng mà có thể được thế,

R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 giống hoặc khác nhau, và là H, halogen, hoặc alkyl thấp mà có thể được thế,

E là liên kết đơn, hoặc alkylen thấp mà có thể được thế,

G là liên kết đơn, O, NH, hoặc N(alkyl thấp mà có thể được thế),

J là liên kết đơn, hoặc alkylen thấp mà có thể được thế,

L là O, NH, hoặc N(alkyl thấp mà có thể được thế),

U là liên kết đơn, O, NH, N(alkyl thấp mà có thể được thế), SO_2 , hoặc alkylen thấp mà có thể được thế,

V là liên kết đơn, O, NH, N(alkyl thấp mà có thể được thế), hoặc alkylen thấp mà có thể được thế,

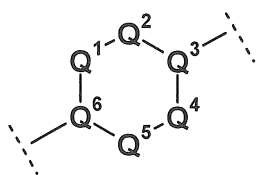
W là liên kết đơn, SO_2 , hoặc alkylen thấp mà có thể được thế, và

X là H, OH, NH_2 , alkyl thấp mà có thể được thế, O-(alkyl thấp mà có thể được thế), NH(alkyl thấp mà có thể được thế), N(alkyl thấp mà có thể được thế)₂, xycloalkyl mà có thể được thế, O-(xycloalkyl mà có thể được thế), aryl mà có thể được thế, O-(aryl mà có thể được thế), nhóm dị vòng mà có thể được thế, hoặc O-(nhóm dị vòng mà có thể được thế)).

Phương án của nhóm theo sáng chế được mô tả dưới đây.

(1) A là:

[Công thức số 32]

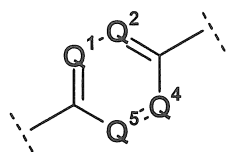


Q^1 là liên kết đơn, $CR^{Q11}R^{Q12}$, hoặc NR^{Q13} , Q^2 là $CR^{Q21}R^{Q22}$, hoặc NR^{Q23} , Q^3 là CR^{Q31} hoặc N, Q^4 là $CR^{Q41}R^{Q42}$ hoặc NR^{Q43} , Q^5 là liên kết đơn, $CR^{Q51}R^{Q52}$, hoặc NR^{Q53} , Q^6 là CR^{Q61} hoặc N, R^{Q11} , R^{Q12} , R^{Q13} , R^{Q21} , R^{Q22} , R^{Q23} , R^{Q31} , R^{Q41} , R^{Q42} , R^{Q43} , R^{Q51} , R^{Q52} , R^{Q53} và R^{Q61} giống hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp mà có thể được thế, hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế), hoặc R^{Q11} và R^{Q21} , R^{Q11} và R^{Q23} , R^{Q13} và R^{Q21} , R^{Q13} và R^{Q23} , R^{Q13} và R^{Q23} , R^{Q31} và R^{Q41} , R^{Q31} và R^{Q43} , R^{Q51} và R^{Q61} , hoặc R^{Q53} và R^{Q61} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới,

hoặc R^{Q11} và R^{Q61} , R^{Q13} và R^{Q61} , R^{Q21} và R^{Q31} , R^{Q41} và R^{Q51} , R^{Q43} và R^{Q51} , R^{Q41} và R^{Q53} , hoặc R^{Q43} và R^{Q53} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc R^{Q11} và R^{Q12} , R^{Q21} và R^{Q22} , R^{Q41} và R^{Q42} , R^{Q51} và R^{Q52} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O).

(2) A là:

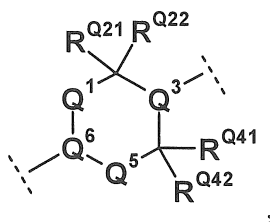
[Công thức số 33]



Q^1 là CR^{Q12} hoặc N, Q^2 là CR^{Q22} hoặc N, Q^4 là CR^{Q42} hoặc N, Q^5 là CR^{Q52} hoặc N, và R^{Q12} , R^{Q22} , R^{Q42} và R^{Q52} giống hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp mà có thể được thế, hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế).

(3) A là:

[Công thức số 34]



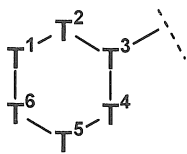
Q^1 là liên kết đơn hoặc $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 là CR^{Q31} hoặc N, Q^5 là liên kết đơn hoặc $CR^{Q51}R^{Q52}$, Q^6 là CR^{Q61} hoặc N, trong đó hoặc một trong số Q^3 và Q^6 là N, R^{Q11} , R^{Q12} , R^{Q21} , R^{Q22} , R^{Q31} , R^{Q41} , R^{Q42} , R^{Q51} , R^{Q52} và R^{Q61} giống hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp mà có thể được thế, hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế), hoặc R^{Q51} và R^{Q61} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc R^{Q11} và R^{Q12} , R^{Q21} và R^{Q22} , R^{Q41} và R^{Q42} , hoặc R^{Q51} và R^{Q52} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O).

(4) R^{Q12} , R^{Q22} , R^{Q42} và R^{Q52} là H.

(5) R^{Q11} , R^{Q12} , R^{Q21} , R^{Q22} , R^{Q31} , R^{Q41} , R^{Q42} , R^{Q51} , R^{Q52} và R^{Q61} giống hoặc khác nhau, và là H, hoặc R^{Q51} và R^{Q61} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc R^{Q11} và R^{Q12} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O); và trong một phương án khác, R^{Q11} , R^{Q12} , R^{Q21} , R^{Q22} , R^{Q31} , R^{Q41} , R^{Q42} , R^{Q51} , R^{Q52} và R^{Q61} là H.

- (6) Q^1 là N, Q^2 là CR^{Q22} , Q^4 là CR^{Q42} , và Q^5 là N.
- (7) Q^1 là CR^{Q12} , Q^2 là CR^{Q22} , Q^4 là CR^{Q42} , và Q^5 là N.
- (8) Q^1 là $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 là N, Q^5 là $CR^{Q51}R^{Q52}$, và Q^6 là CR^{Q61} hoặc N.
- (9) Q^1 là $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 là N, Q^5 là $CR^{Q51}R^{Q52}$, và Q^6 là N.
- (10) Q^1 là $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 là N, Q^5 là $CR^{Q51}R^{Q52}$, và Q^6 là CR^{Q61} .
- (11) Q^1 là $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 là CR^{Q31} , Q^5 là $CR^{Q51}R^{Q52}$, và Q^6 là N.
- (12) Q^1 là liên kết đơn, Q^3 là N, Q^5 là liên kết đơn, và Q^6 là CR^{Q61} .
- (13) R^1 , R^2 , R^3 và R^4 giống hoặc khác nhau, và là H hoặc halogen; trong một phương án khác, R^1 , R^2 và R^3 là H, và R^4 là halogen; và trong một phương án khác nữa, là R^1 , R^2 và R^3 là H, và R^4 là F.
- (14) E là liên kết đơn.
- (15) E là alkylen thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O).
- (16) G là liên kết đơn.
- (17) G là O.
- (18) G là NH.
- (19) J là liên kết đơn.
- (20) J là alkylen thấp mà có thể được thế.
- (21) L là O.
- (22) L là NH.
- (23) U là liên kết đơn.
- (24) U là O.
- (25) U là NH hoặc N(alkyl thấp mà có thể được thế).
- (26) V là liên kết đơn.
- (27) V là alkylen thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O).
- (28) W là liên kết đơn.
- (29) W là alkylen thấp mà có thể được thế.
- (30) X là H, OH, hoặc NH_2 .
- (31) X là:

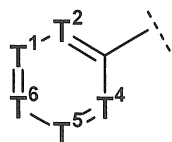
[Công thức số 35]



T^1 là liên kết đơn, $CR^{T11}R^{T12}$, hoặc NR^{T13} , T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$ hoặc NR^{T23} , T^3 là CR^{T31} hoặc N, T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$ hoặc NR^{T43} , T^5 là liên kết đơn, $(CR^{T51}R^{T52})_m$, hoặc NR^{T53} , T^6 là $CR^{T61}R^{T62}$, O, hoặc NR^{T63} , R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T23} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T43} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T53} , R^{T61} , R^{T62} và R^{T63} giống hoặc khác nhau, và là H, OH, halogen, alkyl thấp mà có thể được thế, aryl mà có thể được thế, xycloalkyl mà có thể được thế, nhóm dị vòng mà có thể được thế, O-(alkyl thấp mà có thể được thế), NH(alkyl thấp mà có thể được thế), N(alkyl thấp mà có thể được thế)₂, NH(aryl mà có thể được thế), N(aryl mà có thể được thế)₂, SO₂-(alkyl thấp mà có thể được thế), hoặc SO₂-(xycloalkyl mà có thể được thế), hoặc R^{T11} và R^{T61} , R^{T11} và R^{T63} , R^{T13} và R^{T61} , R^{T13} và R^{T63} , R^{T21} và R^{T31} , R^{T23} và R^{T31} , R^{T41} và R^{T51} , R^{T43} và R^{T51} , R^{T41} và R^{T53} , hoặc R^{T43} và R^{T53} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc R^{T11} và R^{T12} , R^{T21} và R^{T22} , R^{T41} và R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} , hoặc R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O), và m là 1 hoặc 2.

(32) X là:

[Công thức số 36]



T^1 là CR^{T12} hoặc N, T^2 là CR^{T22} hoặc N, T^4 là CR^{T42} hoặc N, T^5 là CR^{T52} hoặc N, T^6 là CR^{T62} hoặc N, R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} , R^{T52} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là H, OH, halogen, alkyl thấp mà có thể được thế, aryl mà có thể được thế, xycloalkyl mà có thể được thế, nhóm dị vòng mà có thể được thế, -O-(alkyl thấp mà có thể được thế), NH-(alkyl thấp mà có thể được thế), N(alkyl thấp mà có thể được thế)₂, NH-(aryl mà có thể được thế), N(aryl mà có thể được thế)₂, SO₂-(alkyl thấp mà có thể được thế), hoặc SO₂-(xycloalkyl mà có thể được thế).

(33) R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là H, halogen, hoặc alkyl thấp mà có thể được thế; và trong một phương án

khác, R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} là H; và trong một phương án khác nữa, là R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là H hoặc OH.

(34) R^{T13} , R^{T23} , R^{T43} , R^{T53} là H.

(35) R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là H, halogen, alkyl thấp mà có thể được thế, hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế); trong một phương án khác, R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); trong một phương án khác nữa, là R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là H, metyl, methoxymetyl, hoặc 2-methoxyethoxy; và trong một phương án khác nữa, là R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} và R^{T52} là H.

(36) R^{T62} là H.

(37) R^{T62} là halogen, OH, alkyl thấp mà có thể được thế, hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế).

(38) R^{T62} là OH, alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc COOH), hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)).

(39) R^{T63} là CO-(C_{1-5} alkyl mà có thể được thế), CO-(xycloalkyl mà có thể được thế), CO-(aryl mà có thể được thế), CO-(nhóm dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nito mà có thể được thế), CON(alkyl thấp mà có thể được thế)₂, hoặc SO₂-(alkyl thấp mà có thể được thế); trong một phương án khác, R^{T63} là CO-(C_{1-5} alkyl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nito), CO-(xycloalkyl), CO-(aryl), CO-(nhóm dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nito), CON(alkyl thấp)₂, hoặc SO₂-(alkyl thấp); trong một phương án khác nữa, là R^{T63} là CO-(C_{1-5} alkyl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), CO-(xycloalkyl), CO-(aryl), CO-(nhóm dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nito), CON(alkyl thấp)₂, hoặc SO₂-(alkyl thấp); trong một phương án khác nữa, là R^{T63} là CO-(C_{1-5} alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), CO-(xycloalkyl), hoặc SO₂-(alkyl thấp); trong một phương án khác nữa, là R^{T63} là axetyl, propionyl, isobutyryl, pivaloyl, 2-etoxy-1-oxoetyl, 2-metoxy-1-oxoetyl, 3-metoxy-1-oxopropyl, 3-metoxy-2,2-dimetyl-1-oxopropyl, xyclopropylcacbonyl, benzoyl, pyridin-3-ylcacbonyl, dimetylaminocacbonyl, metylsulfonyl, hoặc

ethylsulfonyl; trong một phương án khác nữa, là R^{T63} là axetyl, propionyl, isobutyryl, pivaloyl, 2-etoxy-1-oxoetyl, 2-metoxy-1-oxoetyl, 3-metoxy-1-oxopropyl, xyclopropylcacbonyl, benzoyl, pyridin-3-ylcacbonyl, dimethylaminocacbonyl, methylsulfonyl, hoặc ethylsulfonyl; và trong một phương án khác nữa, là R^{T63} là axetyl, propionyl, isobutyryl, pivaloyl, 2-etoxy-1-oxoetyl, xyclopropylcacbonyl, benzoyl, pyridin-3-ylcacbonyl, dimethylaminocacbonyl, hoặc methylsulfonyl.

(40) T^1 là liên kết đơn, $CR^{T11}R^{T12}$, hoặc NR^{T13} , T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là CR^{T31} hoặc N, T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là liên kết đơn, $(CR^{T51}R^{T52})_m$, hoặc NR^{T53} , T^6 là $CR^{T61}R^{T62}$, O, hoặc NR^{T63} , R^{T21} và R^{T31} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc R^{T11} và R^{T12} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O).

(41) T^1 là liên kết đơn hoặc $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là CR^{T31} hoặc N, T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là liên kết đơn hoặc $(CR^{T51}R^{T52})_m$, và T^6 là NR^{T63} .

(42) T^1 là $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là CR^{T31} , T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là $(CR^{T51}R^{T52})_m$, và T^6 là NR^{T63} .

(43) T^1 là $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là CR^{T31} , T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là $(CR^{T51}R^{T52})_m$, và T^6 là O.

(44) T^1 là liên kết đơn, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là CR^{T31} , T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là $(CR^{T51}R^{T52})_m$, và T^6 là O.

(45) T^1 là $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là N, T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là $(CR^{T51}R^{T52})_m$, và T^6 là O.

(46) T^1 là $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là N, T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là $(CR^{T51}R^{T52})_m$, và T^6 là $CR^{T61}R^{T62}$.

(47) T^1 là liên kết đơn, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là N, T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là liên kết đơn, và T^6 là $CR^{T61}R^{T62}$.

(48) T^1 là liên kết đơn, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là N, T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là $(CR^{T51}R^{T52})_m$, và T^6 là $CR^{T61}R^{T62}$.

(49) T^1 là $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là N, T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là $(CR^{T51}R^{T52})_m$, và T^6 là NR^{T63} .

(50) T^1 là $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là CR^{T31} , T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là $(CR^{T51}R^{T52})_m$, và T^6 là $CR^{T61}R^{T62}$.

(51) T^1 là N, T^2 là CR^{T22} , T^4 là CR^{T42} , T^5 là N, và T^6 là CR^{T62} .

(52) T^1 là CR^{T12} , T^2 là CR^{T22} , T^4 là N, T^5 là CR^{T52} , và T^6 là CR^{T62} .

(53) T^1 là CR^{T12} , T^2 là CR^{T22} , T^4 là CR^{T42} , T^5 là N, và T^6 là CR^{T62} .

(54) T^1 là CR^{T12} , T^2 là CR^{T22} , T^4 là CR^{T42} , T^5 là CR^{T52} , và T^6 là N.

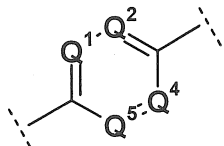
(55) m là 1.

(56) m là 2.

Các phương án khác theo sáng chế được mô tả dưới đây.

(57) A là:

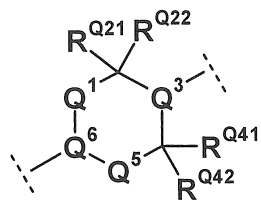
[Công thức số 37]



Q^1 là CR^{Q12} hoặc N, Q^2 là CR^{Q22} hoặc N, Q^4 là CR^{Q42} hoặc N, Q^5 là CR^{Q52} hoặc N, R^{Q12} , R^{Q22} , R^{Q42} và R^{Q52} giống hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp, O-(alkyl thấp), hoặc N(alkyl thấp)₂, hoặc

A là:

[Công thức số 38]



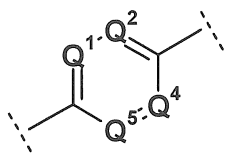
Q^1 là liên kết đơn hoặc $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 là CR^{Q31} hoặc N, Q^5 là liên kết đơn hoặc $(CR^{Q51}R^{Q52})_a$, Q^6 là CR^{Q61} hoặc N, trong đó hoặc một trong số Q^3 và Q^6 là N,

R^{Q11} , R^{Q12} , R^{Q21} , R^{Q22} , R^{Q31} , R^{Q41} , R^{Q42} , R^{Q51} , R^{Q52} và R^{Q61} giống hoặc khác nhau, và là H, OH, alkyl thấp, hoặc R^{Q51} và R^{Q61} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc R^{Q11} và R^{Q12} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O), và a là 1 hoặc 2.

(58)

(58-1) A là:

[Công thức số 39]



Q^1 là $CR^{Q^{12}}$ hoặc N, Q^2 là $CR^{Q^{22}}$ hoặc N, Q^4 là $CR^{Q^{42}}$ hoặc N, Q^5 là $CR^{Q^{52}}$ hoặc N, và $R^{Q^{12}}$, $R^{Q^{22}}$, $R^{Q^{42}}$ và $R^{Q^{52}}$ giống hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp, O-(alkyl thấp), hoặc N(alkyl thấp)₂.

(58-2) trong (57) và (58-1), $R^{Q^{12}}$, $R^{Q^{22}}$, $R^{Q^{42}}$ và $R^{Q^{52}}$ là H.

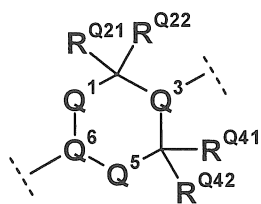
(58-3) trong (57) và (58-1) đến (58-2), Q^1 là N, Q^2 là $CR^{Q^{22}}$, Q^4 là $CR^{Q^{42}}$, và Q^5 là N.

(58-4) trong (57) và (58-1) đến (58-2), Q^1 là $CR^{Q^{12}}$, Q^2 là $CR^{Q^{22}}$, Q^4 là $CR^{Q^{42}}$, và Q^5 là N.

(59)

(59-1) A là:

[Công thức số 40]



Q^1 là liên kết đơn hoặc $CR^{Q^{11}}R^{Q^{12}}$, Q^3 là $CR^{Q^{31}}$ hoặc N, Q^5 là liên kết đơn hoặc $(CR^{Q^{51}}R^{Q^{52}})_a$, Q^6 là $CR^{Q^{61}}$ hoặc N, trong đó hoặc một trong số Q^3 và Q^6 là N,

$R^{Q^{11}}$, $R^{Q^{12}}$, $R^{Q^{21}}$, $R^{Q^{22}}$, $R^{Q^{31}}$, $R^{Q^{41}}$, $R^{Q^{42}}$, $R^{Q^{51}}$, $R^{Q^{52}}$ và $R^{Q^{61}}$ giống hoặc khác nhau, và là H, OH, hoặc alkyl thấp, hoặc $R^{Q^{51}}$ và $R^{Q^{61}}$ có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc $R^{Q^{11}}$ và $R^{Q^{12}}$ có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O), và a là 1 hoặc 2.

(59-2) trong (57) và (59-1), a là 1.

(59-3) trong (57) và (59-1) đến (59-2), $R^{Q^{11}}$, $R^{Q^{12}}$, $R^{Q^{21}}$, $R^{Q^{22}}$, $R^{Q^{31}}$, $R^{Q^{41}}$, $R^{Q^{42}}$, $R^{Q^{51}}$, $R^{Q^{52}}$ và $R^{Q^{61}}$ giống hoặc khác nhau, và là H, hoặc $R^{Q^{51}}$ và $R^{Q^{61}}$ có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc $R^{Q^{11}}$ và $R^{Q^{12}}$ có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O).

(59-4) trong (57) và (59-1) đến (59-3), Q^1 là $CR^{Q^{11}}R^{Q^{12}}$, Q^3 là N, Q^5 là $CR^{Q^{51}}R^{Q^{52}}$, và Q^6 là $CR^{Q^{61}}$, hoặc N.

(59-5) trong (57) và (59-1) đến (59-3), Q^1 là $CR^{Q^{11}}R^{Q^{12}}$, Q^3 là N, Q^5 là $CR^{Q^{51}}R^{Q^{52}}$, và Q^6 là N.

(59-6) trong (57) và (59-1) đến (59-3), Q^1 là $CR^{Q^{11}}R^{Q^{12}}$, Q^3 là N, Q^5 là $CR^{Q^{51}}R^{Q^{52}}$, và Q^6 là $CR^{Q^{61}}$.

(59-7) trong (57) và (59-1) đến (59-3), Q^1 là $CR^{Q^{11}}R^{Q^{12}}$, Q^3 là $CR^{Q^{31}}$, Q^5 là $CR^{Q^{51}}R^{Q^{52}}$, và Q^6 là N.

(59-8) trong (57) và (59-1) đến (59-3), Q^1 là liên kết đơn, Q^3 là N, Q^5 là liên kết đơn, và Q^6 là $CR^{Q^{61}}$.

(60)

(60-1) X là:

H,

OH,

NH₂,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng halogen,

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH),

NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)),

N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O))₂,

NH-SO₂-(alkyl thấp),

N(alkyl thấp)-SO₂-(alkyl thấp),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA1} dưới đây,

O-(xycloalkyl),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA1} dưới đây,

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA1} dưới đây,

O-(aryl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc

nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA1} dưới đây, và

Nhóm G^{XA1} là:

i) halogen,

ii) OH,

iii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, aryl, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O)); NH₂; NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); NH(nhóm dị vòng); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; aryl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), COOH, hoặc COO-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl); nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), oxo (=O), NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)), hoặc alkyl thấp; và oxo (=O),

iv) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), aryl, nhóm dị vòng (trong đó nhóm dị vòng có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)), hoặc oxo (=O)),

v) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

vi) N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O))₂,

vii) NH-(aryl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp)),

viii) xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH; COOH; và COO-(alkyl thấp),

ix) aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp)); O-(alkyl thấp); COOH; và COO-(alkyl thấp),

x) nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

xi) O-(nhóm dị vòng),

xii) SO₂-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)),

xiii) SO₂-(xycloalkyl),

xiv) SO₂-(aryl),

xv) NHSO₂-(alkyl thấp), hoặc

xvi) oxo (=O).

(60-2) X là:

H,

OH,

NH₂,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng halogen,

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH),

NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)),

N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O))₂,

NH-SO₂-(alkyl thấp),

N(alkyl thấp)-SO₂-(alkyl thấp),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA2} dưới đây,

O-(xycloalkyl),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA2} dưới đây,

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA2} dưới đây,

O-(aryl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc

nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA2} dưới đây,

G^{XA2} là:

i) halogen,

ii) OH,

iii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, phenyl, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O)); NH₂; NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); NH(nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; phenyl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), COOH, hoặc COO-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), oxo (=O), NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)) hoặc alkyl thấp; và oxo (=O),

iv) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), phenyl, nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ (trong đó nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)), hoặc oxo (=O)),

v) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

- vi) N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O))₂,
 - vii) NH-(aryl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp)),
 - viii) xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH; COOH; và COO-(alkyl thấp),
 - ix) aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp)); O-(alkyl thấp); COOH; và COO-(alkyl thấp),
 - x) nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),
 - xi) O-(nhóm dị vòng đơn vòng bão hòa),
 - xii) SO₂-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)),
 - xiii) SO₂-(xycloalkyl),
 - xiv) SO₂-(phenyl),
 - xv) NHSO₂-(alkyl thấp), hoặc
 - xvi) oxo (=O).
- (60-3) X là:
- H,
 - OH,
 - NH₂,
 - alkyl thấp mà có thể được thế bằng halogen,
 - O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH),
 - NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)),
 - N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O))₂,
 - NH-SO₂-(alkyl thấp),
 - N(alkyl thấp)-SO₂-(alkyl thấp),
 - xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA3} dưới đây,
 - O-(xycloalkyl),
 - xycloalkenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA3} dưới đây,
 - phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA3} dưới đây,

O-(phenyl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA3} dưới đây, và

Nhóm G^{XA3} là:

i) halogen,

ii) OH,

iii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, phenyl, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O)); NH_2 ; NH (alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH); N (alkyl thấp) $_2$; NH (xycloalkyl); NH (thiazolyl); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; phenyl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), $COOH$, hoặc COO -(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); tetrahydropyranyl, furanyl, thiazolyl, morphonyl, azetidiny, oxazolidinyl, hoặc pyridyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), oxo (=O), NH (alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)) hoặc alkyl thấp; và oxo (=O),

iv) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), phenyl, piperidinyl hoặc morphonyl (trong đó nhóm piperidinyl hoặc morphonyl có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)), hoặc oxo (=O)),

v) NH -(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

vi) N (alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)) $_2$,

vii) NH -(phenyl mà có thể được thế bằng $COOH$ hoặc COO -(alkyl thấp)),

viii) xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH; $COOH$; và COO -(alkyl thấp),

ix) phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng $COOH$ hoặc COO -(alkyl thấp)); O-(alkyl thấp); $COOH$; và COO -(alkyl thấp),

x) nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

xi) O-(tetrahydropyranyl)

xii) SO_2 -(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)),

xiii) SO_2 -(xycloalkyl),

xv) SO_2 -(phenyl),

xv) NHSO_2 -(alkyl thấp), hoặc

xvi) oxo ($=\text{O}$).

(60-4) X là:

H,

OH,

NH_2 ,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng halogen,

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH),

NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo ($=\text{O}$)),

N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo ($=\text{O}$))₂,

NH- SO_2 -(alkyl thấp),

N(alkyl thấp)- SO_2 -(alkyl thấp),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl hoặc oxo ($=\text{O}$)),

O-(xycloalkyl),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl hoặc oxo ($=\text{O}$)),

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), nhóm dị vòng (trong đó nhóm dị vòng có thể được thế bằng oxo ($=\text{O}$)) hoặc oxo ($=\text{O}$); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm dị vòng); nhóm dị vòng; NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo ($=\text{O}$)); N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo ($=\text{O}$))₂; NHSO_2 -(alkyl thấp); và SO_2 -(alkyl thấp),

O-(aryl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc

nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA4} dưới đây, và

Nhóm G^{XA4} là:

i) halogen,

ii) OH,

iii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, aryl, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O)); NH₂; NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); NH(nhóm dị vòng); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; aryl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), COOH, hoặc COO-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl); nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)), hoặc alkyl thấp; và oxo (=O),

iv) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), aryl, nhóm dị vòng (trong đó nhóm dị vòng có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)), hoặc oxo (=O)),

v) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

vi) NH-(aryl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp)),

vii) xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH; COOH; và COO-(alkyl thấp),

viii) aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp)); O-(alkyl thấp); COOH; và COO-(alkyl thấp),

ix) nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

x) O-(nhóm dị vòng),

xi) SO₂-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)),

xii) SO₂-(xycloalkyl),

xiii) SO₂-(aryl), hoặc

xiv) oxo (=O).

(60-5) X là:

H,

OH,

NH₂,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng halogen,

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH),

NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)),

N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O))₂,
 NH-SO₂-(alkyl thấp),
 N(alkyl thấp)-SO₂-(alkyl thấp),
 xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),
 O-(xycloalkyl),
 xycloalkenyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ (trong đó nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ này có thể được thế bằng oxo (=O)) hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ); nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ; NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)); N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O))₂; NHSO₂-(alkyl thấp); và SO₂-(alkyl thấp),

O-(aryl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc
 nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA5} dưới đây, và

Nhóm G^{XA5} là:

- i) halogen,
- ii) OH,

iii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, phenyl, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O)); NH₂; NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); NH(nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; phenyl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), COOH, hoặc COO-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)) hoặc alkyl thấp; và oxo (=O),

iv) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), phenyl, nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ (trong đó nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ này

có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O), hoặc oxo (=O)),

v) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

vi) NH-(aryl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp)),

vii) xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH; COOH; và COO-(alkyl thấp),

viii) aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp)); O-(alkyl thấp); COOH; và COO-(alkyl thấp),

ix) nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

x) O-(nhóm dị vòng đơn vòng bão hòa),

xi) SO₂-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)),

xii) SO₂-(xycloalkyl),

xiii) SO₂-(phenyl), hoặc

xiv) oxo (=O).

(60-6) X là:

H,

OH,

NH₂,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng halogen,

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH),

NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)),

N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O))₂,

NH-SO₂-(alkyl thấp),

N(alkyl thấp)-SO₂-(alkyl thấp),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

O-(xycloalkyl),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), oxazolidinyl (trong đó nhóm oxazolidinyl có thể được thế bằng oxo (=O)) hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng morphonyl); pyridyl; morphonyl; NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)); N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O))₂; NHSO₂-(alkyl thấp); và SO₂-(alkyl thấp),

O-(phenyl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc
nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XA6} dưới đây, và

Nhóm G^{XA6} là:

i) halogen,

ii) OH,

iii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, phenyl, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O)); NH₂; NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); NH(thiazolyl); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; phenyl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), COOH, hoặc COO-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); tetrahydropyranyl, furanyl, thiazolyl, morphonyl, azetidiny, hoặc pyridyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)) hoặc alkyl thấp; và oxo (=O),

iv) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), phenyl, piperidinyl hoặc morphonyl (trong đó nhóm piperidinyl hoặc morphonyl có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)), hoặc oxo (=O)),

v) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

vi) NH-(phenyl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp)),

vii) xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH; COOH; và COO-(alkyl thấp),

viii) phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp)); O-(alkyl thấp); COOH; và COO-(alkyl thấp),

ix) nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

x) O-(tetrahydropyranyl)

xi) SO₂-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)),

xii) SO₂-(xycloalkyl),

xiii) SO₂-(phenyl), hoặc

xiv) oxo (=O).

mimido (61-1) X là H,

(61-1) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp), O-(xycloalkyl),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB1} dưới đây,

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB1} dưới đây,

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB1} dưới đây, hoặc

nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB1} dưới đây, và

Nhóm G^{XB1} là:

i) OH,

ii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl); NH(alkyl thấp); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; aryl; nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

iii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), aryl, nhóm dị vòng (trong đó nhóm dị vòng có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)) hoặc oxo (=O)),

iv) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

v) xycloalkyl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp),

vi) nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vii) O-(nhóm dị vòng),

viii) SO₂-(alkyl thấp),

ix) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

x) oxo (=O).

(61-2) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp), O-(xycloalkyl),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB2} dưới đây,

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB2} dưới đây,

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB2} dưới đây, hoặc nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB2} dưới đây, và

Nhóm G^{XB2} là:

i) OH,

ii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); NH(alkyl thấp); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; phenyl; nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

iii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), phenyl, nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ bão hòa (trong đó nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ này bão hòa có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)) hoặc oxo (=O)),

iv) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

v) xycloalkyl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp),

vi) nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vii) O-(nhóm dị vòng đơn vòng bão hòa),

viii) SO₂-(alkyl thấp),

ix) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

x) oxo (=O).

(61-3) trong (61-2), vi) là

vi) nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O).

(61-4) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp), O-(xycloalkyl),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB3} dưới đây,

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB3} dưới đây,

phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB3} dưới đây, hoặc

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,2-dihydropyridyl, thiazolyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, hoặc benzothiazolyl, which may substituted with nhóm được chọn từ nhóm G^{XB3} dưới đây, và

Nhóm G^{XB3} là:

i) OH,

ii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); NH(alkyl thấp); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; phenyl; pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp; tetrahydropyranyl; và oxo (=O),

iii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), phenyl, piperidinyl (trong đó piperidinyl nhóm có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)) hoặc oxo (=O)),

iv) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

v) xycloalkyl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp),

vi) 1,2-dihydropyridyl, pyridyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, oxazepany, hoặc tetrahydropyrany, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vii) O-(tetrahydropyrany),

viii) SO₂-(alkyl thấp),

ix) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

x) oxo (=O).

(61-5) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp), O-(xycloalkyl),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB4} dưới đây,

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB4} dưới đây,

phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB4} dưới đây, hoặc

azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, pyridyl, tetrahydrofurany, tetrahydropyrany, hoặc morpholiny, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB4} dưới đây, và

Nhóm G^{XB4} là:

i) OH,

ii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); NH(alkyl thấp); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; phenyl; pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp; tetrahydropyrany; và oxo (=O),

iii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), phenyl, piperidiny (trong đó nhóm piperidiny có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)), hoặc oxo (=O)),

iv) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

v) xycloalkyl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp),

vi) 1,2-dihydropyridyl, pyridyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, hoặc oxazepanyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O)

vii) O-(tetrahydropyranyl),

viii) SO₂-(alkyl thấp),

ix) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

x) oxo (=O).

(61-6) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp), O-(xycloalkyl),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB4} trên đây,

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB4} trên đây,

phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB4} trên đây, hoặc

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,2-dihydropyridyl, thiazolyl, azetidinyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, hoặc benzothiazolyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB4} trên đây.

(61-7) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp), O-(xycloalkyl),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl hoặc oxo (=O)),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl hoặc oxo (=O)),

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp); và nhóm dị vòng, hoặc

nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB5} dưới đây, và

Nhóm G^{XB5} là:

i) OH,

ii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl); NH(alkyl thấp); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; aryl; nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

iii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc nhóm dị vòng (trong đó nhóm dị vòng có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O))),

iv) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

v) xycloalkyl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp),

vi) nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vii) O-(nhóm dị vòng),

viii) SO₂-(alkyl thấp),

ix) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

x) oxo (=O).

(61-8) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp), O-(xycloalkyl),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp); và nhóm dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nitơ, hoặc

nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB6} dưới đây,

Nhóm G^{XB6} là:

i) OH,

ii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); NH(alkyl thấp); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; phenyl; nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

iii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ bão hòa (trong đó nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ này bão hòa có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O))),

iv) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

v) xycloalkyl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp),

vi) nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vii) O-(nhóm dị vòng đơn vòng bão hòa),

viii) SO₂-(alkyl thấp),

ix) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

x) oxo (=O).

(61-9) trong (61-8), vi) là

vi) nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O).

(61-10) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp), O-(xycloalkyl),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp); và pyridyl, hoặc

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,2-dihydropyridyl, thiazolyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morpholiny, pyridyl, pyrimidiny, pyraziny, pyridaziny, imidazo[1,2-a]pyridyl, hoặc benzothiazolyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB7} dưới đây, và

Nhóm G^{XB7} là:

i) OH,

ii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); NH(alkyl thấp); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; phenyl; pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp; tetrahydropyranyl; và oxo (=O),

iii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc piperidiny (trong đó nhóm piperidiny có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O))),

iv) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

v) xycloalkyl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp),

vi) 1,2-dihydropyridyl, pyridyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, oxazepanyl, hoặc tetrahydropyranyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vii) O-(tetrahydropyranyl),

viii) SO₂-(alkyl thấp),

ix) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

x) oxo (=O).

(61-11) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp), O-(xycloalkyl),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp); và pyridyl, hoặc

azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyridyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc morpholinyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB8} dưới đây, và

Nhóm G^{XB8} là:

i) OH,

ii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); NH(alkyl thấp); N(alkyl thấp)₂; NH(xycloalkyl); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; phenyl; pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp; tetrahydropyranyl; và oxo (=O),

iii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc piperidinyl (trong đó nhóm piperidinyl có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O))),

iv) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

v) xycloalkyl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp),

vi) 1,2-dihydropyridyl, pyridyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, hoặc oxazepanyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O)

vii) O-(tetrahydropyranyl),

viii) SO₂-(alkyl thấp),

ix) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

x) oxo (=O).

(61-12) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp), O-(xycloalkyl),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp); và pyridyl, hoặc

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,2-dihydropyridyl, thiazolyl, azetidiny, piperidiny, morpholiny, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, hoặc benzothiazolyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XB8} trên đây.

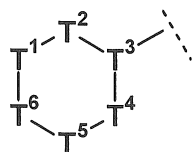
(62)

(62-1) X là OH, NH₂, alkyl thấp mà có thể được thế bằng halogen,

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH), NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)), N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O))₂, NH-SO₂-(alkyl thấp), N(alkyl thấp)-SO₂-(alkyl thấp), O-(xycloalkyl), hoặc O-(aryl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc

X là:

[Công thức số 41]



T¹ là liên kết đơn, CR^{T11}R^{T12}, O, hoặc NR^{T13}, T² là CR^{T21}R^{T22}, O, hoặc NR^{T23}, T³ là CR^{T31} hoặc N, T⁴ là CR^{T41}R^{T42} hoặc O, T⁵ là liên kết đơn, (CR^{T51}R^{T52})_m, hoặc NR^{T53}, T⁶ là CR^{T61}R^{T62}, O, S, SO₂, hoặc NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là

H, OH, alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng OH, NH₂, NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH), O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O)), O-(alkyl thấp), hoặc nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ bão hòa,

R^{T13}, R^{T23} và R^{T53} giống hoặc khác nhau, và là H hoặc alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

R^{T61} là H, OH, hoặc halogen,

R^{T62} là H, OH, halogen, alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng OH, halogen, O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo

(=O)), NH_2 , $\text{NH}(\text{alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH})$, nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ bão hòa mà có thể được thế bằng $\text{O}-(\text{alkyl thấp})$, hoặc oxo (=O)), $\text{O}-(\text{alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH})$, $\text{O}-(\text{alkyl thấp})$, aryl, hoặc oxo (=O)), $\text{NH}(\text{alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)})$, $\text{NH}(\text{aryl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO}-(\text{alkyl thấp}))$, $\text{SO}_2-(\text{alkyl thấp})$, $\text{SO}_2-(\text{aryl})$, hoặc nhóm dị vòng (trong đó nhóm dị vòng có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, $\text{O}-(\text{alkyl thấp})$, hoặc oxo (=O), hoặc oxo (=O)),

R^{T63} là H,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; $\text{O}-(\text{alkyl thấp})$; aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng $\text{O}-(\text{alkyl thấp})$, COOH, hoặc $\text{COO}-(\text{alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl})$; NH_2 ; $\text{NH}(\text{alkyl thấp})$; $\text{N}(\text{alkyl thấp})_2$; $\text{NH}(\text{xycloalkyl})$; xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng $\text{NH}(\text{alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)})$; $\text{NH}(\text{nhóm dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nitơ})$; và oxo (=O),

nhóm dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nitơ mà có thể được thế bằng alkyl thấp,

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH; COOH; và $\text{COO}-(\text{alkyl thấp})$,

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng COOH hoặc $\text{COO}-(\text{alkyl thấp})$); $\text{O}-(\text{alkyl thấp})$; COOH; và $\text{COO}-(\text{alkyl thấp})$,

$\text{SO}_2-(\text{alkyl thấp mà có thể được thế bằng O}-(\text{alkyl thấp}))$, hoặc

$\text{SO}_2-(\text{xycloalkyl})$, hoặc

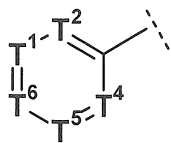
R^{T21} và R^{T31} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc

R^{T11} và R^{T12} , R^{T21} và R^{T22} , R^{T41} và R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} , hoặc R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O), và

m là 1 hoặc 2, hoặc

X là:

[Công thức số 42]



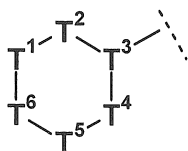
T^1 là CR^{T12} hoặc N, T^2 là CR^{T22} hoặc N, T^4 là CR^{T42} hoặc N, T^5 là CR^{T52} hoặc N, T^6 là CR^{T62} hoặc N, và

R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} , R^{T52} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH hoặc oxazolidinyl (trong đó nhóm oxazolidinyl có thể được thế bằng oxo (=O)), O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ bão hòa), NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)), N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O))₂, NH-SO₂-(alkyl thấp), SO₂-(alkyl thấp), hoặc nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ bão hòa.

(62-2) X là OH, NH₂, alkyl thấp mà có thể được thế bằng halogen, O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH), NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)), N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O))₂, NH-SO₂-(alkyl thấp), N(alkyl thấp)-SO₂-(alkyl thấp), O-(xycloalkyl), hoặc O-(phenyl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc

X là:

[Công thức số 43]



T^1 là liên kết đơn, $CR^{T11}R^{T12}$, O, hoặc NR^{T13} , T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, O, hoặc NR^{T23} , T^3 là CR^{T31} hoặc N, T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$ hoặc O, T^5 là liên kết đơn, $(CR^{T51}R^{T52})_m$, hoặc NR^{T53} , T^6 là $CR^{T61}R^{T62}$, O, S, SO₂, hoặc NR^{T63} ,

R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là

H, OH, alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng OH, NH₂, NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH), O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O)), O-(alkyl thấp), hoặc morpholinyl,

R^{T13} , R^{T23} và R^{T53} giống hoặc khác nhau, và là H hoặc alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

R^{T61} là H, OH, hoặc halogen,

R^{T62} là H, OH, halogen, alkyl thấp (trong đó alkyl thấp là OH, halogen, O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O)), NH_2 , NH (alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH), azetidinyll mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), morpholinyl, hoặc oxo (=O)), O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), phenyl, hoặc oxo (=O)), NH (alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)), NH (phenyl mà có thể được thế bằng $COOH$ hoặc COO -(alkyl thấp)), SO_2 -(alkyl thấp), SO_2 -(phenyl), hoặc tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridyl, dihydrobenzimidazolinyll, hoặc dihydroimidazopyridyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O)) hoặc oxo (=O),

R^{T63} là H,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp); phenyl (trong đó phenyl có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), $COOH$, hoặc COO -(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); NH_2 ; NH (alkyl thấp); N (alkyl thấp) $_2$; NH (xycloalkyl); xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH; tetrahydropyranyl, thiazolyl, pyridyl, hoặc furanyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng NH (alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)); NH (thiazolyl); và oxo (=O),

pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp,

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH; $COOH$; và COO -(alkyl thấp),

phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen; alkyl thấp (trong đó alkyl thấp có thể được thế bằng $COOH$ hoặc COO -(alkyl thấp)); O-(alkyl thấp); $COOH$; và COO -(alkyl thấp),

SO_2 -(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc

SO_2 -(xycloalkyl), hoặc

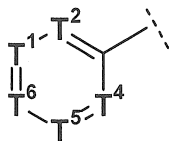
R^{T21} và R^{T31} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc

R^{T11} và R^{T12} , R^{T21} và R^{T22} , R^{T41} và R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} , hoặc R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O),

m là 1 hoặc 2, hoặc

X là:

[Công thức số 44]



T^1 là CR^{T12} hoặc N, T^2 là CR^{T22} hoặc N, T^4 là CR^{T42} hoặc N, T^5 là CR^{T52} hoặc N, T^6 là CR^{T62} hoặc N, và

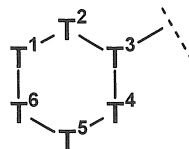
R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} , R^{T52} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, hoặc oxazolidinyl (trong đó nhóm oxazolidinyl có thể được thế bằng oxo (=O)), O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng morpholinyl), NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)), N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O))₂, NH-SO₂-(alkyl thấp), SO₂-(alkyl thấp), hoặc morpholinyl.

(63)

(63-1) X là alkyl thấp, O-(alkyl thấp), hoặc O-(xycloalkyl), hoặc

X là:

[Công thức số 45]



T^1 là liên kết đơn hoặc $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, O, hoặc NR^{T23} , T^3 là CR^{T31} hoặc N, T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là liên kết đơn hoặc $(CR^{T51}R^{T52})_m$, T^6 là $CR^{T61}R^{T62}$, O, hoặc NR^{T63} ,

R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là H, hoặc OH,

R^{T23} là H, hoặc CO-(C₁₋₅ alkyl),

R^{T61} là H,

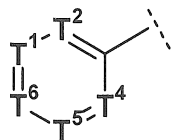
R^{T62} là H,

R^{T63} là xycloalkyl mà có thể được thế bằng COOH hoặc COO-(alkyl thấp), CO-(C₁₋₅ alkyl mà có thể được thế bằng OH, oxo (=O), O-(alkyl thấp) hoặc dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nito), CO-(xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH),

CO-(aryl), CO-(nhóm dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nitơ), CO-O-(C₁₋₅ alkyl), CONH (alkyl thấp), CON(alkyl thấp)₂, CONH (xycloalkyl), SO₂-(alkyl thấp), hoặc SO₂-(xycloalkyl), và m là 1 hoặc 2, hoặc

X là:

[Công thức số 46]



T¹ là CR^{T12} hoặc N, T² là CR^{T22} hoặc N, T⁴ là CR^{T42} hoặc N, T⁵ là CR^{T52} hoặc N, T⁶ là CR^{T62} hoặc N, và

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là H, hoặc O-(alkyl thấp).

(63-2)

(63-2-1) trong (63-1),

R^{T63} là CO-(C₁₋₅ alkyl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nitơ), CO-(xycloalkyl), CO-(aryl), CO-(nhóm dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nitơ), CON(alkyl thấp)₂, hoặc SO₂-(alkyl thấp).

(63-2-2) trong (63-1), R^{T63} là CO-(C₁₋₅ alkyl mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), CO-(xycloalkyl), CO-(aryl), CO-(nhóm dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nitơ), CON(alkyl thấp)₂, hoặc SO₂-(alkyl thấp).

(63-2-3) trong (63-1), R^{T63} là CO-(C₁₋₅ alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), CO-(xycloalkyl), hoặc SO₂-(alkyl thấp).

(63-2-4) trong (63-1), R^{T63} là axetyl, propionyl, isobutyryl, pivaloyl, 2-etoxy-1-oxoetyl, 2-metoxy-1-oxoetyl, 3-metoxy-1-oxopropyl, 3-metoxy-2,2-dimetyl-1-oxopropyl, xyclopropylcacbonyl, benzoyl, pyridin-3-ylcacbonyl, dimethylaminocacbonyl, metylsulfonyl, hoặc etylsulfonyl.

(63-2-5) trong (63-1), R^{T63} là axetyl, propionyl, isobutyryl, pivaloyl, 2-etoxy-1-oxoetyl, 2-metoxy-1-oxoetyl, 3-metoxy-1-oxopropyl, xyclopropylcacbonyl, benzoyl, pyridin-3-ylcacbonyl, dimethylaminocacbonyl, metylsulfonyl, hoặc etylsulfonyl.

(63-2-6) trong (63-1), R^{T63} là axetyl, propionyl, isobutyryl, pivaloyl, 2-etoxy-1-oxoetyl, xyclopropylcacbonyl, benzoyl, pyridin-3-ylcacbonyl, dimethylaminocacbonyl, hoặc metylsulfonyl.

(63-3)

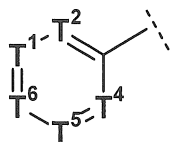
(63-3-1) trong (63-1) đến (63-2), R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là H hoặc OH.

(63-3-2) trong (63-1) đến (63-2), R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} là H.

(63-4) trong (63-1) đến (63-3), R^{T23} là H.

(63-5) trong (63-1) đến (63-4), X là:

[Công thức số 47]



T^1 là CR^{T12} , T^2 là CH, T^4 là CH, T^5 là CR^{T52} hoặc N, T^6 là CH, và R^{T12} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là H hoặc O-(alkyl thấp).

(63-6)

(63-6-1) trong (63-1) đến (63-5), T^1 là liên kết đơn hoặc $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là CR^{T31} hoặc N, T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là liên kết đơn hoặc $(CR^{T51}R^{T52})_m$, và T^6 là NR^{T63} .

(63-6-2) trong (63-1) đến (63-5), T^1 là $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 là $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 là CR^{T31} , T^4 là $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 là $(CR^{T51}R^{T52})_m$, và T^6 là NR^{T63} .

(63-7) trong (63-1) đến (63-6), m là 1.

(64)

(64-1) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC1} dưới đây,

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC1} dưới đây,

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC1} dưới đây, hoặc

nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC1} dưới đây, và

Nhóm G^{XC1} là:

i) OH,

ii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

iii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), aryl, nhóm dị vòng (trong đó nhóm dị vòng có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)), hoặc oxo (=O)),

iv) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

v) xycloalkyl,

vi) nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vii) O-(nhóm dị vòng),

viii) SO₂-(alkyl thấp),

ix) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

x) oxo (=O).

(64-2) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC2} dưới đây,

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC2} dưới đây,

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC2} dưới đây, hoặc nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC2} dưới đây, và

Nhóm G^{XC2} là:

i) OH,

ii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

iii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), phenyl, nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ bão hòa (trong đó nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ này bão hòa có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)),

iv) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

v) xycloalkyl,

vi) nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vii) O-(tetrahydropyranyl),

viii) SO₂-(alkyl thấp),

ix) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

x) oxo (=O).

(64-3) trong (64-2), vi) của nhóm G^{XC2} là:

vi) nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O).

(64-4) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC3} dưới đây,

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC3} dưới đây

phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC3} dưới đây, hoặc

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,2-dihydropyridyl, thiazolyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl,

imidazo[1,2-a]pyridyl, hoặc benzothiazolyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC3} dưới đây, và

G^{XC3} là:

i) OH,

ii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp; tetrahydropyranyl; và oxo (=O),

iii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), phenyl, piperidinyl (trong đó nhóm piperidinyl có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)), hoặc oxo (=O)),

iv) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

v) xycloalkyl,

vi) 1,2-dihydropyridyl, pyridyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, oxazepanyl, hoặc tetrahydropyranyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vii) O-(tetrahydropyranyl),

viii) SO₂-(alkyl thấp),

ix) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

x) oxo (=O).

(64-5) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC4} dưới đây,

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC4}

phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC4} , hoặc

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,2-dihydropyridyl, piperidinyl, pyridyl, pyrimidinyl, hoặc imidazo[1,2-a]pyridyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC4} , và

G^{XC4} là:

i) OH,

ii) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp; tetrahydropyranyl; và oxo (=O),

iii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp), phenyl, piperidinyl (trong đó nhóm piperidinyl có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)), hoặc oxo (=O)),

iv) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

v) xycloalkyl,

vi) 1,2-dihydropyridyl, pyridyl, azetidyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, hoặc oxazepanyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vii) O-(tetrahydropyranyl),

viii) SO₂-(alkyl thấp),

ix) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

x) oxo (=O).

(64-6) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl hoặc oxo (=O)),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl hoặc oxo (=O)),

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp); và nhóm dị vòng, hoặc

nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC5} dưới đây, và

G^{XC5} là:

i) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

ii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc nhóm dị vòng (trong đó nhóm dị vòng có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O))),

iii) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

iv) xycloalkyl,

v) nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vi) O-(nhóm dị vòng),

vii) SO₂-(alkyl thấp),

viii) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

ix) oxo (=O).

(64-7) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

aryl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp); và nhóm dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nitơ, hoặc

nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC6} dưới đây, và

G^{XC6} là:

i) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

ii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ bão hòa (trong đó nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ này bão hòa có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O))),

iii) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

iv) xycloalkyl,

v) nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vi) O-(tetrahydropyranyl),

vii) SO₂-(alkyl thấp),

viii) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

ix) oxo (=O).

(64-8) trong (64-7), v) của nhóm G^{XC6} là

v) nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O).

(64-9) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp); và pyridyl, hoặc

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,2-dihydropyridyl, thiazolyl, azetidiny, piperidiny, morpholiny, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, hoặc benzothiazolyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC7} dưới đây, và

G^{XC7} là:

i) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp; tetrahydropyranyl; và oxo (=O),

ii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc piperidinyl (trong đó nhóm piperidinyl có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O)),

iii) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

iv) xycloalkyl,

v) 1,2-dihydropyridyl, pyridyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, oxazepanyl, hoặc tetrahydropyranyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vi) O-(tetrahydropyranyl),

vii) SO₂-(alkyl thấp),

viii) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

ix) oxo (=O).

(64-10) X là H,

alkyl thấp, O-(alkyl thấp),

xycloalkyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

xycloalkenyl mà có thể được thế bằng OH hoặc O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

phenyl mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp); và pyridyl, hoặc

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,2-dihydropyridyl, azetidiny, piperidinyl, pyridyl, pyrimidinyl, hoặc imidazo[1,2-a]pyridyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm G^{XC8} dưới đây, và

G^{XC8} là:

i) alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp; tetrahydropyranyl; và oxo (=O),

ii) O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc piperidinyl (trong đó nhóm piperidinyl có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O))),

iii) NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O)),

iv) xycloalkyl,

v) 1,2-dihydropyridyl, pyridyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, hoặc oxazepanyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O); O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)); và oxo (=O),

vi) O-(tetrahydropyranyl),

vii) SO₂-(alkyl thấp),

viii) SO₂-(xycloalkyl), hoặc

ix) oxo (=O).

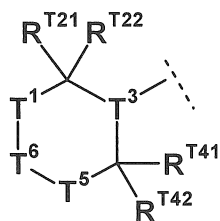
(65)

(65-1) X là:

H, alkyl thấp, hoặc O-(alkyl thấp), hoặc

X là:

[Công thức số 48]



T¹ là liên kết đơn, CR^{T11}R^{T12}, hoặc NR^{T13}, T³ là CR^{T31} hoặc N, T⁵ là liên kết đơn hoặc CR^{T51}R^{T52}, T⁶ là liên kết đơn, CR^{T61}R^{T62}, O, hoặc NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} và R^{T63} giống hoặc khác nhau, và là:

H,

OH,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl hoặc oxo (=O)),

nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH hoặc oxo (=O); và oxo (=O),

SO₂-(alkyl thấp), hoặc

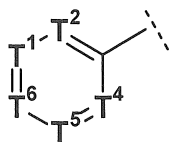
SO₂-(xycloalkyl), hoặc

R^{T21} và R^{T31}, hoặc R^{T41} và R^{T51} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc

R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O), hoặc

X là:

[Công thức số 49]



T¹ là CR^{T12} hoặc N, T² là CR^{T22} hoặc N, T⁴ là CR^{T42} hoặc N, T⁵ là CR^{T52} hoặc N, T⁶ là CR^{T62} hoặc N,

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là:

H,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O),

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc nhóm dị vòng (trong đó nhóm dị vòng có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O))),

NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)),

xycloalkyl,

nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O); và O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc

O-(nhóm dị vòng), hoặc

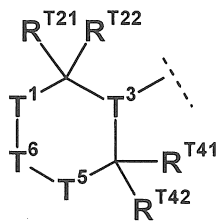
X là thiazolyl mà có thể được thế bằng morpholinyll hoặc NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)), benzothiazolyl, hoặc imidazo[1,2-a]pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp.

(65-2) X là:

H, alkyl thấp, hoặc O-(alkyl thấp), hoặc

X là:

[Công thức số 50]



T¹ là liên kết đơn, CR^{T11}R^{T12}, hoặc NR^{T13}, T³ là CR^{T31} hoặc N, T⁵ là liên kết đơn hoặc CR^{T51}R^{T52}, T⁶ là liên kết đơn, CR^{T61}R^{T62}, O, hoặc NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} và R^{T63} giống hoặc khác nhau, và là:

H,

OH,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl, nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

a nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH hoặc oxo (=O); và oxo (=O),

SO₂-(alkyl thấp), hoặc

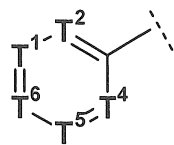
SO₂-(xycloalkyl), hoặc

R^{T21} và R^{T31}, hoặc R^{T41} và R^{T51} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc

R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O), hoặc

X là:

[Công thức số 51]



T^1 là CR^{T12} hoặc N, T^2 là CR^{T22} hoặc N, T^4 là CR^{T42} hoặc N, T^5 là CR^{T52} hoặc N, T^6 là CR^{T62} hoặc N,

R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} , R^{T52} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là:

H,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O),

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ bão hòa (trong đó nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ này bão hòa có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O))),

NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)),

xycloalkyl,

nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O); và O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc

O-(nhóm dị vòng đơn vòng), hoặc

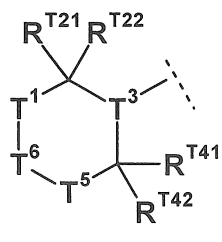
X là thiazolyl mà có thể được thế bằng morpholiny hoặc NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)), benzothiazolyl, hoặc imidazo[1,2-a]pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp.

(65-3) X là:

H, alkyl thấp, hoặc O-(alkyl thấp), hoặc

X là:

[Công thức số 52]



T^1 là liên kết đơn, $CR^{T11}R^{T12}$, hoặc NR^{T13} , T^3 là CR^{T31} hoặc N, T^5 là liên kết đơn hoặc $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 là liên kết đơn, $CR^{T61}R^{T62}$, O, hoặc NR^{T63} ,

R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} , R^{T62} và R^{T63} giống hoặc khác nhau, và là:

H,

OH,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH hoặc oxo (=O); và oxo (=O),

SO₂-(alkyl thấp), hoặc

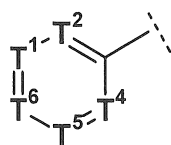
SO₂-(xycloalkyl), hoặc

R^{T21} và R^{T31} , hoặc R^{T41} và R^{T51} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc

R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O), hoặc

X là:

[Công thức số 53]



T^1 là CR^{T12} hoặc N, T^2 là CR^{T22} hoặc N, T^4 là CR^{T42} hoặc N, T^5 là CR^{T52} hoặc N, T^6 là CR^{T62} hoặc N,

R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} , R^{T52} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là:

H,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O),

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ bão hòa (trong đó nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ này bão

hòa có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O))),

NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)),

xycloalkyl,

nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O); và O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc

O-(nhóm dị vòng đơn vòng bão hòa), hoặc

X là thiazolyl mà có thể được thế bằng morpholinyll hoặc NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)), benzothiazolyl, hoặc imidazo[1,2-a]pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp.

(65-4) X là:

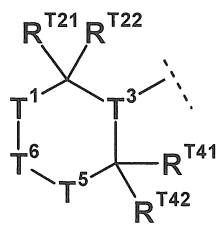
H,

alkyl thấp, hoặc

O-(alkyl thấp), hoặc

X là:

[Công thức số 54]



T¹ là liên kết đơn, CR^{T11}R^{T12}, hoặc NR^{T13}, T³ là CR^{T31} hoặc N, T⁵ là liên kết đơn hoặc CR^{T51}R^{T52}, T⁶ là liên kết đơn, CR^{T61}R^{T62}, O, hoặc NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} và R^{T63} giống hoặc khác nhau, và là:

H,

OH,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp; tetrahydropyranyl; và oxo (=O),

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

1,2-dihydropyridyl, pyridyl, hoặc tetrahydropyranyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH hoặc oxo (=O); và oxo (=O),

SO₂-(alkyl thấp), hoặc

SO₂-(xycloalkyl), hoặc

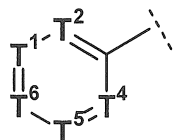
R^{T21} và R^{T31}, hoặc R^{T41} và R^{T51} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc

R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O),

hoặc,

X là:

[Công thức số 55]



T¹ là CR^{T12} hoặc N, T² là CR^{T22} hoặc N, T⁴ là CR^{T42} hoặc N, T⁵ là CR^{T52} hoặc N, T⁶ là CR^{T62} hoặc N,

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là:

H,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O),

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc piperidinyl (trong đó nhóm piperidinyl có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O))),

NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)),

xycloalkyl,

pyridyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, hoặc oxazepanyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O); và O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc

O-(tetrahydropyranyl), hoặc

X là thiazolyl mà có thể được thế bằng morpholinyll hoặc NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)), benzothiazolyl, hoặc imidazo[1,2-a]pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp.

(65-5) X là:

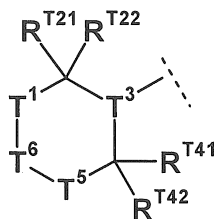
H,

alkyl thấp, hoặc

O-(alkyl thấp), hoặc

X là:

[Công thức số 56]



T^1 là liên kết đơn, $CR^{T11}R^{T12}$, hoặc NR^{T13} , T^3 là CR^{T31} hoặc N, T^5 là liên kết đơn hoặc $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 là liên kết đơn, $CR^{T61}R^{T62}$, O, hoặc NR^{T63} ,

R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} , R^{T62} và R^{T63} giống hoặc khác nhau, và là:

H,

OH,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp; tetrahydropyranyl; và oxo (=O),

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

1,2-dihydropyridyl hoặc pyridyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH hoặc oxo (=O); và oxo (=O),

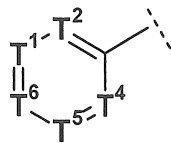
SO₂-(alkyl thấp), hoặc

SO₂-(xycloalkyl), hoặc

R^{T21} và R^{T31} , hoặc R^{T41} và R^{T51} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O), hoặc

X là:

[Công thức số 57]



T^1 là CR^{T12} hoặc N, T^2 là CR^{T22} hoặc N, T^4 là CR^{T42} hoặc N, T^5 là CR^{T52} hoặc N, T^6 là CR^{T62} hoặc N,

R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} , R^{T52} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là:

H,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O),

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc piperidiny (trong đó nhóm piperidiny có thể được thế bằng alkyl thấp mà có thể được thế bằng xycloalkyl hoặc oxo (=O))),

NH-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)),

xycloalkyl,

pyridyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, hoặc oxazepany, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH; halogen; alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp) hoặc oxo (=O); và O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), hoặc

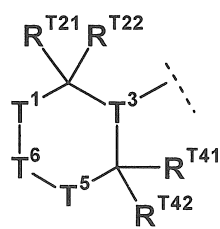
O-(tetrahydropyrany), hoặc

X là thiazolyl mà có thể được thế bằng morpholiny hoặc NH(alkyl thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O)), benzothiazolyl, hoặc imidazo[1,2-a]pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp.

(66)

(66-1) trong (65-1) đến (65-5), X là:

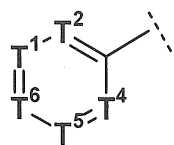
[Công thức số 58]



, hoặc

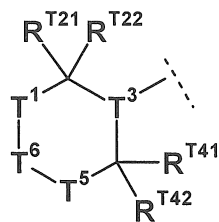
X là:

[Công thức số 59]



(66-2) trong (65-1) đến (65-5), X là:

[Công thức số 60]



(66-3) trong (66-1) đến (66-2),

R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} , R^{T62} và R^{T63}

giống hoặc khác nhau, và là:

H,

OH,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH hoặc oxo (=O); và oxo (=O),

SO₂-(alkyl thấp), hoặc

SO₂-(xycloalkyl), hoặc

R^{T21} và R^{T31} , hoặc R^{T41} và R^{T51} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc

R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O).

(66-4) trong (66-1) đến (66-2),

R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} , R^{T62} và R^{T63}

giống hoặc khác nhau, và là:

H,

OH,

alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp; tetrahydropyranyl; và oxo (=O),

O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)),

1,2-dihydropyridyl hoặc pyridyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH hoặc oxo (=O); và oxo (=O),

SO₂-(alkyl thấp), hoặc

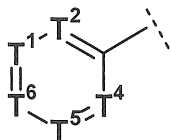
SO₂-(xycloalkyl), hoặc

R^{T21} và R^{T31}, hoặc R^{T41} và R^{T51} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc

R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O).

(66-5) trong (65-1) đến (65-5), X là:

[Công thức số 61]



(67)

(67-1) trong (66-1) đến (66-4),

T¹ là CR^{T11}R^{T12} hoặc NR^{T13}, T³ là CR^{T31}, T⁵ là CR^{T51}R^{T52}, T⁶ là CR^{T61}R^{T62}, hoặc NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là:

H, hoặc alkyl thấp, hoặc

R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O),

R^{T63} là alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm O-(alkyl thấp); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; nhóm dị vòng mà có thể được thế bằng alkyl thấp; và oxo (=O),

nhóm dị vòng đơn vòng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH hoặc oxo (=O); và oxo (=O),

SO₂-(alkyl thấp), hoặc

SO₂-(xycloalkyl), hoặc

R^{T21} và R^{T31}, hoặc R^{T41} và R^{T51} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới.

(67-2) trong (67-1),

R^{T63} là alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm O-(alkyl thấp); N(alkyl thấp)₂; xycloalkyl; nhóm dị vòng đơn vòng không bão hòa chứa nitơ mà có thể được thế bằng alkyl thấp; nhóm dị vòng đơn vòng bão hòa; và oxo (=O),

nhóm dị vòng đơn vòng chứa nitơ mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH hoặc oxo (=O); và oxo (=O),

SO₂-(alkyl thấp), hoặc

SO₂-(xycloalkyl).

(67-3) trong (67-1) đến (67-2),

R^{T63} là alkyl thấp mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm O-(alkyl thấp); N(alkyl thấp)₂; xyclopropyl; pyridyl mà có thể được thế bằng alkyl thấp; tetrahydropyranyl; và oxo (=O),

1,2-dihydropyridyl hoặc pyridyl, mỗi trong số chúng mà có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl thấp mà có thể được thế bằng OH hoặc oxo (=O); và oxo (=O),

SO₂-(alkyl thấp), hoặc

SO₂-(xyclopropyl).

(67-4)

(67-4-1) trong (66-1) đến (66-4), và (67-1) đến (67-3),

R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41} và R^{T42} là H,

R^{T51} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp, hoặc O-(alkyl thấp),

R^{T61} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là H, OH, O-(alkyl thấp mà có thể được thế bằng aryl hoặc oxo (=O)), hoặc nhóm dị vòng đơn vòng,

R^{T13} là H hoặc alkyl thấp, hoặc

R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O), hoặc

R^{T21} và R^{T31}, hoặc R^{T41} và R^{T51} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới.

(67-4-2) trong (66-1) đến (66-4), và (67-1) đến (67-3),
 R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} và R^{T42} là H,
 R^{T51} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp, hoặc O-(alkyl thấp),
 R^{T61} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là H, OH, O-(alkyl thấp mà có thể
 được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)), hoặc nhóm dị vòng đơn vòng bão hòa,
 R^{T13} là H hoặc alkyl thấp, hoặc
 R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O), hoặc
 R^{T21} và R^{T31} , hoặc R^{T41} và R^{T51} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành
 liên kết mới.

(67-4-3) trong (66-1) đến (66-4), và (67-1) đến (67-3),
 R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} và R^{T42} là H,
 R^{T51} và R^{T52} giống hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp, hoặc O-(alkyl thấp),
 R^{T61} và R^{T62} giống hoặc khác nhau, và là H, OH, O-(alkyl thấp mà có thể
 được thế bằng phenyl hoặc oxo (=O)), hoặc tetrahydropyranyl,
 R^{T13} là H hoặc alkyl thấp, hoặc
 R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O), hoặc
 R^{T21} và R^{T31} , hoặc R^{T41} và R^{T51} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành
 liên kết mới.

(67-5) trong (67-1) đến (67-3),
 R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} và R^{T62} là H,
 R^{T13} là H hoặc alkyl thấp, hoặc
 R^{T61} và R^{T62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo (=O), hoặc
 R^{T21} và R^{T31} , hoặc R^{T41} và R^{T51} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành
 liên kết mới.

(67-6) trong (67-1) đến (67-5),
 T^1 là $CR^{T11}R^{T12}$, T^3 là CR^{T31} , T^5 là $CR^{T51}R^{T52}$, và T^6 là NR^{T63} .

(67-7) trong (67-1) đến (67-5),
 T^1 là NR^{T13} , T^3 là CR^{T31} , T^5 là $CR^{T51}R^{T52}$, và T^6 là $CR^{T61}R^{T62}$.

(68) E là liên kết đơn, hoặc alkylen thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O).

(69)

(69-1) G là liên kết đơn, O, NH, hoặc N(alkyl thấp).

(69-2) G là liên kết đơn, O, hoặc NH.

(70) J là liên kết đơn hoặc alkylen thấp.

(71)

(71-1) L là O, NH, hoặc N(alkyl thấp).

(71-2) L là O hoặc NH.

(72)

(72-1) U là liên kết đơn, O, NH, N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)), SO₂, hoặc alkylen thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O).

(72-2) U là liên kết đơn, O, NH, N(alkyl thấp), SO₂, hoặc alkylen thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O).

(72-3) U là liên kết đơn, O, hoặc alkylen thấp.

(72-4) U là liên kết đơn, O, NH, hoặc N(alkyl thấp mà có thể được thế bằng O-(alkyl thấp)).

(72-5) U là liên kết đơn hoặc O.

(73)

(73-1) V là liên kết đơn, O, NH, N(alkyl thấp), hoặc alkylen thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O).

(73-2) V là liên kết đơn, O, N(alkyl thấp), hoặc alkylen thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O).

(73-3) V là liên kết đơn, O, hoặc alkylen thấp.

(73-4) V là liên kết đơn hoặc alkylen thấp mà có thể được thế bằng OH, O-(alkyl thấp), hoặc oxo (=O).

(73-5) V là liên kết đơn, O, hoặc alkylen thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O).

(73-6) V là liên kết đơn, hoặc alkylen thấp mà có thể được thế bằng oxo (=O).

(74)

(74-1) W là liên kết đơn, SO, SO₂, hoặc alkylen thấp.

(74-2) W là liên kết đơn, SO, hoặc SO₂.

(74-3) W là liên kết đơn hoặc alkylen thấp.

(74-4) W là liên kết đơn.

(75) R¹, R², R³ và R⁴ giống hoặc khác nhau, và là H, halogen, hoặc alkyl thấp.

(76) R^{T61} là H.

Hơn nữa, các phương án khác của hợp chất (I) theo sáng chế bao gồm hợp chất hoặc muối của nó mà bao gồm sự kết hợp phù hợp của hai hoặc nhiều nhóm trong số các nhóm được mô tả trong (1) đến (56) trên đây, và cụ thể là, hợp chất hoặc muối của nó sau đây.

(77) Hợp chất có công thức (I), trong đó A là như được mô tả trong (1).

(78) Hợp chất có công thức (I), trong đó A là như được mô tả trong (2).

(79) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (78), trong đó R^{Q12} , R^{Q22} , R^{Q42} và R^{Q52} là như được mô tả trong (4).

(80) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (79), trong đó Q^1 , Q^2 , Q^4 và Q^5 là như được mô tả trong (6).

(81) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (80), trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được mô tả trong (13).

(82) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (81), trong đó E là như được mô tả trong (14).

(83) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (82), trong đó G là như được mô tả trong (16).

(84) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (83), trong đó J là như được mô tả trong (19).

(85) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (84), trong đó L là như được mô tả trong (21).

(86) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (85), trong đó U là như được mô tả trong (24).

(87) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (86), trong đó V là như được mô tả trong (27).

(88) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (87), trong đó W là như được mô tả trong (28).

(89) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (88), trong đó X là như được mô tả trong (31).

(90) Hợp chất như được mô tả trong (89), trong đó R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} là như được mô tả trong (33).

(91) Hợp chất như được mô tả trong (89) đến (90), trong đó R^{T63} là như được mô tả trong (39).

(92) Hợp chất như được mô tả trong (89) đến (91), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (40).

(93) Hợp chất như được mô tả trong (89) đến (91), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (41).

(94) Hợp chất như được mô tả trong (89) đến (91), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (42).

(95) Hợp chất như được mô tả trong (89) đến (91), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (43).

(96) Hợp chất như được mô tả trong (89) đến (95), trong đó m là như được mô tả trong (55).

(97) Hợp chất như được mô tả trong (89) đến (95), trong đó m là như được mô tả trong (56).

(98) Hợp chất có công thức (I), trong đó A là như được mô tả trong (3).

(99) Hợp chất như được mô tả trong (77) hoặc (98), trong đó R^{Q11} , R^{Q12} , R^{Q13} , R^{Q31} , R^{Q51} , R^{Q52} , R^{Q53} và R^{Q61} là như được mô tả trong (5).

(100) Hợp chất như được mô tả trong (77), hoặc (98) đến (99), trong đó Q^1 , Q^3 , Q^5 và Q^6 là như được mô tả trong (9).

(101) Hợp chất như được mô tả trong (77), hoặc (98) đến (99), trong đó Q^1 , Q^3 , Q^5 và Q^6 là như được mô tả trong (12).

(102) Hợp chất như được mô tả trong (98) đến (101), trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được mô tả trong (13).

(103) Hợp chất như được mô tả trong (98) đến (102), trong đó E là như được mô tả trong (14).

(104) Hợp chất như được mô tả trong (98) đến (103), trong đó G là như được mô tả trong (16).

(105) Hợp chất như được mô tả trong (98) đến (104), trong đó J là như được mô tả trong (19).

(106) Hợp chất như được mô tả trong (98) đến (105), trong đó L là như được mô tả trong (21).

(107) Hợp chất như được mô tả trong (98) đến (106), trong đó U là như được mô tả trong (23).

(108) Hợp chất như được mô tả trong (98) đến (107), trong đó V là như được mô tả trong (26).

(109) Hợp chất như được mô tả trong (98) đến (108), trong đó W là như được mô tả trong (28).

(110) Hợp chất như được mô tả trong (98) đến (109), trong đó X là như được mô tả trong (31).

(111) Hợp chất như được mô tả trong (110), trong đó R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} là như được mô tả trong (33).

(112) Hợp chất như được mô tả trong (110) đến (111), trong đó R^{T63} là như được mô tả trong (39).

(113) Hợp chất như được mô tả trong (110) đến (112), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (40).

(114) Hợp chất như được mô tả trong (110) đến (112), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (41).

(115) Hợp chất như được mô tả trong (110) đến (112), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (42).

(116) Hợp chất như được mô tả trong (110) đến (115), trong đó m là như được mô tả trong (55).

(117) Hợp chất như được mô tả trong (110) đến (115), trong đó m là như được mô tả trong (56).

Ngoài ra, các phương án khác của hợp chất (I) theo sáng chế bao gồm hợp chất hoặc muối của nó mà bao gồm sự kết hợp phù hợp của hai hoặc nhiều nhóm, trong số các nhóm được mô tả trong (1) đến (56) và (76) trên đây, và cụ thể là, hợp chất hoặc muối của nó sau đây.

(118) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (117), trong đó R^{T61} là như được mô tả trong (76).

(119) Hợp chất như được mô tả trong (77) đến (117), hoặc (118), trong đó R^{T62} là như được mô tả trong (36) đến (38).

Ngoài ra, các phương án khác của hợp chất (I) theo sáng chế bao gồm hợp chất hoặc muối của nó mà bao gồm sự kết hợp phù hợp của hai hoặc nhiều nhóm,

trong số các nhóm được mô tả trong (1) đến (76) trên đây, và cụ thể là, hợp chất hoặc muối của nó sau đây.

(120) Hợp chất có công thức (I), trong đó A là như được mô tả trong (1) hoặc (57).

(121) Hợp chất có công thức (I), trong đó A là như được mô tả trong (2) hoặc (58).

(122) Hợp chất như được mô tả trong (120) đến (121), trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được mô tả trong (13) hoặc (75).

(123) Hợp chất như được mô tả trong (120) đến (122), trong đó E là như được mô tả trong (14), (15), hoặc (68).

(124) Hợp chất như được mô tả trong (120) đến (123), trong đó G là như được mô tả trong (16), (17), (18), hoặc (69).

(125) Hợp chất như được mô tả trong (120) đến (124), trong đó J là như được mô tả trong (19), (20), hoặc (70).

(126) Hợp chất như được mô tả trong (120) đến (125), trong đó L là như được mô tả trong (21), (22), hoặc (71).

(127) Hợp chất như được mô tả trong (120) đến (126), trong đó U là như được mô tả trong (23), (24), (25), hoặc (72).

(128) Hợp chất như được mô tả trong (120) đến (127), trong đó V là như được mô tả trong (26), (27), hoặc (73).

(129) Hợp chất như được mô tả trong (120) đến (128), trong đó W là như được mô tả trong (28), (29), hoặc (74).

(130) Hợp chất như được mô tả trong (120) đến (129), trong đó X là như được mô tả trong (60) hoặc (61).

(131) Hợp chất như được mô tả trong (120) đến (129), trong đó X là như được mô tả trong (31), hoặc (62) đến (63).

(132) Hợp chất như được mô tả trong (131), trong đó R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} là như được mô tả trong (33).

(133) Hợp chất như được mô tả trong (131) đến (132), trong đó R^{T61} là như được mô tả trong (76).

(134) Hợp chất như được mô tả trong (131) đến (133), trong đó R^{T62} là như được mô tả trong (36) đến (38).

(135) Hợp chất như được mô tả trong (131) đến (134), trong đó R^{T63} là như được mô tả trong (39).

(136) Hợp chất như được mô tả trong (131) đến (135), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (40).

(137) Hợp chất như được mô tả trong (131) đến (135), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (41).

(138) Hợp chất như được mô tả trong (131) đến (135), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (42).

(139) Hợp chất như được mô tả trong (131) đến (135), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (43).

(140) Hợp chất như được mô tả trong (131) đến (139), trong đó m là như được mô tả trong (55).

(141) Hợp chất như được mô tả trong (131) đến (139), trong đó m là như được mô tả trong (56).

(142) Hợp chất như được mô tả trong (I), trong đó A là như được mô tả trong (3) hoặc (59).

(143) Hợp chất như được mô tả trong (120), hoặc (142), trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được mô tả trong (13) hoặc (75).

(144) Hợp chất như được mô tả trong (120), hoặc (142) đến (143), trong đó E là như được mô tả trong (14), (15), hoặc (68).

(145) Hợp chất như được mô tả trong (120), hoặc (142) đến (144), trong đó G là như được mô tả trong (16), (17), (18), hoặc (69).

(146) Hợp chất như được mô tả trong (120), hoặc (142) đến (145), trong đó J là như được mô tả trong (19), (20), hoặc (70).

(147) Hợp chất như được mô tả trong (120), hoặc (142) đến (146), trong đó L là như được mô tả trong (21), (22), hoặc (71).

(148) Hợp chất như được mô tả trong (120), hoặc (142) đến (147), trong đó U là như được mô tả trong (23), (24), (25), hoặc (72).

(149) Hợp chất như được mô tả trong (120), hoặc (142) đến (148), trong đó V là như được mô tả trong (26), (27), hoặc (73).

(150) Hợp chất như được mô tả trong (120), hoặc (142) đến (149), trong đó W là như được mô tả trong (28), (29), hoặc (74).

(151) Hợp chất như được mô tả trong (120), hoặc (142) đến (150), trong đó X là như được mô tả trong (60), (61), hoặc (64).

(152) Hợp chất như được mô tả trong (120), hoặc (142) đến (150), trong đó X là như được mô tả trong (31), (65) đến (67).

(153) Hợp chất như được mô tả trong (152), trong đó R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} và R^{T52} là như được mô tả trong (33).

(154) Hợp chất như được mô tả trong (152) đến (153), trong đó R^{T61} là như được mô tả trong (76).

(155) Hợp chất như được mô tả trong (152) đến (154), trong đó R^{T62} là như được mô tả trong (36) đến (38).

(156) Hợp chất như được mô tả trong (152) đến (155), trong đó R^{T63} là như được mô tả trong (39).

(157) Hợp chất như được mô tả trong (152) đến (156), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (40).

(158) Hợp chất như được mô tả trong (152) đến (156), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (41).

(159) Hợp chất như được mô tả trong (152) đến (156), trong đó T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 và T^6 là như được mô tả trong (42).

(160) Hợp chất như được mô tả trong (152) đến (159), trong đó m là như được mô tả trong (55).

(161) Hợp chất như được mô tả trong (152) đến (159), trong đó m là như được mô tả trong (56).

Ví dụ cụ thể về hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất hoặc muối của nó sau đây:

ure của 1-carbamimidoyl-3-{3-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl},
2-flo-3-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl carbamimidoylcarbamat,
3-{2-[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}benzyl
carbamimidoylcarbamat,

N-{4-[2-(3-{[(carbamimidoylcarbamoyl)amino]metyl}phenyl)etyl]-1,3-thiazol-2-yl}axetamit,

2-flo-3-[2-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl
carbamimidoylcarbamat,

2-flo-3-[4-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl]benzyl carbamimidoylcarbamate,
 axit 3-(4-{4-[5-(3-{[(carbamimidoylcarbamoyl)oxy]methyl}-2-flophenyl)
 pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}phenyl)propanoic,
 2-flo-3-{4-[2-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]piperazin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamate,
 2-flo-3-{4-[2-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]piperazin-1-
 yl}benzyl carbamimidoylcarbamate,
 2-flo-3-(4-{2-[(3R)-3-flopyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)
 benzyl carbamimidoylcarbamate,
 2-flo-3-[4-(2-metoxypyrimidin-5-yl)piperazin-1-yl]benzyl
 carbamimidoylcarbamate,
 3-{2-[(1-axetyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyrimidin-5-yl}-2-flobenzyl
 carbamimidoylcarbamate,
 3-(2-{[1-(xyclopropylcacybonyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyrimidin-5-yl)-2-fl
 obenzyl carbamimidoylcarbamate,
 2-flo-3-(2-{[1-(pyridin-3-ylcacybonyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyrimidin-5-yl
)benzylcarbamimidoylcarbamate,
 2-flo-3-{4-[(trans-4-metoxycyclohexyl)cacybonyl]piperazin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamate,
 2-flo-3-[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylaxetyl)piperazin-1-yl]benzyl
 carbamimidoylcarbamate,
 3-[4-(ethylsulfonyl)piperazin-1-yl]-2-flobenzyl carbamimidoylcarbamate,
 3-{4-[(1-axetyl)piperidin-4-yl]oxy}piperidin-1-yl}-2-flobenzyl
 carbamimidoylcarbamate,
 1-(3-{2-[(1-axetyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyrimidin-5-yl}-2-flobenzyl)-3-car
 bamimidoylure,
 2-flo-3-[4-(pyridin-3-yl)piperazin-1-yl]benzyl carbamimidoylcarbamate,
 2-flo-3-[4-(6-methylpyridin-3-yl)piperazin-1-yl]benzyl
 carbamimidoylcarbamate,
 2-flo-3-[3-oxo-4-(pyridin-3-yl)piperazin-1-yl]benzyl
 carbamimidoylcarbamate,

2-flo-3-{3-[(1-propionylpiperidin-4-yl)oxy]azetidin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamat,

2-flo-3-{3-[(6-methylpyridin-3-yl)oxy]azetidin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamat,

2-flo-3-(3-{[6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl]oxy}azetidin-1-yl)benzyl
 carbamimidoylcarbamat,

3-{3-[(2,6-dimethylpyridin-4-yl)metoxy]azetidin-1-yl}-2-flobenzyl
 carbamimidoylcarbamat,

2-flo-3-{4-[6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl]piperazin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamat,

2-flo-3-[4-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)piperazin-1-yl]benzyl
 carbamimidoylcarbamat,

2-flo-3-{3-[(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy]azetidin-1-yl}
 benzyl carbamimidoylcarbamat,

2-flo-3-{4-[5-(metoxymetyl)pyridin-3-yl]piperazin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamat,

2-flo-3-{4-[2-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]piperazin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamat,

3-[3-(1-axetyl)piperidin-4-yl]azetidin-1-yl]-2-flobenzyl
 carbamimidoylcarbamat,

2-flo-3-[3-(1-propionylpiperidin-4-yl)azetidin-1-yl]benzyl
 carbamimidoylcarbamat,

3-{3-[1-(xyclopropylcacbonyl)piperidin-4-yl]azetidin-1-yl}-2-flobenzyl
 carbamimidoylcarbamat,

2-flo-3-{3-[1-(metoxyaxetyl)piperidin-4-yl]azetidin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamat,

2-flo-3-{3-[1-(3-metoxypropanoyl)piperidin-4-yl]azetidin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamat,

2-flo-3-{3-[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]azetidin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamat, hoặc

2-flo-3-{4-[2-(metoxymetyl)pyridin-4-yl]piperazin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamat.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng tautome hoặc đồng phân hình học phụ thuộc vào loại phân tử thể. Trong bản mô tả này, hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả chỉ ở một dạng đồng phân, dù sáng chế bao gồm các chất đồng phân khác, dạng phân tách của chất đồng phân, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể có nguyên tử cacbon không đối xứng hoặc sự đối xứng trục trong một số trường hợp, và một cách tương ứng, nó có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân quang học. Sáng chế bao gồm cả dạng phân tách của chất đồng phân quang học của hợp chất có công thức (I) hoặc hỗn hợp của chúng.

Hơn nữa, sáng chế cũng bao gồm tiền thuốc được dụng của hợp chất được đặc trưng bởi công thức (I). Tiền thuốc được dụng này là hợp chất có nhóm mà có thể được chuyển hóa thành nhóm amino, nhóm hydroxyl, nhóm carboxyl, hoặc nhóm tương tự bằng cách phân ly trong dung môi hoặc dưới điều kiện sinh lý học. Ví dụ về nhóm tạo tiền thuốc này bao gồm nhóm được mô tả trong tài liệu Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) và "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Drug Design, 163-198.

Hơn nữa, muối của hợp chất có công thức (I) là muối được dụng của hợp chất có công thức (I) và có thể tạo thành muối cộng axit hoặc muối với bazơ phụ thuộc vào loại phân tử thể. Ví dụ cụ thể về nó bao gồm muối cộng axit với axit vô cơ như axit clohydric, axit brom hydric, axit iot hydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit tương tự, và với axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit dibenzoyltartaric, axit ditoluoyltartaric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic, axit glutamic, và axit tương tự, và muối với bazơ vô cơ như natri, kali, magie, canxi, nhôm, và bazơ tương tự hoặc bazơ hữu cơ như metylamin, etylamin, etanolamin, lysin, hoặc nitin, và bazơ tương tự, muối với nhiều axit amino hoặc dẫn xuất axit amino như axetylleuxin và nhóm tương tự, muối amoni, v.v...

Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm nhiều hydrat hoặc solvat khác nhau, và tinh thể vô định hình của hợp chất có công thức (I) và muối của nó. Ngoài ra, sáng

chế cũng bao gồm hợp chất được đánh dấu bằng nhiều đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ.

Phương pháp điều chế

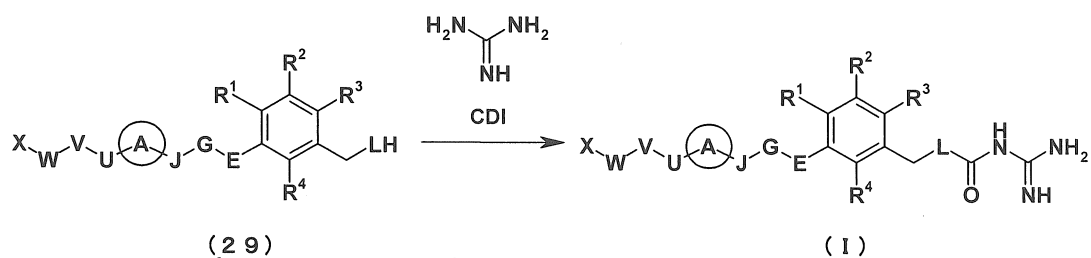
Hợp chất có công thức (I) và muối của nó có thể được điều chế bằng cách sử dụng các đặc tính dựa trên cấu trúc cơ bản hoặc loại của phần tử thế của nó và bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp đã biết. Trong quá trình điều chế, quá trình thế nhóm chức tương ứng bằng nhóm bảo vệ thích hợp (nhóm mà có thể dễ dàng được chuyển hóa thành nhóm chức tương ứng) ở trạng thái từ nguyên liệu khởi đầu sang chất trung gian có thể là hiệu quả phụ thuộc vào loại của nhóm chức trong công nghệ sản xuất trong một số trường hợp. Nhóm bảo vệ cho nhóm chức này có thể bao gồm, ví dụ, nhóm bảo vệ được mô tả trong tài liệu “Greene’s protective group in Organic Synthesis (4th edition, 2006)”, P. G. M. Wuts and T. W. Greene, và một trong số những nhóm này có thể được chọn và được sử dụng khi cần thiết phụ thuộc vào điều kiện phản ứng. Theo phương pháp này, hợp chất mong muốn có thể thu được bằng cách bổ sung nhóm bảo vệ, bằng cách thực hiện phản ứng và bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ khi cần thiết.

Ngoài ra, tiền thuốc của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách bổ sung nhóm cụ thể ở trạng thái từ nguyên liệu khởi đầu sang chất trung gian, như trong trường hợp của nhóm bảo vệ nêu trên đây, hoặc bằng cách thực hiện phản ứng bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I) thu được. Phản ứng có thể được thực hiện sử dụng phương pháp được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, như este hóa, amit hóa, dehydrat hóa thông thường, và phương pháp tương tự.

Dưới đây, phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả. Mỗi trong số quy trình sản xuất cũng có thể được tiến hành bằng cách tham chiếu đến nội dung trong bản mô tả này. Ngoài ra, phương pháp điều chế theo sáng chế không bị giới hạn ở ví dụ như được thể hiện dưới đây. Ngoài ra, phụ thuộc vào hợp chất, phương pháp điều chế có thể được thực hiện trong khi thay đổi trình tự của quy trình sản xuất.

Quy trình sản xuất 1

[Công thức số 62]



Hợp chất (I) theo sáng chế có thể thu được bằng cách ngưng tụ của hợp chất (29) với guanidin trong sự có mặt của 1,1'-cacbonyldiimidazol (CDI).

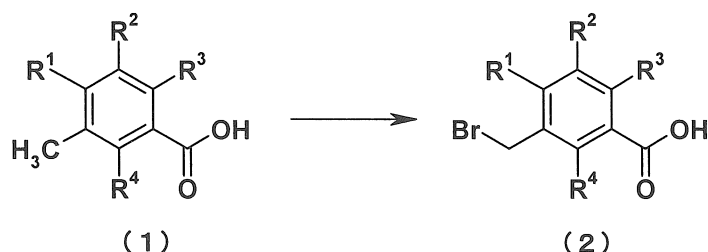
Trong phản ứng này, hợp chất (29) và guanidin ở lượng cân bằng hoặc lượng dư được sử dụng, và hỗn hợp của chúng được khuấy ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng, tốt hơn, nếu tại -20°C đến 60°C , thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng, trong sự có mặt của CDI. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dichloroetan, clorofom, và nhóm tương tự, ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, và nhóm tương tự, DMF, DMSO, EtOAc, axetonitril, hoặc nước, và hỗn hợp của chúng. Trong một số trường hợp, có thể có lợi cho quy trình phản ứng nếu phản ứng được thực hiện trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, DBU, và nhóm tương tự, hoặc trong bazơ hữu cơ như natri hydrit, kali cacbonat, natri cacbonat, kali hydroxit, và nhóm tương tự.

Tài liệu

Synthesis 2006, 4, 629-632

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 1

[Công thức số 63]

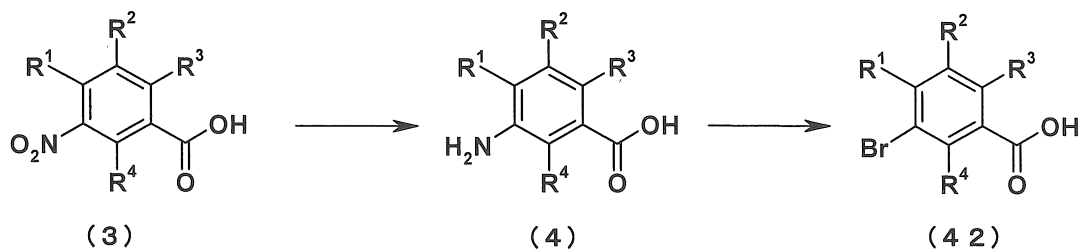


Hợp chất (2) có thể thu được bằng phản ứng brom hóa của hợp chất (1).

Đối với phản ứng brom hóa, hợp chất (1) và chất brom hóa ở lượng cân bằng hoặc lượng dư được sử dụng, và hỗn hợp của chúng được khuấy ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng và hồi lưu, tốt hơn, nếu tại -20°C đến 200°C , và tốt hơn nữa, nếu tại nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 150°C , thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 5 ngày, mà không có dung môi hoặc trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm rượu như metanol, etanol, tert-butanol, và nhóm tương tự, ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, và nhóm tương tự, hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dichloroetan, clorofom, và nhóm tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, và hỗn hợp của chúng. Trong một số trường hợp, có thể có lợi cho quy trình phản ứng nếu phản ứng được thực hiện trong sự có mặt của axit Lewis như nhôm clorua (AlCl_3), bo triflorua (BF_3), và nhóm tương tự, hoặc chất khơi mào gốc như α, α' -azobisisobutyronitril (AIBN) và nhóm tương tự. Ví dụ về chất phản ứng brom hóa bao gồm N-bromosuccinimit, bromin (Br_2).

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 2

[Công thức số 64]



Hợp chất (4) có thể thu được bằng phản ứng khử của hợp chất (3).

Trong phản ứng này, hợp chất (3) được xử lý bằng cách sử dụng chất khử ở lượng cân bằng hoặc lượng dư, hoặc chất xúc tác kim loại ở lượng vừa đủ hoặc lượng dư ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng, tốt hơn, nếu tại -20°C đến 80°C , thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 3 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, và nhóm tương tự, rượu như metanol, etanol, 2-propanol, và nhóm tương tự, hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, etyl axetat, và hỗn hợp của chúng. Đối với chất khử, chất khử kim

loại như kẽm, sắt, thiếc, và kim loại tương tự, và chất khử được mô tả trong các tài liệu dưới đây được sử dụng một cách phù hợp. Theo một cách khác, trong phản ứng sử dụng xúc tác kim loại như paladi, platin, và kim loại tương tự, môi trường khí hydro hoặc amoni format được sử dụng làm nguồn hydro.

Tài liệu

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2nd Ed. (ACS Monograph: 188)", ACS, 1996

R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd Ed., VCH Publishers, Inc., 1999

T. J. Donohoe, "Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)", Nhà xuất bản Khoa học Oxford, 2000

"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5th Edition), biên tập bởi Hiệp hội hóa học Nhật Bản, tập 14 (2005) (Maruzen)

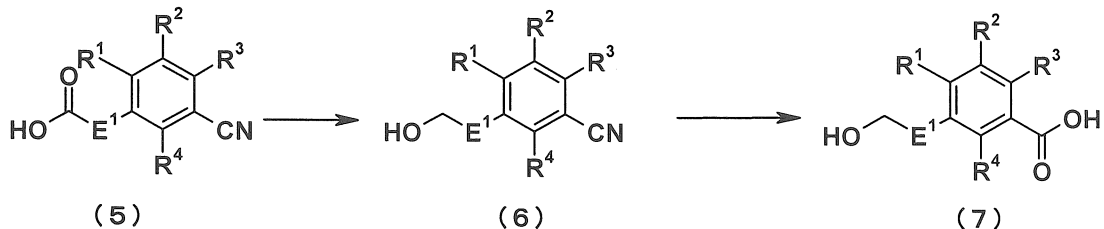
Hợp chất (42) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (4) tham gia phản ứng Sandmeyer.

Trong phản ứng này, hợp chất (4) được chuyển thành muối diazoni bằng cách phản ứng của hợp chất (4) trong sự có mặt của hydro halogenua và natri nitrit ở lượng cân bằng hoặc lượng dư, ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng, tốt hơn, nếu tại -20°C đến 80°C, thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 3 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan, và nhóm tương tự, rượu như metanol, etanol, 2-propanol, và nhóm tương tự, hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, etyl axetat, và hỗn hợp của chúng. Tiếp theo, hợp chất (42) có thể thu được bằng cách phản ứng muối diazoni thu được của hợp chất (4) trong sự có mặt của đồng (I) halogenua ở lượng cân bằng hoặc lượng dư, trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến nóng, tốt hơn, nếu tại -20°C đến 80°C, thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 3 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan, và nhóm tương tự, rượu như metanol, etanol, 2-propanol, và nhóm tương tự, hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit,

ethyl axetat, và hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, ví dụ về đồng (I) halogenua như được sử dụng ở đây bao gồm đồng (I) clorua và đồng (I) bromua.

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 3

[Công thức số 65]



(trong đó E¹ là alkylen thấp mà có thể được thể có số nguyên tử cacbon nhỏ hơn số nguyên tử cacbon trong alkylen thấp mà có thể được thể trong E).

Hợp chất (6) có thể thu được bằng phản ứng khử của hợp chất (5).

Trong phản ứng khử này, hợp chất (5) được chuyển thành este hoặc được xử lý với CDI, và sau đó được xử lý với chất khử ở lượng cân bằng hoặc lượng dư ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng, tốt hơn, nếu tại -78°C đến 120°C, thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 3 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan, và nhóm tương tự, hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, và hỗn hợp của chúng. Đối với chất khử, natri borohydrua, diisobutylnhôm hydrua, hoặc nhóm tương tự được sử dụng một cách thích hợp.

Hợp chất (7) có thể thu được bằng phản ứng thủy phân của hợp chất (6).

Trong phản ứng thủy phân này, hợp chất (6) là được xử lý với axit hoặc bazơ ở lượng cân bằng hoặc lượng dư ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng, tốt hơn, nếu tại 25°C đến 120°C, thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 3 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan, và nhóm tương tự, hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, nước, và hỗn hợp của chúng. Đối với axit, ví dụ, axit clohydric, axit sulfuric, hoặc nhóm tương tự được sử dụng một cách thích hợp. Đối với bazơ, natri hydroxit, lithium hydroxit, hoặc nhóm tương tự được sử dụng một cách thích hợp, và phản ứng được tiến hành

trong sự có mặt của hydro peroxit, có thể có lợi để thực hiện phản ứng được dễ dàng.

Tài liệu

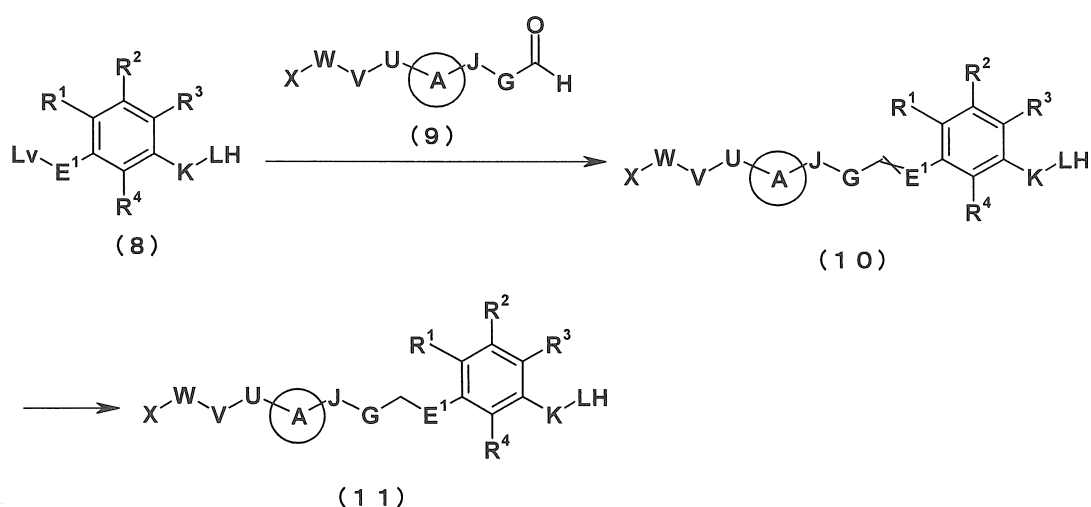
B. M. Trost, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 7, 1991

M. Hudlicky, "Oxidation in Organic Chemistry (ACS Monograph: 186)", ACS, 1990

"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5th Edition), biên tập bởi Hiệp hội Hóa học Nhật Bản, tập 17 (2005) (Maruzen)

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 4

[Công thức số 66]



(trong đó Lv là nhóm rời chuyển, K là CH₂ hoặc C(=O), và nếu K là C(=O), L là O).

Hợp chất (10) có thể được tổng hợp bằng cách cho hợp chất (8) tham gia phản ứng Wittig. Ở đây, ví dụ về nhóm rời chuyển, Lv, bao gồm halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, và nhóm tương tự.

Trong phản ứng này, hợp chất (8) được chuyển thành muối phosphin trong sự có mặt của hợp chất phospho ở lượng cân bằng hoặc ở lượng dư ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng, tốt hơn, nếu tại -20°C đến 150°C, thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 3 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxetan, và nhóm tương tự, hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, và hỗn hợp của chúng. Đối với hợp chất phospho, ví dụ, muối

alkyltriphenylphosphonin được sử dụng một cách thích hợp, và ví dụ cụ thể về nó bao gồm (metoxymetyl)triphenylphosphonin clorua, (metylthiometyl)triphenylphosphonin clorua, và nhóm tương tự. Sau đó, muối phosphonin của hợp chất (8) và hợp chất (9) được chuyển thành hợp chất (10) bằng cách xử lý chúng ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng, tốt hơn, nếu tại -20°C đến 80°C , thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 3 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan, và nhóm tương tự, hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, và hỗn hợp của chúng. Trong một số trường hợp, có thể có lợi cho quy trình phản ứng nếu phản ứng được thực hiện trong sự có mặt của bazơ như natri bis(trimetylsilyl)amit, n-butyllithium, kali tert-butoxit, natri etoxit, natri metoxit, và nhóm tương tự.

Hợp chất (11) có thể thu được bằng phản ứng hydro hóa của hợp chất (10).

Trong phản ứng này, hợp chất (10) được khuấy dưới môi trường khí hydro, tốt hơn, nếu tại áp suất thường đến 3 atm, ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng, tốt hơn, nếu tại nhiệt độ phòng đến 50°C , thường trong khoảng từ 1 giờ đến 5 ngày, trong sự có mặt của chất xúc tác kim loại, trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm rượu như metanol, etanol, 2-propanol, và nhóm tương tự, ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan, và nhóm tương tự, nước, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, và hỗn hợp của chúng. Đối với xúc tác kim loại, xúc tác paladi như paladi cacbon, paladi đen, paladi hydroxit, và xúc tác tương tự, xúc tác platin như tấm platin, platin oxit, và xúc tác tương tự, xúc tác niken như niken khử, niken Raney, và xúc tác tương tự, xúc tác rodi như tetrakis(triphenylphosphin)clorodi, và xúc tác tương tự, hoặc xúc tác sắt như sắt khử và xúc tác tương tự được sử dụng một cách phù hợp. Để thay cho khí hydro, axit formic hoặc amoni format ở lượng cân bằng hoặc lượng dư cũng có thể được sử dụng làm nguồn hydro, liên quan đến hợp chất (10).

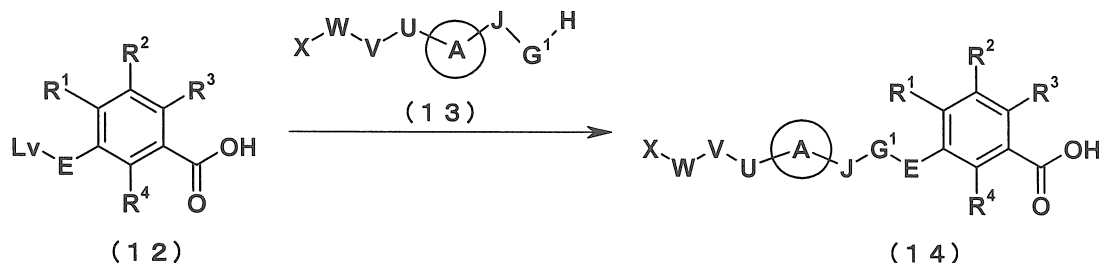
Tài liệu

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph: 188)", ACS, 1996

“Jikken Kagaku Koza” (Courses in Experimental Chemistry) (5th Edition),
biên tập bởi Hiệp hội hóa học Nhật bản, tập 19 (2005) (Maruzen)

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 5

[Công thức số 67]



(trong đó G¹ là O, NH, N(alkyl thấp mà có thể được thế)).

Hợp chất (14) có thể thu được bằng phản ứng thế của hợp chất (12) và hợp chất (13).

Trong phản ứng này, hợp chất (12) và hợp chất (13) ở lượng cân bằng hoặc lượng dư được sử dụng, hỗn hợp của chúng được khuấy ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng và hồi lưu, tốt hơn, nếu tại 0°C đến 200°C, và tốt hơn nữa, nếu tại 60°C đến 150°C, thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 5 ngày trong dung môi trơ với phản ứng hoặc mà không có dung môi. Trong một số trường hợp có lợi cho quy trình phản ứng nếu phản ứng được thực hiện dưới bức xạ với vi sóng. Dung môi được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm rượu như metanol, etanol, tert-butanol, và rượu tương tự, hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxetan, và nhóm tương tự, hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dichloroetan, clorofom, và nhóm tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, etyl axetat, axetonitril, và hỗn hợp của chúng. Trong một số trường hợp có thể có lợi nếu phản ứng được thực hiện dễ dàng trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, và nhóm tương tự, hoặc bazơ vô cơ như natri tert-butoxit, kali cacbonat, natri bis(metylsilyl)amit, natri cacbonat, kali hydroxit, và nhóm tương tự.

Hơn nữa, phản ứng có thể là tiến hành bằng cách sử dụng xúc tác mà không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng bao gồm xúc tác được sử dụng cho phản ứng Ullmann, phản ứng Buchwald-Hartwig, hoặc phản ứng tương tự. Xúc tác như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng sự kết hợp một cách phù

hợp của tris(dibenzylidenaxeton)paladi, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, hoặc nhóm tương tự với 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9'-dimethylxanten (Xantphos), 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl (SPhos), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos), và nhóm tương tự có thể được sử dụng.

Tài liệu

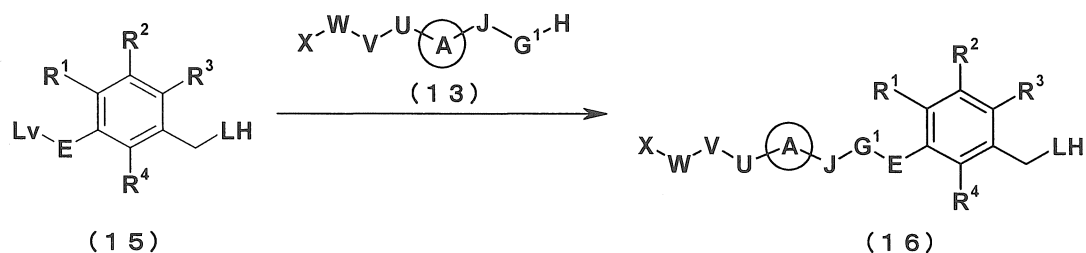
S. R. Sandler and W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2nd Ed., Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5th Edition), được biên tập bởi Hiệp hội hóa học Nhật Bản, tập 14 (2005) (Maruzen)

Synthesis 2006, 4, 629-632

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 6

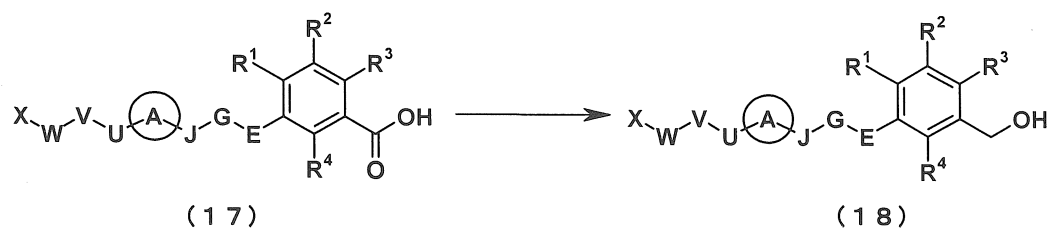
[Công thức số 68]



Hợp chất (16) có thể thu được bằng phản ứng thế của hợp chất (15) và hợp chất (13). Phản ứng này có thể được thực hiện sử dụng điều kiện tương tự như đối với phản ứng thế trong Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 5.

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 7

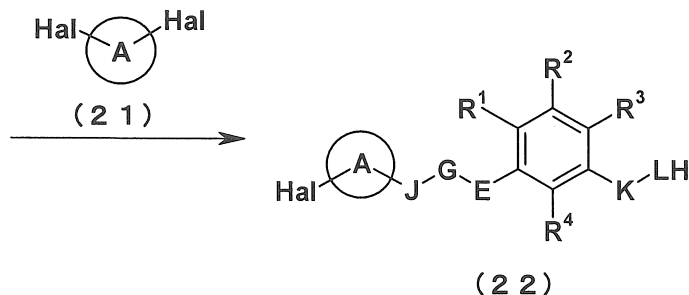
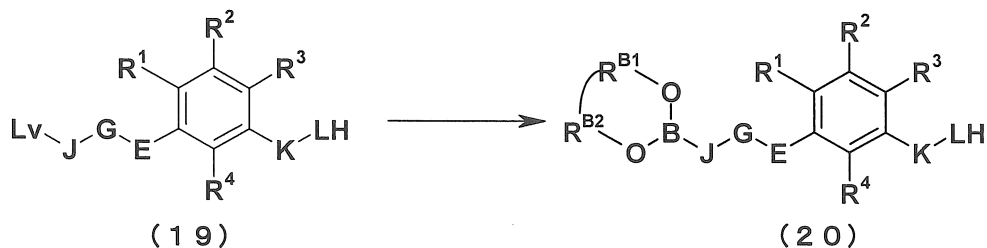
[Công thức số 69]



Hợp chất (18) có thể thu được bằng phản ứng khử của hợp chất (17). Phản ứng hiện tại có thể được thực hiện sử dụng điều kiện phản ứng tương tự trong Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 3. Đối với chất khử trong phản ứng hiện tại, liti nhôm hydrua, boran, natri borohydrua, diisobutyl nhôm hydrua, hoặc nhóm tương tự có thể được sử dụng.

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 8

[Công thức số 70]



(R^{B1} và R^{B2} giống hoặc khác nhau, và là H hoặc alkyl thấp, hoặc R^{B1} và R^{B2} được kết hợp với nhau thành alkylen thấp).

Hợp chất (20) có thể thu được bằng phản ứng boronat este của hợp chất (19).

Để thực hiện phản ứng, hỗn hợp của hợp chất (19) và chất phản ứng để tạo thành boronat este ở lượng cân bằng hoặc lượng dư được khuấy ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ -20°C đến 60°C , thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 5 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng, trong sự có mặt của hợp chất kim loại hữu cơ. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, và nhóm tương tự, ete như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, và nhóm tương tự, DMF, DMSO, EtOAc, axetonitril, nước, và hỗn hợp của chúng. Ví dụ về chất phản ứng để tạo thành boronat este bao gồm triisopropyl borat, tributyl borat, và nhóm tương tự. Ví dụ về hợp chất kim loại hữu cơ như được sử dụng trong phản ứng hiện tại bao gồm organic lithi hợp chất như n-butyl lithi và nhóm tương tự.

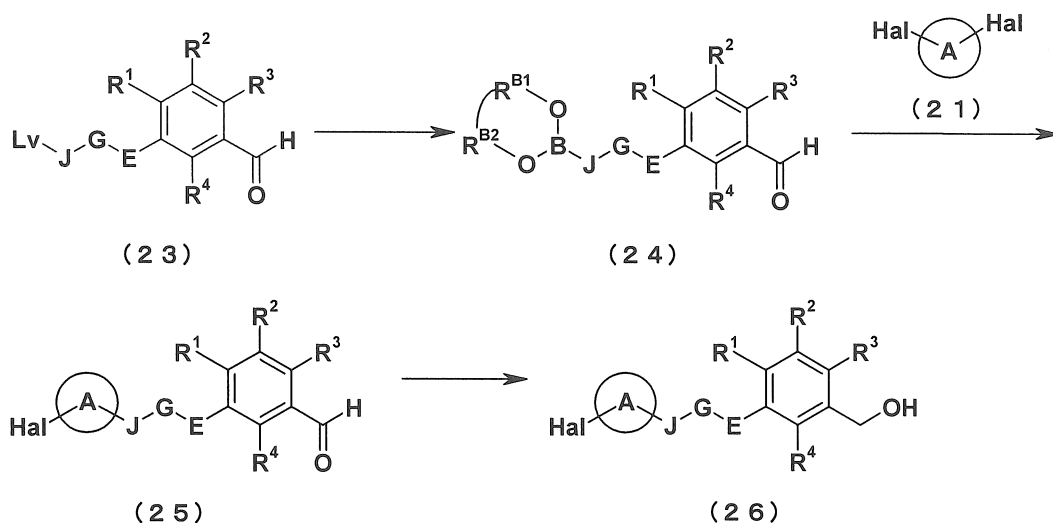
Hơn nữa, hợp chất (22) có thể thu được bằng phản ứng ghép đôi của hợp chất (20) và hợp chất (21).

Trong phản ứng này, hỗn hợp của hợp chất (20) và hợp chất (21) ở lượng cân bằng hoặc lượng dư được khuấy ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng và hồi lưu, và tốt hơn, nếu từ 0°C đến 80°C, trong dung môi trơ với phản ứng hoặc mà không có dung môi, thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 5 ngày. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, ete như dimetyl ete, dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, và nhóm tương tự, hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, và nhóm tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, etyl axetat, axetonitril và hỗn hợp của chúng. Trong một số trường hợp, có thể có lợi cho quy trình phản ứng nếu phản ứng được thực hiện trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, và nhóm tương tự, hoặc inbazơ hữu cơ như kali cacbonat, natri cacbonat, kali phosphat, kali hydroxit, và nhóm tương tự.

Hơn nữa, phản ứng cũng có thể được tiến hành bằng cách sử dụng, ví dụ, xúc tác được sử dụng phản ứng ghép đôi chéo của Suzuki-Miyaura, nhưng không bị giới hạn vào phản ứng này. Xúc tác như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), paladi axetat (II), diclo[1,1'-bis(diphenylphosphinylphosphino)feroxen]paladi (II), bistriphenylphosphin paladi clorua (II), hoặc nhóm tương tự có thể được sử dụng. Ngoài ra, phản ứng ghép đôi cũng có thể được tiến hành sử dụng kim loại paladi (0).

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 9

[Công thức số 71]



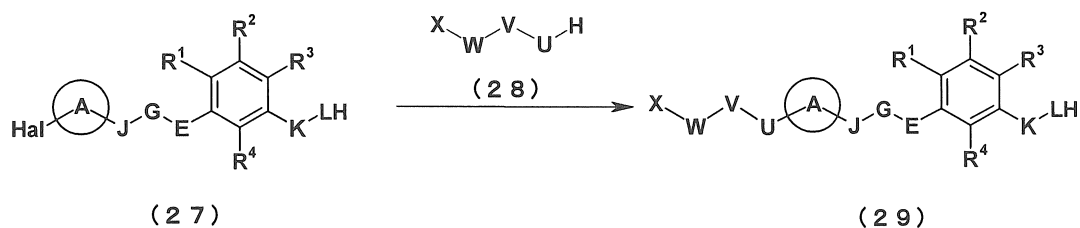
Hợp chất (24) có thể được điều chế bằng phản ứng tạo hình của boronat este của hợp chất (23). Phản ứng này có thể được thực hiện sử dụng điều kiện phản ứng tương tự như trong Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 8 như được mô tả trên đây.

Hợp chất (25) có thể thu được bằng cách phản ứng ghép đôi của hợp chất (24) và hợp chất (21). Phản ứng này có thể được thực hiện sử dụng điều kiện phản ứng tương tự như trong Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 8 như được mô tả trên đây.

Hơn nữa, hợp chất (26) có thể thu được bằng phản ứng khử của hợp chất (25). Trong phản ứng khử này, hợp chất (25) là được xử lý với chất khử ở lượng cân bằng hoặc lượng dư ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng, tốt hơn, nếu tại -78°C đến 120°C , thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 3 ngày, trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, và nhóm tương tự, hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, và hỗn hợp của chúng. Đối với chất khử, natri borohydrua, diisobutylnhôm hydrua, hoặc nhóm tương tự được sử dụng một cách thích hợp.

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 10

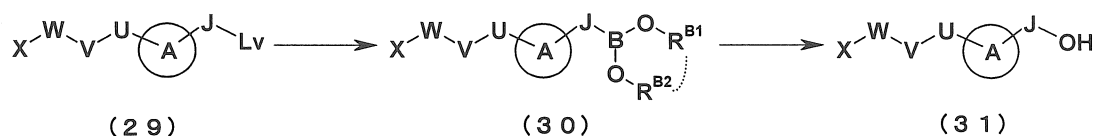
[Công thức số 72]



Hợp chất (29) có thể thu được bằng phản ứng thế của hợp chất (27) và hợp chất (28). Phản ứng này có thể được thực hiện sử dụng điều kiện phản ứng tương tự trong Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 5.

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 11

[Công thức số 73]



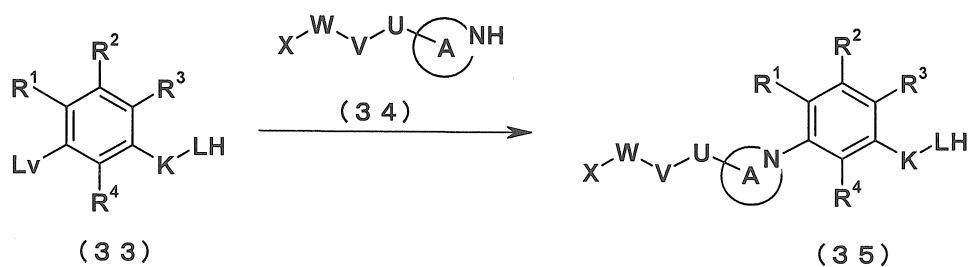
Hợp chất (30) có thể được điều chế bằng phản ứng este hóa axit boronic của hợp chất (29). Phản ứng này có thể được thực hiện sử dụng điều kiện phản ứng tương tự như trong Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 8 như được mô tả trên đây.

Hợp chất (31) có thể thu được bằng phản ứng thủy phân của hợp chất (30).

Trong phản ứng này, hỗn hợp của hợp chất (30) và nước ở lượng cân bằng hoặc lượng dư được khuấy ở nhiệt độ trong khoảng từ nguội đến nóng và hồi lưu, tốt hơn, nếu từ 0°C đến 80°C, thường trong khoảng từ 0,1 giờ đến 5 giờ, trong dung môi trơ với phản ứng hoặc mà không có dung môi. Dung môi như được sử dụng ở đây không bị giới hạn một cách cụ thể, nhưng ví dụ về nó bao gồm hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen, và nhóm tương tự, ete như dimetyl ete, dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan, và nhóm tương tự, hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, và nhóm tương tự, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, etyl axetat, axetonitril, và hỗn hợp của chúng. Ví dụ về chất oxy hóa bao gồm natri perborat·hexahydrat, hydro peroxit có nước, và nhóm tương tự.

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 12

[Công thức số 74]



(trong đó:

[Công thức số 75]

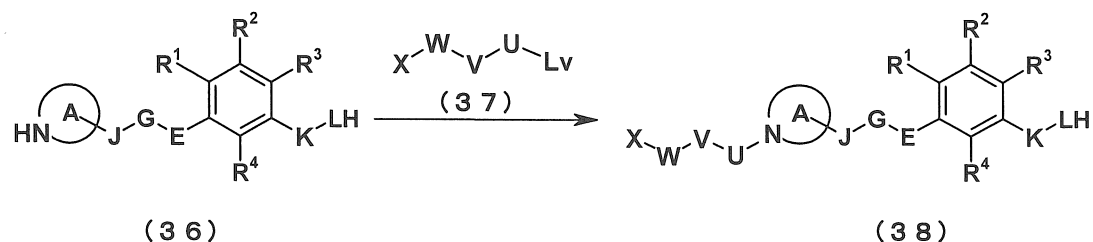


là nhóm dị vòng chứa nitơ mà có thể được thế, và phần tử thế này là phần tử thế có thể chấp nhận được trong nhóm dị vòng mà có thể được thế trong A).

Hợp chất (35) có thể thu được bằng phản ứng thế của hợp chất (33) và hợp chất (34). Phản ứng này có thể được thực hiện sử dụng điều kiện tương tự như đối với phản ứng thế trong Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 5.

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 13

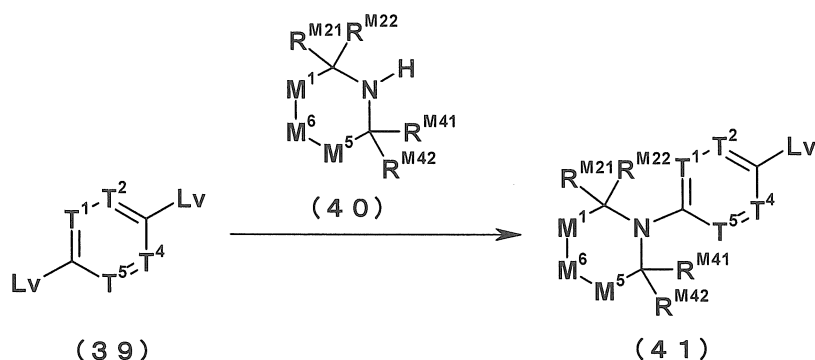
[Công thức số 76]



Hợp chất (38) có thể thu được bằng phản ứng thế của hợp chất (36) và hợp chất (37). Phản ứng này có thể được thực hiện sử dụng điều kiện tương tự như đối với phản ứng thế trong Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 5.

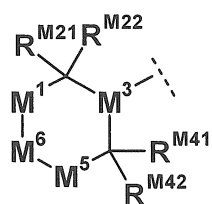
Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 14

[Công thức số 77]



(trong đó trong công thức này:

[Công thức số 78]



M^1 là liên kết đơn hoặc $CR^{M11}R^{M12}$, M^3 là CR^{M31} hoặc N, M^5 là liên kết đơn hoặc $(CR^{M51}R^{M52})_n$, M^6 là $CR^{M61}R^{M62}$, O, hoặc NR^{M63} , trong đó hoặc một trong số M^3 và M^6 là N, R^{M11} , R^{M12} , R^{M21} , R^{M22} , R^{M31} , R^{M41} , R^{M42} , R^{M51} , R^{M52} , R^{M61} , R^{M62} và R^{M63} giống hoặc khác nhau, và là H, OH, halogen, alkyl thấp mà có thể được thế, O-(alkyl thấp mà có thể được thế), hoặc SO_2 -(alkyl thấp mà có thể được thế), hoặc R^{M21} và R^{M31} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành liên kết mới, hoặc R^{M11} và R^{M12} , R^{M21} và R^{M22} , R^{M41} và R^{M42} , R^{M51} và R^{M52} , hoặc R^{M61} và R^{M62} có thể được kết hợp với nhau để tạo thành oxo ($=O$), và n là 1 hoặc 2).

Hợp chất (41) trong số các hợp chất (37) có thể thu được bằng phản ứng thế của hợp chất (39) và hợp chất (40). Phản ứng này có thể được thực hiện sử dụng điều kiện tương tự như đối với phản ứng thế trong Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu 5.

Hợp chất có công thức (I) có thể được phân tách và được tinh chế ở dạng hợp chất tự do của chúng, muối, hydrat, solvat, hoặc tinh thể vô định hình của nó. Muối của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách thực hiện xử lý phản ứng tạo hình muối thông thường.

Sự phân tách và tinh chế được tiến hành bằng cách dùng quy trình thông thường như tách, kết tinh phân đoạn, nhiều loại sắc ký phân đoạn, và cách tương tự.

Các chất đồng phân có thể được điều chế bằng cách chọn hợp chất khởi đầu phù hợp hoặc được phân tách bằng cách sử dụng sự khác biệt về đặc tính hóa lý giữa các chất đồng phân. Ví dụ, chất đồng phân quang học có thể thu được bằng phương pháp thông thường đối với sản phẩm racemic (ví dụ, kết tinh phân đoạn muối đồng phân đối ảnh với bazơ hoặc axit hoạt động quang học, sử dụng phép sắc ký cột đối xứng hoặc cách tương tự, và các cách khác), và ngoài ra, chất đồng phân cũng có thể được điều chế từ hợp chất khởi đầu hoạt tính quang học phù hợp.

Hoạt tính được động học của hợp chất có công thức (I) được xác nhận bằng thử nghiệm được thể hiện dưới đây.

Ví dụ thử nghiệm 1: Tác động ức chế trên hoạt tính enzym VAP-1 (SSAO) ở người

Hoạt tính enzym VAP-1 (SSAO) ở người (tham khảo tài liệu: J Exp Med. 1998 Jul 6; 188(1): 17 to 27) được đo bằng thử nghiệm enzym hóa phóng xạ sử dụng ^{14}C -benzylamin như chất nền nhân tạo. Sau khi đồng nhất tế bào CHO (buồng trứng chuột đồng Trung Quốc) biểu hiện enzym VAP-1 (SSAO) ổn định ở người trong chất đệm phosphat 50 mM chứa NP-40 nồng độ 1%, huyền phù enzym thu được bằng cách thu lấy dịch nổi trên bề mặt thu được nhờ ly tâm. Huyền phù enzym được ủ trước với hợp chất theo sáng chế trong vi đĩa 96 lỗ ở nhiệt độ phòng trong vòng 30 phút. Sau đó, huyền phù enzym được ủ với ^{14}C -benzylamin (nồng độ cuối cùng bằng 1×10^{-5} mol/L) đến thể tích cuối cùng 50 mL ở 37°C trong vòng 1 giờ. Phản ứng enzym được kết thúc bằng cách bổ sung 2 mol/L (50 μL) axit xitric. Sản phẩm oxy hóa được chiết trực tiếp trong chất phát sáng toluen có dung tích 200 μL , và hoạt tính bức xạ được đo bằng máy đo phổ phát sáng.

Ví dụ thử nghiệm 2: Tác động ức chế đối với hoạt tính enzym VAP-1 (SSAO) ở chuột

Enzym VAP-1 (SSAO) ở chuột (tham khảo tài liệu: Biol Pharm Bull. 2005 Mar; 28(3): 413-8) được đo bằng thử nghiệm enzym hóa phóng xạ sử dụng ^{14}C -benzylamin như chất nền nhân tạo. Sau khi đồng nhất tế bào CHO (buồng trứng chuột đồng Trung Quốc) biểu hiện ổn định enzym VAP-1 (SSAO) ở chuột trong chất đệm phosphat 50 mM chứa NP-40 nồng độ 1%, huyền phù enzym thu được bằng cách thu lấy dịch nổi trên bề mặt thu được bằng ly tâm. Huyền phù enzym được ủ trước với hợp chất theo sáng chế trong vi đĩa 96 lỗ ở nhiệt độ phòng trong vòng 30 phút. Sau đó, huyền phù enzym được ủ với ^{14}C -benzylamin (nồng độ cuối

cùng bằng 1×10^{-5} mol/L) đến thể tích cuối cùng bằng 50 mL ở 37°C trong vòng 1 giờ. Phản ứng enzym được dừng bằng cách bổ sung 2 mol/L (50 μ L) axit xitric. Sản phẩm oxy hóa được chiết trực tiếp trong chất phát sáng toluen 200 μ L, và hoạt tính bức xạ được đo bằng máy đo phổ phát sáng.

Kết quả được thể hiện trong Bảng 1. Ngoài ra, hoạt tính ức chế được biểu hiện như giá trị C_{50} (nmol/L). Ngoài ra, Ex trong các bảng là Ví dụ số.

Bảng 1

Ví dụ	người (nM)	chuột (nM)	Ví dụ	người (nM)	chuột (nM)
11	5,2	2,2	322	51	22
29	7,2	1,9	335	11	2
52	23	1,7	551	14	1,8
63	3,4	1,1	552	25	5,5
74	5,3	1,8	553	20	3
81	9,7	3,9	554	21	0,97
83	25	1,9	555	20	3,5
105	14	2,6	556	2,7	1,3
110	32	1,4	557	11	1,6
118	29	1,7	558	23	1,2
126	15	0,53	559	4,3	0,81
157	49	2,1	560	9	1,4
178	33	4,4	561	9,6	1,6
220	25	1	562	14	1,4
273	19	0,95	563	20	1,5
293	19	0,97	564	19	1,5
300	19	1,7	565	19	2,5
304	34	6,6	566	6,3	1,2
316	11	0,9	567	4,3	0,81

Từ những thử nghiệm này xác nhận rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt ức chế rất cao ở VAP-1 người và chuột.

Ví dụ thử nghiệm 3: Tác động ức chế hoạt tính enzym VAP-1 (SSAO) trong huyết thanh chuột

Chuột đực Wistar từ 8 tuần tuổi đến 12 tuần tuổi được để bỏ đói trong vòng 20 giờ, và cho dùng qua đường miệng thuốc thử nghiệm (0,3 mg/1 kg). Việc lấy máu từ mạch ở đuôi được thực hiện ngay trước khi cho dùng thuốc, và ở 1 giờ, 3

giờ, 6 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ sau khi dùng thuốc. Máu thu được được đưa sang ly tâm ở 14000 vòng/ phút trong vòng 5 phút để tách huyết thanh, và hoạt tính enzym VAP-1 trong huyết thanh thu được được đo bằng phương pháp thử nghiệm bức xạ-enzym.

Đối với phương pháp thử nghiệm bức xạ-enzym, ^{14}C -benzylamin mà là chất nền tổng hợp (10 μM) được phản ứng với huyết thanh thu được ở 37°C, và chất chuyển hóa thu được được chiết với hỗn hợp toluen/etyl axetat. Hoạt tính bức xạ được đo và đánh giá hoạt tính enzym VAP-1 trong huyết thanh. Hiệu quả của thuốc thử nghiệm được tính toán từ tỷ lệ ức chế (%) của hoạt tính VAP-1 sau khi dùng thuốc thử nghiệm liên quan đến hoạt tính VAP-1 trong huyết thanh ngay trước khi dùng. Ngoài ra, Ex trong các bảng là Ví dụ số.

Tham khảo tài liệu Tài liệu: Diabetologia (1997) 40 1243-1250

Bảng 2

Ví dụ	Tỷ lệ ức chế (%)				
	1 giờ	3 giờ	6 giờ	12	24 giờ
11	64	70	63		12
29	46	60	58		22
52	90	68	52	37	
63	83	87	80	68	
74	79	74	81		40
81	78	78	78	53	
83	34	66	86	53	
105	22	38	31		6
110	96	96	95		75
118	87	86	88		59
126	98	97	97		69
157	95	91	80		39
178	63	73	67	80	
220	80	80	84		27
273	55	74	54		19
293	59	83	72		60
300	92	93	88		85
304	52	56	56		18
316	91	99	98	91	
322	40	55	50	38	
335	82	84	86	83	
551	68	59	51		5
552	93	81	75		24
553	67	57	50		40
554	99	100	87		72
555	67	69	54		27
556	55	70	46		19
557	53	71	56		22
558	84	87	81		62
559	86	89	82		59
560	89	91	84		58
561	91	92	85		64
562	79	81	78		37
563	69	77	70		43
564	89	90	85		59
565	77	83	71		47
566	75	74	70		38
567	86	89	82		59

Ví dụ thử nghiệm 4: Tác động đối với sự bài tiết albumin ở chuột có bệnh tiểu đường

Chuột SD từ 7 đến 8 tuần tuổi (có trọng lượng lên đến 200 đến 250 g trong quá trình bỏ đói) được sử dụng và được để đói trong vòng 20 giờ, và sau đó cho dùng qua da 60 mg/ml/kg streptozotocin (STZ) được điều chế với chất đệm 2 mmol/l axit xitric (pH bằng 4,5). Đồng thời, chuột đối chứng được tiêm lượng tương tự của chất đệm 2 mmol/l axit xitric (pH bằng 4,5). Giá trị glucoza trong máu được đo bằng cách sử dụng phương pháp đo máu, và chuột mà thể hiện giá trị glucoza trong máu 350 mg/dl ở ngày thứ 3 sau khi xử lý với STZ được chẩn đoán mắc bệnh tiểu đường.

Chất thử nghiệm được cấp hàng ngày trong vòng 4 tuần sau khi xử lý với STZ. Sau 4 tuần xử lý với chất thử nghiệm, quá trình thu nước tiểu 24 giờ được thực hiện sử dụng lồng trao đổi chất.

Lượng bài tiết albumin nước tiểu sau 4 tuần lần lượt là 67 (mg/gCr) và 236 (mg/gCr) với nhóm đối chứng và nhóm được xử lý STZ, và lượng bài tiết albumin nước tiểu của nhóm được xử lý STZ đã tăng 3,5 lần so với lượng đó của nhóm đối chứng. Ngược lại, kết quả việc dùng qua đường miệng của hợp chất của Ví dụ 11 trong lượng 0,3 mg/kg hàng ngày, lượng bài tiết albumin nước tiểu là 103 (mg/gCr), mà bị giảm 1,5 lần so với lượng đó của nhóm đối chứng.

Hơn nữa, trong thử nghiệm với hợp chất của Ví dụ 557, lượng bài tiết albumin nước tiểu sau 4 tuần lần lượt là 45 (mg/gCr) và 234 (mg/gCr) với nhóm đối chứng và nhóm được xử lý STZ, và lượng bài tiết albumin nước tiểu của nhóm được xử lý STZ tăng đến 5,2 lần so với lượng đó của nhóm đối chứng. Ngược lại, kết quả việc dùng qua đường miệng của hợp chất của Ví dụ 557 trong lượng 0,3 mg/kg hàng ngày, lượng bài tiết albumin nước tiểu là 105 (mg/gCr), mà bị giảm 2,3 lần so với lượng đó của nhóm đối chứng.

Ví dụ thử nghiệm 5: Tác động trên độ thấm ở mắt ở chuột có Bệnh tiểu đường

Chuột Long-Evans 7 tuần tuổi (có trọng lượng lên đến 200 đến 250 g trong quá trình để đói) được sử dụng và được để đói trong vòng 20 giờ, và sau đó cho dùng qua da 60 mg/ml/kg streptozotocin (STZ) được điều chế với chất đệm 2 mmol/l axit xitric (pH bằng 4,5). Đồng thời, chuột đối chứng được tiêm lượng tương tự của chất đệm 2 mmol/l axit xitric (pH bằng 4,5). Giá trị glucoza trong máu

được đo sử dụng phương pháp đo máu, và chuột mà thể hiện giá trị glucoza trong máu 350 mg/dl trên ngày thứ 3 sau khi xử lý với STZ được chẩn đoán mắc bệnh tiểu đường.

Chất thử nghiệm được cấp hàng ngày trong vòng 2 tuần sau khi xử lý với STZ. Sau 2 tuần xử lý với chất thử nghiệm, độ thấm cơ võng mạc được xác định sau 24 giờ từ ngày dùng cuối cùng. Độ thấm võng mạc được xác định trên cơ sở của sự rò rỉ thuốc nhuộm màu trong võng mạc sau 2 giờ tính từ khi dùng trên mạch ở đuôi 40 mg/ml/kg loại dung dịch thuốc nhuộm màu xanh Evans Blue Dye. Độ thấm là chỉ số đánh giá theo tỷ lệ của nồng độ võng mạc/nồng độ huyết thanh của thuốc nhuộm màu xanh Evans Blue Dye. Phép đo nồng độ thuốc nhuộm màu xanh Evans Blue Dye được tiến hành bằng cách đo sự hấp thụ sử dụng máy đọc đĩa.

Sau kết quả của thử nghiệm trên đây, xác nhận rằng một số hợp chất có công thức (I) có hoạt tính VAP-1 trong máu trong thử nghiệm dùng qua đường miệng với chuột. Do đó, hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị bệnh liên quan đến VAP-1 hoặc bệnh tương tự.

Trong bản mô tả này, phép đo phân tích nhiệt được tiến hành theo trình tự sau.

Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (phân tích DSC)

Phân tích DSC được tiến hành sử dụng Q1000 được sản xuất bởi Công ty TA Instruments. Xấp xỉ 2 mg mẫu được nạp vào bình đựng mẫu nhôm, và thay đổi lượng nhiệt tạo ra giữa mẫu và đối chứng (bình đựng mẫu nhôm trống), với dải đo từ nhiệt độ phòng đến 300°C dưới môi trường nitơ (50 mL/min) và tốc độ nâng nhiệt độ 10°C/min được đo và ghi nhận liên tục. Hơn nữa, các thiết bị bao gồm xử lý dữ liệu được thực hiện phù hợp với phương pháp và quy trình hướng dẫn trong mỗi thiết bị.

Hơn nữa, thuật ngữ “khoảng” như được sử dụng trong giá trị của nhiệt độ xảy ra sự thu nhiệt trong DSC có nghĩa là giá trị của nhiệt độ mà sự thu nhiệt xảy ra (ngoại suy), tốt hơn, nếu nó có nghĩa là giá trị này nhỏ hơn hoặc bằng 2°C, và tốt hơn nữa, nếu nó không lớn hơn hoặc bằng 1°C.

Dược phẩm chứa một hoặc hai hoặc nhiều hơn loại của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính có thể được bào chế bằng cách sử dụng tá dược thường được sử dụng lĩnh vực kỹ thuật chuyên ngành, cụ thể là, tá

được để bào chế dược phẩm, chất mang để bào chế dược phẩm, và chất tương tự theo phương pháp thường được sử dụng.

Việc dùng có thể được thực hiện theo đường miệng ở dạng viên nén, viên thuốc, hạt, bột, dung dịch, và dạng tương tự, hoặc dùng ngoài ruột, như tiêm như trong tĩnh mạch, qua da, và tiêm trong cơ, viên thuốc đạn, dung dịch mắt, thuốc mỡ mắt, chế phẩm lỏng dùng qua da, thuốc mỡ, miếng dán qua da, chế phẩm lỏng dùng qua cơ, miếng dán qua cơ, thuốc xịt, và loại tương tự.

Dược phẩm rắn dùng qua đường miệng được sử dụng ở dạng viên nén, bột, hạt, hoặc dạng tương tự. Trong dược phẩm rắn này, một hoặc nhiều thành phần hoạt tính được trộn với ít nhất một tá dược không hoạt tính. Theo phương pháp truyền thống, dược phẩm có thể chứa phụ gia không hoạt tính, như chất bôi trơn, chất chống phân giải, chất ổn định hoặc chất hỗ trợ hòa tan. Nếu cần thiết, viên nén hoặc viên thuốc có thể được bọc đường hoặc chất phủ ruột hoặc dạ dày.

Dược phẩm lỏng dùng cho đường miệng chứa nhũ tương dược dụng, dung dịch, huyền phù, xi-rô, cồn ngọt, hoặc chất tương tự, và cũng chứa chất pha loãng trợ thường được sử dụng, ví dụ, nước cất hoặc etanol. Ngoài chất pha loãng trợ này, dược phẩm lỏng cũng có thể chứa chất phụ trợ, như chất hỗ trợ hòa tan, chất tạo ẩm và chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, chất tạo mùi, chất thơm hoặc chất khử trùng.

Dược phẩm tiêm ngoài ruột bao gồm dung dịch có nước hoặc không có nước, huyền phù hoặc nhũ tương. Dung môi có nước bao gồm, ví dụ, nước cất để tiêm và nước muối sinh lý. Ví dụ về dung môi không có nước bao gồm rượu như etanol. Dược phẩm này có thể còn chứa chất độc, chất kháng khuẩn, chất tạo ẩm, chất tạo nhũ tương, chất chống phân rã, chất ổn định hoặc chất hỗ trợ hòa tan. Những chất này được khử trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua màng lọc chứa vi khuẩn, bằng cách trộn chất diệt vi khuẩn hoặc chiếu xạ. Ngoài ra, những chất này cũng có thể được sử dụng bằng cách điều chế dược phẩm rắn khử trùng, và hòa tan hoặc tạo huyền phù nó trong nước vô trùng hoặc dung môi vô trùng để tiêm trước khi sử dụng.

Dược phẩm sử dụng bên ngoài bao gồm thuốc mỡ, hồ, kem, thuốc dạng gel, thuốc đắp, thuốc phun, thuốc xức dùng ngoài da, thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ mắt, và thuốc tương tự. Dược phẩm dạng này chứa nền thuốc mỡ thường được sử dụng, nền

thuốc xúc dùng qua da, được phẩm lỏng có nước hoặc không có nước, huyền phù, nhũ tương và chất tương tự.

Dược phẩm dùng qua cơ như dược phẩm hít qua mũi, dược phẩm dùng qua mũi, và dược phẩm tương tự, dược phẩm ở dạng rắn, lỏng, hoặc trạng thái bán rắn được sử dụng, và có thể được bào chế phù hợp với phương pháp được biết đến rộng rãi. Ví dụ, tá dược đã biết, và cũng là chất điều chỉnh pH, chất kháng khuẩn, chất hoạt động bề mặt, chất bôi trơn, chất ổn định, chất điền đầy, hoặc chất tương tự có thể được bổ sung một cách phù hợp vào hỗn hợp. Đối với việc dùng của chúng, thiết bị phù hợp để hút hoặc thổi có thể được sử dụng. Ví dụ, hợp chất có thể được dùng riêng hoặc dưới dạng bột của hỗn hợp được bào chế, hoặc dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù trong sự kết hợp với chất mang được dùng, sử dụng thiết bị hoặc máy phun đã biết, như thiết bị xông và thiết bị tương tự. Thiết bị hít bột khô hoặc thiết bị tương tự có thể được dùng đơn liều hoặc đa liều, và bột khô hoặc viên nang chứa bột có thể được sử dụng. Theo một cách khác, thiết bị này có thể ở dạng như thiết bị phun khí dung mà sử dụng chất phun thích hợp, ví dụ, khí phù hợp như clofloalkan, cacbon dioxit, và khí tương tự.

Trong điều trị qua đường miệng, liều hàng ngày thường nằm trong khoảng 0,001 đến 100 mg/kg, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30 mg/kg, và tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg/kg, trên trọng lượng cơ thể, được dùng một phần hoặc trong 2 đến 4 phần riêng lẻ. Trong trường hợp dùng qua da, liều dùng hàng ngày thích hợp nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10 mg/kg trên trọng lượng cơ thể, một lần một ngày hoặc hai hoặc nhiều lần hơn một ngày. Ngoài ra, chất dùng qua cơ được dùng ở liều từ 0,001 đến 100 mg/kg trên trọng lượng cơ thể, một lần một ngày hoặc hai hoặc nhiều lần hơn trong một ngày. Liều thích hợp được xác định dựa trên đáp ứng với từng trường hợp bằng cách ghi nhận triệu chứng bệnh, độ tuổi, và giới tính, và tình trạng tương tự để xem xét.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng kết hợp với chất để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh mà hợp chất có công thức (I) được xem là có hiệu quả, như được mô tả trên đây. Dược phẩm kết hợp có thể được dùng đồng thời, hoặc riêng rẽ và liên tục, hoặc ở khoảng thời gian mong muốn. Dược phẩm được dùng đồng thời có thể là dược phẩm hỗn hợp, hoặc có thể là dược phẩm được điều chế riêng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn với tham khảo đến Ví dụ. Ngoài ra, sáng chế không chỉ bị giới hạn ở phương pháp điều chế của Ví dụ cụ thể và Ví dụ điều chế được thể hiện dưới đây, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách kết hợp bất kỳ phương pháp điều chế hoặc phương pháp mà rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hơn nữa, các ký hiệu viết tắt sau đây có thể được sử dụng trong một số trường hợp trong Ví dụ, Ví dụ điều chế, và Bảng dưới đây.

Rf: Ví dụ điều chế số,

Ex: Ví dụ số,

Dữ liệu: Dữ liệu hóa lý,

ESI+: là giá trị m/z trong ESI-MS (ion dương), và là đỉnh $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác,

APCI/ESI+: là giá trị m/z trong APCI-MS (ion dương) và ESI-MS (ion dương), và là đỉnh $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác,

FAB+: là giá trị m/z trong FAB-MS (ion dương), và là đỉnh $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác,

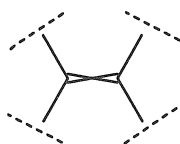
EI: là giá trị m/z trong EI-MS (ion dương), và là đỉnh $[M]$ trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác,

NMR-DMSO- d_6 : δ (ppm) trong 1H -NMR trong DMSO- d_6 ,

NMR- $CDCl_3$: δ (ppm) trong 1H -NMR trong $CDCl_3$,

trong bản mô tả này, trong công thức:

[Công thức số 79]



liên kết đôi thể hiện rằng tồn tại hỗn hợp của chất đồng phân của chất đồng phân E và chất đồng phân Z,

Cấu trúc: Công thức cấu trúc (trường hợp A trong đó HCl, PA, hoặc L-TA được mô tả trong công thức cấu trúc có nghĩa là hợp chất tạo muối với axit. Ngoài

ra, trường hợp trong đó số được thể hiện trước axit có nghĩa là hợp chất tạo muối có hóa trị tương ứng với số đó, ví dụ, 2HCl có nghĩa là sự tạo thành của dihydroclorua).

cis: thể hiện cấu trúc không gian trong công thức cấu trúc ở dạng cis,

trans: thể hiện cấu trúc không gian trong công thức cấu trúc ở dạng trans,

Syn: phương pháp điều chế (trong đó số thể hiện rằng hợp chất được điều chế bằng phương pháp điều chế tương tự như hợp chất có Ví dụ số và chữ R trước số thể hiện hợp chất được điều chế bằng phương pháp điều chế tương tự như hợp chất có Ví dụ điều chế số),

L-TA: axit L-tartaric,

HCl: axit clohydric,

PA: axit phosphoric,

Boc: nhóm tert-butoxycarbonyl,

CDI: 1,1'-carbonyldiimidazol

DMSO: dimetylsulfoxit,

THF: tetrahydrofuran,

EtOAc: etyl axetat,

MgSO₄: magie sulfat khan,

DMF: N,N-dimetylformamit,

Na₂SO₄: natri sulfat khan,

MeOH: metanol,

EtOH: etanol

CHCl₃: clorofom,

NMP: N-metyl-2-pyrrolidon,

WSC: 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide,

HOBt: 1-hydroxybenzotriazol,

TEA: trietylamin,

DIPEA: diisopropyletylamin,

MeCN: axetonitril,

TFA: axit trifloaxetic,

DME: 1,2-dimetoxyetan,

DBU: diazabicycloundecen,

TBAF: tetrabutylamoni florua,
 BINAP: 1,1'-binaphtalen-2,2'-diylbis(diphenylphosphin),
 Pd₂(dba)₃: tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi,
 NaBH₄: natri borohydrua,
 DIAD: diisopropyl azodicarboxylat,
 DCE: 1,2-dicloetan,
 MsCl: metansulfonyl clorua,
 TBSCl: tert-butyldimetylclosilan,
 Boc₂O: di-tert-butyldicacbonat,
 DMAP: 4-(dimetylamino)pyridin,
 iPrNH₂: isopropylamin,
 NaH: natri hydrua (55% huyền phù trong dầu),
 NaOH: natri hydroxit,
 IPA: rượu isopropyllic,
 NaHCO₃: natri hydro cacbonat,
 CH₂Cl₂: diclometan,
 NH₃: amoniac,
 M: mol/L.

Ví dụ điều chế 12

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (36 mg) và natri cacbonat (330 mg) được bổ sung vào hỗn hợp của 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]morpholin (300 mg), (3-bromophenyl)metanol (233 mg), DME (6 ml), và nước (3 ml), sau đó khuấy tại 80°C qua đêm, và sau đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Nước và CHCl₃ được bổ sung vào phần còn lại thu được, và lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan/CHCl₃) để thu được [4'-(morpholin-4-yl)biphenyl-3-yl]metanol (242 mg).

Ví dụ điều chế 32

Dưới môi trường khí argon, natri cacbonat (1000 mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (170 mg) được bổ sung vào hỗn hợp của axit (2-flo-3-formylphenyl)boronic (700 mg), tert-butyl 4-{[(triflometyl)sulfonyl]oxy}-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (100 mg), toluen (15 ml), và

EtOH (5 ml), sau đó khuấy tại 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl_3 và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với EtOH, và NaBH_4 (120 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó EtOAc và nước được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được tert-butyl 4-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (637 mg).

Ví dụ điều chế 33

(3-Bromophenyl)metanol (10 g) được trộn với dioxan (100 ml), và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (15 g), bis(triphenylphosphin)paladi clorua (1,2 g), và kali axetat (15,8 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 80°C trong vòng 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl_3 và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được [3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metanol (12,5 g).

Ví dụ điều chế 38

Hỗn hợp của 4-(5-bromopyrimidin-2-yl)morpholin (2 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (2,5 g), bis(triphenylphosphin)paladi clorua (180 mg), kali axetat (2,5 g), và dioxan (20 ml) được khuấy tại 80°C qua đêm dưới môi trường khí argon. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với THF (10 ml) và nước (10 ml), và natri perborat trihydrat (3,5 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp có nước được chiết bằng EtOAc, và lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế

bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được 2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-ol (610 mg).

Ví dụ điều chế 39

Canxi cacbonat (11 g) được bổ sung vào hỗn hợp của ethyl [3-(bromomethyl)phenyl]acetat (4,56 g), dioxan (70 ml) và nước (10 ml), sau đó khuấy tại 80°C trong vòng 6 giờ. EtOAc và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với EtOH (50 ml), và dung dịch NaOH trong nước 1M (35 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Axit clohydric 1M (35 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. MeOH và Na₂SO₄ được bổ sung vào phần còn lại thu được, và chất không tan được tách bằng cách lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được [3-(hydroxymethyl)phenyl]axit axetic (1,9 g).

Ví dụ điều chế 41

Sử dụng [(3-bromo-2-flobenzyl)oxy](tert-butyl)dimethylsilan (6,5 g) làm nguyên liệu khởi đầu và xeri cacbonat làm bazơ dưới điều kiện phản ứng tương tự như trong Ví dụ điều chế 228, 1-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]piperidin-4-yl benzoat (4,5 g) được điều chế.

Ví dụ điều chế 42

Dưới môi trường khí argon, [(3-bromo-2-flobenzyl)oxy](tert-butyl)dimethylsilan (2 g) và ethyl piperidin-4-carboxylat (16 g) được trộn với toluen (30 ml), và Pd₂(dba)₃ (150 mg), BINAP (300 mg), và xeri cacbonat (3,2 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 100°C trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, phần còn lại sau đó được trộn với THF (30 ml), và dung dịch TBAF/THF 1M (12 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Bổ sung EtOAc và nước vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được ethyl 1-[2-flo-3-(hydroxymethyl)phenyl]piperidin-4-carboxylat (1,02 g).

Ví dụ điều chế 44

tert-Butyl [(3-etylnyl-2-flobenzyl)oxy]dimethylsilan (1 g) được trộn với THF (20 ml), và dung dịch n-butyl liti/hexan 1,65M (2,5 ml) được bổ sung từng giọt vào tại -78°C, sau đó khuấy tại -78°C trong vòng 30 phút. Benzyl clorofomat (774 mg) được bổ sung từng giọt vào tại nhiệt độ tương tự, sau đó khuấy qua đêm trong khi nâng nhiệt độ đến nhiệt độ phòng. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C, sau đó chiết bằng CHCl₃. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên Na₂SO₄, và dung môi được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được benzyl 3-[3-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]-2-flophenyl]prop-2-ionat (1,41 g).

Ví dụ điều chế 45

tert-Butyl{2-[(cloaxetyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]etyl}carbammat (6,86 g) được trộn với THF (70 ml), và natri hydrua (55% được tạo huyền phù trong dầu) (1,4 g) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước tại 0°C vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng CHCl₃. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên Na₂SO₄, và dung môi được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan/MeOH) để thu được tert-butyl 3-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-carboxylat (5,25 g).

Ví dụ điều chế 48

Sử dụng ({1-[(benzyloxy)cacbonyl]piperidin-4-yl}metyl)(triphenyl)phosphonin iodua (6,0 g) làm nguyên liệu khởi đầu và liti bis(trimethylsilyl)amit làm bazơ dưới điều kiện tương tự như trong Ví dụ điều chế 581, benzyl tert-butyl 4,4'-(Z)-eten-1,2-diylpiperidin-1-carboxylat (2,5 g) được điều chế.

Ví dụ điều chế 50

1-Benzyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridinium bromua (1,9 g) được trộn với MeOH (35 ml), và NaBH₄ (850 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Axeton (6 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 30 phút, và sau đó cacbon được hoạt hóa (1 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ

phòng trong vòng 30 phút và lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. EtOAc và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào phần còn lại thu được, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với MeOH (35 ml), và amoni format (3 g) và paladi cacbon 10% (400 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 50°C trong vòng 4 giờ và lọc sử dụng Xelit, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. EtOAc và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào phần còn lại, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được 4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)piperidin (1,01 g).

Ví dụ điều chế 54

4-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin (1,1 g) được trộn với THF (12 ml), và benzyl bromua (1,4 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được 1-benzyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridinium bromua (1,9 g).

Ví dụ điều chế 57

Axit 2-flo-3-metylbenzoic (4 g), THF (55 ml), và tert-butanol (55 ml) được trộn, và Boc_2O (7,5 g) và DMAP (1,0 g) được bổ sung vào hỗn hợp tại nhiệt độ phòng, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được cô dưới áp suất giảm, và EtOAc và nước được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được tert-butyl 2-flo-3-metylbenzoat (5,46 g).

Ví dụ điều chế 58

tert-Butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat (4,0 g) và pyridin-4-ol (1,8 g) được trộn với THF (50 ml), và triphenylphosphin (6,23 g) được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch DIAD/toluen 1,9M (12,5 ml) được bổ sung từng giọt, sau đó khuấy tại 55°C qua đêm. Triphenylphosphin (5 g) và dung dịch DIAD/toluen 1,9M (10 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại 55°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sự phân tách lỏng được tiến hành bằng cách bổ sung EtOAc và axit clohydric 0,5 M. Lỏng trong nước được điều chỉnh đến độ pH

khoảng 10 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH trong nước 4M, và được chiết bằng CHCl_3 . Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được tert-butyl 3-(pyridin-4-yloxy)azetidin-1-carboxylat (4,2 g).

Ví dụ điều chế 60

1-[3-({[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]piperidin-4-ol (200 mg) và pyridin-4-ol (65 mg) được trộn với THF (3 ml), và triphenylphosphin (250 mg) được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch DIAD/toluen 1,9M (0,5 ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại 55°C qua đêm. Sau đó, dung dịch TBAF/THF 1M (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và diethyl ete và axit clohydric 1M được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được phân tách bằng sự phân tách lỏng, và lớp trong nước được rửa bằng diethyl ete hai lần. Lớp trong nước được điều chỉnh đến độ pH khoảng 10 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH trong nước 4M, và được chiết bằng CHCl_3 . Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được {2-flo-3-[4-(pyridin-4-yloxy)piperidin-1-yl]phenyl}metanol (84 mg).

Ví dụ điều chế 62

tert-Butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat (3,0 g) được trộn với THF (30 ml), và natri hydrua (55% được tạo huyền phù trong dầu) (600 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 10 phút. Benzyl bromua (2,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với DCE (30 ml), và TFA (15 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được 3-(benzyloxy)azetidin (2,2 g).

Ví dụ điều chế 63

tert-Butyl 4-[(metylsulfonyl)oxy]piperidin-1-carboxylat (1,1 g), 2-metylpyridin-3-ol (500 mg), kali cacbonat (1,7 g), và DMF (10 ml) được trộn, sau

đó khuấy tại 100°C trong vòng 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl_3 và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với DCE (10 ml), và TFA (4,5 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl_3 và dung dịch NaOH trong nước 1M được bổ sung vào hỗn hợp, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm để thu được 2-metyl-3- (piperidin-4-yloxy)pyridin (355 mg).

Ví dụ điều chế 67

1-[3-({[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]piperazin (500 mg) được trộn với dioxan (15 ml), và metyl 5-bromopyridin-2-carboxylat (399 mg), paladi axetat (35 mg), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphenyl (147 mg), và kali phosphat (981 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 100°C trong vòng 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và được lọc bằng cách bổ sung CHCl_3 và Xelit, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{EtOAc}/\text{hexan}$) để thu được metyl 5-{4-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]piperazin-1-yl}pyridin-2-carboxylat (310 mg).

Ví dụ điều chế 69

1-[3-({[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-ol (908 mg) được trộn với diclometan (15 ml), và TEA (1,1 g), DMAP (799 mg), và MsCl (+749 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Nước và EtAOc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri cacbonat khan. Dung môi được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{EtOAc}/\text{hexan}$) để thu được 1'-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipyridin (477 mg).

Ví dụ điều chế 70

Dioxan (12 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của 5-iodo-2-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyrimidin (1,14 g), tert-butyl 3-oxopiperazin-1-carboxylat (941 mg), rel-(1R,2R)-N,N'-dimethyl xyclohexan-1,2-diamin (223 mg), đồng iodua (149 mg), và kali phosphat (2,5 g), sau đó khuấy tại 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và sau đó được lọc bằng cách bổ sung CHCl_3 và Xelit, và dịch lọc được cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ (EtOAc/hexan) để thu được tert-butyl 4-[2-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-3-oxopiperazin-1-carboxylat (867 mg).

Ví dụ điều chế 81

2-Flo-4'-(morpholin-4-yl)biphenyl-3-carboaldehyt (288 mg) được trộn với THF (3 ml), và NaBH_4 (40 mg) được bổ sung vào hỗn hợp. MeOH (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng từng giọt, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 30 phút. EtOAc và axit clohydric 1M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được [2-flo-4'-(morpholin-4-yl)biphenyl-3-yl]metanol (290 mg).

Ví dụ điều chế 135

[3-(2-Clopyrimidin-5-yl)phenyl]metanol (200 mg) được trộn với DMF (4 ml), và 4-metoxypiperidin hydroclorua (180 mg) và kali cacbonat (500 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 70°C trong vòng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl_3 và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được {3-[2-(4-metoxypiperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]phenyl}metanol (249 mg).

Ví dụ điều chế 159

5-{4-[3-({tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-2-flophenyl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yltriflometansulfonat (200 mg) được trộn với DMF (4 ml), và 1-axetypiperazin (72 mg) và kali cacbonat (300 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và nước và EtOAc được bổ sung vào phần còn lại. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước

muối bão hòa, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với THF, và dung dịch TBAF/THF 1M được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan/MeOH/ CHCl_3) để thu được 1-[4-(5-{4-[2-fluoro-3-(hydroxymethyl)phenyl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]etanon (133 mg).

Ví dụ điều chế 162

Etyl 3-(2-etoxy-2-oxoethyl)benzoat (1,41 g) được trộn với THF (20 ml), và liti borohydrua (260 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch amoni clorua bão hòa và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại 0°C . Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được etyl 3-(2-hydroxyethyl)benzoat (824 mg).

Ví dụ điều chế 163

2,5-Dibromo-1,3-thiazol (500 mg) được trộn với morpholin (2 ml), sau đó khuấy tại 60°C trong vòng 5 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy trong vòng 1 giờ, và chất không tan thu được thu gom bằng cách lọc, sau đó rửa bằng nước, để thu được 4-(5-bromo-1,3-thiazol-2-yl)morpholin (475 mg).

Ví dụ điều chế 174

CHCl_3 và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào [3-(piperazin-1-yl)phenyl]metanol dihydroclorua (240 mg) để thực hiện phân tách lỏng. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với diclometan (5 ml), và tetrahydro-4H-pyran-4-on (100 mg) và axit axetic (168 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 15 phút. Natri triaxetoxylborohydrua (576 mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại 0°C , sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 5 giờ. Nước và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp trong nước được điều chỉnh đến độ pH 8 đến 9 bằng cách bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng

nước, được làm khô trên MgSO_4 , và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được {3-[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]phenyl}metanol (45 mg).

Ví dụ điều chế 177

Etyl

1-{5-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-2-yl}piperidin-4-carboxylat (1,4 g) được trộn với THF (10 ml) và EtOH (15 ml), và dung dịch NaOH trong nước 1M (5,8 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Chất không tan được thu gom bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Nước và axit clohydric 1M (5,8 ml) được bổ sung vào phần còn lại thu được tại 0°C , sau đó khuấy tại 0°C trong vòng 30 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và sau đó được làm khô tại 50°C dưới áp suất giảm để thu được axit 1-{5-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-2-yl}piperidin-4-carboxylic (1,29 g).

Ví dụ điều chế 182

(3-Bromophenyl)metanol (500 mg) được trộn với DMF (10 ml), và natri hydrua (55% được tạo huyền phù trong dầu) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy trong vòng 10 phút dưới làm lạnh bằng nước đá. 1-(Clometyl)-4-metoxibenzen (520 mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{hexan}$) để thu được 1-bromo-3-{[(4-metoxybenzyl)oxy]metyl}benzen (801 mg).

Ví dụ điều chế 228

[(3-Bromo-2-flobenzyl)oxy](tert-butyl)dimetylsilan (300 mg) được trộn với toluen (6 ml), và 1-(2-metylpyridin-4-yl)piperazin (200 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 mg), BINAP (88 mg), và natri tert-butoxit (135 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 80°C trong vòng 5 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, việc lọc được tiến hành bằng cách bổ sung CHCl_3 và Xelit, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{EtOAc}/\text{hexan}/28\%$ amoniac trong nước/ MeOH) để thu được

1-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]-4-(2-methylpyridin-4-yl)piperazin (259 mg).

Ví dụ điều chế 285

Dưới môi trường khí argon, [(3-bromo-2-flobenzyl)oxy] (tert-butyl)dimethylsilan (800 mg) và 4-(azetidin-3-yloxy)pyridin (268 mg) được trộn với toluen (6 ml), và Pd₂(dba)₃ (80 mg), BINAP (160 mg), và kali tert-butoxit (300 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 90°C trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó thực hiện lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và sau đó phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với THF (6 ml), và dung dịch TBAF/THF 1M (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và CHCl₃, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được {2-flo-3-[3-(pyridin-4-yloxy)azetidin-1-yl]phenyl}metanol (335 mg).

Ví dụ điều chế 290

Dưới môi trường khí argon, 4-(5-bromopyrimidin-2-yl)morpholin (700 mg) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (800 mg) được trộn với toluen (10 ml), và Pd₂(dba)₃ (130 mg), BINAP (260 mg), và kali tert-butoxit (500 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với EtOH (10 ml), và 4 M hydro clorua/dioxan (7 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl₃ và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (CHCl₃/MeOH) để thu được 4-[5-(piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]morpholin (239 mg).

Ví dụ điều chế 294

1-(3-{[(4-metoxymethyl)oxy]methyl}phenyl)-4-(pyridin-4-yl)piperazin (308 mg) được trộn với diclometan (2 ml), và TFA (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ, và sau đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và CHCl_3 , và lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ để thu được 3-[4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl]phenyl}metanol (167 mg).

Ví dụ điều chế 297

(3-Bromophenyl)metanol (5,0 g) được trộn với THF (60 ml), và TBSCl (5,0 g) và imidazol (3 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được [(3-bromobenzyl)oxy](tert-butyl)dimetylsilan (8,0 g).

Ví dụ điều chế 301

[(3-Bromobenzyl)oxy](tert-butyl)dimetylsilan (860 mg) được trộn với THF (10 ml), sau đó làm nguội xuống -78°C dưới môi trường khí argon. Dung dịch n-butyl اللي/hexan 1,60 M (1,8 ml) được bổ sung từng giọt vào, sau đó khuấy tại -78°C trong vòng 10 phút, và sau đó 2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-carboaldehyt (500 mg) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được làm ấm đến 0°C trong vòng 1 giờ và sau đó được khuấy lại ở 0°C trong vòng 1 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được 3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)phenyl][2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]metanol (914 mg).

Ví dụ điều chế 302

3-({[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)phenyl][2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]metanol (400 mg), trimetylsilan (364 mg), và TFA (4 ml) được trộn, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và EtOAc và nước được bổ sung vào phần còn lại thu được. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế

bằng sắc ký cột silica gel để thu được (3-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]methyl}phenyl)metanol (39 mg).

Ví dụ điều chế 304

1-[3-({[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]piperazin (355 mg) được trộn với IPA (4,5 ml), và 4-clo-pyrimidin hydroclorua (150 mg) và TEA (302 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (MeOH/CHCl₃) để thu được 4-{4-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]piperazin-1-yl}pyrimidin (391 mg).

Ví dụ điều chế 305

Etyl 2-flo-3-({[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]oxy}methyl)benzoat (375 mg) được trộn với toluen (5 ml), sau đó làm nguội xuống 0°C. Dung dịch diisobutylnhôm hydrua/toluen 1,01 M (3 ml) được bổ sung từng giọt vào, sau đó khuấy tại nhiệt độ tương tự trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách lỏng bằng cách bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1M và toluen. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được [2-flo-3-({[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]oxy}methyl)phenyl]metanol (282 mg).

Ví dụ điều chế 306

1-(6-Clopyridazin-3-yl)azetidin-3-ol (599 mg) được trộn với DMF (6 ml), và natri hydrua (55% được tạo huyền phù trong dầu) (211 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C, sau đó khuấy tại 0°C trong vòng 10 phút. Sau đó, methyl iodua (916 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, EtOAc và CHCl₃, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó được làm khô trên Na₂CO₃ khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được 3-clo-6-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyridazin (323 mg).

Ví dụ điều chế 307

tert-Butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (1,0 g) được trộn với DMF (15 ml), và natri hydrua (55% được tạo huyền phù trong dầu) (300 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 10 phút. Hỗn hợp phản

ứng được bổ sung 1-bromo-3-metoxypentan (1,0 g), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. EtOAc và nước được bổ sung vào phần còn lại thu được, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với EtOH (10 ml), và dung dịch hydroclorua/dioxan 4M (10 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được 4-(3-metoxypentoxypiperidin hydroclorua (302 mg).

Ví dụ điều chế 309

Axit 2-flo-3-metylbenzoic (8,0 g) được trộn với EtOH (100 ml), và axit sulfuric được cô được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và EtOAc và nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô dưới áp suất giảm để thu được etyl 2-flo-3-metylbenzoat (7,84 g).

Ví dụ điều chế 336

Axit 1-[2-Flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]piperidin-4-carboxylic (100 mg) và morpholin (50 mg) được trộn với DCE (3 ml), và WSC hydroclorua (140 mg) và HOBt (95 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được {1-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]piperidin-4-yl}(morpholin-4-yl)metanon (126 mg).

Ví dụ điều chế 341

(2-Flo-3-{4-[2-(piperidin-4-yl)etyl]piperidin-1-yl}phenyl)metanol (200 mg) và axit axetic (63 mg) được trộn với DCE (3 ml), và WSC hydroclorua (220 mg) và HOBt (155 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được phân tách lỏng và được cô dưới áp suất giảm.

Phần còn lại thu được được trộn với MeOH (3 ml), và dung dịch NaOH trong nước 1M (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl₃ và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (CHCl₃/MeOH) để thu được 1-[4-(2-{1-[2-flo-3-(hydroxymetyl)]phenyl]piperidin-4-yl}etyl)piperidin-1-yl]etanon (211 mg).

Ví dụ điều chế 343

5-[3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]-2-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin (150 mg) và axit xyclohexan carboxylic (82 mg) được trộn với DCE (3,6 ml), và WSC hydroclorua (125 mg) và HOBt (85 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và CHCl₃ được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với THF (3,6 ml), và dung dịch TBAF/THF 1M (0,85 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. EtOAc và dung dịch amoni clorua trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (CHCl₃/MeOH) để thu được xyclohexyl[4-({5-[2-flo-3-(hydroxymetyl)]phenyl]pyrimidin-2-yl}oxy)piperidin-1-yl]metanon (148 mg).

Ví dụ điều chế 347

1-(3-Bromophenyl)metanamin (10 g) được trộn với THF (100 ml), và Boc₂O (12,9 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được tert-butyl (3-bromobenzyl)carbammat (15,0 g).

Ví dụ điều chế 376

1-[3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]-3-metoxiazetidin (121 mg) được trộn với THF (4 ml), và dung dịch TBAF/THF 1M (0,8 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Nước và

EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được [2-flo-3-(3-metoxiazetidin-1-yl)phenyl]metanol (72 mg).

Ví dụ điều chế 478

tert-Butyl 4-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]piperazin-1-carboxylat (1,42 g) được trộn với MeOH (20 ml) và THF (20 ml), và dung dịch hydro clorua/EtOAc 4 M (10 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó khuấy trong vòng 30 phút dưới làm lạnh bằng nước đá. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng EtOAc để thu được 4-[5-(piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl]morpholin dihydroclorua (1,15 g).

Ví dụ điều chế 508

tert-Butyl 4-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]piperidin-1-carboxylat (352 mg) được trộn với EtOH (5 ml), và hydro clorua/dioxan 4 M (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó EtOH và kali cacbonat được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 60°C trong vòng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được trộn với THF (5 ml), và TBSCl (450 mg) và imidazol (210 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. EtOAc và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được 4-[3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]piperidin (271 mg).

Ví dụ điều chế 514

tert-Butyl 4-{5-[3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]pyrimidin-2-yl}piperidin-1-carboxylat (170 mg) được trộn với MeOH (1,7 ml), và hydro clorua/EtOAc 4 M (0,17 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và MeOH/ CHCl_3 10% và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào phần còn lại. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. MeOH/ CHCl_3 10% được bổ sung vào phần còn lại thu được, sau đó khuấy trong

vòng 30 phút. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được {2-flo-3-[2-(piperidin-4-yl)pyrimidin-5-yl]phenyl}metanol (96 mg).

Ví dụ điều chế 516

Metyl 3-(bromometyl)benzoat (4,0 g) được trộn với toluen (40 ml), và triphenylphosphin (5,0 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 90°C qua đêm. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được [3-(metoxycarbonyl)benzyl](triphenyl)phosphonin bromua (8,2 g).

Ví dụ điều chế 518

1-[3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)phenyl]-4-(pyridin-2-yl)piperazin (240 mg) được trộn với THF (2 ml), và axit clohydric 1M (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được {3-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]phenyl}metanol (166 mg).

Ví dụ điều chế 548

Benzyl 3-oxo-4-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-1-carboxylat (345 mg) được trộn với EtOH (7 ml), và 10% paladi cacbon (70 mg) được bổ sung vào dưới môi trường khí argon để thay đổi môi trường thành môi trường khí hydro, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 1-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-2-on (190 mg).

Ví dụ điều chế 563

tert-Butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (2,0 g) được trộn với THF (20 ml), và TEA (3 ml) và benzoyl clorua (1,2 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được tert-butyl 4-(benzoyloxy)piperidin-1-carboxylat (2,45 g).

Ví dụ điều chế 564

tert-Butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (3,0 g) được trộn với DCE (30 ml), và TEA (3,0 ml) và benzoyl clorua (2,4 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó

khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với DCE (30 ml), và TFA (10 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được piperidin-4-yl benzoat (3,1 g).

Ví dụ điều chế 568

Dưới môi trường khí argon, etynyl(trimetyl)silan (9,0 ml) được trộn với triethylamin (50 ml), và (3-bromo-2-flophenyl)metanol, bis(triphenylphosphin)paladi clorua (II) (1,54 g), và đồng iodua (420 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được {2-flo-3-[(trimetylsilyl)etynyl]phenyl}metanol (4,88 g).

Ví dụ điều chế 572

tert-Butyl({2-flo-3-[(trimetylsilyl)etynyl]benzyl}oxy)dimetylsilan (4,13 g) được trộn với EtOH (61 ml), và kali cacbonat (847 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Nước và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại 0°C , và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được tert-butyl[(3-etynyl-2-flobenzyl)oxy]dimetylsilan (3,19 g).

Ví dụ điều chế 573

H_2SO_4 (44 g) được bổ sung vào nước (18 ml) tại 0°C , và axit (3-xyanophenyl)axetic (1,5 g) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy tại 100°C qua đêm, sau đó được làm ấm đến 130°C , và khuấy trong vòng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và EtOH (190 ml) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 90°C trong vòng 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và EtOAc và nước được bổ sung vào phần còn lại.

Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, và nước muối bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được ethyl 3-(2-etoxy-2-oxoethyl)benzoat (1,41 g).

Ví dụ điều chế 574

Ethyl 3-(2-hydroxyethyl)benzoat (824 mg) được trộn với diclometan (10 ml), DIPEA (1,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, và metansulfonyl clorua (972 mg) được bổ sung từng giọt vào tại 0°C , sau đó khuấy trong vòng 1,5 giờ trong khi làm ấm chậm đến nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy trong vòng 10 phút, và sau đó lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được ethyl 3-{2-[(metylsulfonyl)oxy]ethyl}benzoat (1,12 g).

Ví dụ điều chế 581

[3-(Metoxycarbonyl)benzyl](triphenyl)phosphonin bromua (930 mg) được trộn với DMF (6 ml), và kali tert-butoxit (300 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy trong vòng 30 phút. 2-(Morpholin-4-yl)pyrimidin-5-carboaldehyt (300 mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại 0°C trong vòng 1 giờ, và khuấy lại ở nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và EtOAc và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được methyl 3-{2-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]vinyl}benzoat (377 mg).

Ví dụ điều chế 582

Ethyl 3-{2-[(metylsulfonyl)oxy]ethyl}benzoat (170 mg) được trộn với MeCN (3,4 ml), và 1,2,3,4,5,6-hexahydro-[4,4']bipyridinyl (122 mg) và kali cacbonat (173 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ phòng, chất không tan được tách bằng cách lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) để thu được ethyl 3-{2-[4-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl]ethyl}benzoat (121 mg).

Ví dụ điều chế 584

Etyl 3-{2-[4-morpholin-4-yl]piperidin-1-yl}etyl}benzoat (337 mg) được trộn với THF (7 ml), và nhôm liti hydrua (74 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C, sau đó khuấy tại 0°C trong vòng 1 giờ. Natri sulfat decahydrat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại 0°C, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm, chất không tan được tách bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được (3-{2-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]etyl}phenyl)metanol (281 mg).

Ví dụ điều chế 589

Etyl (3-metylphenyl)axetat (5,36 g) được trộn với cacbon tetraclorea (80 ml), sau đó làm nóng tại 90°C. N-Bromosuccinimit (5,62 g) và α,α' -azobisisobutyronitril (250 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 90°C trong vòng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và sau đó chất rắn được tách bằng cách lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được etyl [3-(bromometyl)phenyl]axetat (4,56 g).

Ví dụ điều chế 592

Axit 2-flo-3-formylphenyl)boronic (5,14 g) được trộn với THF (51 ml) và nước (51 ml), và natri perborat trihydrat (17 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. EtOAc và axit clohydric 1M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với EtOH (50 ml), và NaBH_4 (1,4 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và EtOAc và axit clohydric 1M sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được 2-flo-3-(hydroxymetyl)phenol (2,2 g).

Ví dụ điều chế 593

2-(Morpholin-4-yl)pyrimidin-5-ol (300 mg) và etyl 3-(bromometyl)-2-flobenzoat (850 mg) được trộn với MeCN (5 ml), THF (2 ml) và DMF (1 ml), và kali cacbonat được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và EtOAc và nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4

và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được ethyl 2-flo-3-([2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]oxy)metylbenzoat (378 mg).

Ví dụ điều chế 594

5-Bromo-2-clopyridin (5,0 g) được trộn với N,N-dimetylaxetamit (25 ml), và morpholin (23 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 130°C trong vòng 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và nước được bổ sung vào phần còn lại, sau đó chiết bằng EtOAc, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và được làm khô trên Na₂SO₄. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được 4-(5-bromopyridin-2-yl)morpholin (6,07 g).

Ví dụ điều chế 596

5-Bromo-2-flopyridin (1,7 g) được trộn với N,N-dimetylaxetamit (5 ml), và 3-metoxiazetidin hydroclorua (335 mg) và kali cacbonat (1,5 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl₃ và nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được 5-bromo-2-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyridin (581 mg).

Ví dụ điều chế 603

1'-[3-([tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy)metyl]-2-flophenyl]-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipyridin (257 mg) được trộn với EtOH (5 ml), và 10% paladi cacbon (55 mg) được bổ sung vào dưới môi trường khí argon, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm dưới môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 3-{1-[3-([tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy)metyl]-2-flophenyl]piperidin-4-yl}pyridin (239 mg).

Ví dụ điều chế 613

tert-Butyl

4-[2-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (483 mg) được trộn với EtOH (5 ml), và 10% paladi cacbon (100 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 5 giờ dưới môi trường khí

hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với EtOH (5 ml), và hydro clorua/dioxan 4 M (3,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được trộn với EtOH (5 ml), và kali cacbonat (2,0 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 80°C trong vòng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 2-(3-metoxiazetidin-1-yl)-5-(piperidin-4-yl)pyrimidin (143 mg).

Ví dụ điều chế 614

4-(4-Metylpyrimidin-2-yl)morpholin (300 mg) được trộn với diclometan (4 ml), và N-bromosuccinimit (357 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hexan được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan), để thu được 4-(5-bromo-4-metylpyrimidin-2-yl) morpholin (372 mg).

Ví dụ điều chế 617

{2-Flo-3-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]phenyl}metanol (337 mg), 1H-isoindol-1,3(2H)-dion (257 mg) và triphenylphosphin (458 mg) được trộn với THF, và diethyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 40%) (0,68 ml) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C trong vòng 30 phút, sau đó được lọc, được rửa bằng THF lạnh, và được làm khô tại 50°C dưới áp suất giảm để thu được 2-{2-flo-3-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (452 mg).

Ví dụ điều chế 631

4-(5-Bromo-4-metylpyrimidin-2-yl)morpholin (372 mg), axit (2-flo-3-formylphenyl)boronic (315 mg), và kali phosphat (918 mg) được trộn với toluen (10 ml) và nước (10 ml), và paladi axetat (16 mg) và dicyclohexyl(2',6'-dimetoxybiphenyl-2-yl)phosphin (59 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 100°C trong vòng 4 giờ. Axit (2-flo-3-formylphenyl) boronic (315 mg), kali phosphat (918 mg), paladi axetat (16 mg),

dicyclohexyl(2',6'-dimetoxybiphenyl-2-yl)phosphin (59 mg), và nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, CHCl₃ và nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp, và chất không tan được tách bằng cách lọc. Lớp hữu cơ of dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan/ CHCl₃) để thu được 2-flo-3-[4-metyl-2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]benzaldehyt (282 mg).

Ví dụ điều chế 638

Tetrahydro-2H-pyran-4-ol (200 mg) được trộn với THF (5 ml), và natri hydrua (55% được tạo huyền phù trong dầu) (120 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 5 phút. 5-Bromo-2-clopyrimidin (460 mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được 5-bromo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyrimidin (361 mg).

Ví dụ điều chế 651

1-[4-(Hydroxymetyl)piperidin-1-yl]etan-1-on (200 mg) và THF (4 ml) được trộn, và NaH (70 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 10 phút. 5-[3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]-2-clopyrimidin (200 mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ, và sau đó TBAF/THF 1 M (1,2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc/CHCl₃/MeOH) để thu được 1-[4-[(5-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-2-yl}oxy)metyl]piperidin-1-yl]etan-1-on (167 mg).

Ví dụ điều chế 653

5-[3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]-2-clopyrimidin (200 mg) được trộn với THF (4 ml), và natri etoxit (132 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ, và sau đó dung dịch TBAF/THF 1M (1,2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ

phòng trong vòng 1 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được [3-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-2-flophenyl]metanol (129 mg).

Ví dụ điều chế 663

Metyl 3-[[*tert*-butoxycacbonyl]amino]metyl}benzoat (4,6 g) được trộn với toluen (50 ml), sau đó làm nguội xuống 0°C. Natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm hydrua (dung dịch toluen 65%) (20 g) được bổ sung từng giọt trong vòng 30 phút, sau đó khuấy tại 0°C trong vòng 1 giờ. Dung dịch NaOH trong nước 1M (30 ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng, và CHCl₃ sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được *tert*-butyl [3-(hydroxymetyl)benzyl]carbammat (4,1 g).

Ví dụ điều chế 671

4,4'-Bipiperidin dihydroclorua (2,95 g) được trộn với MeOH (25 ml), và hỗn hợp của benzyl clorofomat (2,2 g) và toluen (5 ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp trong vòng 1 giờ trong khi giữ dung dịch trung tính bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 6 M đồng thời. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 30 phút và sau đó được cô dưới áp suất giảm. CHCl₃, và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (CHCl₃/MeOH) để thu được benzyl 4,4'-bipiperidin-1-carboxylat (1,5 g).

Ví dụ điều chế 674

tert-Butyl 3-(piperidin-4-yloxy)azetidin-1-carboxylat (2,78 g) được trộn với THF (40 ml), và TEA (3,5 ml) và benzyl clorofomat (2,7 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. EtOAc và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc).

Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với EtOH (40 ml), và dung dịch hydro clorua/dioxan 4M (30 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại

nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl_3 và dung dịch NaOH trong nước 1M sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được benzyl 4-(azetidin-3-yloxy)piperidin-1-carboxylat (1,97 g).

Ví dụ điều chế 677

2-(Hydroxymetyl)pyrrolidin (500 mg) được trộn với diclometan (5 ml), và TEA (0,9 ml) và axetyl clorua (407 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Kali hydroxit 8 M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng cách bổ sung nước và $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (4:1), lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và dung môi được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) để thu được 1-[2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-yl]etanon (442 mg).

Ví dụ điều chế 680

{2-Flo-3-[2-(piperidin-4-yl)pyrimidin-5-yl]phenyl}metanol (80 mg) được trộn với diclometan (1,6 ml), và TEA (85 mg) và axetyl clorua (48 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C . Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần còn lại được trộn với MeOH, và dung dịch NaOH trong nước 1M (0,8 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy trong vòng 3 giờ. Axit clohydric 1M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và CHCl_3 nước được bổ sung vào chất lỏng phản ứng. Lớp trong nước được chiết bằng CHCl_3 , và lớp hữu cơ được điều chế được làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được 1-(4-{5-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-2-yl}piperidin-1-yl)etanon (90 mg).

Ví dụ điều chế 686

1-[3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]-4,4'-bipiperidin (125 mg) và TEA (0,15 ml) được trộn với DCE (3 ml), và axetyl clorua (39 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm.

Phần còn lại thu được được trộn với THF (3 ml), và dung dịch TBAF/THF 1M (0,6 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, và dung môi được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được 1-{1'-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]-4,4'-bipiperidin-1-yl}etanon (84 mg).

Ví dụ điều chế 707

[3-(2-Clopyrimidin-5-yl)-2-flophenyl]metanol (600 mg) được trộn với DMF (12 ml), và piperazin (2,2 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và nước được bổ sung vào phần còn lại, sau đó khuấy tại 0°C trong vòng 1 giờ. Chất rắn điều chế được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và sau đó được làm khô tại 50°C dưới áp suất giảm để thu được {2-flo-3-[2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]phenyl}metanol (697 mg).

Ví dụ điều chế 709

5-{4-[3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]piperazin-1-yl}pyrimidin-2-yl triflometansulfonate (200 mg) được trộn với THF (4 ml), và 2-metoxyetanamin (864 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 60°C qua đêm. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với THF (5 ml), và dung dịch TBAF/THF 1M (1,6 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được [2-flo-3-(4-{2-[(2-metoxetyl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)phenyl]metanol (105 mg).

Ví dụ điều chế 712

tert-Butyl 3-(pyridin-4-yloxy)azetidin-1-carboxylat (494 mg) được trộn với DCE (5 ml), và TFA (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ (CHCl₃/MeOH) để thu được 4-(azetidin-3-yloxy)pyridin (268 mg).

Ví dụ điều chế 749

Sử dụng 2-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyrazin (451 mg) làm nguyên liệu khởi đầu và N-closucinimit làm chất halogen hóa dưới điều kiện phản ứng tương tự như trong Ví dụ điều chế 614, 2-clo-5-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyrazin (303 mg) được điều chế.

Ví dụ điều chế 752

1-[3-({[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]piperazin (400 mg) được tạo huyền phù trong toluen (8 ml), và 3-clopyridazin hydroclorua (242 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (56 mg), dixyclohexyl(2', 6'-dimetoxybiphenyl-2-yl)phosphin (51 mg), và natri tert-butoxit (308 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và được lọc bằng cách bổ sung CHCl_3 và Xelit, và dịch lọc được cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc: hexan=70:30 to 100:0), và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ (EtOAc/hexan) để thu được 3-{4-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]piperazin-1-yl}pyridazin (325 mg).

Ví dụ điều chế 754

3-Metoxiazetidin hydroclorua (100 mg) được trộn với THF (3 ml), và cloaxit axetic anhydrua (166 mg) và natri hydro cacbonat (272 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Nước và natri clorua được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy trong vòng 30 phút. Sau đó, chiết bằng EtOAc hai lần, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và được làm khô trên Na_2SO_4 , và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được 2-clo-1-(3-metoxiazetidin-1-yl)etanon (130 mg).

Ví dụ điều chế 758

Hỗn hợp của 1-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]piperazin và MeCN được bổ sung vào 2-clo-1-(3-metoxiazetidin-1-yl)etanon (130 mg) và kali cacbonat (219 mg), sau đó khuấy tại 80°C trong vòng 3 giờ. CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan được tách bằng cách lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (MeOH/ CHCl_3) để thu được 2-{4-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]piperazin-1-yl}-1-(3-metoxiazetidin-1-yl)etanon (354 mg).

Ví dụ điều chế 760

5-[3-({[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]-2-[4-(vinylsulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidin (360 mg) được trộn với THF (3 ml) và MeOH (4 ml), và dung dịch NaOH trong nước 1M (1,46 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên Na_2SO_4 . Sau đó, lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được 5-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]-2-{4-[(2-metoxyletyl)sulfonyl]piperazin-1-yl}pyrimidin (353 mg).

Ví dụ điều chế 761

Axit 1-axetylpiiperidin-4-carboxylic (161 mg) được trộn với diclometan (5 ml), và oxalyl clorua (124 mg) và DMF (3 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. TEA và 3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flobenzaldehyt (170 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp của axit 1-axetylpiiperidin-4-carboxylic (161 mg), oxalyl clorua (0,084 ml), và DMF trong diclometan (3 ml), mà được trộn trước và được khuấy trong vòng 1 giờ, được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hơn nữa, hỗn hợp của axit 1-axetylpiiperidin-4-carboxylic (161 mg), oxalyl clorua (0,084 ml), và DMF trong diclometan (3 ml), sau khi trộn với hỗn hợp phản ứng trước, và sau đó khuấy trong vòng 1 giờ, được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Ngoài ra, hỗn hợp của axit 1-axetylpiiperidin-4-carboxylic (322 mg), oxalyl clorua (0,168 ml), và DMF trong diclometan (6 ml) mà được trộn trước và được khuấy trong vòng 1 giờ, còn được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hơn nữa, hỗn hợp của axit 1-axetylpiiperidin-4-carboxylic (322 mg), oxalyl clorua (0,168 ml), và DMF trong diclometan (6 ml) mà được trộn trước và được khuấy trong vòng 1 giờ, được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. CHCl_3 và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan được tách bằng cách lọc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với MeOH,

và NaHCO_3 được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) để thu được 1-acetyl-N-[5-(2-flo-3-formylphenyl)pyrimidin-2-yl]piperidin-4-carboxyamid (363 mg).

Ví dụ điều chế 766

tert-Butyl 4-(2-iodoethyl)piperidin-1-carboxylat (6,75 g) được trộn với diclometan (90 ml), và benzyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (4,0 g), bạc flometan sulfonat (10,3 g), và 2,6-di-tert-butylpyridin (12 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{hexan}/\text{EtOAc}$) để thu được tert-butyl

4-[2-({1-[(benzyloxy)carbonyl]piperidin-4-yl}oxy)ethyl]piperidin-1-carboxylat (3,4 g).

Ví dụ điều chế 767

5-[3-({[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]-2-(piperidin-4-ylmethoxy)pyrimidin (200 mg) được trộn với THF (4 ml), và etylisoxyanat (91 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch TBAF/THF 1M (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy thêm tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) để thu được N-ethyl-4-[(5-[2-flo-3-(hydroxymethyl)phenyl]pyrimidin-2-yl)oxymethyl]piperidin-1-carboxyamid (159,3 mg).

Ví dụ điều chế 772

5-[3-({[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]-2-(piperazin-1-yl)pyrimidin (500 mg) được trộn với diclometan (10 ml), và DIPEA (482 mg) và 2-cloetansulfonyl clorua (304 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy tại 0°C trong vòng 1,5 giờ. CHCl_3 và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc

ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được 5-[3-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]-2-flophenyl]-2-[4-(vinylsulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidin (360 mg).

Ví dụ điều chế 776

1-[3-([tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]-2-flophenyl]piperazin (140 mg) được trộn với DCE (4 ml), và etansulfonyl clorua (122 mg) và TEA (145 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ. CHCl_3 và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với THF (4 ml), và dung dịch TBAF/THF 1M (0,9 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ. EtOAc và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được {3-[4-(ethylsulfonyl)piperazin-1-yl]-2-flophenyl} metanol (123,9 mg).

Ví dụ điều chế 791

4-Nitrophenyl 4-[(5-[3-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]-2-flophenyl]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl]piperidin-1-carboxylat (200 mg) được trộn với NMP (5 ml), và isopropyl amin (0,3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 70°C trong vòng 6 giờ. iPrNH_2 (0,3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại 70°C qua đêm. iPrNH_2 (0,4 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại 70°C trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó dung dịch NaOH trong nước 1M và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với THF (4 ml), và dung dịch TBAF/THF 1M (0,7 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ. EtOAc và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan/MeOH/ CHCl_3) để thu được 4-[(5-[2-flo-3-(hydroxymethyl)phenyl]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl]-N-isopropylpiperidin-1-carboxyamid (107,4 mg).

Ví dụ điều chế 793

tert-Butyl 3-(pyridin-4-ylmethoxy)azetidin-1-carboxylat (4,8 g) được trộn với axit axetic (25 ml) và EtOAc (25 ml), và 10% platin/cacbon được bổ sung vào dưới môi trường khí argon, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm dưới môi trường khí hydro 1 atm. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được tert-butyl 3-(piperidin-4-ylmethoxy)azetidin-1-carboxylat (4,8 g).

Ví dụ điều chế 796

Benzyl 3-oxopiperazin-1-carboxylat (400 mg) và 3-(bromometyl)pyridin hydrobromua (647 mg) được trộn với DMF (8 ml), và natri hydrua (55% được tạo huyền phù trong dầu) (194 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Nước và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại 0°C, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri cacbonat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ (EtOAc/hexan) để thu được benzyl 3-oxo-4-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-1-carboxylat (345 mg).

Ví dụ điều chế 801

2-(2-Flo-3-{4-[2-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]piperazin-1-yl}benzyl)-1 H-isoinol-1,3(2H)-dion (135 mg) được tạo huyền phù trong EtOH (3 ml), và hydrazin hydrat (67 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (28% amoniac trong nước/MeOH/ CHCl_3) để thu được 1-(2-flo-3-{4-[2-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]piperazin-1-yl}phenyl)metanamin (100 mg).

Ví dụ điều chế 803

tert-Butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat (1,0 g) và 6-metylpyridin-3-ol (570 mg) được trộn với THF (10 ml), và triphenylphosphin (2,3 g) được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch DIAD/toluen 1,9M (4,5 ml) được bổ sung từng giọt vào, sau đó khuấy tại 55°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và EtOAc và axit clohydric 1M được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp trong nước được điều chỉnh đến pH khoảng 10 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH trong nước 4M, sau đó chiết bằng CHCl_3 . Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp

suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với DCE (6 ml), và TFA (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó CHCl_3 và dung dịch NaOH trong nước 1M được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được 5-(azetidin-3-yloxy)-2-methylpyridin (858 mg).

Ví dụ điều chế 805

4-Bromo-2,6-dimethylpyridin (2 g) được trộn với THF (30 ml) và được làm lạnh đến -78°C dưới môi trường khí argon. Dung dịch n-butyl liti/hexan 1,65M (8,5 ml) được bổ sung từng giọt vào, sau đó khuấy tại -78°C trong vòng 10 phút, và DMF (1,3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C trong vòng 1 giờ, sau đó khuấy tại 0°C trong vòng 1 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với MeOH (30 ml), và NaBH_4 (610 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl_3 và nước được bổ sung vào phần còn lại thu được. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được (2,6-dimethylpyridin-4-yl)metanol (1,5 g).

Ví dụ điều chế 806

(2,6-Dimethylpyridin-4-yl)metanol (457 mg) được trộn với DCE (8 ml), và thionyl clorua (0,6 ml) và DMF (19 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được 4-(clometyl)-2,6-dimethylpyridin hydroclorua (640 mg).

Ví dụ điều chế 807

1-(2-tert-Butoxypyridin-4-yl)-4-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]piperazin (3,14 g) được trộn với CH_2Cl_2 (50 ml), và TFA (5,1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được trộn với MeOH (2 ml). Dung dịch NH_3/MeOH 8 M (10 ml) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy tại nhiệt

độ phòng trong vòng 2 giờ. Chất rắn trong hỗn hợp phản ứng được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng MeOH, và được làm khô tại 50°C dưới áp suất giảm để thu được 4-{4-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]piperazin-1-yl}pyridin-2(1H)-on (1,76 g).

Ví dụ điều chế 809

tert-Butyl 4-[1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl]piperidin-1-carboxylat (1,9 g) được trộn với MeOH (50 ml), và axit clohydric 1M (5,1 ml) và 20% paladi cacbon hydroxit (600 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 4 giờ dưới môi trường khí hydro áp suất 3 atm. Sau khi quay lại áp suất thường dưới môi trường khí argon, dung dịch NaOH trong nước 1M (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. CHCl₃ và dung dịch NaOH trong nước 1M được bổ sung vào phần còn lại thu được, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ (CHCl₃/MeOH) để thu được tert-butyl 4-(azetidin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (1,1 g).

Ví dụ điều chế 810

tert-Butyl

4-{1-[3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]azetidin-3-yl}piperidin-1-carboxylat (2 g) được trộn với CH₂Cl₂ (20 ml), và TFA (5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với CH₂Cl₂ (30 ml), và TEA (6 ml) và TBSCl (2,5 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 60°C qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với MeOH (20 ml), và dung dịch NaOH trong nước 1M (5 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, CHCl₃ và nước được bổ sung vào phần còn lại thu được, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ (hexan/EtOAc) để thu được 4-{1-[3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]azetidin-3-yl}piperidin (1,6 g).

Ví dụ điều chế 821

tert-Butyl 3-{[6-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}azetidin-1-carboxylat (198 mg) được trộn với THF (3 ml), và natri hydrua (55% được tạo huyền phù trong dầu) (50 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C, sau đó khuấy tại 0°C trong vòng 30 phút. Metyl iodua (0,4 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. EtOAc và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (CHCl₃/MeOH). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với DCE (2,8 ml), và TFA (902 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 5 giờ. CHCl₃ và dung dịch NaOH trong nước 1M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ (CHCl₃/MeOH) để thu được 5-(azetidin-3-yloxy)-2-(metoxymetyl)pyridin.

Ví dụ điều chế 830

(3-{3-[(6-tert-Butoxypyridin-3-yl)oxy]azetidin-1-yl}-2-flophenyl)metanol (760 mg) được trộn với diclometan (5 ml), và TFA (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và dung dịch NaOH trong nước 1M và CHCl₃ được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (CHCl₃/MeOH) để thu được 5-({1-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]azetidin-3-yl}oxy)pyridin-2(1H)-on (428 mg).

Ví dụ điều chế 834

4-{1-[3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]azetidin-3-yl}pyridin (120 mg) và trietylamin (145 mg) được trộn với diclometan (3 ml), và propanoyl clorua (48 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Dung dịch NaOH trong nước 1M và CHCl₃ được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với THF (3 ml), và dung dịch TBAF/THF (0,5 ml) 1 M được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và EtOAc

được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được 1-(4-{1-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]azetidin-3-yl}piperidin-1-yl)propan-1-on (101 mg).

Ví dụ điều chế 836

4-{1-[3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]azetidin-3-yl}piperidin (120 mg) và metoxy axit axetic (47 mg) được trộn với diclometan (3 ml), và WSC hydroclorua (100 mg) và HOBt (70 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Dung dịch NaOH trong nước 1M và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với THF (3 ml), và dung dịch TBAF/THF 1M (0,66 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. EtOAc và dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được 1-(4-{1-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]azetidin-3-yl}piperidin-1-yl)-2-metoxyetanon (106 mg).

Ví dụ điều chế 840

4-{4-[2-Flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]piperazin-1-yl}pyridin-2(1H)-on (300 mg) được tạo huyền phù trong DMF (7,5 ml), và kali cacbonat (273 mg), 2-bromoethylmetyl ete (275 mg), và tetrabutylamoni iodua (37 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 60°C qua đêm. Nước và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 . Dung môi được bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) để thu được (2-flo-3-{4-[2-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]piperazin-1-yl}phenyl)metanol (104 mg).

Ví dụ điều chế 841

Benzyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat (2,3 g) và 6-tert-butoxypyridin-3-ol (1,5 g) được trộn với THF (25 ml), và triphenylphosphin (4 g) được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch DIAD/toluen 1,9M (8 ml) được bổ sung từng giọt vào, sau đó khuấy tại 55°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần còn

lại thu được được trộn với etanol (25 ml), và 10% paladi cacbon (800 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 5 giờ dưới môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được 5-(azetidin-3-yloxy)-2-tert-butoxypyridin (595 mg).

Ví dụ điều chế 842

5-({1-[2-Flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]azetidin-3-yl}oxy)pyridin-2(1H)-on (160 mg) được trộn với DMF (3 ml), và metyl iodua (114 mg) và kali cacbonat (200 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 60°C trong vòng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được bổ sung CHCl_3 và nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được 5-({1-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]azetidin-3-yl}oxy)-1-metylpyridin-2(1H)-on (106 mg).

Ví dụ điều chế 845

4-({1-[3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]azetidin-3-yl}oxy)piperidin (250 mg) và dioxan (7 ml) được trộn, và metyl 5-bromopyridin-2-carboxylat (170 mg), paladi axetat (II) (15 mg), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (60 mg), và trikali phosphat (400 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy 100°C trong vòng 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và được lọc bằng cách bổ sung CHCl_3 và Xelit, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với THF (5 ml), và dung dịch TBAF/THF 1,0 M (0,63 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được metyl 5-[4-({1-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]azetidin-3-yl}oxy)piperidin-1-yl]pyridin-2-carboxylat (263 mg).

Ví dụ điều chế 847

tert-Butyl 4-{1-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]azetidin-3-yl}piperidin-1-carboxylat (2,9 g) và diclometan (29 ml) được trộn, và TFA (7,3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl_3 và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp trong nước được cô dưới áp suất giảm, và CHCl_3 được bổ sung vào phần còn lại, sau đó khuấy và lọc. Dịch lọc được làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được {2-flo-3-[3-(piperidin-4-yl)azetidin-1-yl]phenyl}metanol (1,6 g).

Ví dụ điều chế 853

5-{4-[2-Flo-3-(hydroxymethyl)phenyl]piperazin-1-yl}pyridin-2(1H)-on (352 mg) và DMF (10 ml) được trộn, và kali cacbonat (240 mg) và metyl iodua (200 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 60°C qua đêm. Metyl iodua (49 mg) và kali cacbonat (48,1 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 60°C trong vòng 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và nước và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C . Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 , và dung môi được bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được 5-{4-[2-flo-3-(hydroxymethyl) phenyl]piperazin-1-yl}-1-metylpyridin-2(1H)-on (256 mg).

Ví dụ điều chế 855

6-Iodoimidazo[1,2-a]pyridin (400 mg), tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat (500 mg), và toluen (2 ml) được trộn, và đồng iodua (I) (40 mg), 1,10-phenantren (60 mg), và xeri cacbonat (1 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 100°C qua đêm. CHCl_3 và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với diclometan (5 ml), và TFA (1,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica

gel có tính bazơ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được 6-(azetidin-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridin (310 mg).

Ví dụ điều chế 857

tert-Butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (1 g) và THF (20 ml), mà đã được làm lạnh đến 0°C , được trộn, và dung dịch metylmagie bromua/THF 1,12 M (10 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ tương tự trong vòng 1 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , và dung môi được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được tert-butyl 3-hydroxy-3-methylazetidin-1-carboxylat (1,0 g).

Ví dụ điều chế 859

5-(Clometyl)-2-methylpyridin hydroclorua (1,13 g) và DMF (9 ml) được trộn, và triphenylphosphin (1,67 g) và natri iodua (5 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 90°C trong vòng 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng toluen để thu được [(6-methylpyridin-3-yl)metyl](triphenyl)phosphonin clorua hydroclorua (2,79 g).

Ví dụ điều chế 860

Dưới môi trường khí argon, (2-bromopyridin-4-yl)metanol (2,53 g), axit xyclopropylboronic (3,6 g), trikali phosphat (10 g), trixyclohexylphosphin (750 mg), toluen (60 ml), và nước (3 ml) được trộn, và paladi axetat (II) (300 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 100°C trong vòng 5 giờ. Axit xyclopropylboronic (1,8 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 100°C trong vòng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl_3 và nước được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm.

Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được (2-xyclopropylpyridin-4-yl)metanol (2,0 g).

Ví dụ điều chế 893

Dưới môi trường khí argon, [(3-bromo-2-flobenzyl)oxy] (tert-butyl)dimetylsilan (5,5 g), 3-[(benzyloxy)metyl]azetidin (2,5 g), và toluen (50 ml) được trộn, và (1E,4E)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-on paladi (3:2) (900 mg),

BINAP (1,8 g), và natri tert-butoxit (2,5 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 90°C trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với EtOH (40 ml), và paladi cacbon 10% (1 g) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm dưới môi trường khí hydro tại 1 atm và lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (CHCl₃/MeOH) để thu được {1-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]azetidin-3-yl}metanol (4,59 g).

Ví dụ điều chế 894

Dưới môi trường khí argon, 4-({1-[3-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]azetidin-3-yl}oxy)piperidin (500 mg), 5-bromo-2-tert-butoxypyridin (500 mg), và toluen (10 ml) được trộn, và (1E,4E)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-on paladi (3:2) (80 mg), BINAP (160 mg), natri tert-butoxit (200 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 90°C trong vòng 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó lọc sử dụng Xelit để hỗ trợ quá trình lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với diclometan (5 ml), và TFA (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được bổ sung MeOH (3 ml) và dung dịch NaOH trong nước 1M (2,5 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Axit clohydric 1M (2,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được bổ sung CHCl₃ và nước, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (CHCl₃/MeOH) để thu được 5-[4-({1-[2-flo-3-(hydroxymethyl)phenyl]azetidin-3-yl}oxy)piperidin-1-yl]pyridin-2(1H)-on (473 mg).

Ví dụ điều chế 922

tert-Butyl 3-{{[6-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}azetidin-1-carboxylat (242 mg) và THF (3 ml) được trộn, và triethylamin (182 mg) và metansulfonyl clorua (147 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Trong một bình khác, THF (3 ml) và EtOH (237 mg) được trộn, và NaH được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được điều chế ngay trước khi được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. DCE (4 ml) và TFA (1 ml) được bổ sung vào phần còn lại thu được, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 5 giờ, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. CHCl₃ và dung dịch NaOH trong nước 1M được bổ sung vào phần còn lại, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (CHCl₃/MeOH) để thu được 5-(azetidin-3-yloxy)-2-(etoxymetyl)pyridin (180 mg).

Ví dụ điều chế 926

{1-[3-({[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-flophenyl]azetidin-3-yl}metylmetansulfonat (150 mg), 6-metylpyridin-3-ol (70 mg), và DMF (2 ml) được trộn, và kali cacbonat (120 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 80°C trong vòng 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl₃ và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. THF (2 ml) và dung dịch TBAF/THF 1M (0,6 ml) được bổ sung vào phần còn lại thu được, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. CHCl₃ và dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc) để thu được [2-flo-3-(3-{{[(6-metylpyridin-3-yl)oxy]metyl}azetidin-1-yl)phenyl]metanol (112 mg).

Ví dụ điều chế 938

TFA (0,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của [3-(3-{{[(6-tert-butoxypyridin-3-yl)oxy]metyl}azetidin-1-yl)-2-flophenyl]metanol (146 mg) và diclometan (1 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ ($\text{CHCl}_3/\text{metanol}$). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với DMF (2 ml), và kali cacbonat (100 mg) và metyl iodua (68 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và CHCl_3 và nước được bổ sung vào phần còn lại. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{metanol}$) để thu được 5-({1-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]azetidin-3-yl}metoxy)-1-metylpyridin-2(1H)-on (129 mg).

Hợp chất của Ví dụ điều chế được thể hiện trong Bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu khởi đầu tương ứng với phương pháp tương tự như phương pháp của Ví dụ điều chế trên đây. Cấu trúc, phương pháp điều chế, và dữ liệu hóa lý cho hợp chất của Ví dụ điều chế được thể hiện trong Bảng dưới đây.

Bảng 3

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
1	R12		2	R12	
3	R12		4	R12	
5	R12		6	R12	
7	R12		8	R12	
9	R12		10	R12	
11	R12		12	R12	
13	R12		14	R12	

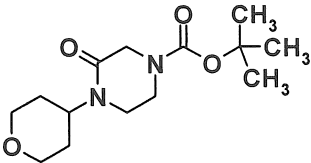
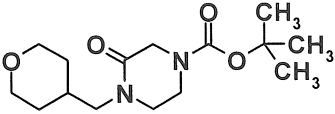
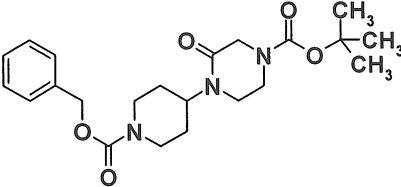
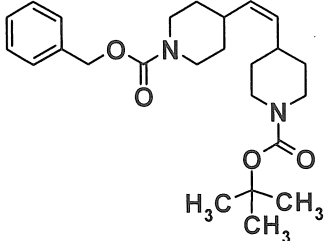
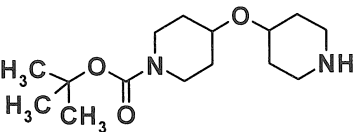
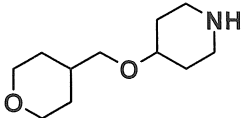
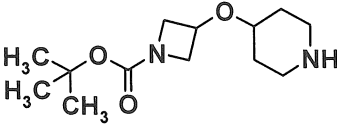
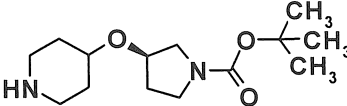
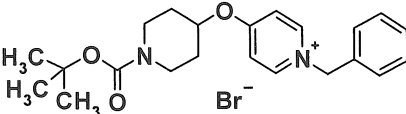
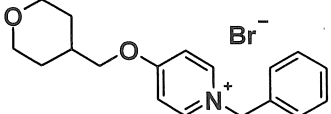
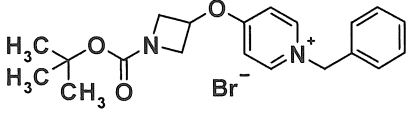
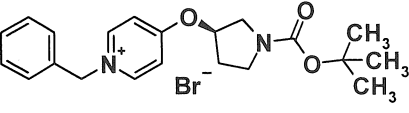
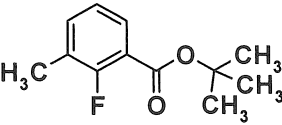
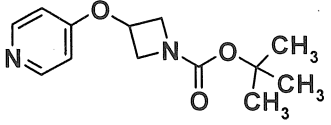
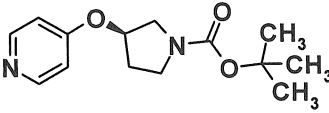
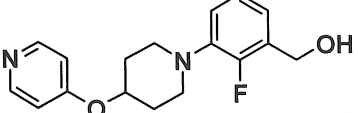
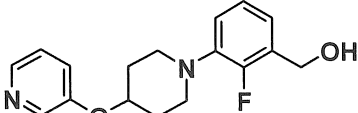
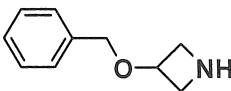
Bảng 4

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
15	R12		16	R12	
17	R12		18	R12	
19	R12		20	R12	
21	R12		22	R12	
23	R12		24	R12	
25	R12		26	R12	
27	R12		28	R12	

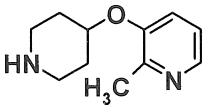
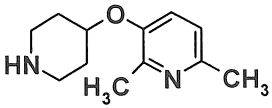
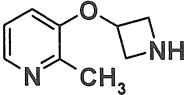
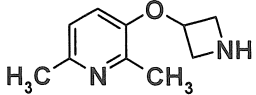
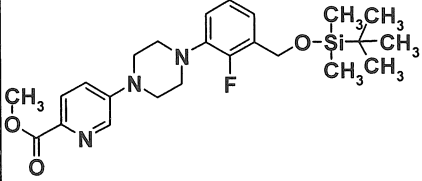
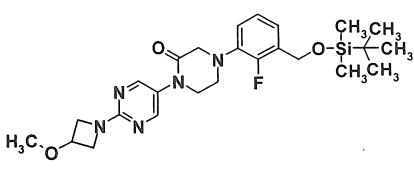
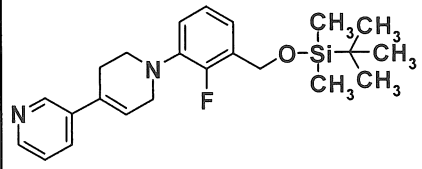
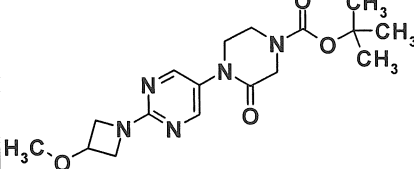
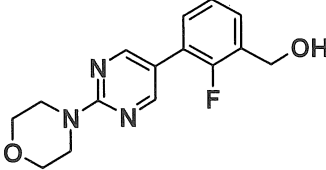
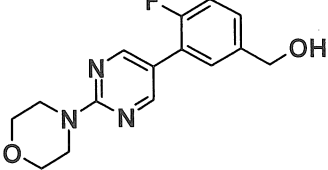
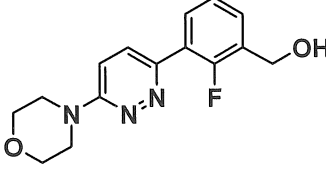
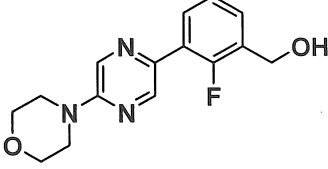
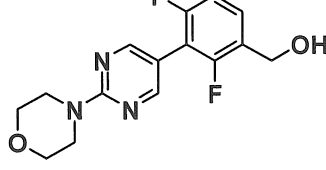
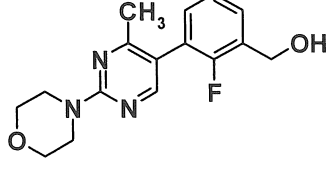
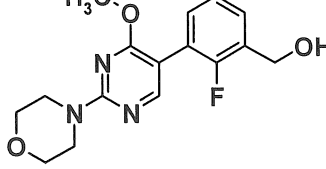
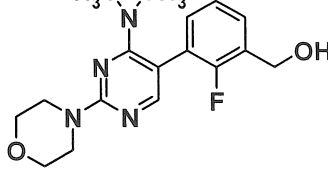
Bảng 5

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
29	R12		30	R12	
31	R12		32	R32	
33	R33		34	R33	
35	R33		36	R33	
37	R33		38	R38	
39	R39		40	R41	
41	R41		42	R42	
43	R42		44	R44	

Bảng 6

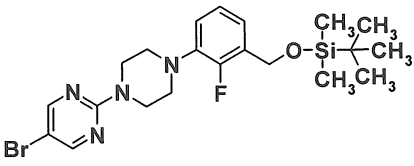
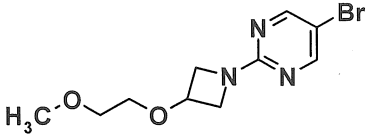
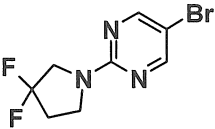
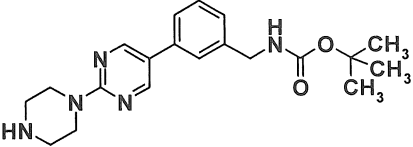
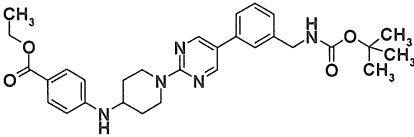
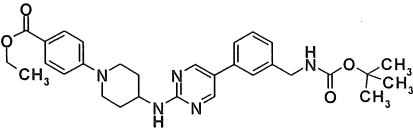
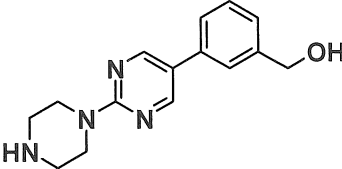
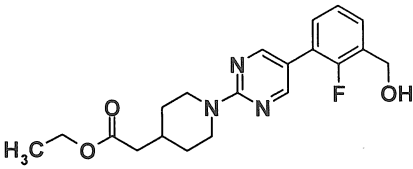
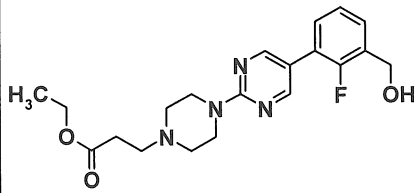
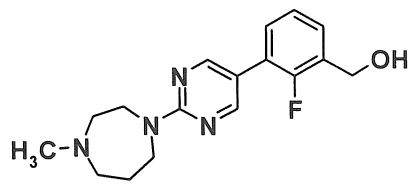
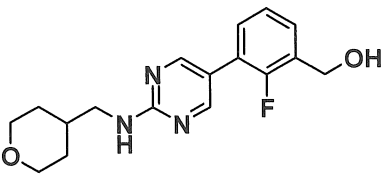
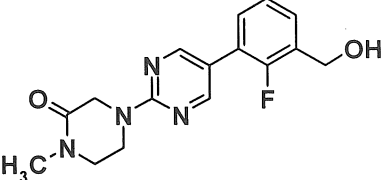
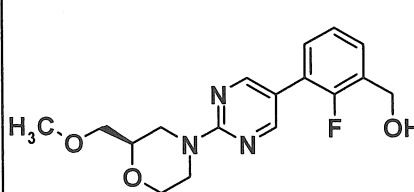
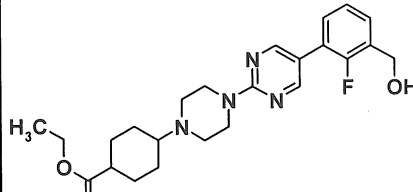
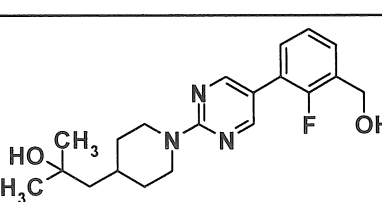
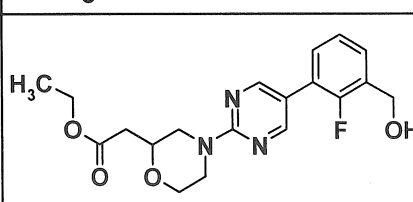
Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
45	R45		46	R45	
47	R45		48	R48	
49	R50		50	R50	
51	R50		52	R50	
53	R54		54	R54	
55	R54		56	R54	
57	R57		58	R58	
59	R58		60	R60	
61	R60		62	R62	

Bảng 7

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
63	R63		64	R63	
65	R63		66	R63	
67	R67		68	R67	
69	R69		70	R70	
71	R81		72	R81	
73	R81		74	R81	
75	R81		76	R81	
77	R81		78	R81	

C₁

Bảng 9

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
93	R135		94	R135	
95	R135		96	R135	
97	R135		98	R135	
99	R135		100	R135	
101	R135		102	R135	
103	R135		104	R135	
105	R135		106	R135	
107	R135		108	R135	

Bảng 10

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
109	R135		110	R135	
111	R135		112	R135	
113	R135		114	R135	
115	R135		116	R135	
117	R135		118	R135	
119	R135		120	R135	
121	R135		122	R135	

Bảng 11

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
123	R135		124	R135	
125	R135		126	R135	
127	R135		128	R135	
129	R135		130	R135	
131	R135		132	R135	
133	R135		134	R135	
135	R135		136	R135	
137	R135		138	R135	

Bảng 12

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
139	R135		140	R135	
141	R135		142	R135	
143	R135		144	R135	
145	R135		146	R135	
147	R135		148	R135	
149	R135		150	R135	
151	R135		152	R135	

Bảng 13

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
153	R135		154	R135	
155	R135		156	R135	
157	R135		158	R159	
159	R159		160	R159	
161	R162		162	R162	
163	R163		164	R174	
165	R174		166	R174	

Bảng 14

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
167	R174		168	R174	
169	R174		170	R174	
171	R174		172	R174	
173	R174		174	R174	
175	R174		176	R177	
177	R177		178	R177	
179	R177		180	R177	
181	R177		182	R182	

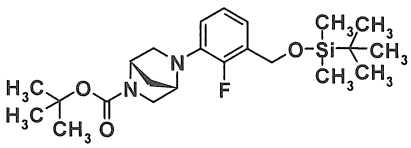
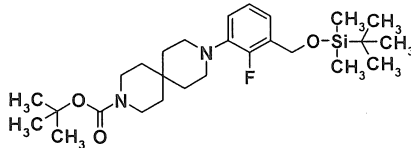
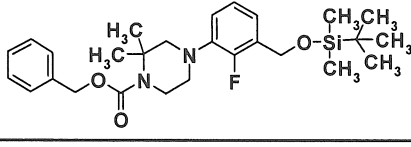
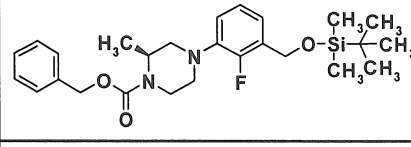
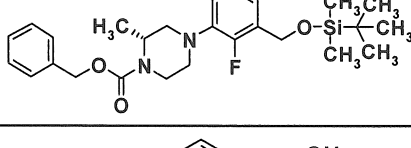
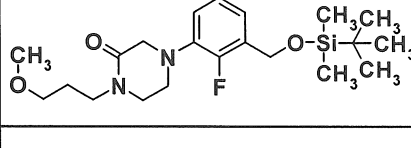
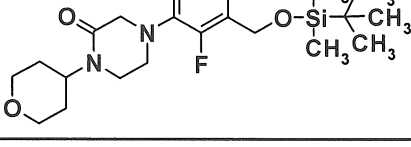
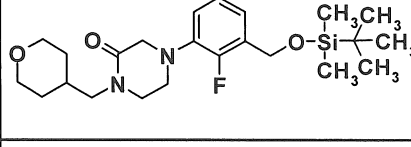
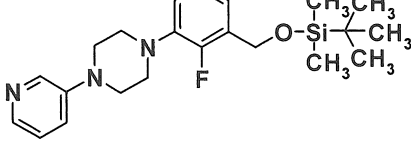
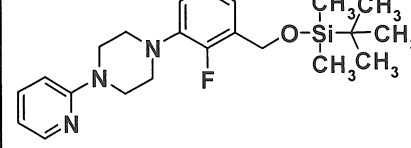
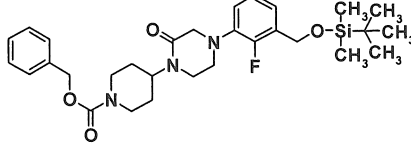
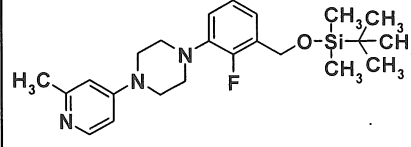
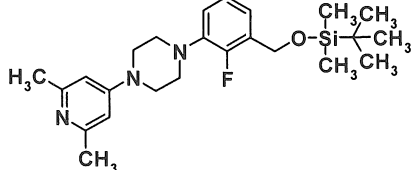
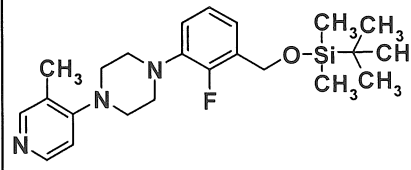
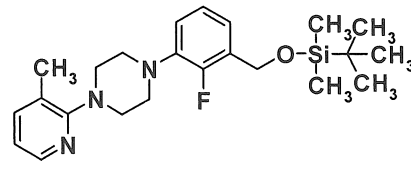
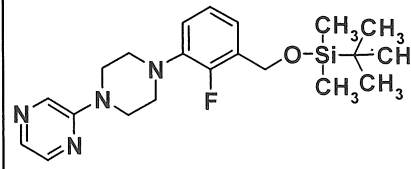
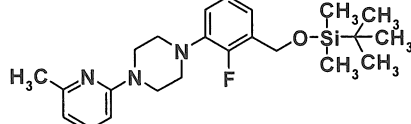
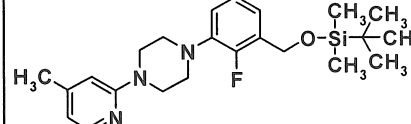
Bảng 15

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
183	R228		184	R228	
185	R228		186	R228	
187	R228		188	R228	
189	R228		190	R228	
191	R228		192	R228	
193	R228		194	R228	
195	R228		196	R228	
197	R228		198	R228	

Bảng 16

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
199	R228		200	R228	
201	R228		202	R228	
203	R228		204	R228	
205	R228		206	R228	
207	R228		208	R228	
209	R228		210	R228	
211	R228		212	R228	
213	R228		214	R228	
215	R228		216	R228	

Bảng 17

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
217	R228		218	R228	
219	R228		220	R228	
221	R228		222	R228	
223	R228		224	R228	
225	R228		226	R228	
227	R228		228	R228	
229	R228		230	R228	
231	R228		232	R228	
233	R228		234	R228	

Bảng 18

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
235	R228		236	R228	
237	R228		238	R228	
239	R228		240	R228	
241	R228		242	R228	
243	R228		244	R228	
245	R228		246	R228	
247	R228		248	R228	
249	R228		250	R228	

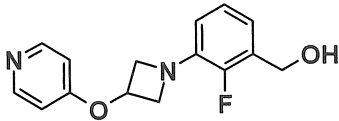
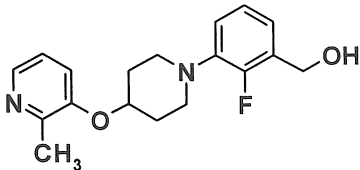
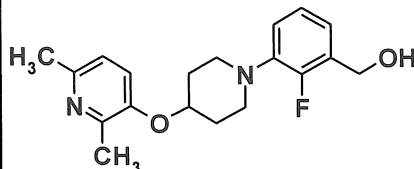
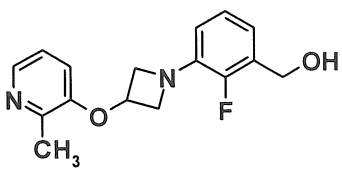
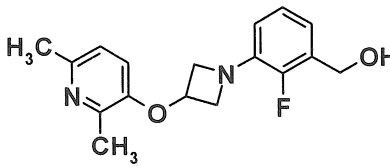
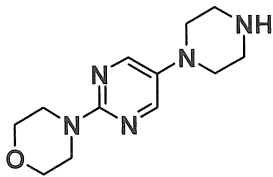
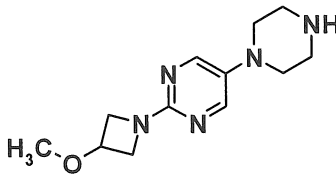
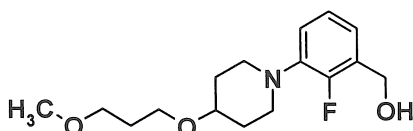
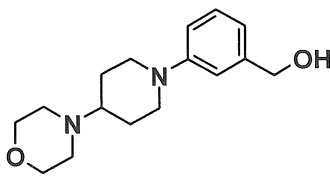
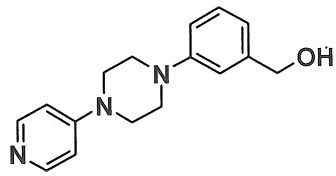
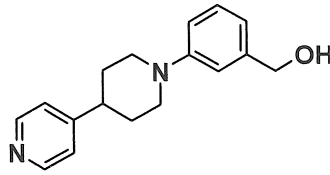
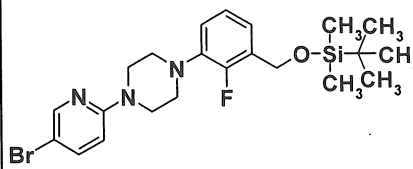
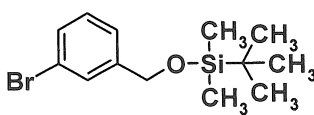
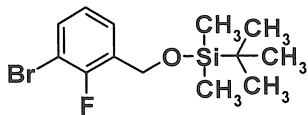
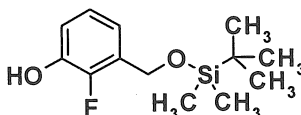
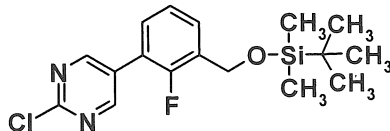
Bảng 19

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
251	R228		252	R228	
253	R228		254	R228	
255	R228		256	R228	
257	R228		258	R228	
259	R228		260	R228	
261	R228		262	R228	
263	R228		264	R228	
265	R228		266	R228	

Bảng 20

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
267	R228		268	R228	
269	R228		270	R228	
271	R228		272	R228	
273	R228		274	R228	
275	R228		276	R228	
277	R228		278	R228	
279	R228		280	R228	
281	R228		282	R228	
283	R228		284	R285	

Bảng 21

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
285	R285		286	R285	
287	R285		288	R285	
289	R285		290	R290	
291	R290		292	R285	
293	R294		294	R294	
295	R294		296	R297	
297	R297		298	R297	
299	R297		300	R297	

Bảng 22

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
301	R301		302	R302	
303	R304		304	R304	
305	R305		306	R306	
307	R307		308	R309	
309	R309		310	R336	
311	R336		312	R336	
313	R336		314	R336	
315	R336		316	R336	

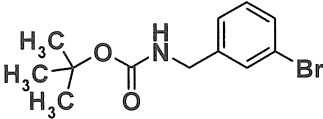
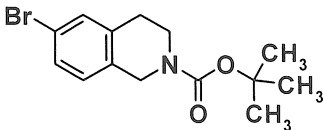
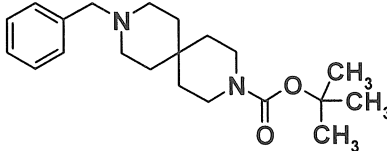
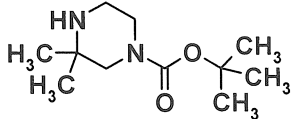
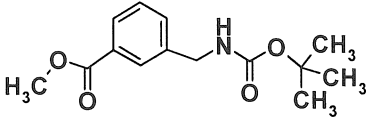
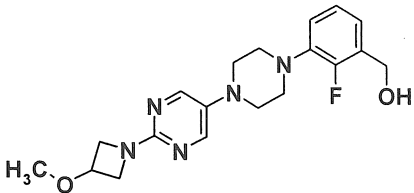
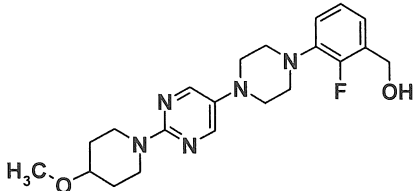
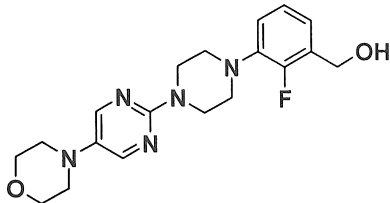
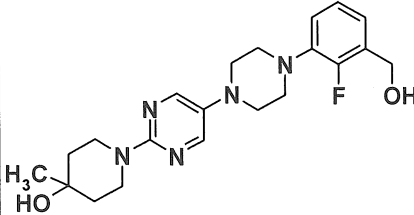
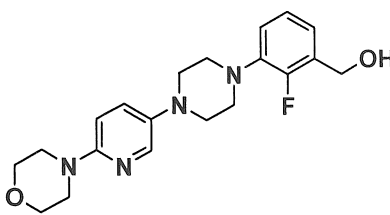
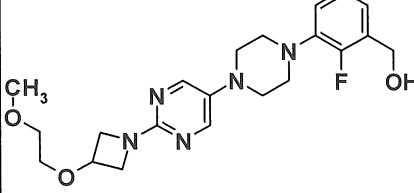
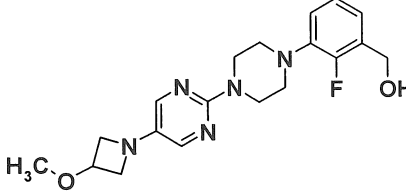
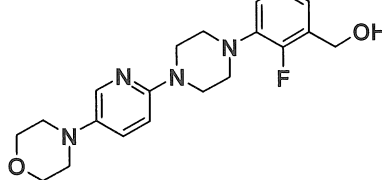
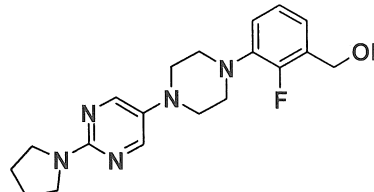
Bảng 23

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
317	R336		318	R336	
319	R336		320	R336	
321	R336		322	R336	
323	R336		324	R336	
325	R336		326	R336	
327	R336		328	R336	
329	R336		330	R336	
331	R336		332	R336	

Bảng 24

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
333	R336		334	R336	
335	R336		336	R336	
337	R336		338	R336	
339	R336		340	R336	
341	R341		342	R343	
343	R343		344	R343	
345	R343		346	R343	

Bảng 25

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
347	R347		348	R347	
349	R347		350	R347	
351	R347		352	R376	
353	R376		354	R376	
355	R376		356	R376	
357	R376		358	R376	
359	R376		360	R376	

Bảng 26

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
361	R376		362	R376	
363	R376		364	R376	
365	R376		366	R376	
367	R376		368	R376	
369	R376		370	R376	
371	R376		372	R376	
373	R376		374	R376	

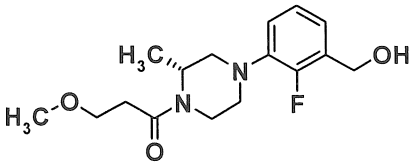
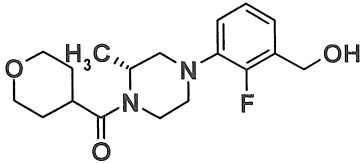
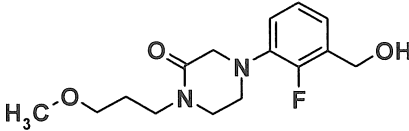
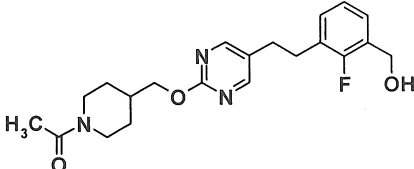
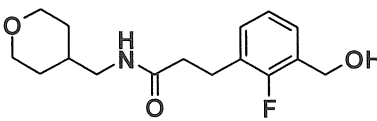
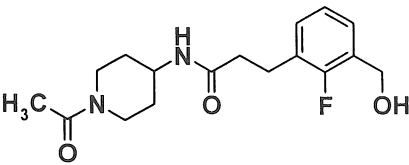
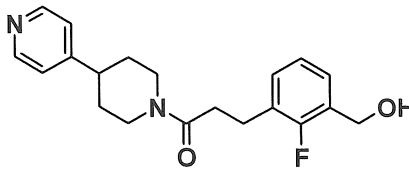
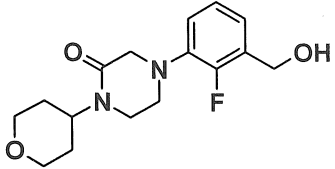
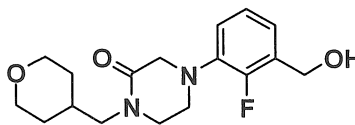
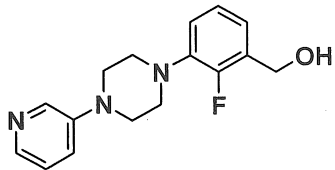
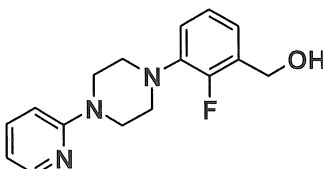
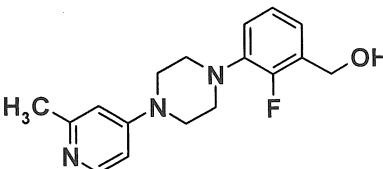
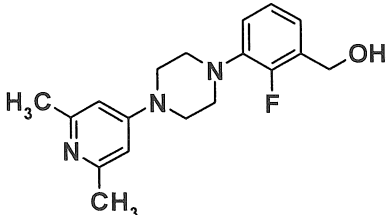
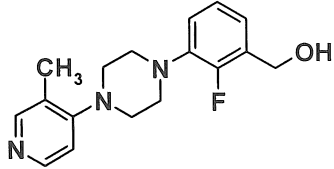
Bảng 27

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
375	R376		376	R376	
377	R376		378	R376	
379	R376		380	R376	
381	R376		382	R376	
383	R376		384	R376	
385	R376		386	R376	
387	R376		388	R376	

Bảng 28

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
389	R376		390	R376	
391	R376		392	R376	
393	R376		394	R376	
395	R376		396	R376	
397	R376		398	R376	
399	R376		400	R376	
401	R376		402	R376	

Bảng 29

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
403	R376		404	R376	
405	R376		406	R376	
407	R376		408	R376	
409	R376		410	R376	
411	R376		412	R376	
413	R376		414	R376	
415	R376		416	R376	

Bảng 30

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
417	R376		418	R376	
419	R376		420	R376	
421	R376		422	R376	
423	R376		424	R376	
425	R376		426	R376	
427	R376		428	R376	
429	R376		430	R376	

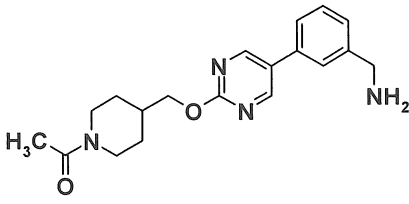
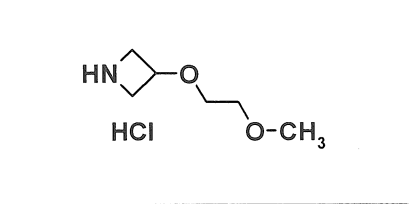
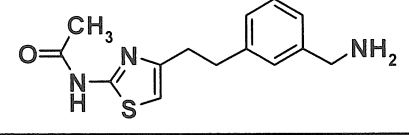
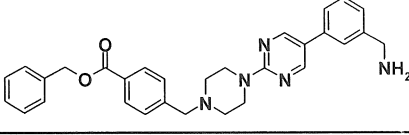
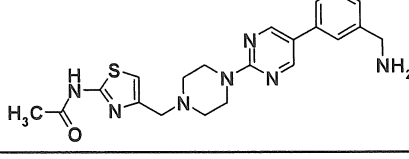
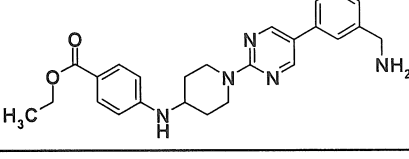
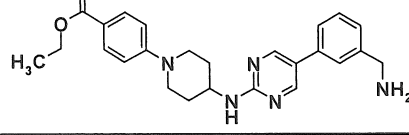
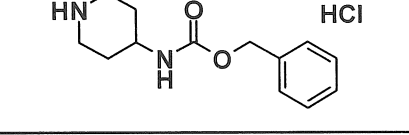
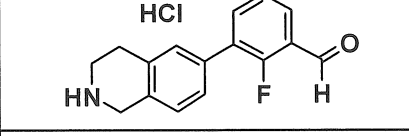
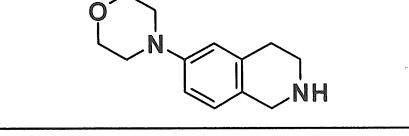
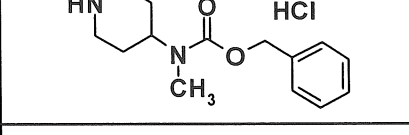
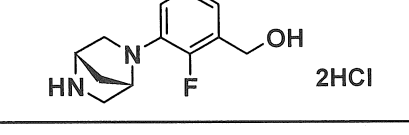
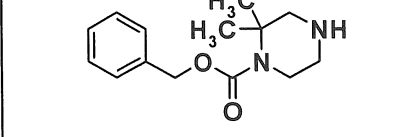
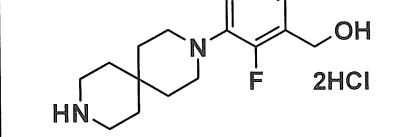
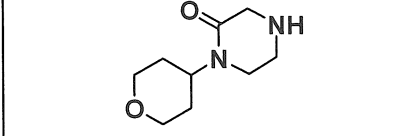
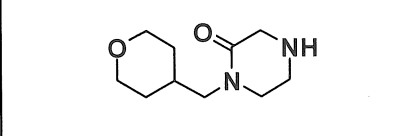
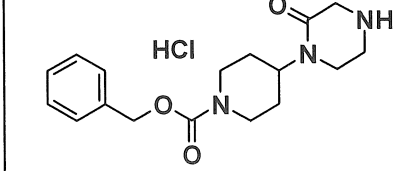
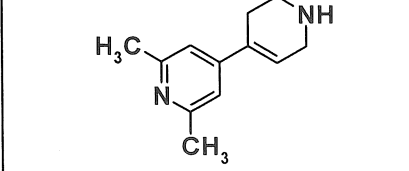
Bảng 31

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
431	R376		432	R376	
433	R376		434	R376	
435	R376		436	R376	
437	R376		438	R376	
439	R376		440	R376	
441	R376		442	R376	
443	R376		444	R376	

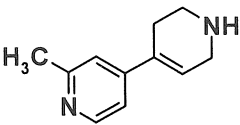
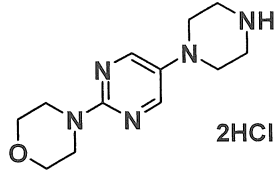
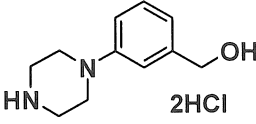
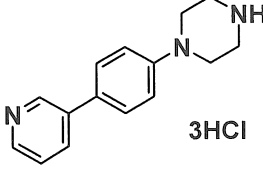
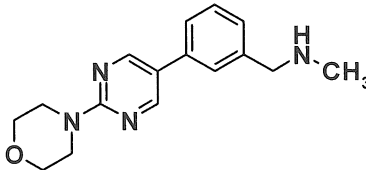
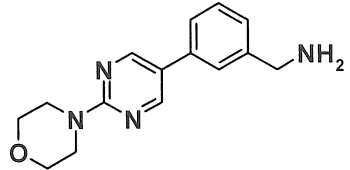
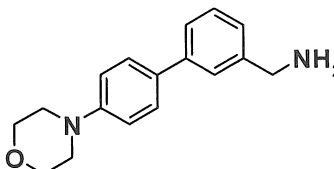
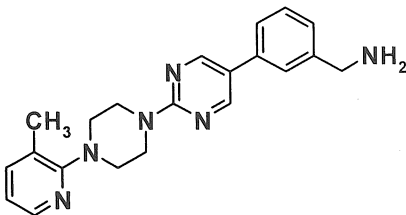
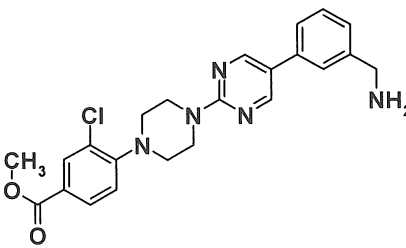
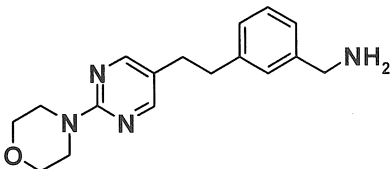
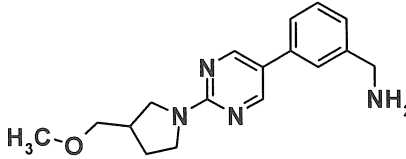
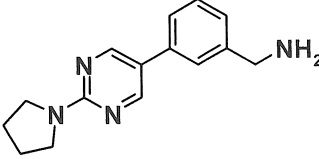
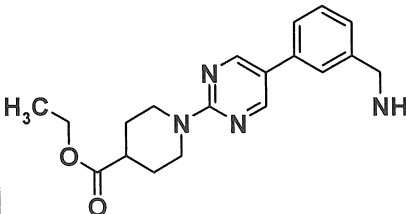
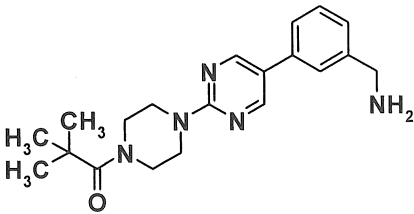
Bảng 32

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
445	R376		446	R376	
447	R376		448	R376	
449	R376		450	R376	
451	R376		452	R376	
453	R376		454	R376	
455	R376		456	R376	
457	R376		458	R478	

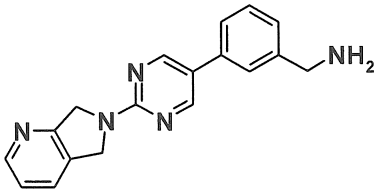
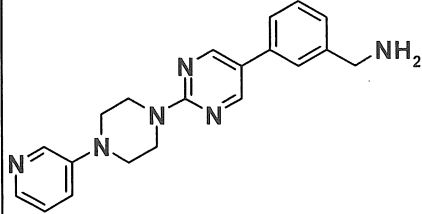
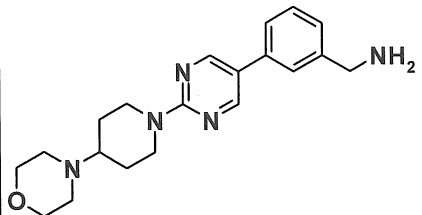
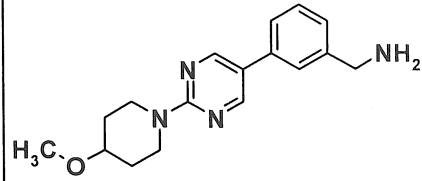
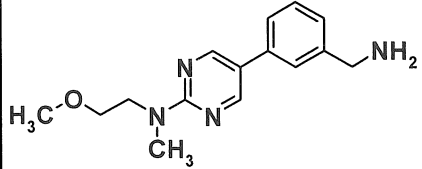
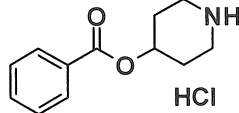
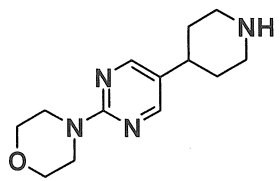
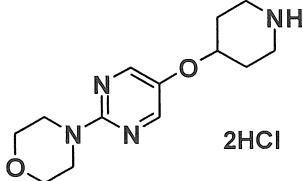
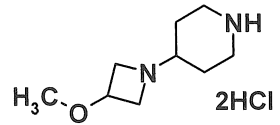
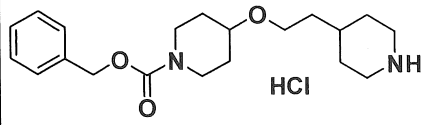
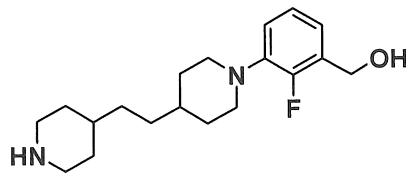
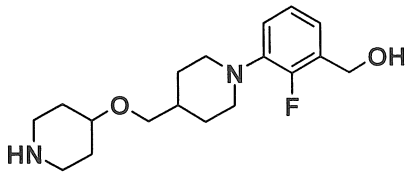
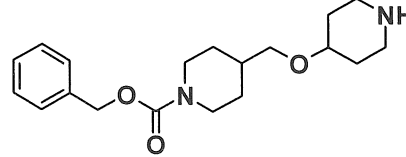
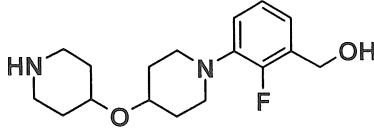
Bảng 33

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
459	R478		460	R478	
461	R478		462	R478	
463	R478		464	R478	
465	R478		466	R478	
467	R478		468	R478	
469	R478		470	R478	
471	R478		472	R478	
473	R478		474	R478	
475	R478		476	R478	

Bảng 34

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
477	R478		478	R478	
479	R478		480	R478	
481	R478		482	R478	
483	R478		484	R478	
485	R478		486	R478	
487	R478		488	R478	
489	R478		490	R478	

Bảng 35

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
491	R478		492	R478	
493	R478		494	R478	
495	R478		496	R478	
497	R478		498	R478	
499	R478		500	R478	
501	R478		502	R478	
503	R478		504	R478	

Bảng 36

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
505	R478		506	R478	
507	R508		508	R508	
509	R508		510	R508	
511	R514		512	R514	
513	R514		514	R514	
515	R516		516	R516	
517	R516		518	R518	
519	R518		520	R518	

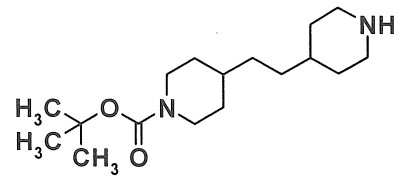
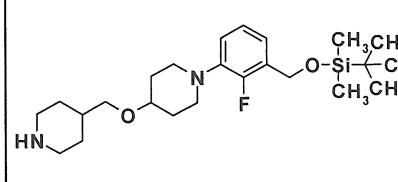
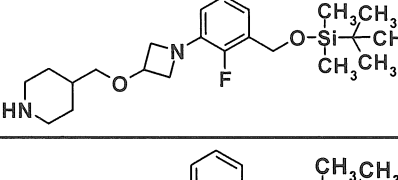
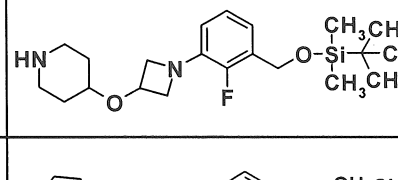
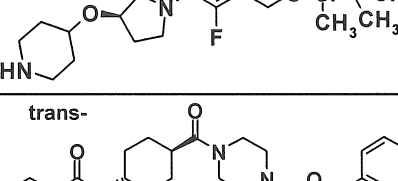
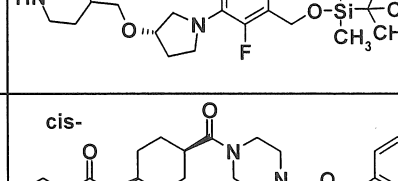
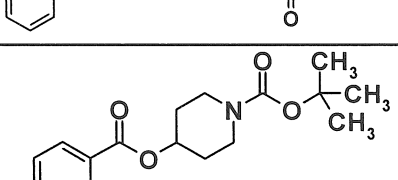
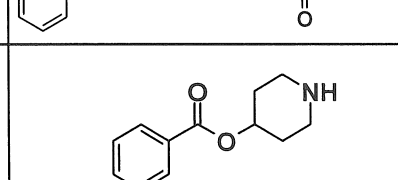
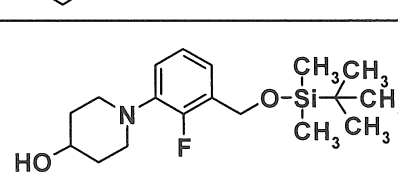
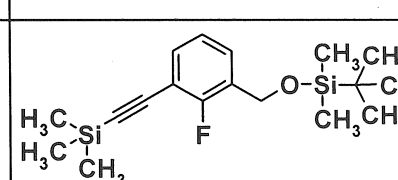
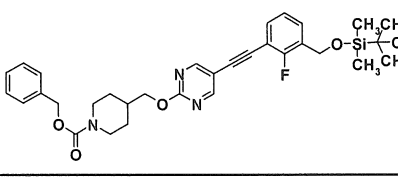
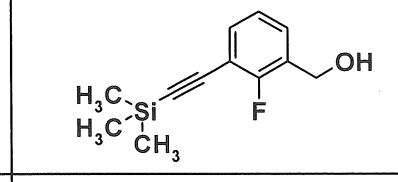
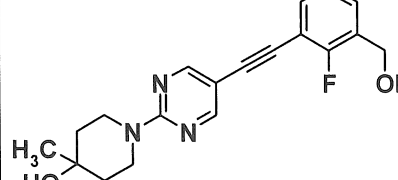
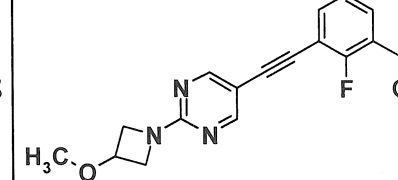
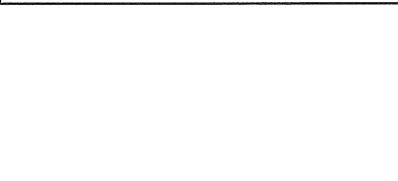
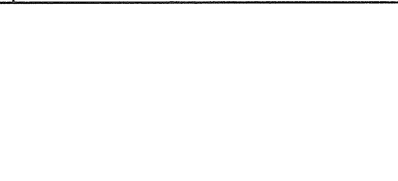
Bảng 37

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
521	R518		522	R518	
523	R518		524	R518	
525	R518		526	R518	
527	R518		528	R518	
529	R548		530	R548	
531	R548		532	R548	
533	R548		534	R548	
535	R548		536	R548	

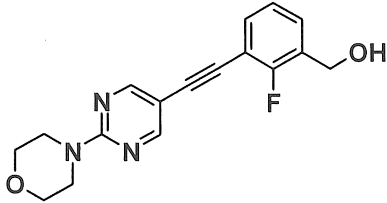
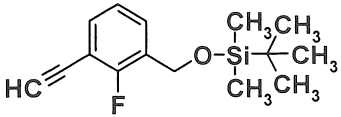
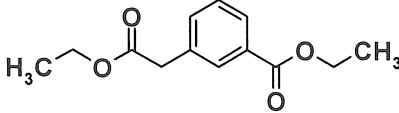
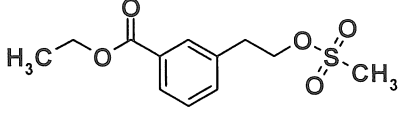
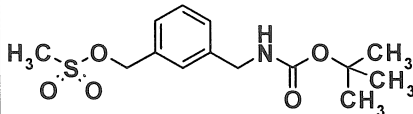
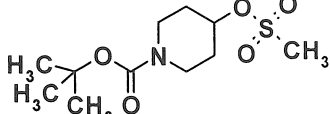
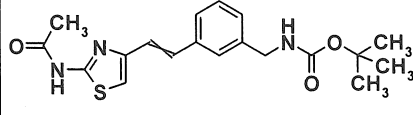
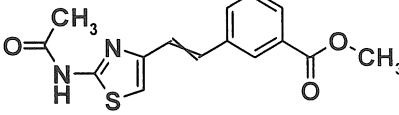
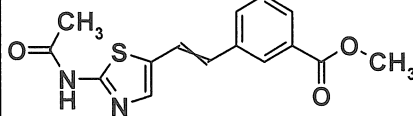
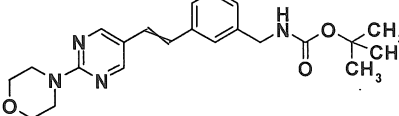
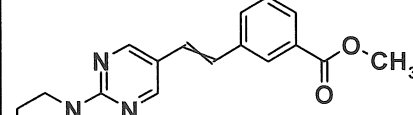
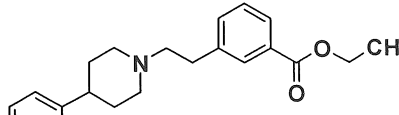
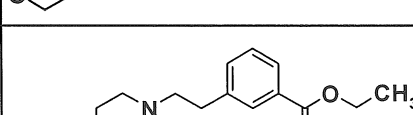
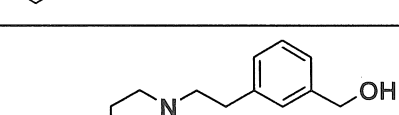
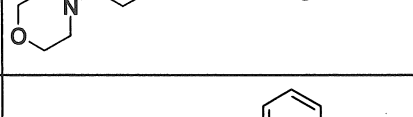
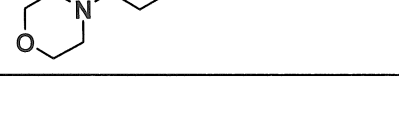
Bảng 38

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
537	R548		538	R548	
539	R548		540	R548	
541	R548		542	R548	
543	R548		544	R548	
545	R548		546	R548	
547	R548		548	R548	
549	R548		550	R548	
551	R548		552	R548	
553	R548		554	R548	

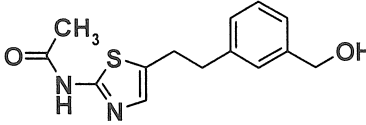
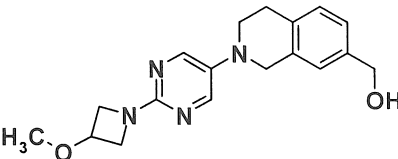
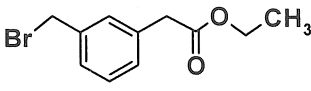
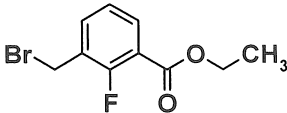
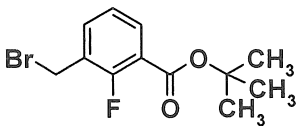
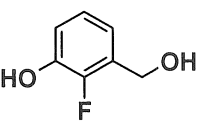
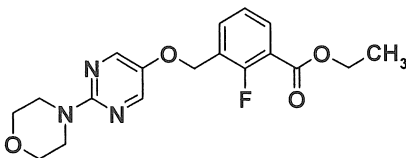
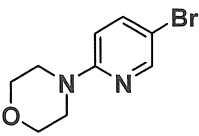
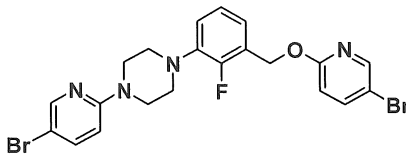
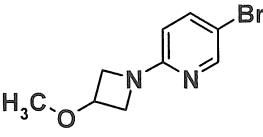
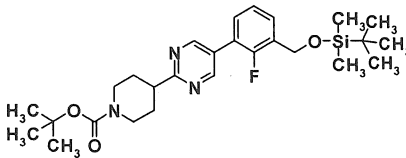
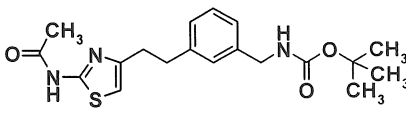
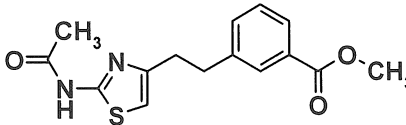
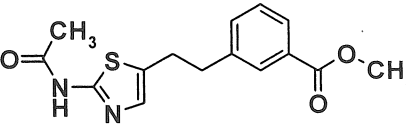
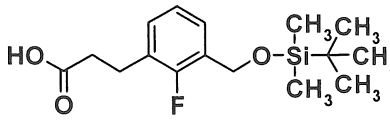
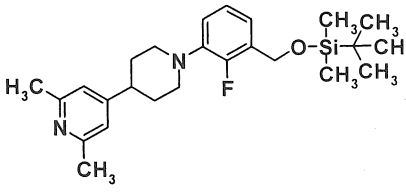
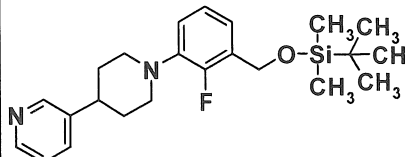
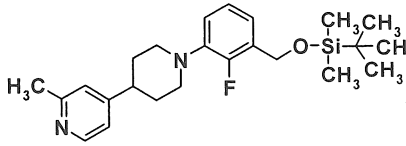
Bảng 39

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
555	R548		556	R548	
557	R548		558	R548	
559	R548		560	R548	
561	R563		562	R563	
563	R563		564	R564	
565	R177		566	R568	
567	R568		568	R568	
569	R568		570	R568	

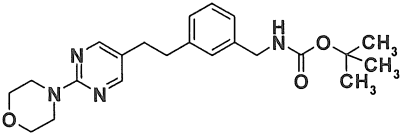
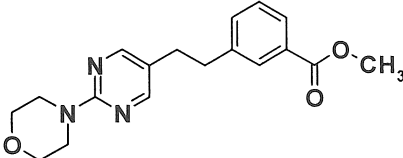
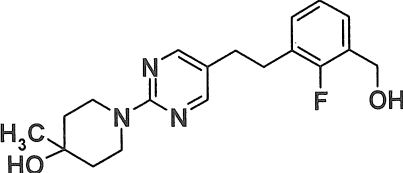
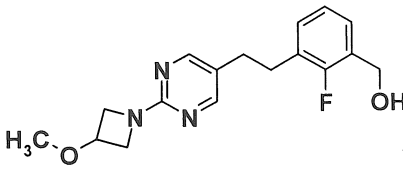
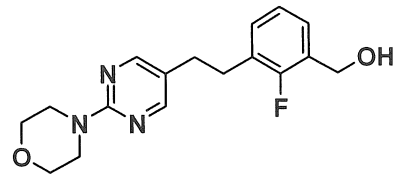
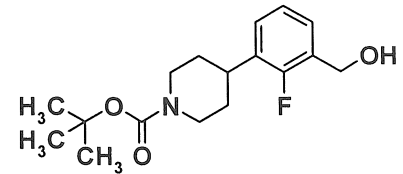
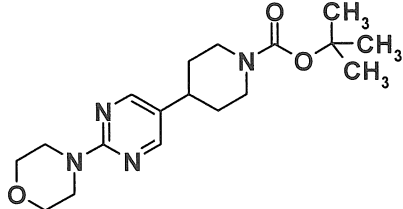
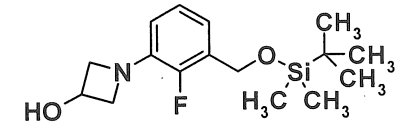
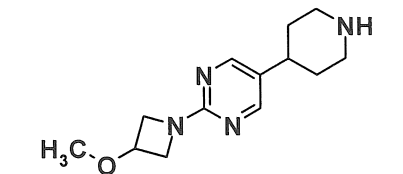
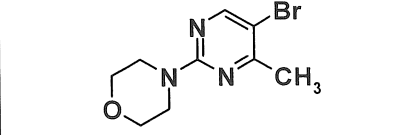
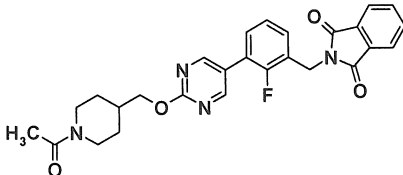
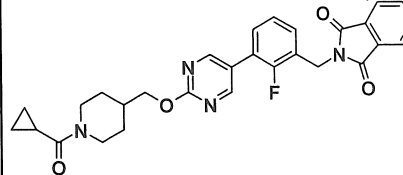
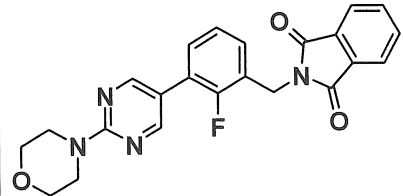
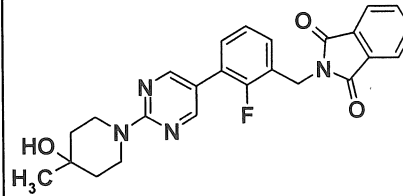
Bảng 40

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
571	R568		572	R572	
573	R573		574	R574	
575	R574		576	R574	
577	R581		578	R581	
579	R581		580	R581	
581	R581		582	R582	
583	R582		584	R584	
585	R584		586	R584	

Bảng 41

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
587	R584		588	R584	
589	R589		590	R589	
591	R589		592	R592	
593	R593		594	R594	
595	R596		596	R596	
597	R603		598	R603	
599	R603		600	R603	
601	R603		602	R603	
603	R603		604	R603	

Bảng 42

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
605	R603		606	R603	
607	R603		608	R603	
609	R603		610	R603	
611	R603		612	R603	
613	R613		614	R614	
615	R617		616	R617	
617	R617		618	R617	

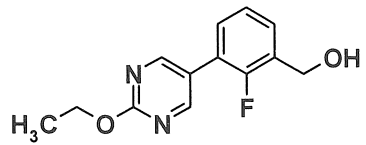
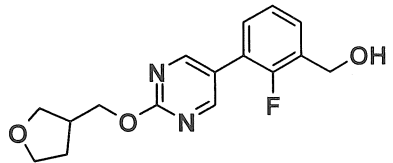
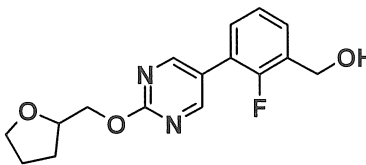
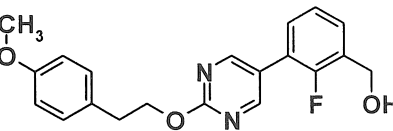
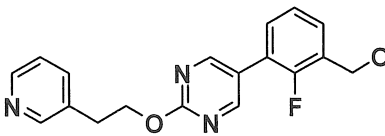
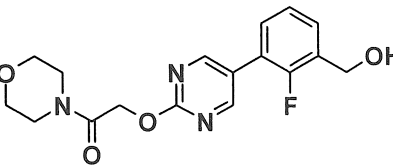
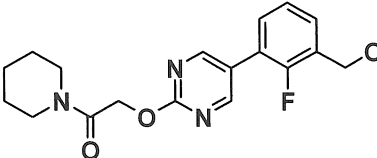
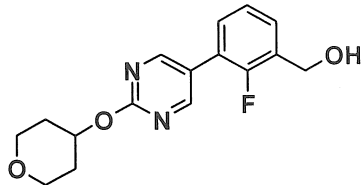
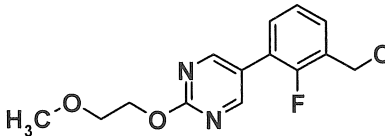
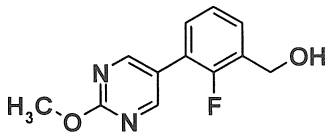
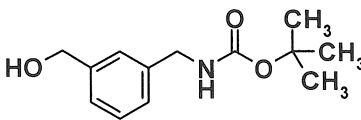
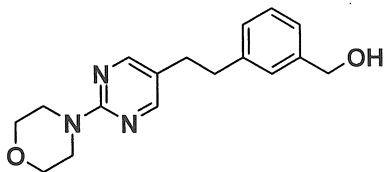
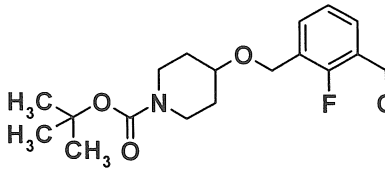
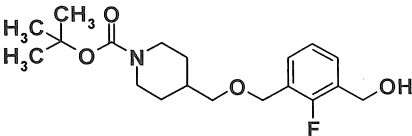
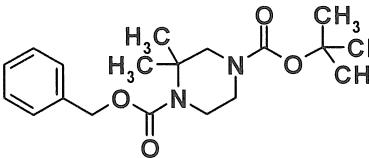
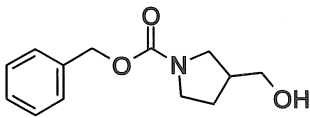
Bảng 43

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
619	R617		620	R617	
621	R306		622	R306	
623	R306		624	R306	
625	R306		626	R306	
627	R306		628	R306	
629	R306		630	R631	
631	R631		632	R631	
633	R631		634	R638	

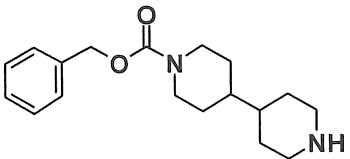
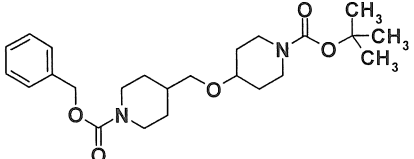
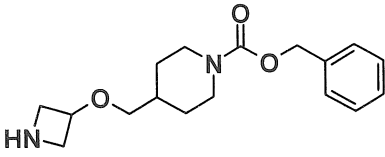
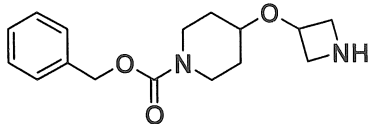
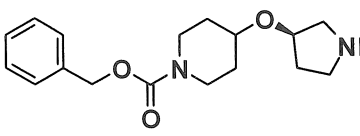
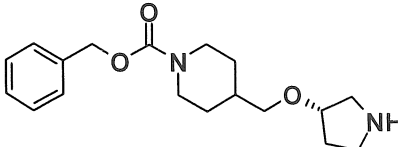
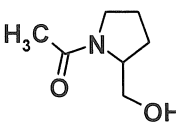
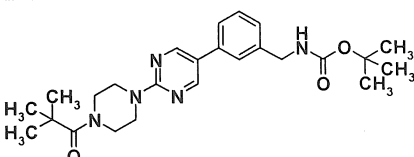
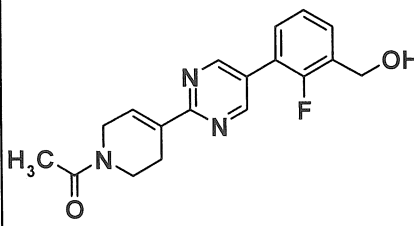
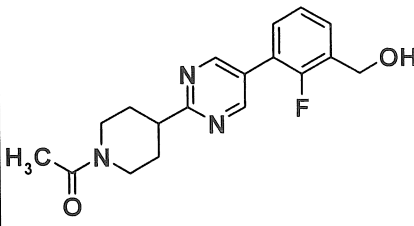
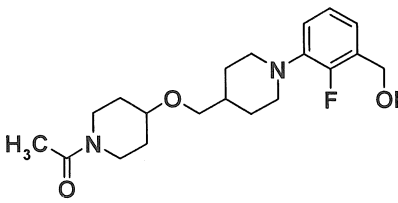
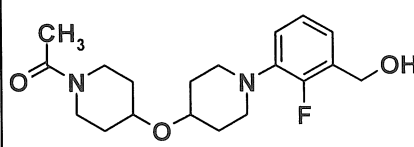
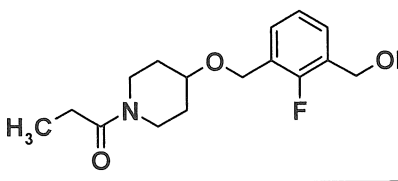
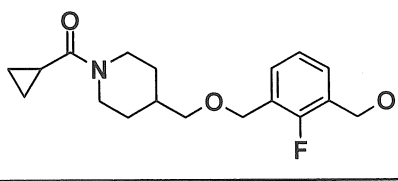
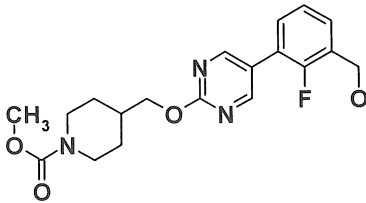
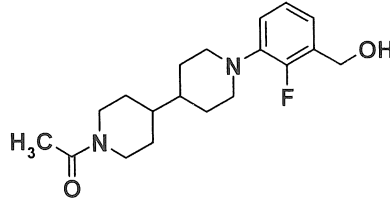
Bảng 44

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
635	R638		636	R638	
637	R638		638	R638	
639	R638		640	R638	
641	R638		642	R638	
643	R638		644	R638	
645	R638		646	R638	
647	R638		648	R638	
649	R651		650	R651	
651	R651		652	R651	

Bảng 45

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
653	R653		654	R651	
655	R651		656	R651	
657	R651		658	R651	
659	R651		660	R651	
661	R651		662	R653	
663	R663		664	R663	
665	R663		666	R663	
669	R671		670	R671	

Bảng 46

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
671	R671		672	R671	
673	R674		674	R674	
675	R674		676	R674	
677	R677		678	R677	
679	R680		680	R680	
681	R680		682	R680	
683	R680		684	R680	
685	R686		686	R686	

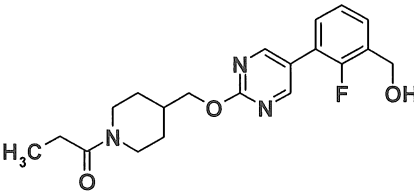
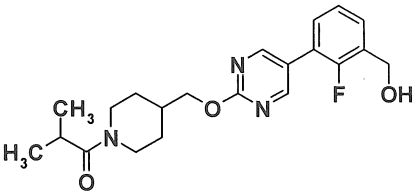
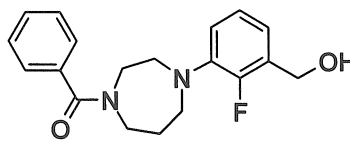
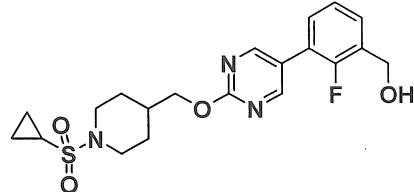
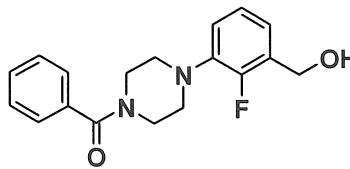
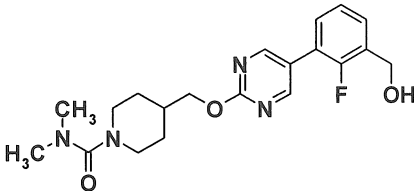
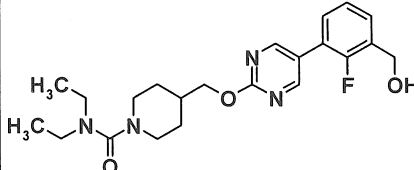
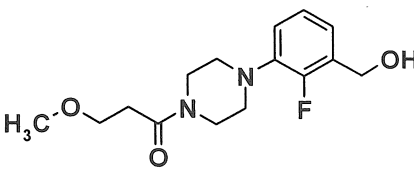
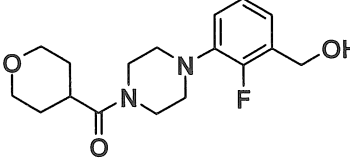
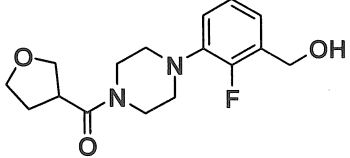
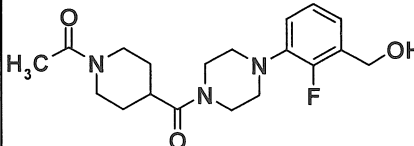
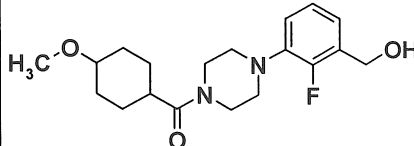
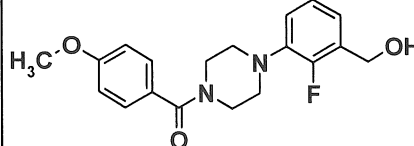
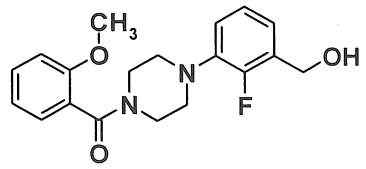
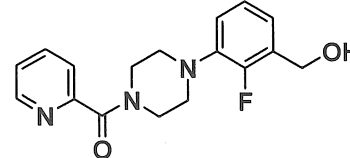
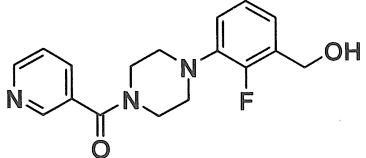
Bảng 47

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
687	R686		688	R686	
689	R686		690	R686	
691	R686		692	R686	
693	R686		694	R686	
695	R686		696	R686	
697	R686		698	R686	
699	R686		700	R686	
701	R686		702	R686	

Bảng 48

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
703	R686		704	R686	
705	R686		706	R686	
707	R707		708	R707	
709	R709		710	R712	
711	R712		712	R712	
713	R686		714	R686	
715	R686		716	R686	
717	R686		718	R686	

Bảng 49

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
719	R686		720	R686	
721	R686		722	R686	
723	R686		724	R686	
725	R686		726	R343	
727	R343		728	R343	
729	R343		730	R343	
731	R343		732	R343	
733	R343		734	R343	

Bảng 50

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
735	R343		736	R343	
737	R343		738	R343	
739	R343		740	R343	
741	R343		742	R343	
743	R343		744	R343	
745	R343		746	R343	
747	R343		748	R343	
749	R749		750	R752	

Bảng 51

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
751	R752		752	R752	
753	R754		754	R754	
755	R754		756	R754	
757	R754		758	R758	
759	R758		760	R760	
761	R761		762	R766	
763	R766		764	R766	
765	R766		766	R766	

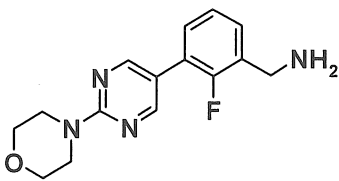
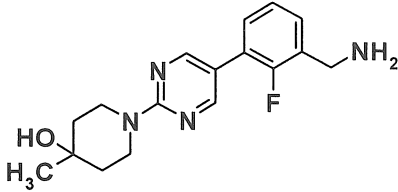
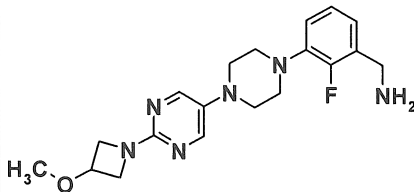
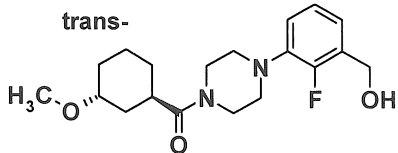
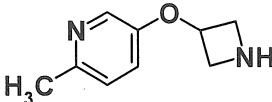
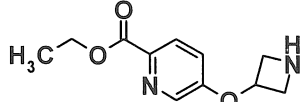
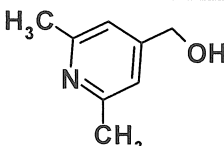
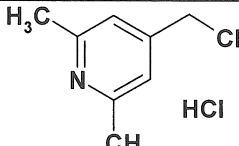
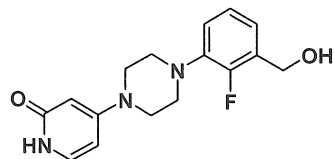
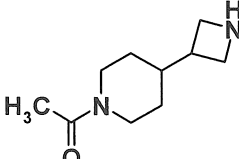
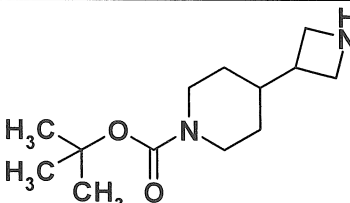
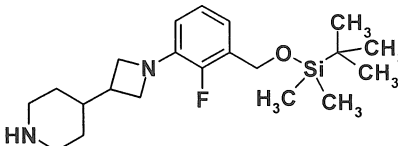
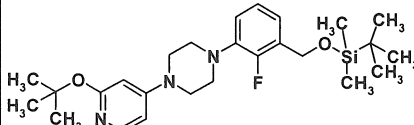
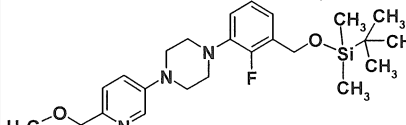
Bảng 52

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
767	R767		768	R767	
769	R341		770	R341	
771	R341		772	R772	
773	R776		774	R776	
775	R776		776	R776	
777	R776		778	R776	
779	R776		780	R776	
781	R776		782	R776	

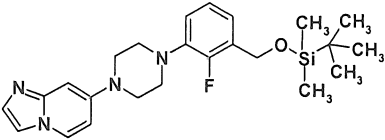
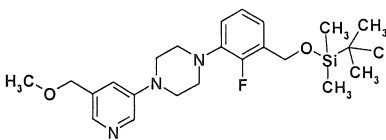
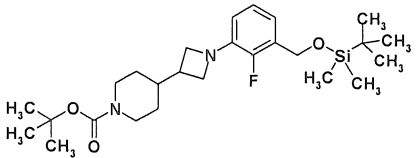
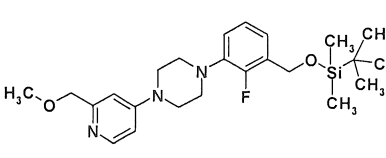
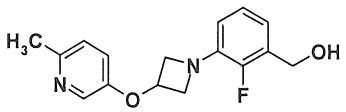
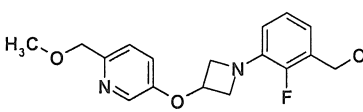
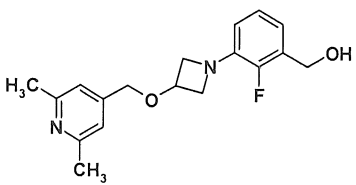
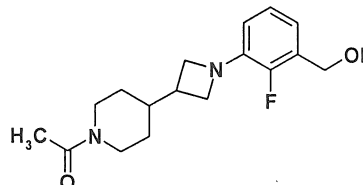
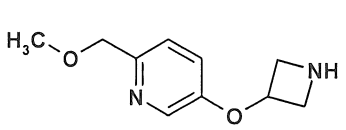
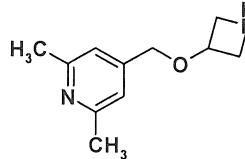
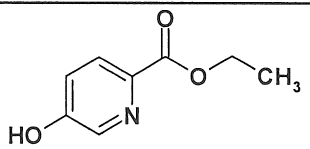
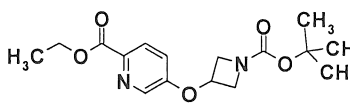
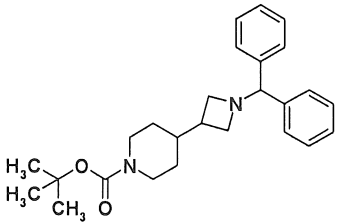
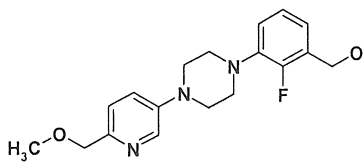
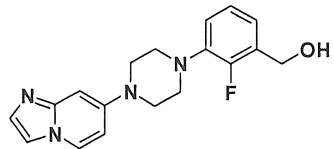
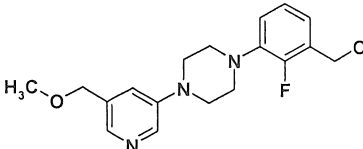
Bảng 53

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
783	R776		784	R776	
785	R776		786	R776	
787	R776		788	R776	
789	R776		790	R776	
791	R791		792	R791	
793	R793		794	R793	
795	R796		796	R796	
797	R801		798	R801	

Bảng 54

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
799	R801		800	R801	
801	R801		802	R343	
803	R803		804	R803	
805	R805		806	R806	
807	R807		808	R809	
809	R809		810	R810	
811	R228		812	R228	

Bảng 55

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
81 3	R228		81 4	R228	
81 5	R228		81 6	R228	
81 7	R285		81 8	R285	
81 9	R285		82 0	R285	
82 1	R821		82 2	R821	
82 3	R309		82 4	R347	
82 5	R347		82 6	R376	
82 7	R376		82 8	R376	

Bảng 56

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
82 9	R376		83 0	R830	
83 1	R663		83 2	R677	
83 3	R686		83 4	R834	
83 5	R834		83 6	R836	
83 7	R836		83 8	R776	
83 9	R285		84 0	R840	
84 1	R841		84 2	R842	

Bảng 57

Rf	Dữ liệu
1	ESI+: 500
2	ESI+: 288
3	ESI+: 288
4	ESI+: 320
5	ESI+: 288
6	ESI+: 288
7	ESI+: 218
8	ESI+: 356
9	ESI+: 275
10	ESI+: 289
11	ESI+: 272
12	ESI+: 270
13	ESI+: 277
14	ESI+: 340
15	ESI+: 385
16	ESI+: 371
17	ESI+: 369
18	ESI+: 461
19	ESI+: 538, 540
20	ESI+: 334
21	ESI+: 221
22	ESI+: 286
23	ESI+: 237
24	ESI+: 286
25	ESI+: 286
26	APCI/ESI+: 290
27	APCI/ESI+: 306
28	APCI/ESI+: 347
29	APCI/ESI+: 347
30	APCI/ESI+: 287
31	APCI/ESI+: 287
32	ESI+: 308
33	EI: 234

Bảng 58

Rf	Dữ liệu
34	EI: 248
35	EI: 248
36	EI: 252
37	EI: 268
38	APCI/ESI+: 182
39	EI: 166
40	ESI+: 501
41	ESI+: 444
42	APCI/ESI+: 282
43	APCI/ESI+: 296
44	ESI+: 399
45	ESI+: 285
46	ESI+: 299
47	ESI+: 418
48	ESI+: 429
49	ESI+: 285
50	ESI+: 200
51	ESI+: 257
52	ESI+: 271
53	ESI+: 369 [M]+
54	ESI+: 284 [M]+
55	ESI+: 341 [M]+
56	ESI+: 355 [M]+
57	ESI+: 211
58	ESI+: 251
59	ESI+: 265
60	ESI+: 303
61	ESI+: 303
62	ESI+: 164
63	ESI+: 193
64	ESI+: 207
65	ESI+: 165
66	ESI+: 179

Bảng 59

Rf	Dữ liệu
67	ESI+: 460
68	ESI+: 502
69	ESI+: 399
70	ESI+: 364
71	ESI+: 290
72	ESI+: 290
73	ESI+: 290
74	ESI+: 290
75	ESI+: 308
76	ESI+: 304
77	ESI+: 320
78	ESI+: 333
79	ESI+: 373
80	ESI+: 239
81	ESI+: 288
82	APCI/ESI+: 289
83	APCI/ESI+: 289
84	ESI+: 332,15
85	ESI+: 333,09
86	ESI+: 341
87	ESI+: 345
88	ESI+: 380
89	ESI+: 334
90	ESI+: 372
91	ESI+: 356
92	ESI+: 443
93	APCI/ESI+: 481, 483
94	APCI/ESI+: 288, 290
95	APCI/ESI+: 264, 266
96	ESI+: 370
97	ESI+: 532
98	ESI+: 532
99	ESI+: 271

Bảng 60

Rf	Dữ liệu
100	ESI+: 374
101	ESI+: 389
102	ESI+: 317
103	ESI+: 318
104	ESI+: 317
105	ESI+: 334
106	ESI+: 443
107	ESI+: 360
108	ESI+: 376
109	ESI+: 402
110	ESI+: 375
111	ESI+: 318
112	ESI+: 186
113	ESI+: 166
114	ESI+: 360
115	ESI+: 332
116	ESI+: 224
117	ESI+: 460
118	ESI+: 292
119	ESI+: 319
120	ESI+: 331
121	ESI+: 331
122	ESI+: 327
123	ESI+: 399
124	ESI+: 355
125	ESI+: 441
126	ESI+: 404
127	ESI+: 447
128	ESI+: 454
129	ESI+: 399
130	ESI+: 373
131	ESI+: 300
132	ESI+: 274

Bảng 61

Rf	Dữ liệu
133	ESI+: 256
134	ESI+: 274
135	ESI+: 300
136	ESI+: 314
137	ESI+: 328
138	ESI+: 348
139	ESI+: 292
140	ESI+: 292
141	ESI+: 274
142	APCI/ESI+: 248
143	APCI/ESI+: 318
144	APCI/ESI+: 288
145	ESI+: 306
146	APCI/ESI+: 373
147	APCI/ESI+: 306
148	APCI/ESI+: 304
149	APCI/ESI+: 336
150	ESI+: 372
151	ESI+: 386
152	ESI+: 290
153	APCI/ESI+: 304
154	APCI/ESI+: 390
155	APCI/ESI+: 465
156	APCI/ESI+: 408
157	APCI/ESI+: 278
158	ESI+: 388
159	ESI+: 415
160	ESI+: 376
161	ESI+: 277
162	EI: 194
163	ESI+: 249
164	ESI+: 341
165	ESI+: 472

Bảng 62

Rf	Dữ liệu
166	ESI+: 594
167	ESI+: 524
168	ESI+: 425
169	ESI+: 495
170	ESI+: 245
171	ESI+: 259
172	ESI+: 378
173	ESI+: 417
174	ESI+: 277
175	ESI+: 271
176	ESI+: 187
177	ESI+: 332
178	ESI+: 304
179	ESI+: 210
180	APCI/ESI+: 254
181	APCI/ESI+: 268
182	ESI+: 306
183	APCI/ESI+: 488
184	APCI/ESI+: 516
185	APCI/ESI+: 488
186	APCI/ESI+: 516
187	APCI/ESI+: 487
188	APCI/ESI+: 532
189	APCI/ESI+: 487
190	APCI/ESI+: 488
191	APCI/ESI+: 407
192	ESI+: 487
193	APCI/ESI+: 508
194	ESI+: 470
195	APCI/ESI+: 433
196	APCI/ESI+: 459
197	APCI/ESI+: 503
198	APCI/ESI+: 326

Bảng 63

Rf	Dữ liệu
199	APCI/ESI+: 479
200	APCI/ESI+: 493
201	APCI/ESI+: 479
202	APCI/ESI+: 493
203	APCI/ESI+: 555
204	APCI/ESI+: 555
205	APCI/ESI+: 326
206	APCI/ESI+: 370
207	APCI/ESI+: 381
208	APCI/ESI+: 584
209	APCI/ESI+: 558
210	ESI+: 502
211	ESI+: 319
212	ESI+: 473
213	ESI+: 457
214	ESI+: 355
215	ESI+: 487
216	ESI+: 473
217	ESI+: 437
218	ESI+: 493
219	ESI+: 487
220	ESI+: 473
221	ESI+: 473
222	ESI+: 411
223	ESI+: 423
224	ESI+: 437
225	ESI+: 402
226	ESI+: 402
227	ESI+: 556
228	ESI+: 416
229	ESI+: 430
230	ESI+: 416
231	ESI+: 416

Bảng 64

Rf	Dữ liệu
232	ESI+: 403
233	ESI+: 416
234	ESI+: 416
235	ESI+: 416
236	ESI+: 416
237	ESI+: 416
238	ESI+: 408
239	ESI+: 416
240	ESI+: 417
241	ESI+: 430
242	ESI+: 427
243	ESI+: 413
244	ESI+: 397
245	ESI+: 389
246	ESI+: 390
247	ESI+: 350
248	ESI+: 470
249	ESI+: 398
250	ESI+: 384
251	ESI+: 384
252	ESI+: 488
253	ESI+: 402
254	ESI+: 401
255	ESI+: 431
256	ESI+: 445
257	ESI+: 459
258	ESI+: 401
259	ESI+: 478
260	APCI/ESI+: 487
261	APCI/ESI+: 487
262	APCI/ESI+: 487
263	APCI/ESI+: 487
264	APCI/ESI+: 503

Bảng 65

Rf	Dữ liệu
265	ESI+: 503
266	APCI/ESI+: 503
267	APCI/ESI+: 409
268	APCI/ESI+: 473
269	APCI/ESI+: 502
270	APCI/ESI+: 502
271	APCI/ESI+: 541
272	ESI+: 585
273	ESI+: 535
274	ESI+: 537
275	ESI+: 571
276	ESI+: 438
277	ESI+: 523
278	ESI+: 438
279	ESI+: 543
280	ESI+: 529
281	ESI+: 543
282	ESI+: 557
283	ESI+: 402
284	APCI/ESI+: 240
285	ESI+: 275
286	ESI+: 317
287	ESI+: 331
288	ESI+: 289
289	ESI+: 303
290	ESI+: 250
291	ESI+: 250
292	ESI+: 298
293	ESI+: 277
294	ESI+: 270
295	ESI+: 269
296	APCI/ESI+: 480, 482
297	EI: 300, 302

Bảng 66

Rf	Dữ liệu
298	ESI+: 319 321
299	ESI+: 257
300	APCI/ESI+: 353
301	ESI+: 416
302	ESI+: 286
303	ESI+: 417
304	ESI+: 403
305	APCI/ESI+: 320
306	ESI+: 200
307	APCI/ESI+: 174
308	EI: 215
309	EI: 182
310	ESI+: 358
311	ESI+: 346
312	ESI+: 343
313	APCI/ESI+: 361
314	APCI/ESI+: 347
315	APCI/ESI+: 347
316	ESI+: 375
317	
318	ESI+: 493
319	ESI+: 401
320	ESI+: 401
321	ESI+: 373
322	ESI+: 516
323	ESI+: 403
324	ESI+: 516
325	ESI+: 389
326	ESI+: 342
327	ESI+: 368
328	ESI+: 425
329	ESI+: 439
330	ESI+: 451

Bảng 67

Rf	Dữ liệu
331	ESI+: 465
332	ESI+: 451
333	APCI/ESI+: 312
334	ESI+: 398
335	ESI+: 398
336	APCI/ESI+: 323
337	APCI/ESI+: 321
338	APCI/ESI+: 405
339	APCI/ESI+: 337
340	APCI/ESI+: 335
341	ESI+: 363
342	APCI/ESI+: 409
343	APCI/ESI+: 414
344	APCI/ESI+: 398
345	APCI/ESI+: 405
346	ESI+: 393
347	FAB+: 286,288
348	ESI+: 312,314
349	ESI+: 345
350	ESI+: 215
351	FAB+: 266
352	APCI/ESI+: 374
353	APCI/ESI+: 402
354	APCI/ESI+: 374
355	APCI/ESI+: 402
356	APCI/ESI+: 373
357	APCI/ESI+: 418
358	APCI/ESI+: 374
359	APCI/ESI+: 373
360	ESI+: 358
361	ESI+: 402
362	APCI/ESI+: 376
363	APCI/ESI+: 376

Bảng 68

Rf	Dữ liệu
364	APCI/ESI+: 373
365	APCI/ESI+: 394
366	APCI/ESI+: 356
367	APCI/ESI+: 319
368	APCI/ESI+: 212
369	APCI/ESI+: 389
370	APCI/ESI+: 365
371	APCI/ESI+: 379
372	APCI/ESI+: 365
373	APCI/ESI+: 379
374	APCI/ESI+: 441
375	APCI/ESI+: 441
376	APCI/ESI+: 211
377	APCI/ESI+: 256
378	APCI/ESI+: 267
379	APCI/ESI+: 444
380	APCI/ESI+: 470
381	ESI+: 388
382	ESI+: 407
383	ESI+: 374
384	ESI+: 379
385	ESI+: 374
386	ESI+: 338
387	ESI+: 338
388	ESI+: 402
389	ESI+: 402
390	ESI+: 411
391	ESI+: 343
392	ESI+: 311
393	ESI+: 325
394	ESI+: 337
395	ESI+: 337
396	ESI+: 351

Bảng 69

Rf	Dữ liệu
397	ESI+: 346
398	ESI+: 346
399	ESI+: 325
400	ESI+: 351
401	ESI+: 376
402	ESI+: 337
403	ESI+: 311
404	ESI+: 337
405	ESI+: 297
406	ESI+: 388
407	ESI+: 296
408	ESI+: 323
409	ESI+: 343
410	ESI+: 309
411	ESI+: 323
412	ESI+: 288
413	ESI+: 288
414	ESI+: 302
415	ESI+: 316
416	ESI+: 302
417	ESI+: 442
418	ESI+: 350
419	ESI+: 302
420	ESI+: 289
421	ESI+: 302
422	ESI+: 302
423	ESI+: 302
424	ESI+: 302
425	ESI+: 294
426	ESI+: 302
427	ESI+: 345
428	ESI+: 302
429	ESI+: 289

Bảng 70

Rf	Dữ liệu
430	ESI+: 346
431	ESI+: 346
432	ESI+: 303
433	ESI+: 316
434	ESI+: 313
435	ESI+: 315
436	ESI+: 285
437	ESI+: 299
438	ESI+: 287
439	ESI+: 301
440	ESI+: 303
441	ESI+: 289
442	ESI+: 388
443	ESI+: 356
444	ESI+: 284
445	EI: 150
446	APCI/ESI+: 373
447	APCI/ESI+: 373
448	APCI/ESI+: 373
449	APCI/ESI+: 373
450	APCI/ESI+: 389
451	APCI/ESI+: 389
452	APCI/ESI+: 389
453	APCI/ESI+: 295
454	APCI/ESI+: 388
455	APCI/ESI+: 388
456	ESI+: 324
457	ESI+: 324
458	ESI+: 242
459	ESI+: 341
460	ESI+: 132
461	ESI+: 276
462	ESI+: 494

Bảng 71

Rf	Dữ liệu
463	ESI+: 424
464	ESI+: 432
465	ESI+: 432
466	ESI+: 235
467	ESI+: 256
468	ESI+: 219
469	ESI+: 249
470	ESI+: 223
471	ESI+: 249
472	ESI+: 279
473	ESI+: 185
474	ESI+: 199
475	ESI+: 318
476	ESI+: 189
477	ESI+: 175
478	ESI+: 250
479	ESI+: 193
480	ESI+: 240
481	ESI+: 285
482	ESI+: 271
483	ESI+: 269
484	ESI+: 361
485	ESI+: 438, 440
486	ESI+: 299
487	ESI+: 299
488	ESI+: 255
489	ESI+: 341
490	ESI+: 354
491	ESI+: 304
492	ESI+: 347
493	ESI+: 354
494	ESI+: 299
495	ESI+: 273

Bảng 72

Rf	Dữ liệu
496	ESI+: 206
497	APCI/ESI+: 249
498	APCI/ESI+: 265
499	ESI+: 171
500	ESI+: 347
501	ESI+: 321
502	ESI+: 323
503	ESI+: 333
504	ESI+: 309
505	ESI+: 240
506	ESI+: 254
507	APCI/ESI+: 307
508	APCI/ESI+: 324
509	ESI+: 340
510	APCI/ESI+: 390
511	ESI+: 318
512	ESI+: 290
513	ESI+: 286
514	ESI+: 288
515	ESI+: 482 [M]+
516	ESI+: 411 [M]+
517	ESI+: 494 [M]+
518	ESI+: 270
519	ESI+: 270
520	ESI+: 374
521	ESI+: 287
522	ESI+: 288
523	ESI+: 345
524	ESI+: 331
525	ESI+: 387
526	ESI+: 317
527	ESI+: 287
528	ESI+: 364

Bảng 73

Rf	Dữ liệu
529	ESI+: 432
530	APCI/ESI+: 325
531	APCI/ESI+: 241
532	APCI/ESI+: 255
533	APCI/ESI+: 241
534	APCI/ESI+: 255
535	APCI/ESI+: 317
536	APCI/ESI+: 317
537	ESI+: 339
538	ESI+: 353
539	ESI+: 339
540	ESI+: 255
541	ESI+: 418
542	ESI+: 353
543	ESI+: 448
544	ESI+: 339
545	ESI+: 339
546	ESI+: 460
547	ESI+: 422
548	ESI+: 192
549	APCI/ESI+: 339
550	APCI/ESI+: 407
551	APCI/ESI+: 418
552	APCI/ESI+: 451
553	APCI/ESI+: 404
554	ESI+: 414
555	ESI+: 297
556	ESI+: 437
557	ESI+: 409
558	ESI+: 395
559	ESI+: 409
560	ESI+: 423
561	APCI/ESI+: 451

Bảng 74

Rf	Dữ liệu
562	APCI/ESI+: 451
563	ESI+: 306
564	ESI+: 206
565	ESI+: 340
566	ESI+: 337
567	ESI+: 590
568	EI: 222
569	ESI+: 342
570	APCI/ESI+: 314
571	APCI/ESI+: 314
572	ESI+: 265
573	EI: 236 +
574	FAB+: 273
575	ESI+: 316
576	FAB+: 280
577	ESI+: 374
578	ESI+: 303
579	ESI+: 303
580	ESI+: 397
581	ESI+: 326
582	ESI+: 339
583	ESI+: 347
584	ESI+: 305
585	ESI+: 297
586	ESI+: 173
587	ESI+: 277
588	ESI+: 327
589	EI: 256, 258
590	ESI+: 261, 263
591	ESI+: 289, 291
592	EI: 142
593	APCI/ESI+: 362
594	APCI/ESI+: 243, 245

Bảng 75

Rf	Dữ liệu
595	APCI/ESI+: 521, 523, 524
596	APCI/ESI+: 243, 245
597	ESI+: 502
598	ESI+: 376
599	ESI+: 305
600	ESI+: 305
601	ESI+: 313
602	ESI+: 429
603	ESI+: 401
604	ESI+: 415
605	ESI+: 399
606	ESI+: 328
607	APCI/ESI+: 346
608	APCI/ESI+: 318
609	APCI/ESI+: 318
610	APCI/ESI+: 310
611	APCI/ESI+: 349
612	ESI+: 312
613	APCI/ESI+: 249
614	ESI+: 258, 260
615	ESI+: 489
616	ESI+: 515
617	ESI+: 419
618	ESI+: 447
619	ESI+: 503
620	APCI/ESI+: 365
621	ESI+: 440
622	FAB+: 232
623	ESI+: 293
624	ESI+: 194
625	ESI+: 410
626	ESI+: 424
627	ESI+: 279

Bảng 76

Rf	Dữ liệu
628	ESI+: 289
629	ESI+: 289
630	ESI+: 306
631	ESI+: 302
632	ESI+: 318
633	ESI+: 331
634	ESI+: 532
635	ESI+: 504
636	ESI+: 441
637	ESI+: 566
638	APCI/ESI+: 259
639	ESI+: 460
640	ESI+: 552
641	ESI+: 582
642	ESI+: 454
643	APCI/ESI+: 552
644	ESI+: 490
645	APCI/ESI+: 538
646	ESI+: 548
647	ESI+: 279
648	ESI+: 194
649	ESI+: 347
650	APCI/ESI+: 319
651	APCI/ESI+: 360
652	APCI/ESI+: 390
653	APCI/ESI+: 249
654	APCI/ESI+: 305
655	APCI/ESI+: 305
656	APCI/ESI+: 355
657	APCI/ESI+: 326
658	APCI/ESI+: 348
659	APCI/ESI+: 346
660	APCI/ESI+: 305

Bảng 77

Rf	Dữ liệu
661	APCI/ESI+: 279
662	APCI/ESI+: 235
663	ESI+: 238
664	ESI+: 300
665	ESI+: 340
666	ESI+: 354
669	ESI+: 349
670	ESI+: 236
671	APCI/ESI+: 303
672	ESI+: 433
673	ESI+: 305
674	ESI+: 291
675	ESI+: 305
676	ESI+: 319
677	ESI+: 144
678	ESI+: 454
679	ESI+: 328
680	ESI+: 330
681	ESI+: 365
682	ESI+: 351
683	ESI+: 296
684	ESI+: 322
685	APCI/ESI+: 376
686	APCI/ESI+: 335
687	ESI+: 346
688	APCI/ESI+: 376
689	APCI/ESI+: 375
690	APCI/ESI+: 360
691	APCI/ESI+: 408
692	APCI/ESI+: 388
693	APCI/ESI+: 402
694	APCI/ESI+: 386
695	APCI/ESI+: 379

Bảng 78

Rf	Dữ liệu
696	APCI/ESI+: 393
697	ESI+: 332
698	ESI+: 318
699	ESI+: 362
700	ESI+: 348
701	ESI+: 342
702	ESI+: 365
703	ESI+: 337
704	ESI+: 323
705	ESI+: 337
706	ESI+: 377
707	ESI+: 289
708	ESI+: 303
709	APCI/ESI+: 362
710	ESI+: 264
711	ESI+: 264
712	ESI+: 151
713	ESI+: 386
714	APCI/ESI+: 283
715	APCI/ESI+: 253
716	APCI/ESI+: 281
717	APCI/ESI+: 345
718	APCI/ESI+: 422
719	APCI/ESI+: 374
720	APCI/ESI+: 388
721	APCI/ESI+: 329
722	APCI/ESI+: 422
723	APCI/ESI+: 315
724	ESI+: 389
725	ESI+: 417
726	APCI/ESI+: 297
727	APCI/ESI+: 323
728	APCI/ESI+: 309

Bảng 79

Rf	Dữ liệu
729	APCI/ESI+: 364
730	APCI/ESI+: 351
731	APCI/ESI+: 345
732	APCI/ESI+: 345
733	APCI/ESI+: 316
734	APCI/ESI+: 316
735	APCI/ESI+: 316
736	APCI/ESI+: 418
737	APCI/ESI+: 404
738	APCI/ESI+: 404
739	APCI/ESI+: 423
740	APCI/ESI+: 423
741	APCI/ESI+: 423
742	APCI/ESI+: 337
743	APCI/ESI+: 351
744	APCI/ESI+: 404
745	APCI/ESI+: 402
746	APCI/ESI+: 432
747	APCI/ESI+: 336
748	APCI/ESI+: 364
749	ESI+: 200
750	ESI+: 488
751	ESI+: 488
752	ESI+: 403
753	ESI+: 401
754	ESI+: 164
755	ESI+: 335
756	ESI+: 321
757	ESI+: 454
758	ESI+: 452
759	ESI+: 452
760	
761	ESI+: 371

Bảng 80

Rf	Dữ liệu
762	APCI/ESI+: 375
763	APCI/ESI+: 389
764	APCI/ESI+: 375
765	APCI/ESI+: 389
766	ESI+: 447
767	APCI/ESI+: 389
768	APCI/ESI+: 403
769	ESI+: 309
770	ESI+: 365
771	ESI+: 391
772	ESI+: 493
773	APCI/ESI+: 396
774	APCI/ESI+: 410
775	APCI/ESI+: 289
776	APCI/ESI+: 303
777	APCI/ESI+: 315
778	APCI/ESI+: 317
779	APCI/ESI+: 317
780	APCI/ESI+: 357
781	APCI/ESI+: 318
782	APCI/ESI+: 346
783	APCI/ESI+: 358
784	APCI/ESI+: 360
785	ESI+: 373
786	ESI+: 381
787	ESI+: 408
788	ESI+: 368
789	ESI+: 382
790	ESI+: 373
791	APCI/ESI+: 403
792	APCI/ESI+: 401
793	ESI+: 271
794	ESI+: 285

Bảng 81

Rf	Dữ liệu
795	ESI+: 273
796	ESI+: 326
797	ESI+: 359
798	ESI+: 385
799	ESI+: 289
800	ESI+: 317
801	ESI+: 373
802	APCI/ESI+: 351
803	ESI+: 165
804	ESI+: 223
805	ESI+: 138
806	ESI+: 156
807	ESI+: 304
808	ESI+: 183
809	ESI+: 241
810	ESI+: 379
811	ESI+: 474
812	ESI+: 446
813	ESI+: 441
814	ESI+: 446
815	NMR-CDCl ₃ : 0,10(6H, s), 0,93(9H, s), 1,04-1,12(2H, m), 1,60-1,70(3H, m), 2,38-2,49(1H, m), 2,63-2,73(2H, m), 3,60-3,66(2H, m), 4,00-4,19(4H, m), 4,75(2H, s), 6,37(1H, t, J = 7Hz), 6,82-6,87(1H, t), 6,96(1H, t, J = 7Hz).
816	ESI+: 446
817	ESI+: 289
818	ESI+: 319
819	ESI+: 317
820	ESI+: 307
821	ESI+: 195
822	ESI+: 193
823	ESI+: 168
824	ESI+: 323
825	ESI+: 407
826	ESI+: 332

Bảng 82

Rf	Dữ liệu
827	ESI+: 327
828	ESI+: 332
829	ESI+: 332
830	ESI+: 291
831	ESI+: 281
832	ESI+: 349
833	ESI+: 337
834	ESI+: 321
835	ESI+: 333
836	ESI+: 337
837	ESI+: 351
838	ESI+: 343
839	ESI+: 347
840	ESI+: 362
841	ESI+: 223
842	ESI+: 305

Ví dụ 1

CDI (106 mg) được bổ sung vào hỗn hợp của 1-(3-{2-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]ethyl}phenyl)metanamin (97 mg) và DMF (2 ml) tại 0°C, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và EtOAc và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp phản ứng. Guanidin hydroclorua (40 mg) và kali tert-butoxit (45 mg) được tạo huyền phù trong DMF (2 ml), và dung dịch của hỗn hợp phản ứng thu được trước trong DMF (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp, và chất không tan được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (CHCl₃/MeOH), và axit L-tartaric (34 mg) được bổ sung vào hỗn hợp của sản phẩm được tinh chế (87 mg) trong dung môi hỗn hợp (3 ml) của MeCN và nước theo tỷ lệ 9:1, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Chất không tan được thu gom bằng cách lọc để thu được 1-carbamimidoyl-3-(3-{2-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]ethyl}benzyl)ure L-tactrat (173 mg).

Ví dụ 2

CDI (248 mg) được bổ sung vào hỗn hợp của {3-[4-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-flophenyl}metanol (241 mg) và DMF (7 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ. Guanidin cacbonat (344 mg) được bổ sung vào hỗn hợp này tại nhiệt độ phòng, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Lớp hữu cơ được bay hơi dưới áp suất giảm, nước được bổ sung vào phần còn lại, và chất rắn được tạo thành được thu gom bằng cách lọc.

Chất rắn được tinh chế thu được bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Axit L-tartaric (99,3 mg) được bổ sung vào hỗn hợp của sản phẩm được tinh chế thu được (265 mg) và EtOH (10 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng EtOH, và sau đó được làm khô dưới áp suất giảm tại 50°C để thu được 3-[4-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-flobenzyl carbamimidoylcarbamate (181 mg).

Ví dụ 3

1-[2-Flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-ol (187 mg), DMF (5,5 ml), và CDI (201 mg) được trộn, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ. Guanidin cacbonat (279 mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó làm lạnh bằng nước đá và khuấy trong vòng 30 phút, và chất rắn được tạo thành được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và sau đó được làm khô tại 50°C dưới áp suất giảm. Chất rắn được tinh chế thu được bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) để thu được 2-flo-3-[4-hydroxy-4-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]benzyl carbamimidoylcarbamate (160 mg).

Ví dụ 23

CDI (110 mg) được bổ sung vào hỗn hợp của 1-{4-[(5-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-2-yl)oxy)metyl]piperidin-1-yl}propan-1-on (124 mg) và DMF (3 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Guanidin cacbonat (220 mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Lớp hữu cơ được bay hơi dưới áp suất giảm, nước được bổ sung vào phần còn lại, và chất rắn được tạo thành được thu gom bằng cách lọc.

Chất rắn được tinh chế thu được bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Dung dịch hydro clorua/dioxan 4M (0,1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của sản

phẩm được tinh chế thu được (135,1 mg) và EtOH (2 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ và cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng ete và sau đó được thu gom bằng cách lọc để thu được 2-flo-3-{2-[(1-propionylpiperidin-4-yl)methoxy]pyrimidin-5-yl}benzyl

carbamimidoylcarbamate dihydrochloride (140 mg) dưới dạng chất rắn không màu.

Ví dụ 112

CDI (225 mg) được bổ sung vào hỗn hợp của 1-(4-{5-[3-(hydroxymethyl)phenyl]pyrimidin-2-yl}piperazin-1-yl)-2-methoxyetanone (216 mg) và DMF (6 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ. Sau đó, guanidine cacbonat (220 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng CHCl_3 . Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được bay hơi dưới áp suất giảm. Hỗn hợp thu được bằng cách hòa tan axit L-tartaric (59 mg) trong dung môi hỗn hợp (1 ml) của MeCN và nước theo tỷ lệ 9:1 được bổ sung vào hỗn hợp của phần còn lại thu được (166,9 mg) trong dung môi hỗn hợp (4 ml) của MeCN và nước theo tỷ lệ 9:1, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được 3-{2-[4-(methoxy acetyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl}benzyl carbamidoylcarbamate L-tartrate (177 mg) dưới dạng chất rắn không màu.

Ví dụ 316

Dung dịch hydro chloride/EtOH 4M (1,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của 2-flo-3-{4-[2-(3-methoxyazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]piperazin-1-yl}benzyl carbamidoylcarbamate (285 mg) và EtOH (5 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng. Chất rắn màu vàng kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng EtOH. Chất rắn thu được được làm khô tại 40°C dưới áp suất giảm để thu được 2-flo-3-{4-[2-(3-methoxyazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]piperazin-1-yl}benzyl carbamidoylcarbamate trihydrochloride (330 mg).

Ví dụ 317

Etyl({1-[5-(3-{[(carbamimidoylcarbamoyl)oxy]methyl}phenyl)pyrimidin-2-yl]piperidin-4-yl}oxy)acetate (45 mg) được trộn với ethanol, và axit L-tartaric (15 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó diethyl ete được bổ sung vào hỗn hợp. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được etyl

({1-[5-(3-{{[(carbamimidoylcarbamoyleoxy)methyl]phenyl}pyrimidin-2-yl]piperidin-4-yl}oxy)acetat L-tactrat (28 mg).

Ví dụ 318

Dung dịch NaOH trong nước 1M được bổ sung vào hỗn hợp của methyl 4-{4-[5-(3-{{[(carbamimidoylcarbamoyle)amino]methyl}phenyl}pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}-3-clobenzoat (208 mg), THF (2 ml), và EtOH (2 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với axit clohydric 1M, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Dung dịch hydroclorua/dioxan 4M (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của chất rắn thu được và dioxan (3 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Chất không tan được thu gom bằng cách lọc để thu được dihydroclorua của axit 4-{4-[5-(3-{{[(carbamimidoylcarbamoyle)amino]methyl}phenyl}pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}-3-clobenzoic (112 mg).

Ví dụ 319

Natri hydrua (50% được tạo huyền phù trong dầu khoáng, 45 mg) được bổ sung vào hỗn hợp của {3-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]phenyl}metanol (230 mg) và DMF (6 ml) dưới làm lạnh bằng nước đá. Sau khuấy tại nhiệt độ tương tự trong 30 phút, CDI (275 mg) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ, và guanidin cacbonat (460 mg) và DBU(388 mg) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được bay hơi dưới áp suất giảm, nước được bổ sung vào phần còn lại thu được, và chất không hòa tan thu được được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được tinh chế thu được bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ (CHCl₃/MeOH). Axit L-tartaric (23 mg) được bổ sung vào hỗn hợp của sản phẩm được tinh chế thu được (54 mg), MeCN, và nước, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 30 phút. Chất không hòa tan thu được được thu gom bằng cách lọc, và được rửa bằng MeCN để thu được 3-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl carbamimidoylcarbamate L-tactrat (66 mg).

Ví dụ 328

Dung dịch NaOH trong nước 1M (1,14 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của 5-[4-(3-{{[(carbamimidoylcarbamoyleoxy)methyl]-2-flophenyl]piperazin-1-yl]pyridin-2-carboxylat methyl ester (326 mg), THF (9 ml), và MeOH (3 ml), sau đó khuấy tại

nhệt độ phòng qua đêm. Axit clohydric 1M (1,14 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Chất rắn được tạo thành được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và sau đó được làm khô tại 50°C dưới áp suất giảm để thu được axit 5-[4-(3-[[[(carbamimidoylcarbamoyl)oxy]metyl]-2-flophenyl]piperazin-1-yl]pyridin-2-carboxylic (293 mg).

Ví dụ 344

Dung dịch NaOH trong nước 1M được bổ sung vào hỗn hợp của etyl 4-{1-[5-(3-[[[(carbamimidoylcarbamoyl)oxy]metyl]-2-flophenyl]pyrimidin-2-yl]piperidin-4-yl}butanoat (256 mg), THF (3,3 ml), và EtOH (3,3 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Chất không tan được tách bằng cách lọc, dung môi được bay hơi dưới áp suất giảm, và sau đó phần còn lại được bổ sung nước và axit clohydric 1M (1,052 ml) tại 0°C, sau đó khuấy tại 0°C trong vòng 30 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và sau đó được làm khô tại 50°C dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung MeCN (8 ml), và hỗn hợp của axit L-tartaric (76,6 mg), MeCN (4 ml), và nước (0,2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng MeCN, và sau đó được làm khô tại 50°C dưới áp suất giảm để thu được L-tactrat của 4-{1-[5-(3-[[[(carbamimidoylcarbamoyl)oxy]metyl]-2-flophenyl]pyrimidin-2-yl]piperidin-4-yl}butanoic (276 mg).

Ví dụ 345

Hỗn hợp của axit 1-[5-(3-[[[(carbamimidoylcarbamoyl)oxy]metyl]-2-flophenyl]pyrimidin-2-yl]piperidin-4-yl benzoic (252 mg) và MeOH được bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1M (1 ml), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch HCl nước 1 M (1 ml), và sau đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (CHCl₃/MeOH).

Sản phẩm được tinh chế thu được được bổ sung EtOH, và hydro clorua/dioxan 4 M (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó diethyl ete được bổ sung vào hỗn hợp. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc

để thu được 2-flo-3-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl carbamimidoylcarbamate dihydroclorua (110 mg).

Ví dụ 347

Hỗn hợp của 1-(3-{2-[3-(metoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}phenyl)metanamin (158 mg) và DMF (3 ml) được bổ sung CDI (110 mg), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, EtOAc và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp phản ứng. Guanidin hydroclorua và natri hydrua được tạo huyền phù trong DMF (2 ml), và dung dịch của hỗn hợp phản ứng thu được trước trong DMF (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, nước được bổ sung vào hỗn hợp, và chất không tan được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được tinh chế thu được bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Sản phẩm được tinh chế thu được (73 mg) được bổ sung dung môi hỗn hợp (3,3 ml) của MeCN và nước theo tỷ lệ 9:1, và ngoài ra, axit L-tartaric (29 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Chất không tan được thu gom bằng cách lọc để thu được 1-carbamimidoyl-3-(3-{2-[3-(metoxymetyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}benzyl)ure L-tactrat (65 mg).

Ví dụ 397

Metyl 4-(4-{5-[3-(aminometyl)phenyl]pyrimidin-2-yl}piperazin-1-yl)-3-clobenzoat (207 mg) được trộn với DMF (5 ml), và CDI (154 mg) được bổ sung vào hỗn hợp tại 0°C , sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và EtOAc và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với DMF (5 ml), và guanidin hydroclorua (50 mg) và DBU (204 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 70°C trong vòng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp, và chất không tan được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được tinh chế thu được bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ

(CHCl₃/MeOH) để thu được methyl 4-{4-[5-(3-{[(carbamimidoylcarbamoyl)amino]methyl}phenyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}-3-clobenzoat (208 mg).

Ví dụ 398

Etyl 1-{5-[3-(aminomethyl)phenyl]pyrimidin-2-yl}piperidin-4-carboxylat (303 mg) được trộn với DMF (5 ml), và CDI (188 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và EtOAc và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Guanidin hydroclorua (170 mg) và natri hydrua (55% được tạo huyền phù trong dầu) (77 mg) được tạo huyền phù trong DMF (2 ml), và dung dịch của hỗn hợp phản ứng thu được trước trong DMF (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp, và chất không tan được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được tinh chế thu được bằng sắc ký cột silica gel (CHCl₃/MeOH) để thu được etyl 1-[5-(3-{[(carbamimidoylcarbamoyl)amino]methyl}phenyl)pyrimidin-2-yl]piperidin-4-carboxylat (74 mg).

Ví dụ 546

tert-Butyl [3-(2-clopyrimidin-5-yl)benzyl]carbammat (16 mg) và 1-methyl-2-pyrrolidinon (0,2 ml) được trộn, và etyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (8 mg) và natri cacbonat (20 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và sau đó được lọc, và dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký lỏng (MeOH/0,1% dung dịch nước axit formic). Sản phẩm được tinh chế thu được được bổ sung MeOH (0,5 ml) và dung dịch hydro clorua/EtOAc 4 M (0,5 ml), sau đó lắc trong vòng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần còn lại thu được bổ sung DMF (0,2 ml) và CDI (4 mg), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung guanidin cacbonat (9 mg), sau đó khuấy tại 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và chất không tan sau đó được lọc. Dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký lỏng (MeOH/0,1% dung dịch nước axit formic) để thu được etyl 4-{[5-(3-{[(carbamimidoylcarbamoyl)amino]methyl}phenyl)pyrimidin-2-yl]amino}piperidin-1-carboxylat (1,9 mg).

Ví dụ 567

4-{1-[3-({[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-flophenyl]azetidin-3-yl}piperidin (70 mg) và TEA (73 mg) được trộn với diclometan (2 ml), và axetyl clorua (22 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung CHCl_3 và dung dịch NaOH trong nước 1M, lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với THF (2 ml), và dung dịch TBAF/THF 1M (0,3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung CHCl_3 và dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 . Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với DMF, và CDI (65 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung guanidin cacbonat (140 mg), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, nước được bổ sung vào hỗn hợp, và chất không tan được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được tinh chế thu được bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với EtOH (1 ml), và axit L-tartaric (16 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được 3-[3-(1-axetyl-piperidin-4-yl)azetidin-1-yl]-2-flobenzyl carbamimidoylcarbamate L-tactrat (49 mg).

Ví dụ 568

3-[4-(6-tert-Butoxypyridin-3-yl)piperazin-1-yl]-2-flobenzyl carbamimidoylcarbamate (132 mg) được hòa tan trong diclometan (3,4 ml), và TFA (508 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần còn lại được trộn với $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, và silica gel có tính bazơ được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel có tính bazơ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với EtOH (5 ml), và axit L-tartaric (41,0 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại 80°C trong vòng 1 giờ, và sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng EtOH, và sau đó được làm khô tại 50°C dưới áp

suất giảm để thu được 2-flo-3-[4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)piperazin-1-yl]benzyl carbamimidoylcarbamat L-tactrat (125 mg).

Ví dụ 588

Metyl 5-{4-[(1-[2-flo-3-(hydroxymetyl)phenyl]azetidin-3-yl)oxy)metyl]piperidin-1-yl}pyridin-2-carboxylat (69 mg), DMF (2 ml), và CDI (60 mg) được trộn, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung guanidin cacbonat (120 mg), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và nước và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$).

Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với metanol (1 ml) và THF (2 ml), và dung dịch NaOH trong nước 1M (0,2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1M (0,2 ml), sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được bổ sung metanol, chất không tan được phân tách bằng lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được bổ sung metanol, chất không tan được phân tách bằng lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được bổ sung lượng nhỏ metanol và sau đó diethyl ete. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được axit 5-[4-({1-(3-[(carbamimidoylcarbamoxy)metyl]-2-flophenyl)azetidin-3-yl}oxy)metyl]piperidin-1-yl]pyridin-2-carboxylic (23 mg).

Ví dụ 615

Hỗn hợp của (3-{3-[(6-tert-butoxypyridin-3-yl)oxy]azetidin-1-yl}-2-flophenyl)metanol (120 mg) và DMF (2 ml) được bổ sung CDI (130 mg), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung guanidin cacbonat (260 mg), sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, nước và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Sau cô đặc dưới áp suất giảm, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Sản phẩm được tinh chế thu được được trộn với diclometan (2 ml), và TFA (0,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và CHCl_3 sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu

cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được trộn với dung dịch hỗn hợp của MeCN và H_2O ở 95:5, và axit L-tartaric (41 mg) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy tại nhiệt độ phòng trong vòng 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc để thu được 2-flo-3-{3-[(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy]azetidin-1-yl}benzylcarbamidoylcarbamat L-tactrat (118 mg).

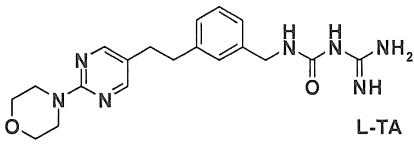
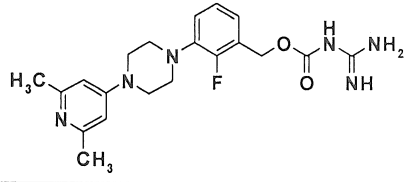
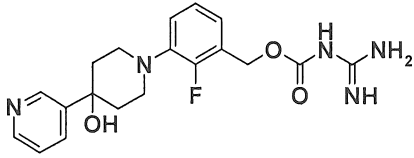
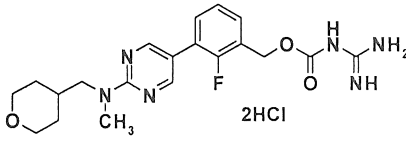
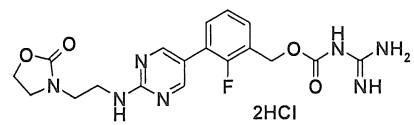
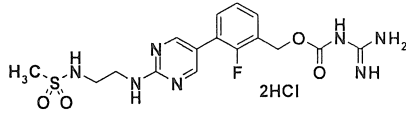
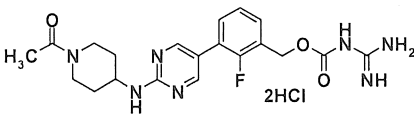
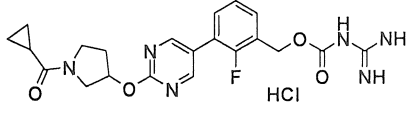
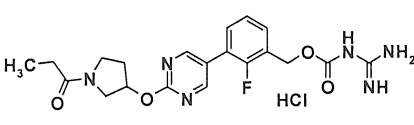
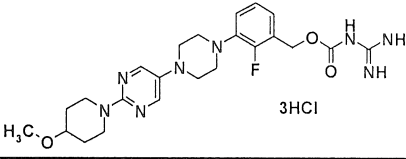
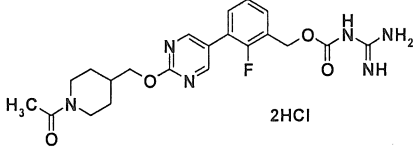
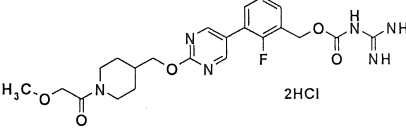
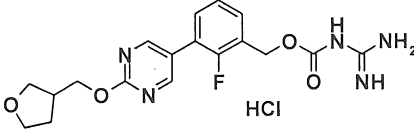
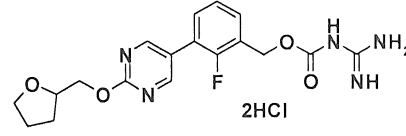
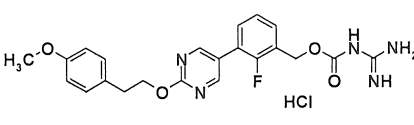
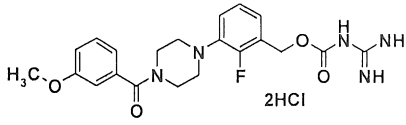
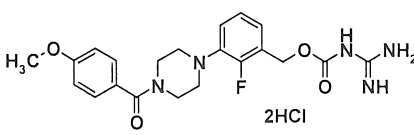
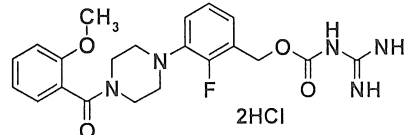
Ví dụ 619

2-Flo-3-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl carbamidoylcarbamat hydroclorua (54 mg), CHCl_3 (8 ml), và MeOH (3 ml) được trộn, và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy trong vòng 10 phút. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , và dung môi được bay hơi dưới áp suất giảm. Chất rắn phần còn lại được rửa bằng EtOAc và được lọc để thu được chất rắn không màu.

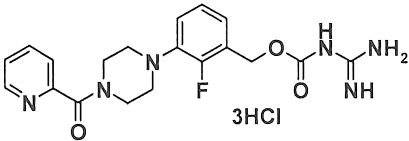
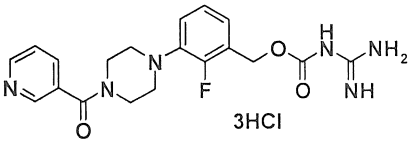
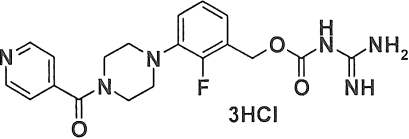
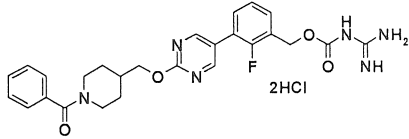
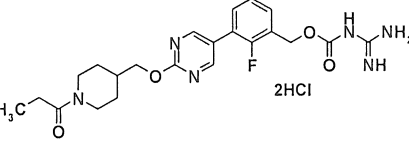
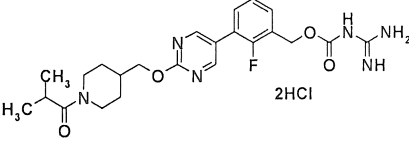
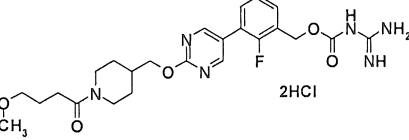
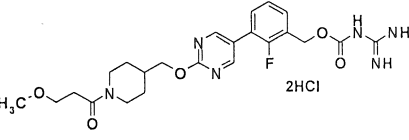
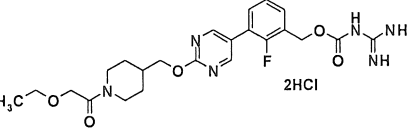
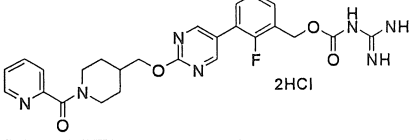
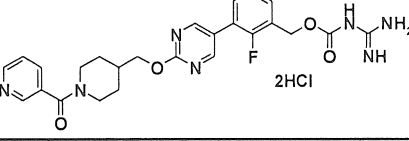
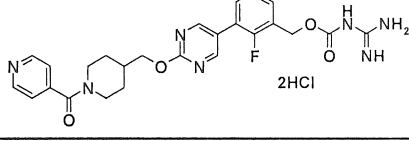
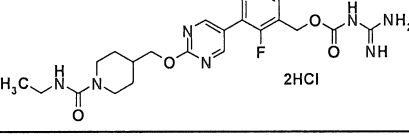
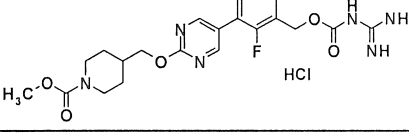
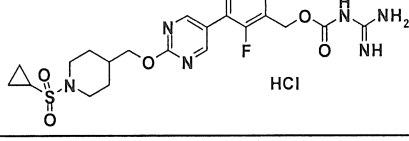
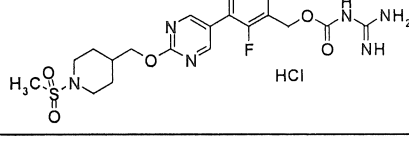
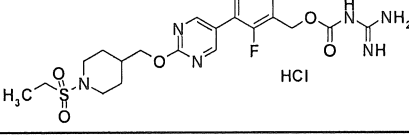
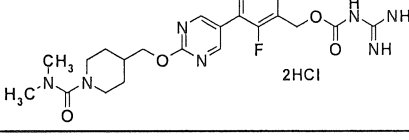
Chất rắn thu được được trộn với dung môi hỗn hợp của EtOH (0,54 ml) và nước (0,54 ml), và dung dịch axit phosphoric trong nước 1M, sau đó khuấy trong vòng 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, và được rửa bằng hỗn hợp (1:1) của EtOH và nước. Chất rắn thu được được làm khô tại 50°C dưới áp suất giảm để thu được 2-flo-3-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl carbamidoylcarbamat phosphat (45 mg) dưới dạng chất rắn không màu.

Hợp chất của Ví dụ được thể hiện trong Bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu khởi đầu tương ứng với phương pháp tương tự như phương pháp của Ví dụ trên đây. Cấu trúc, phương pháp điều chế, và dữ liệu hóa lý cho hợp chất của Ví dụ được thể hiện trong Bảng dưới đây.

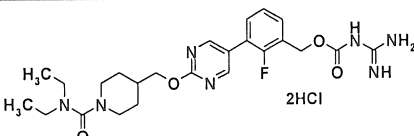
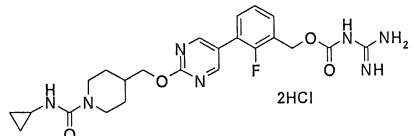
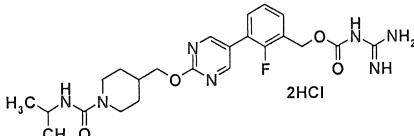
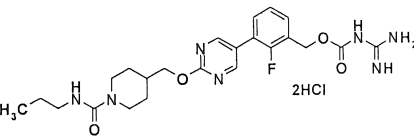
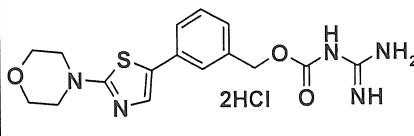
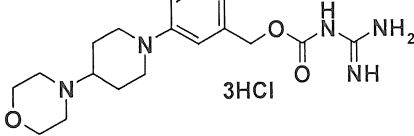
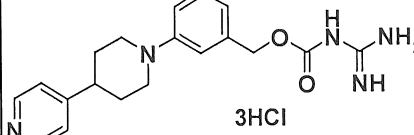
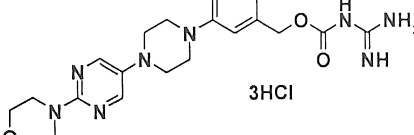
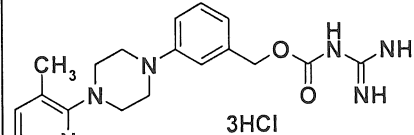
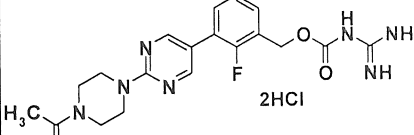
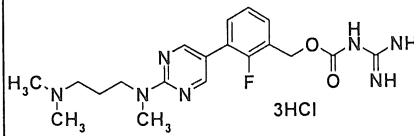
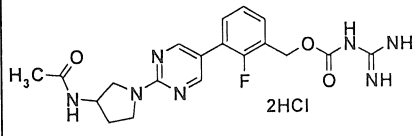
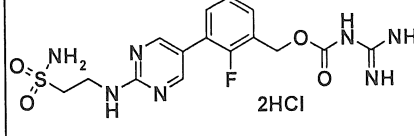
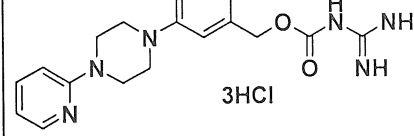
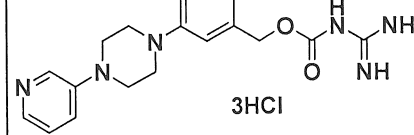
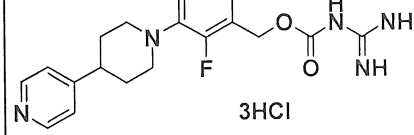
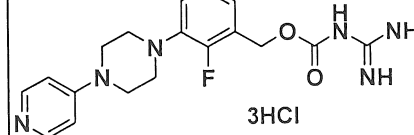
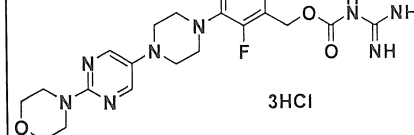
Bảng 83

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
1	1	 L-TA	2	2	
3	3		4	23	 2HCl
5	23	 2HCl	6	23	 2HCl
7	23	 2HCl	8	23	 HCl
9	23	 HCl	10	23	 3HCl
11	23	 2HCl	12	23	 2HCl
13	23	 HCl	14	23	 2HCl
15	23	 HCl	16	23	 2HCl
17	23	 2HCl	18	23	 2HCl

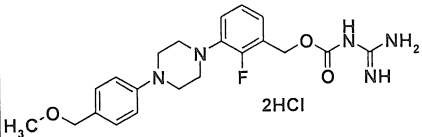
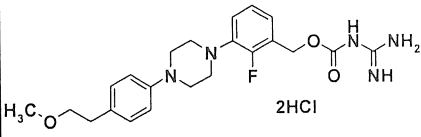
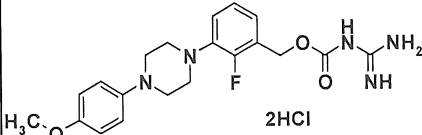
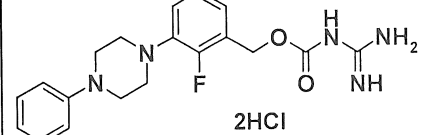
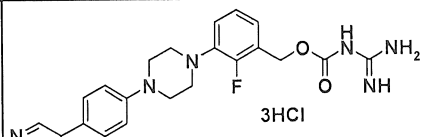
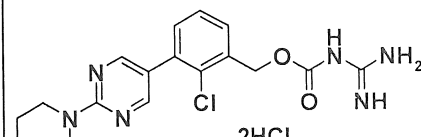
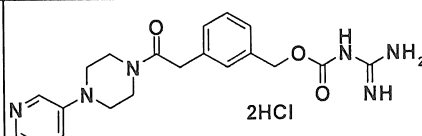
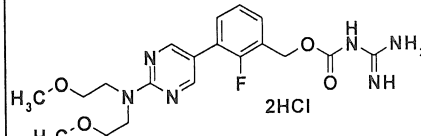
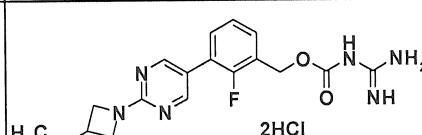
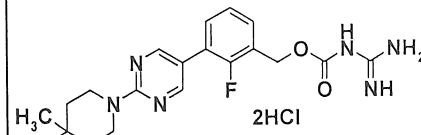
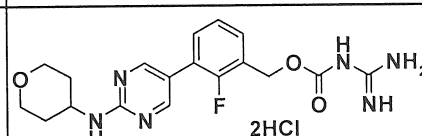
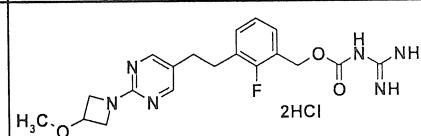
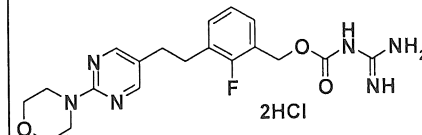
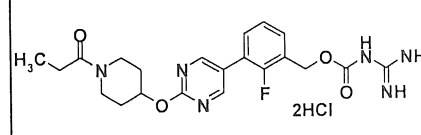
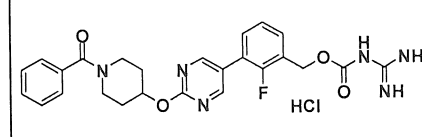
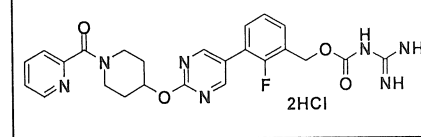
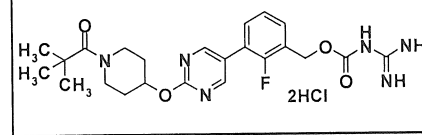
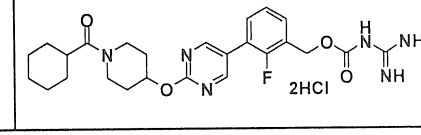
Bảng 84

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
19	23		20	23	
21	23		22	23	
23	23		24	23	
25	23		26	23	
27	23		28	23	
29	23		30	23	
31	23		32	23	
33	23		34	23	
35	23		36	23	

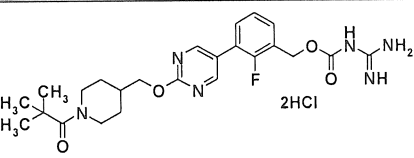
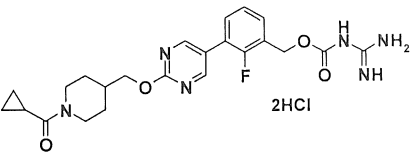
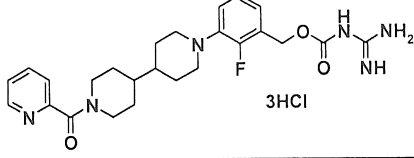
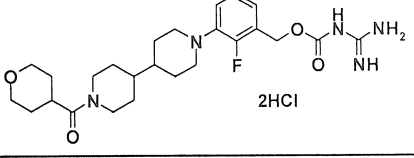
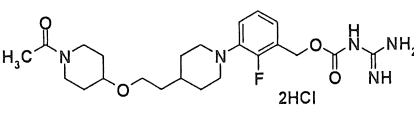
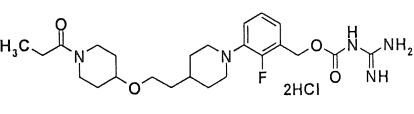
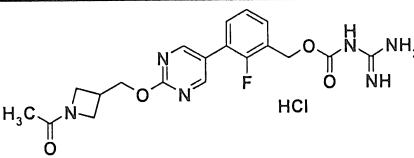
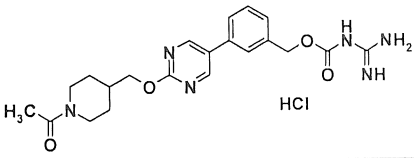
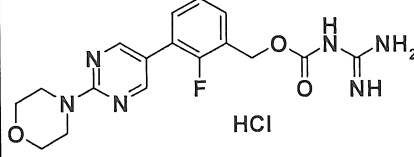
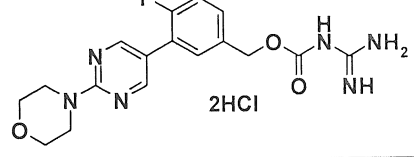
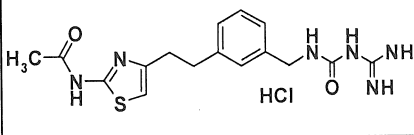
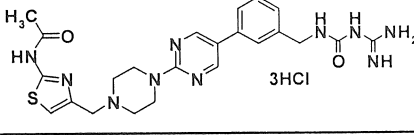
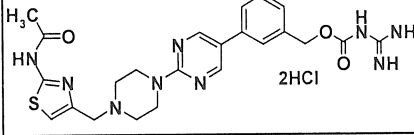
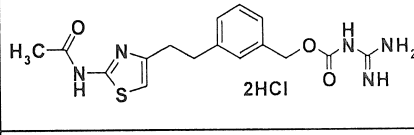
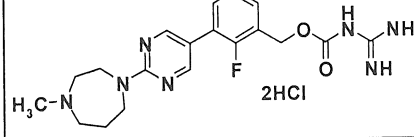
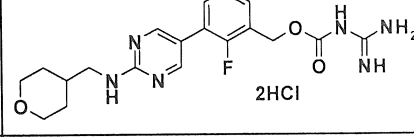
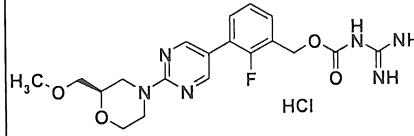
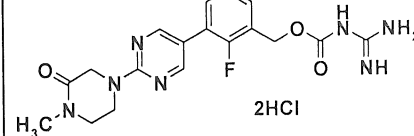
Bảng 85

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
37	23		38	23	
39	23		40	23	
41	23		42	23	
43	23		44	23	
45	23		46	23	
47	23		48	23	
49	23		50	23	
51	23		52	23	
53	23		54	23	

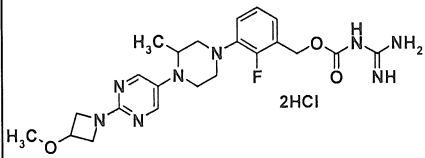
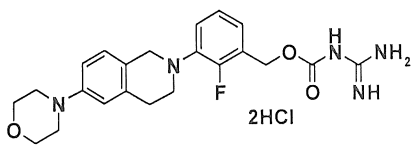
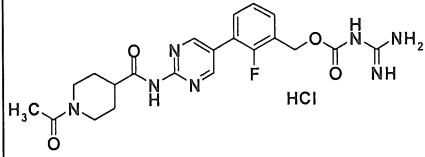
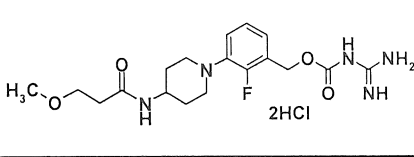
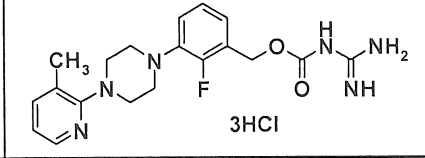
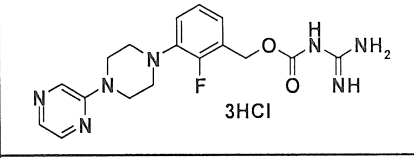
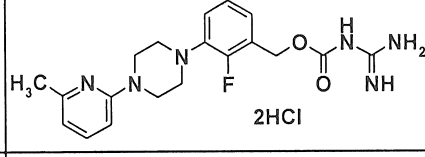
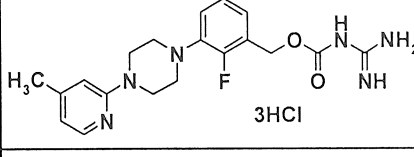
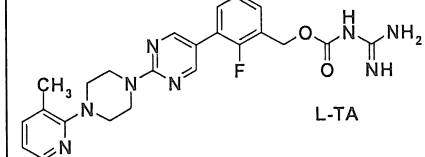
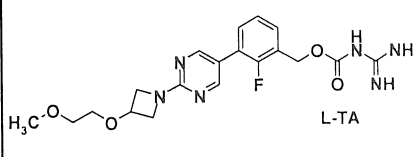
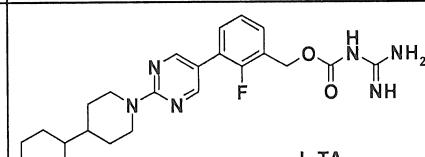
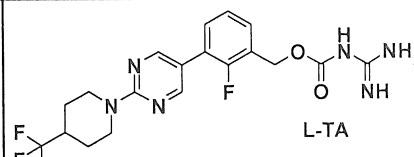
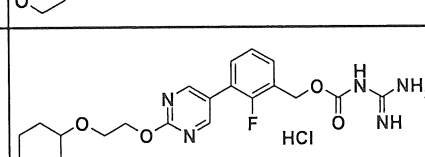
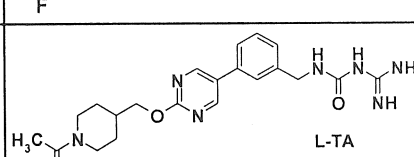
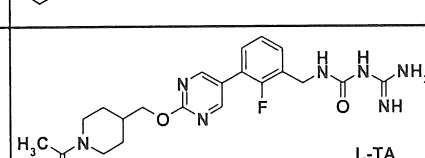
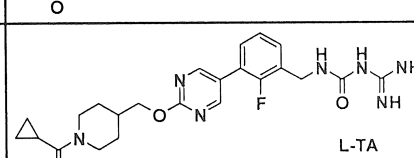
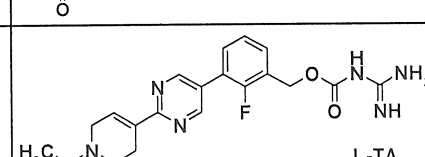
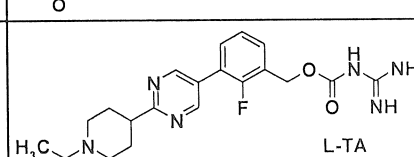
Bảng 86

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
55	23		56	23	
57	23		58	23	
59	23		60	23	
61	23		62	23	
63	23		64	23	
65	23		66	23	
67	23		68	23	
69	23		70	23	
71	23		72	23	

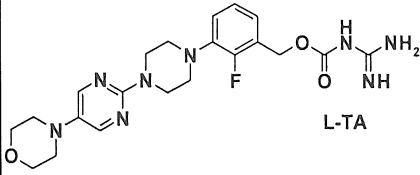
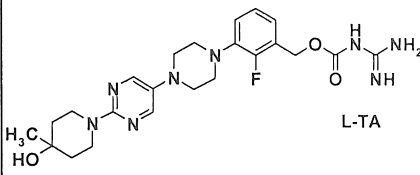
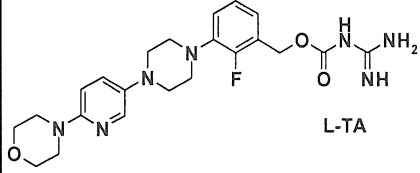
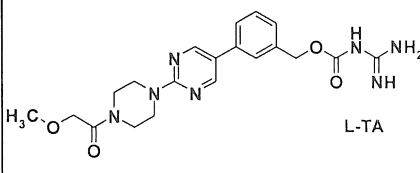
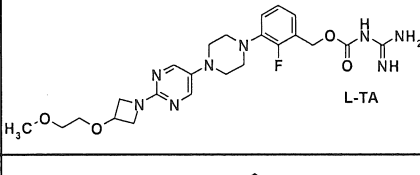
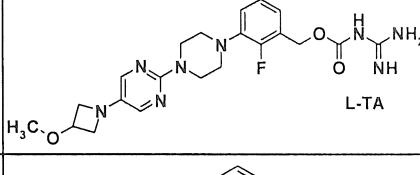
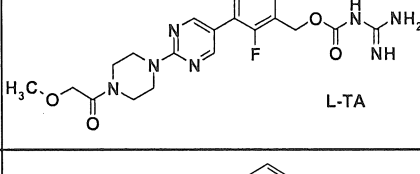
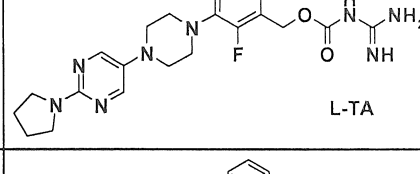
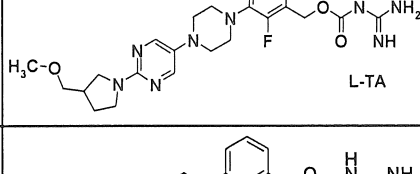
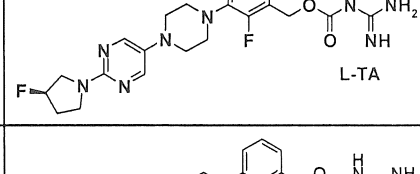
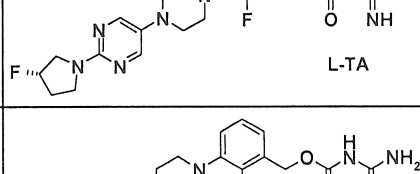
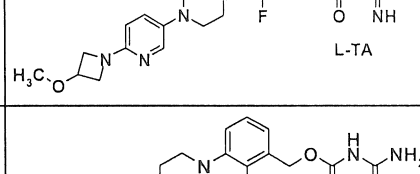
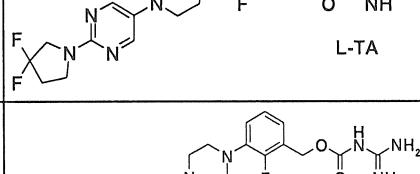
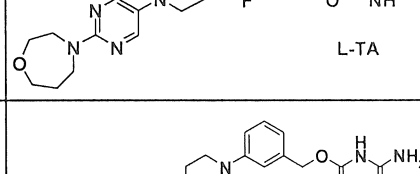
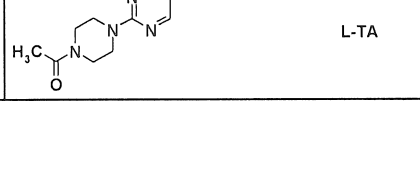
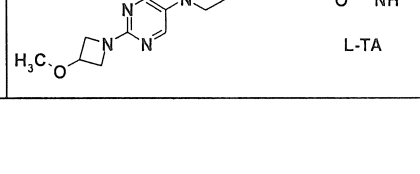
Bảng 87

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
73	23		74	23	
75	23		76	23	
77	23		78	23	
79	23		80	23	
81	23		82	23	
83	23		84	23	
85	23		86	23	
87	23		88	23	
89	23		90	23	

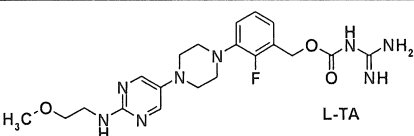
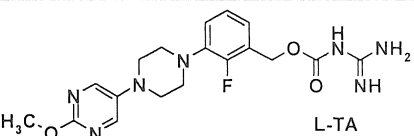
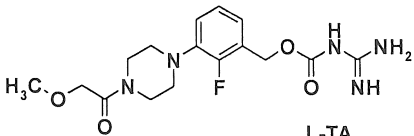
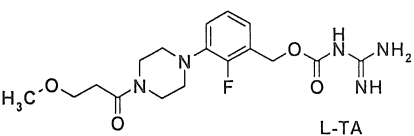
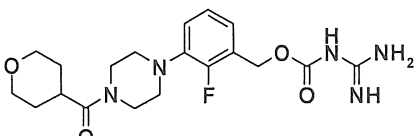
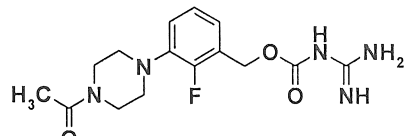
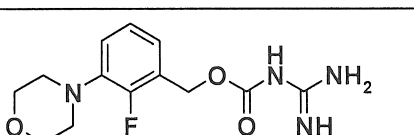
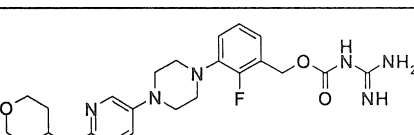
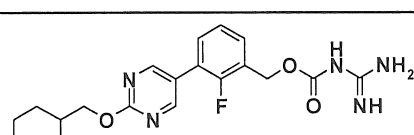
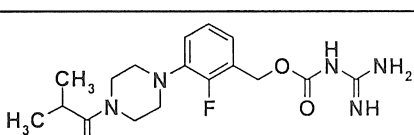
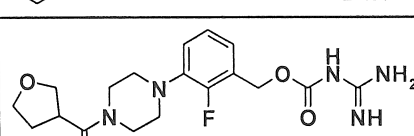
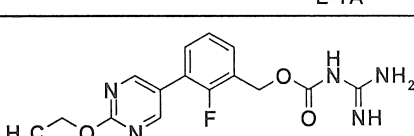
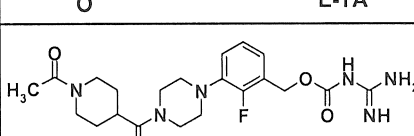
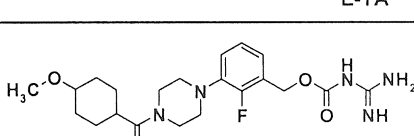
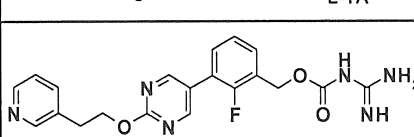
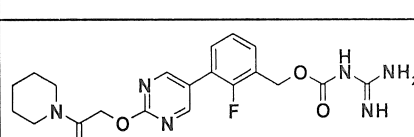
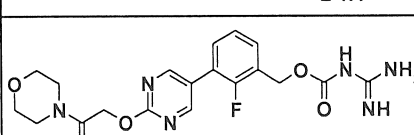
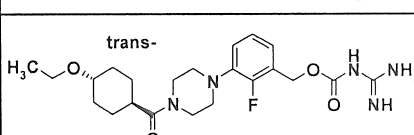
Bảng 88

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
91	23		92	23	
93	23		94	23	
95	23		96	23	
97	23		98	23	
99	112		100	112	
101	112		102	112	
103	23		104	112	
105	112		106	112	
107	112		108	112	

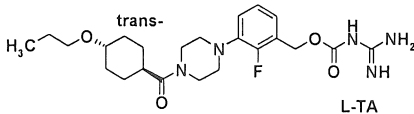
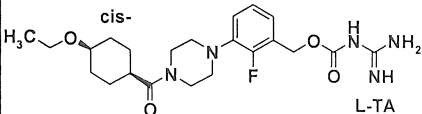
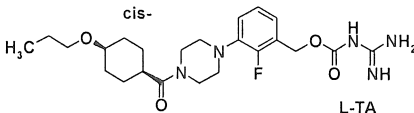
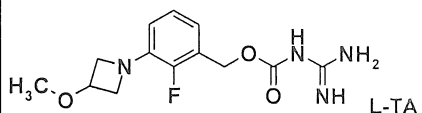
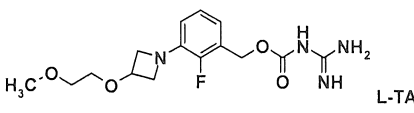
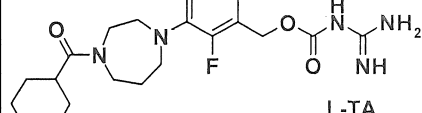
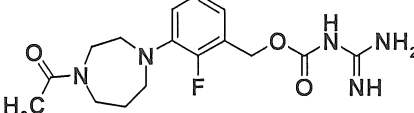
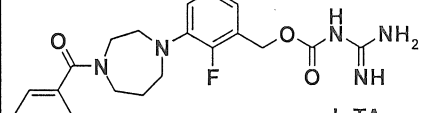
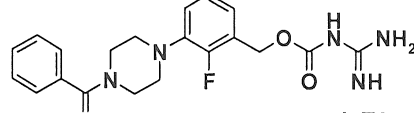
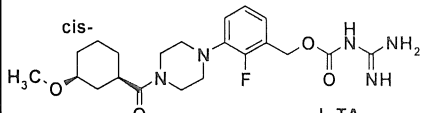
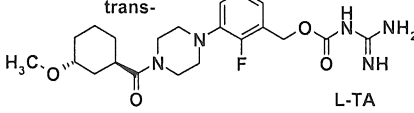
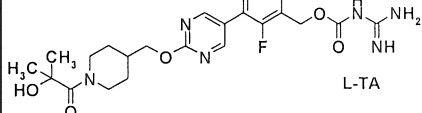
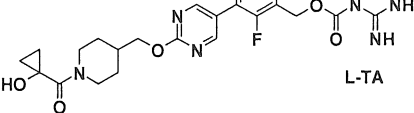
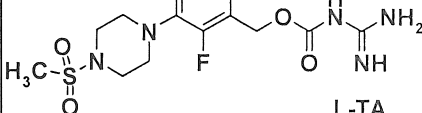
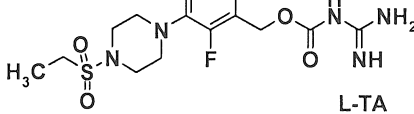
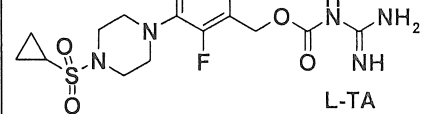
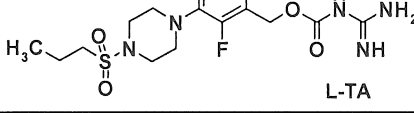
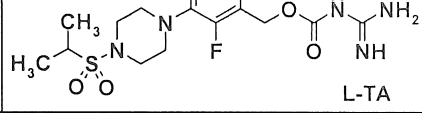
Bảng 89

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
109	112	 L-TA	110	112	 L-TA
111	112	 L-TA	112	112	 L-TA
113	112	 L-TA	114	112	 L-TA
115	112	 L-TA	116	112	 L-TA
117	112	 L-TA	118	112	 L-TA
119	112	 L-TA	120	112	 L-TA
121	112	 L-TA	122	112	 L-TA
123	112	 L-TA	124	112	 L-TA

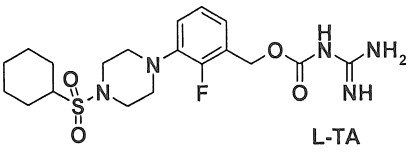
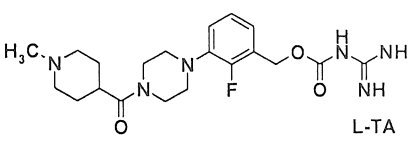
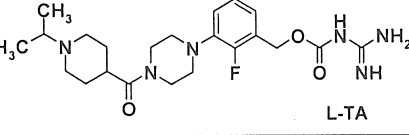
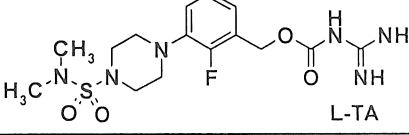
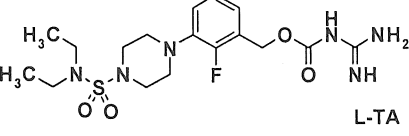
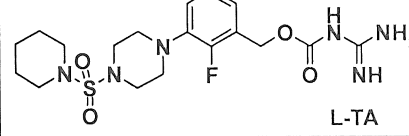
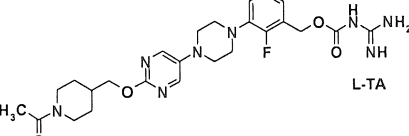
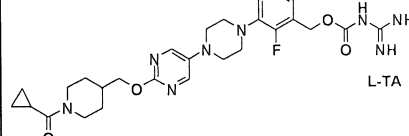
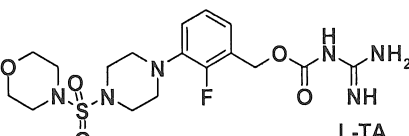
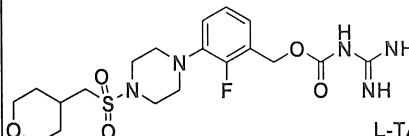
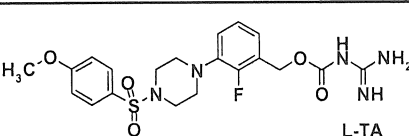
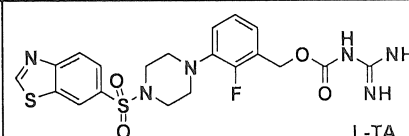
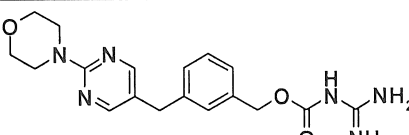
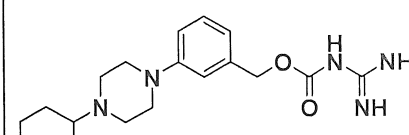
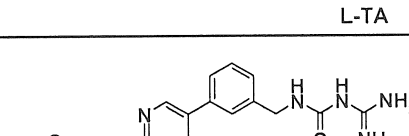
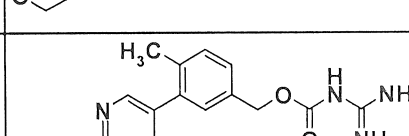
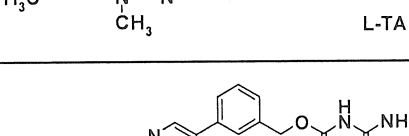
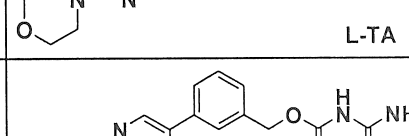
Bảng 90

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
125	112		126	112	
127	112		128	112	
129	112		130	112	
131	112		132	112	
133	112		134	112	
135	112		136	112	
137	112		138	112	
139	112		140	112	
141	112		142	112	

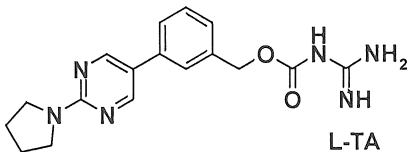
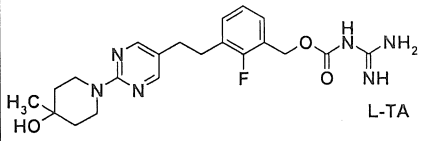
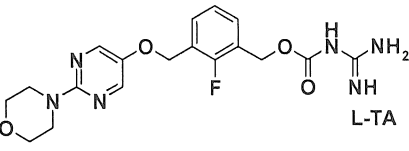
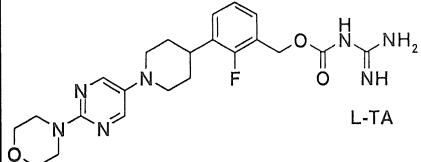
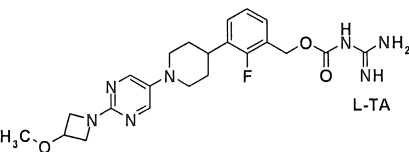
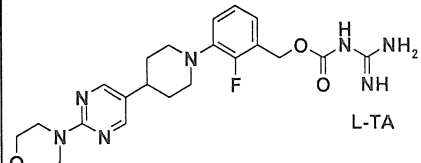
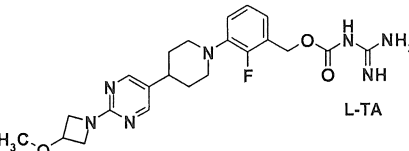
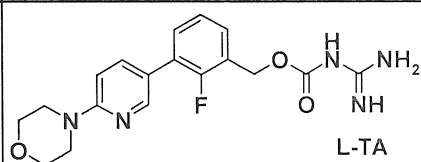
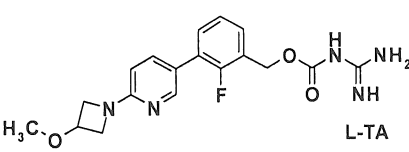
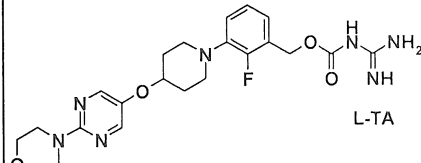
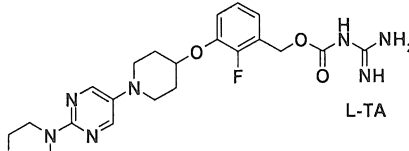
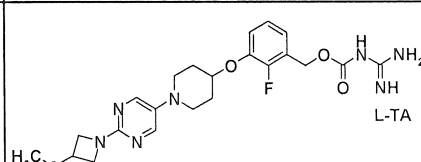
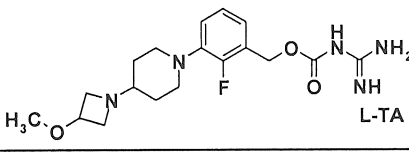
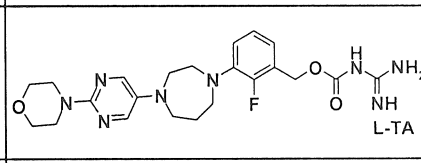
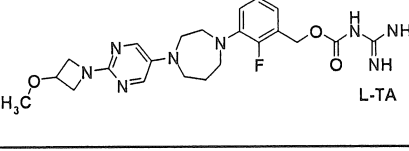
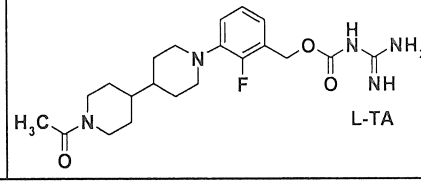
Bảng 91

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
143	112	 L-TA	144	112	 L-TA
145	112	 L-TA	146	112	 L-TA
147	112	 L-TA	148	112	 L-TA
149	112	 L-TA	150	112	 L-TA
151	112	 L-TA	152	112	 L-TA
153	112	 L-TA	154	112	 L-TA
155	112	 L-TA	156	112	 L-TA
157	112	 L-TA	158	112	 L-TA
159	112	 L-TA	160	112	 L-TA

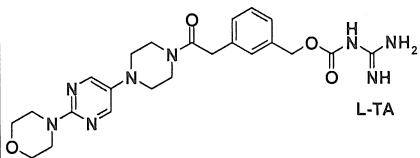
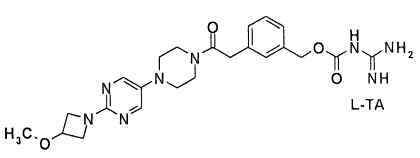
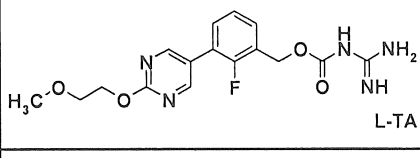
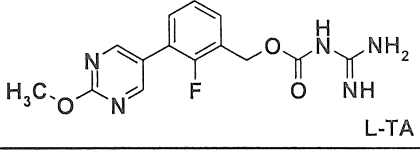
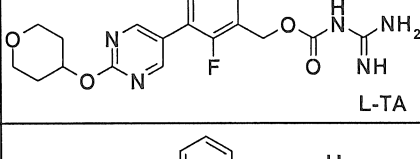
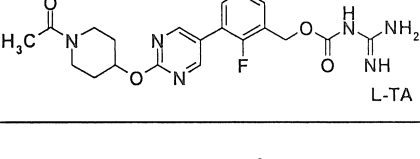
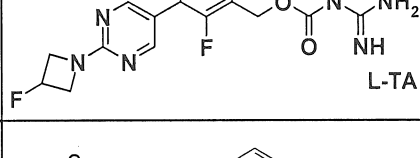
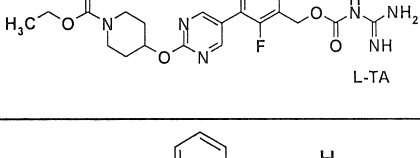
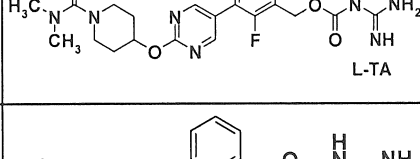
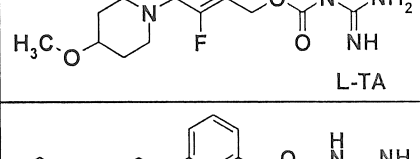
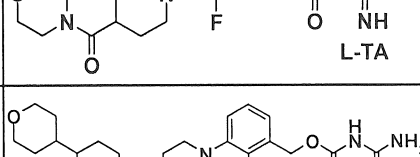
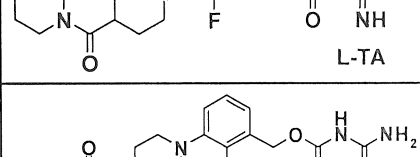
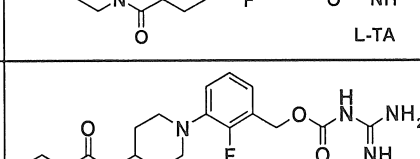
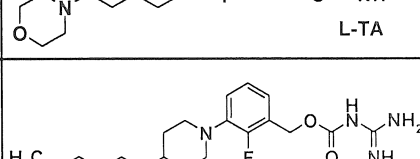
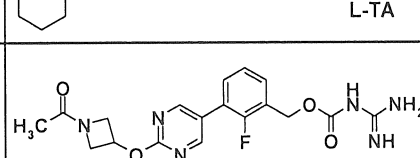
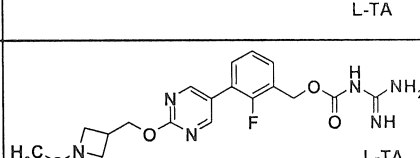
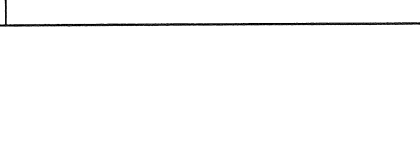
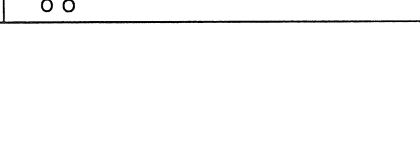
Bảng 92

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
161	112	 L-TA	162	112	 L-TA
163	112	 L-TA	164	112	 L-TA
165	112	 L-TA	166	112	 L-TA
167	112	 L-TA	168	112	 L-TA
169	112	 L-TA	170	112	 L-TA
171	112	 L-TA	172	112	 L-TA
173	112	 L-TA	174	112	 L-TA
175	112	 L-TA	176	112	 L-TA
177	112	 L-TA	178	112	 L-TA

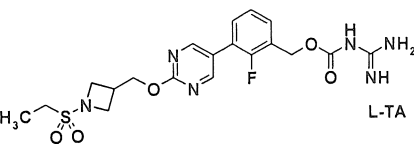
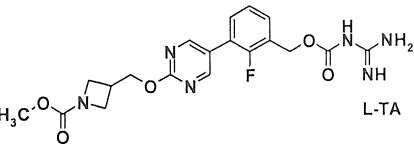
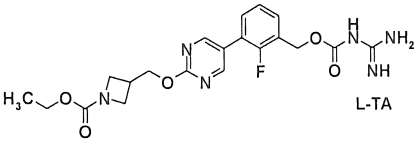
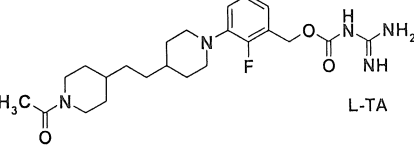
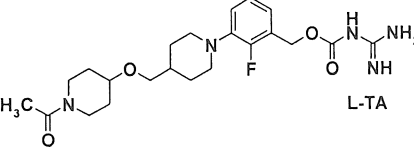
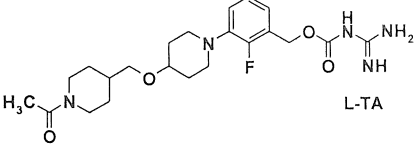
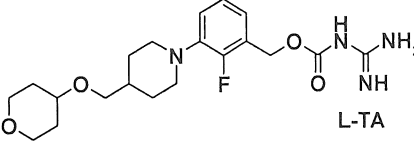
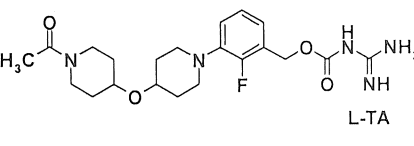
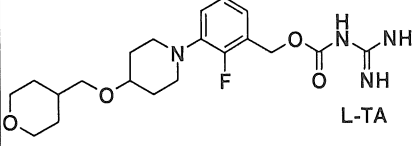
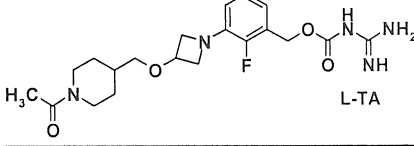
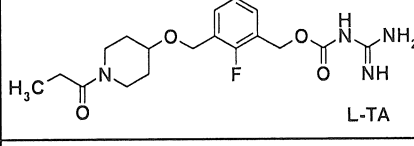
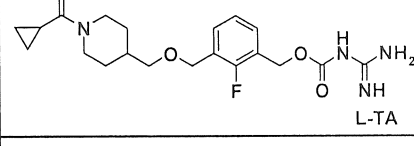
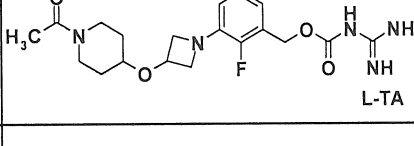
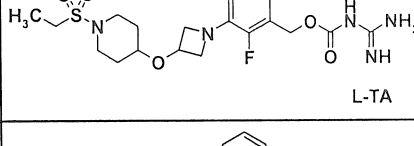
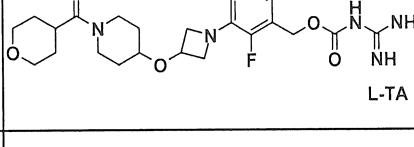
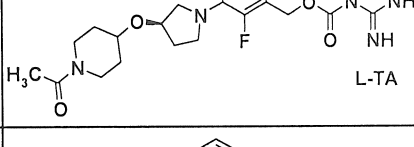
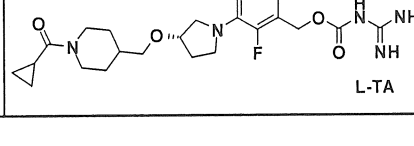
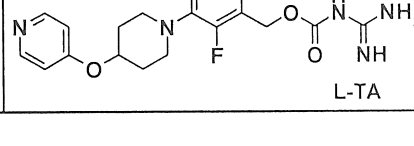
Bảng 93

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
179	112		180	112	
181	112		182	112	
183	112		184	112	
185	112		186	112	
187	112		188	112	
189	112		190	112	
191	112		192	112	
193	112		194	112	

Bảng 94

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
195	112		196	112	
197	112		198	112	
199	112		200	112	
201	112		202	112	
203	112		204	112	
205	112		206	112	
207	112		208	112	
209	112		210	112	
211	112		212	112	

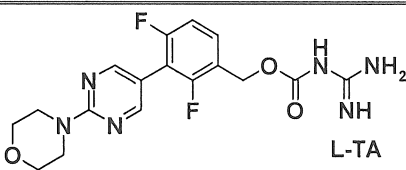
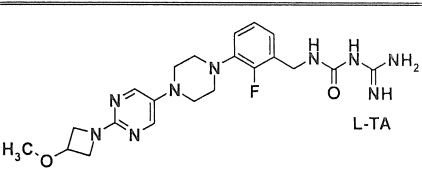
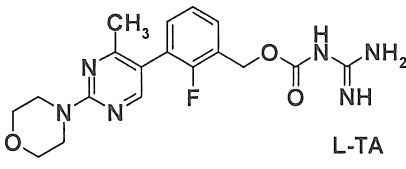
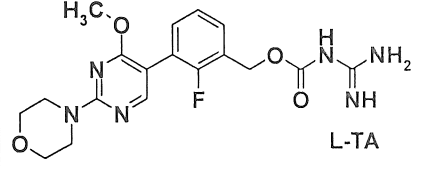
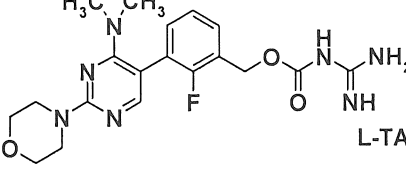
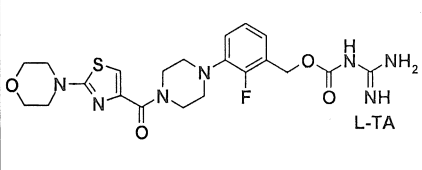
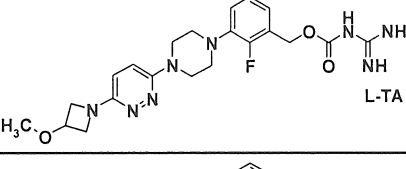
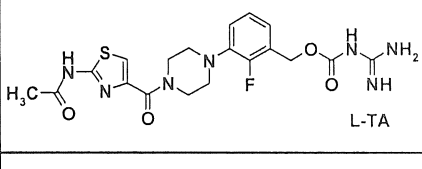
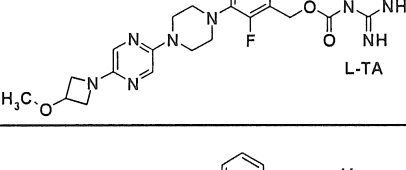
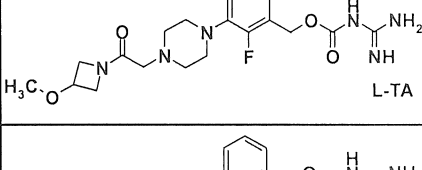
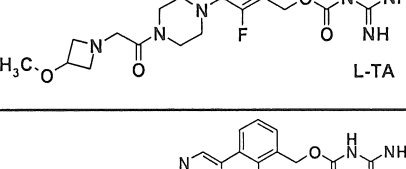
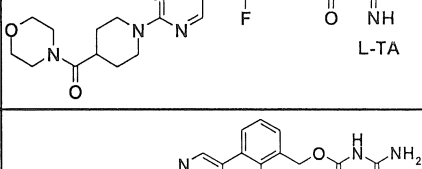
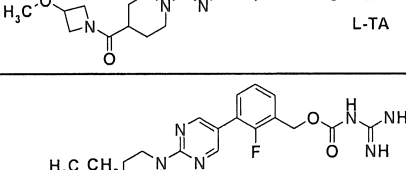
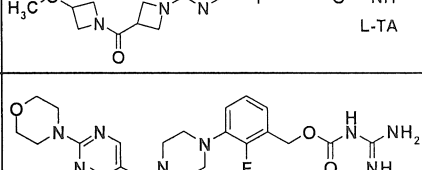
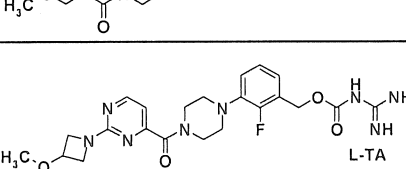
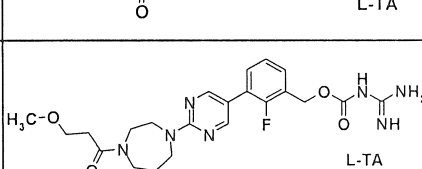
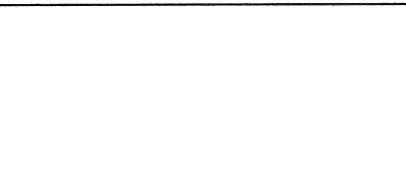
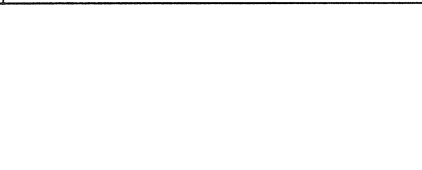
Bảng 95

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
213	112		214	112	
215	112		216	112	
217	112		218	112	
219	112		220	112	
221	112		222	112	
223	112		224	112	
225	112		226	112	
227	112		228	112	
229	112		230	112	

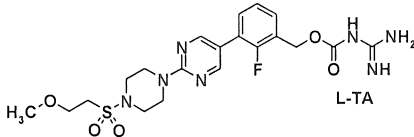
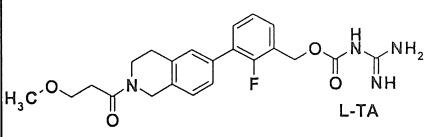
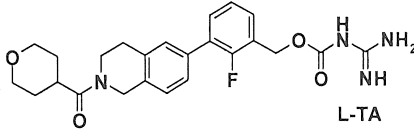
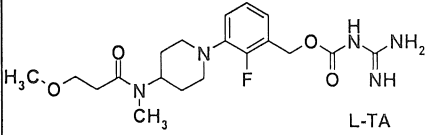
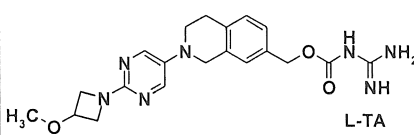
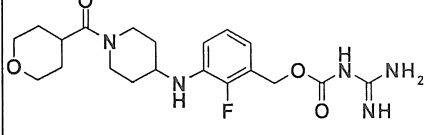
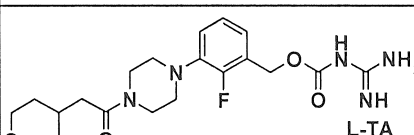
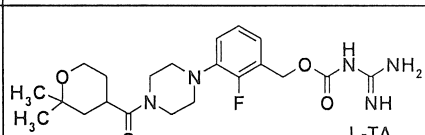
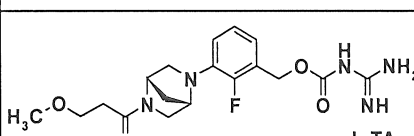
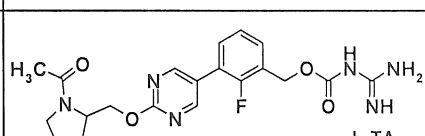
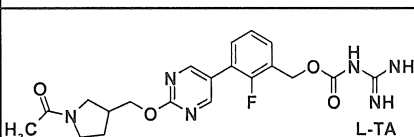
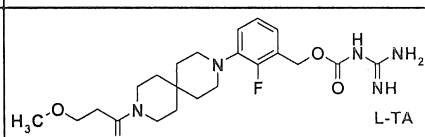
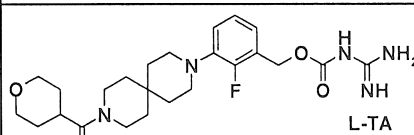
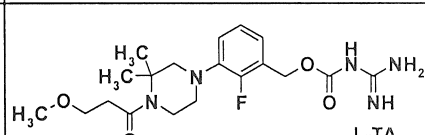
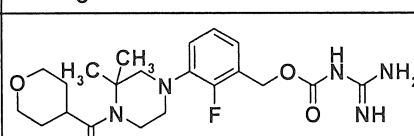
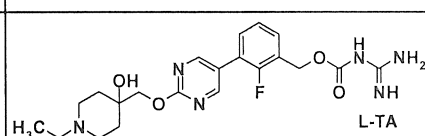
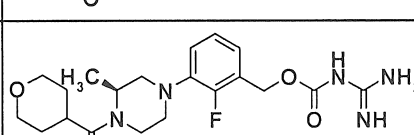
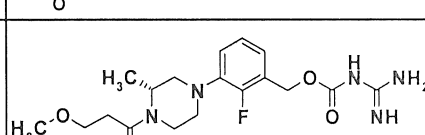
Bảng 96

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
231	112		232	112	
233	112		234	112	
235	112		236	112	
237	112		238	112	
239	112		240	112	
241	112		242	112	
243	112		244	112	
245	112		246	112	
247	112		248	112	

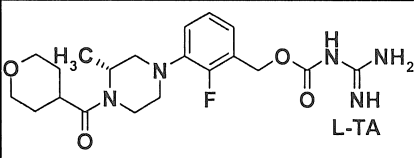
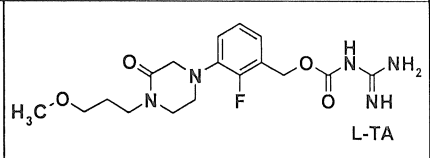
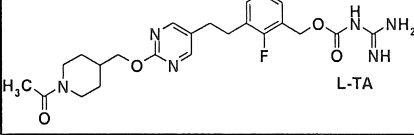
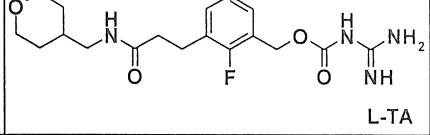
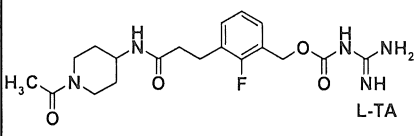
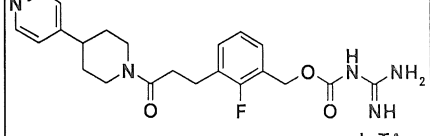
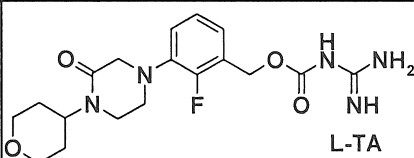
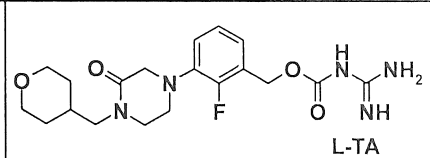
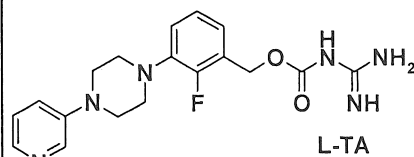
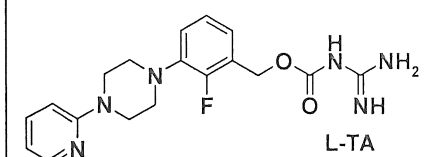
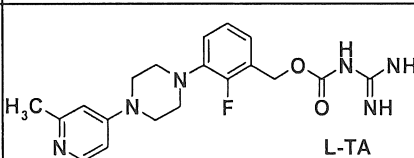
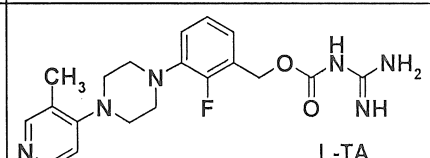
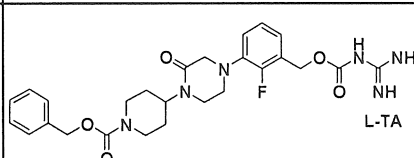
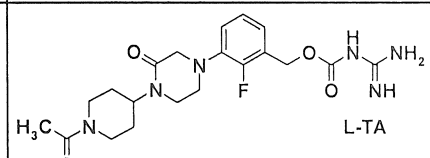
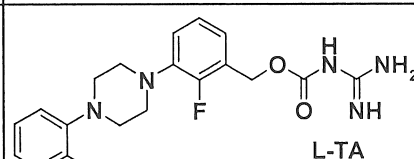
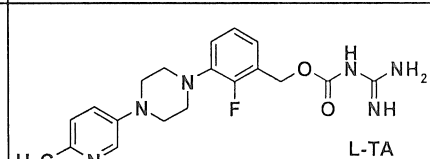
Bảng 97

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
249	112		250	112	
251	112		252	112	
253	112		254	112	
255	112		256	112	
257	112		258	112	
259	112		260	112	
261	112		262	112	
263	112		264	112	
265	112		266	112	

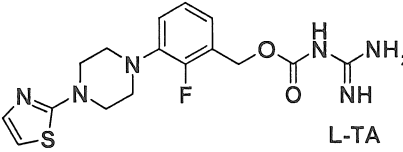
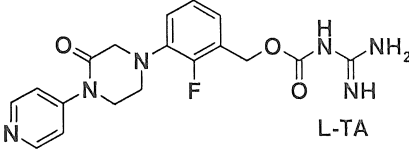
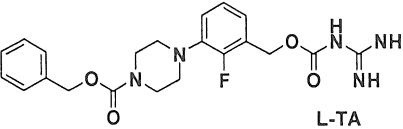
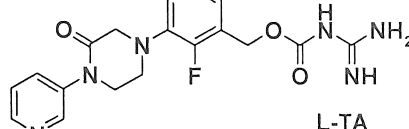
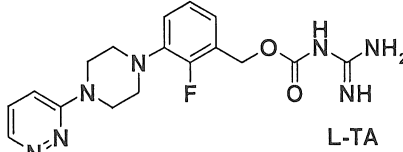
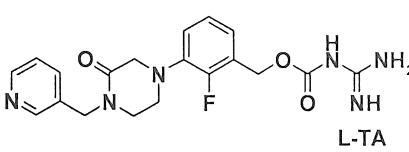
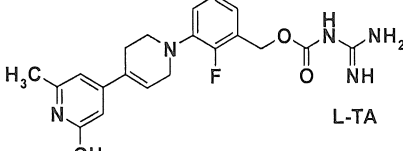
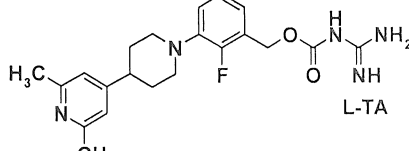
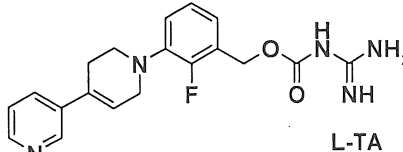
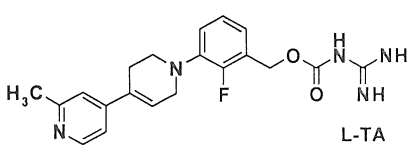
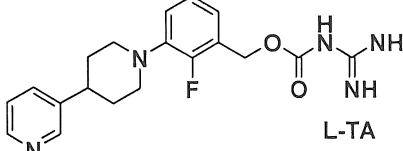
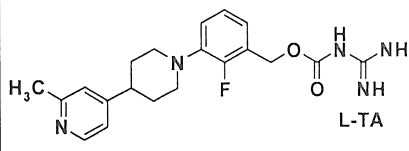
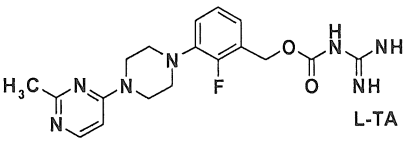
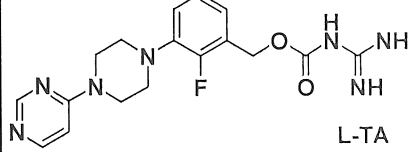
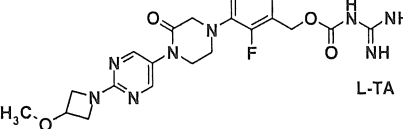
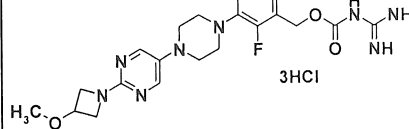
Bảng 98

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
267	112		268	112	
269	112		270	112	
271	112		272	112	
273	112		274	112	
275	112		276	112	
277	112		278	112	
279	112		280	112	
281	112		282	112	
283	112		284	112	

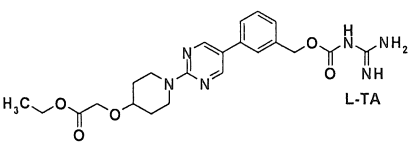
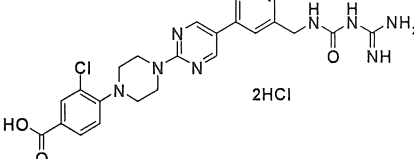
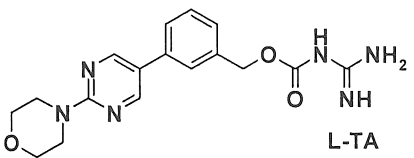
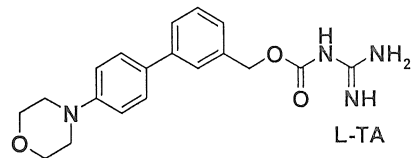
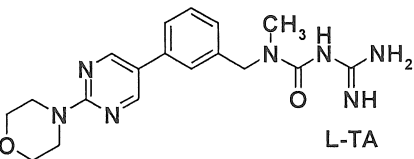
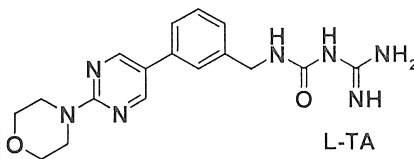
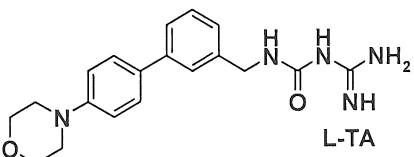
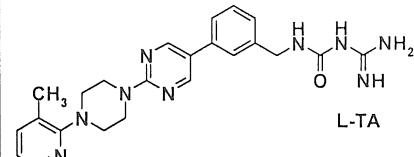
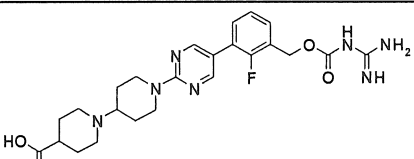
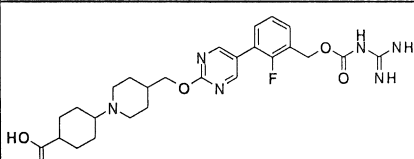
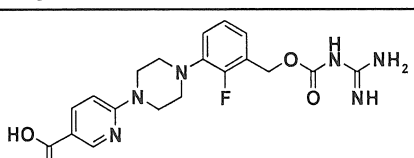
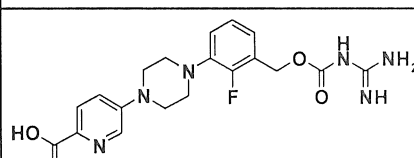
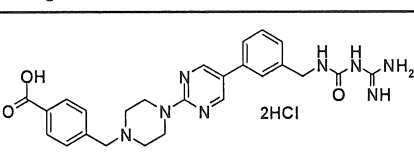
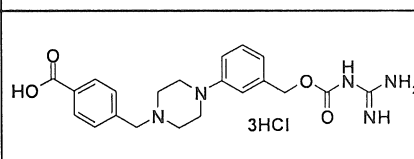
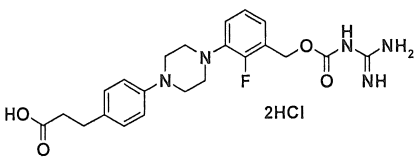
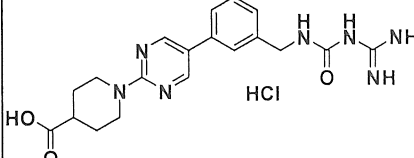
Bảng 99

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
285	112	 L-TA	286	112	 L-TA
287	112	 L-TA	288	112	 L-TA
289	112	 L-TA	290	112	 L-TA
291	112	 L-TA	292	112	 L-TA
293	112	 L-TA	294	112	 L-TA
295	112	 L-TA	296	112	 L-TA
297	112	 L-TA	298	112	 L-TA
299	112	 L-TA	300	112	 L-TA

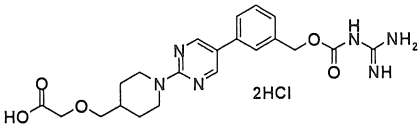
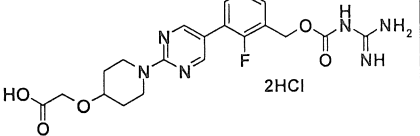
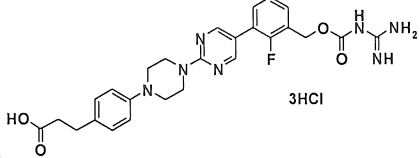
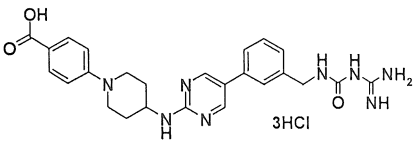
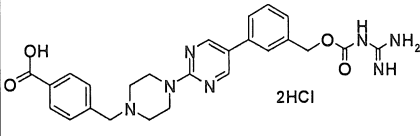
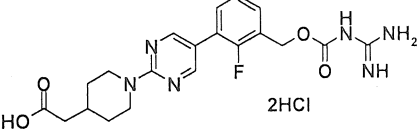
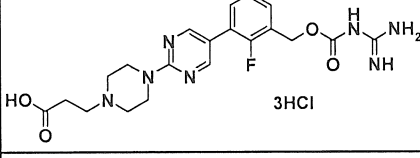
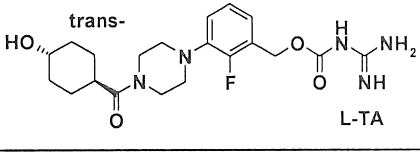
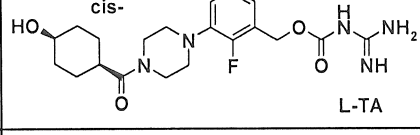
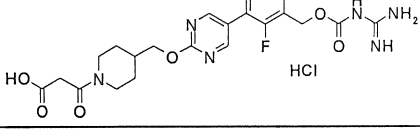
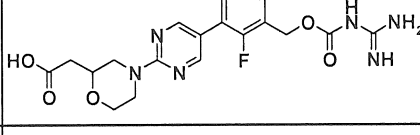
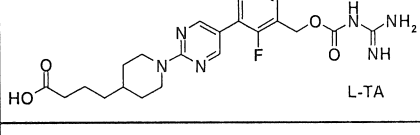
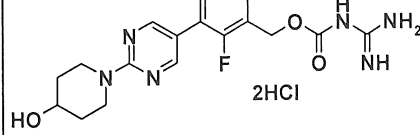
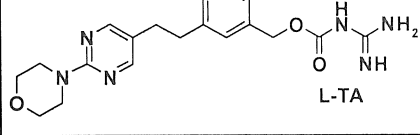
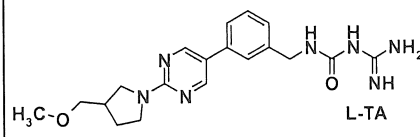
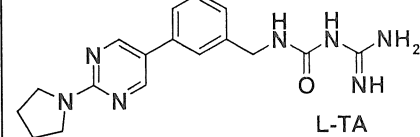
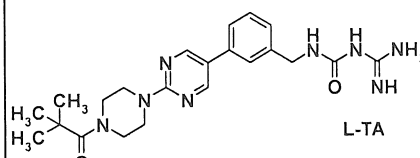
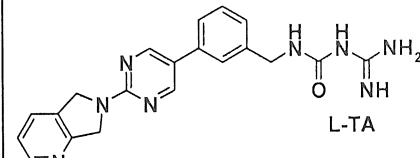
Bảng 100

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
301	112		302	112	
303	112		304	112	
305	112		306	112	
307	112		308	112	
309	112		310	112	
311	112		312	112	
313	112		314	112	
315	112		316	316	

Bảng 101

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
317	317	 L-TA	318	318	 2HCl
319	319	 L-TA	320	319	 L-TA
321	319	 L-TA	322	319	 L-TA
323	319	 L-TA	324	319	 L-TA
325	328	 L-TA	326	328	 L-TA
327	328	 L-TA	328	328	 L-TA
329	318	 2HCl	330	318	 3HCl
331	318	 2HCl	332	318	 HCl

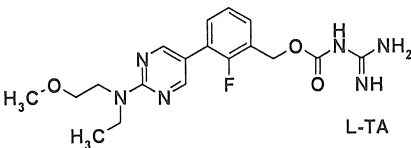
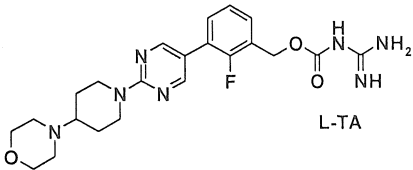
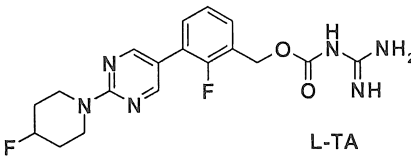
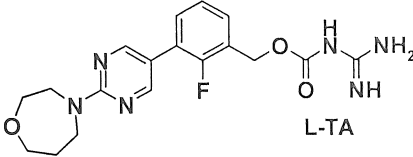
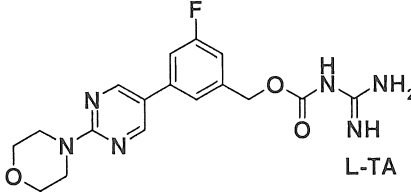
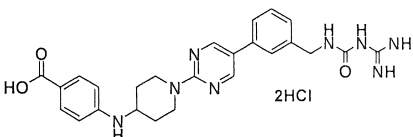
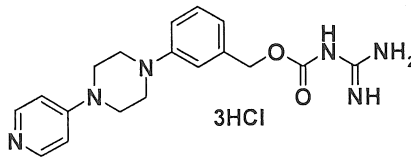
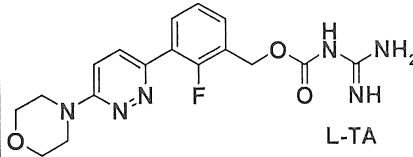
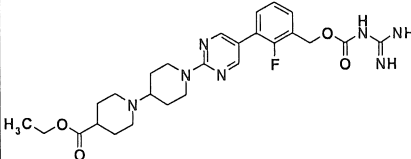
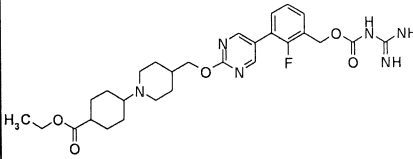
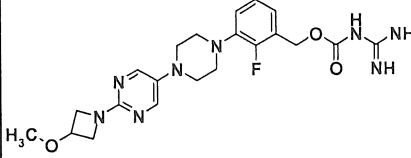
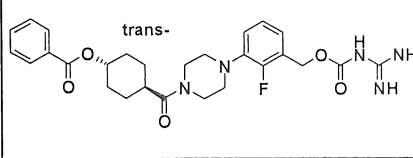
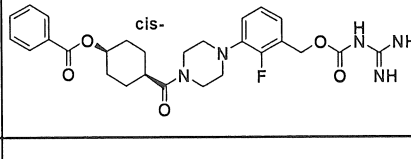
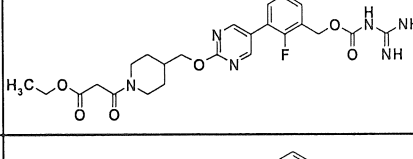
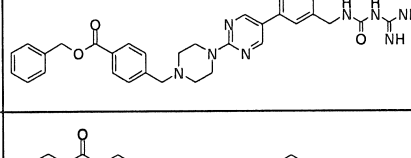
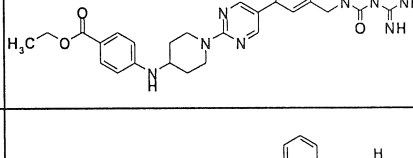
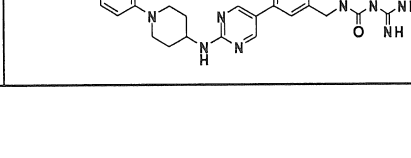
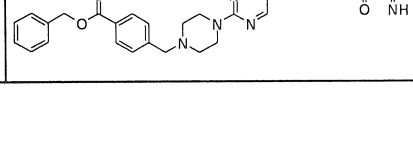
Bảng 102

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
333	318		334	318	
335	318		336	318	
337	318		338	318	
339	318		340	344	
341	344		342	318	
343	344		344	344	
345	345		346	347	
347	347		348	347	
349	347		350	347	

Bảng 103

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
351	347		352	347	
353	347		354	347	
355	347		356	347	
357	347		358	347	
359	347		360	347	
361	347		362	347	
363	347		364	347	
365	347		366	347	

Bảng 104

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
367	347	 L-TA	368	347	 L-TA
369	347	 L-TA	370	347	 L-TA
371	347	 L-TA	372	318	 2HCl
373	23	 3HCl	374	112	 L-TA
375	3	 3HCl	376	3	 3HCl
377	3	 3HCl	378	3	 trans-
379	3	 cis-	380	3	 3HCl
381	3	 3HCl	382	3	 3HCl
383	3	 3HCl	384	3	 3HCl

Bảng 105

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
385	3		386	3	
387	3		388	3	
389	3		390	3	
391	3		392	3	
393	3		394	3	
395	3		396	3	
397	397		398	398	
399	546		400	546	

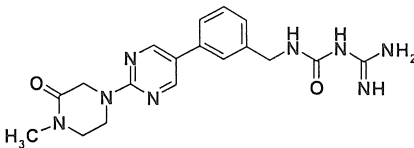
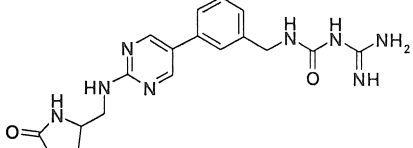
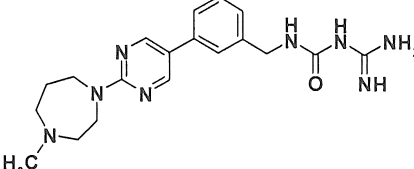
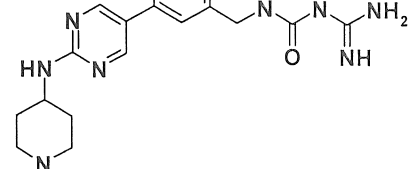
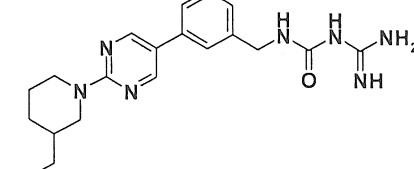
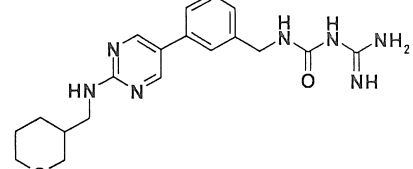
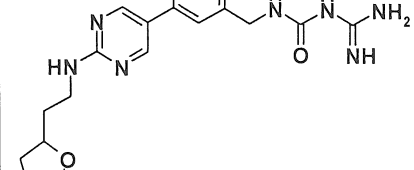
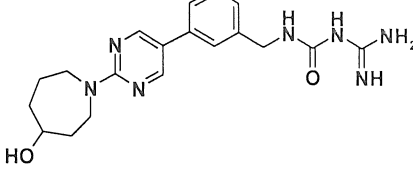
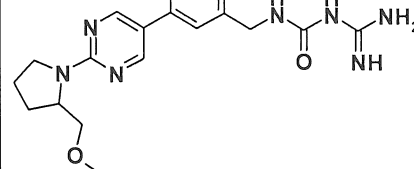
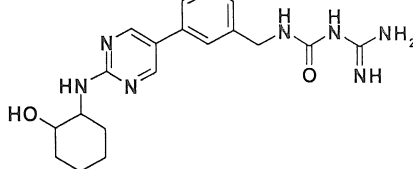
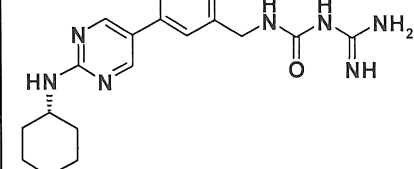
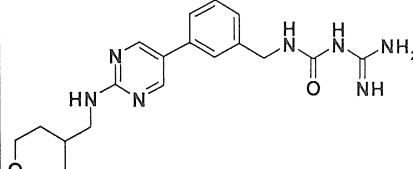
Bảng 106

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
401	546		402	546	
403	546		404	546	
405	546		406	546	
407	546		408	546	
409	546		410	546	
411	546		412	546	
413	546		414	546	

Bảng 107

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
415	546		416	546	
417	546		418	546	
419	546		420	546	
421	546		422	546	
423	546		424	546	
425	546		426	546	

Bảng 108

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
427	546		428	546	
429	546		430	546	
431	546		432	546	
433	546		434	546	
435	546		436	546	
437	546		438	546	

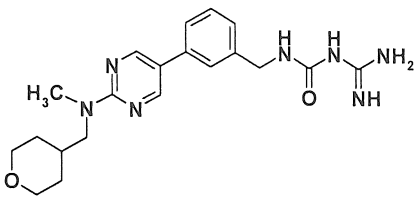
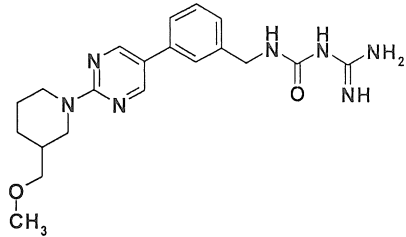
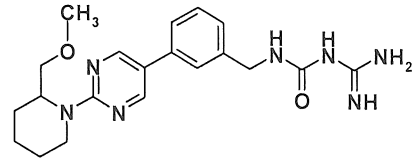
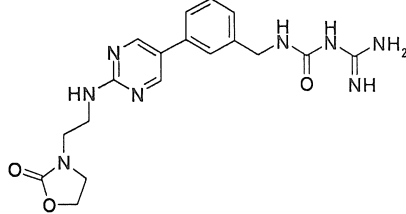
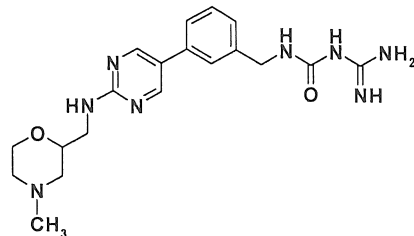
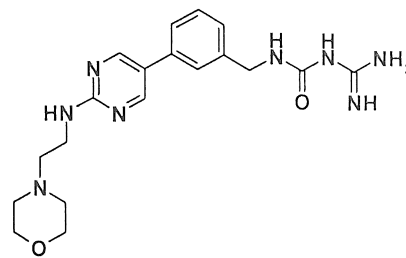
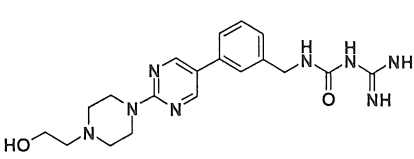
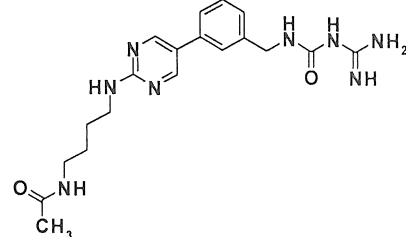
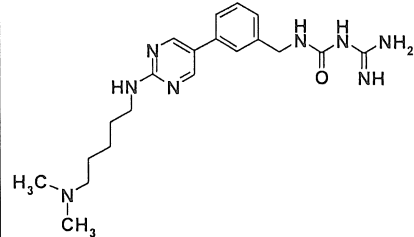
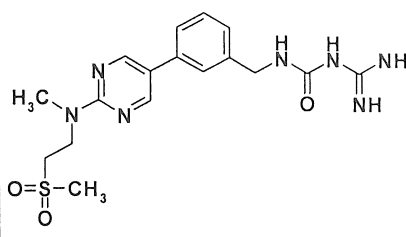
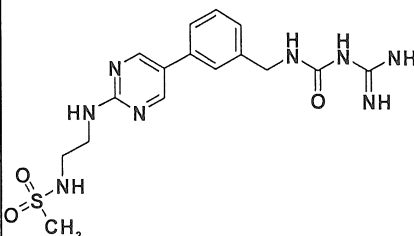
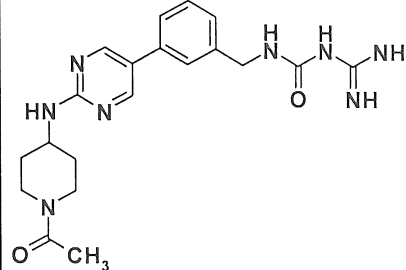
Bảng 109

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
439	546		440	546	
441	546		442	546	
443	546		444	546	
445	546		446	546	
447	546		448	546	
449	546		450	546	

Bảng 110

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
451	546		452	546	
453	546		454	546	
455	546		456	546	
457	546		458	546	
459	546		460	546	
461	546		462	546	

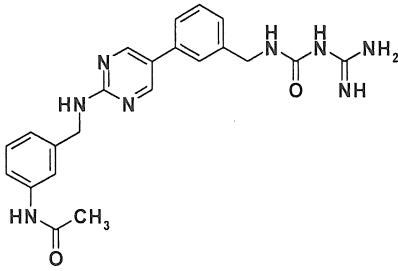
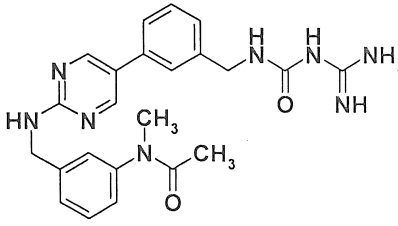
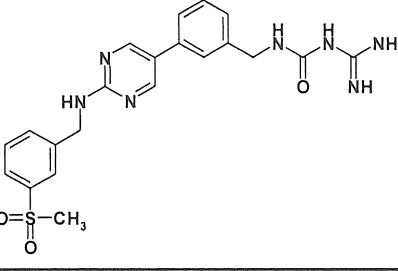
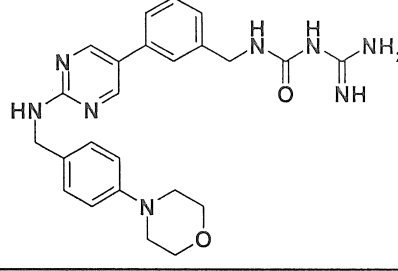
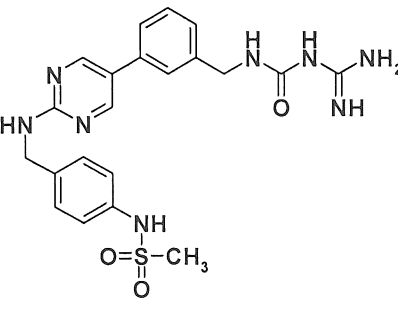
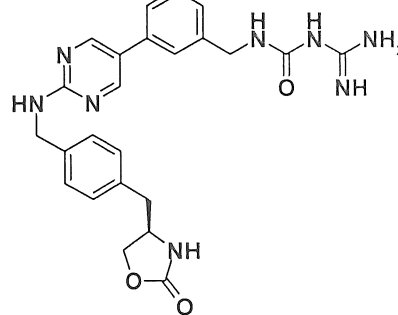
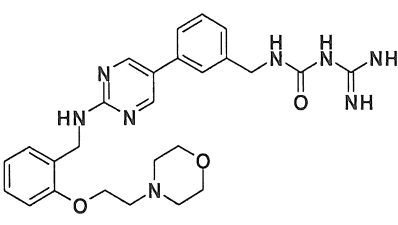
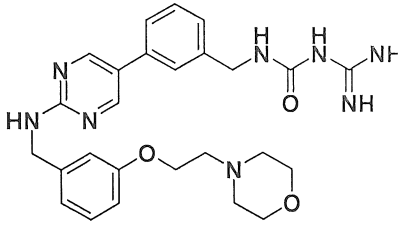
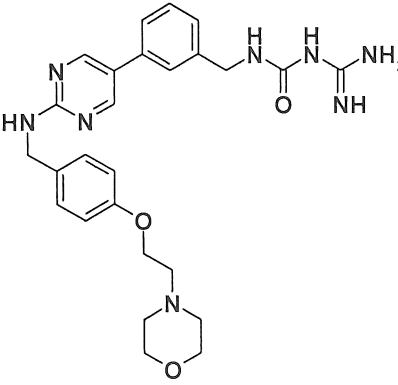
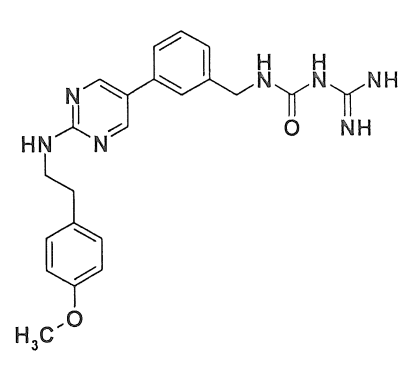
Bảng 111

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
463	546		464	546	
465	546		466	546	
467	546		468	546	
469	546		470	546	
471	546		472	546	
473	546		474	546	

Bảng 112

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
475	546		476	546	
477	546		478	546	
479	546		480	546	
481	546		482	546	
483	546		484	546	

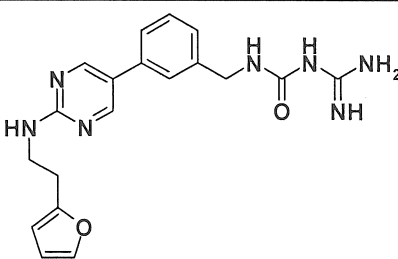
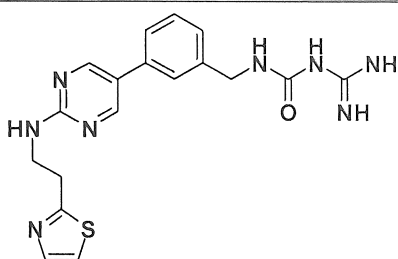
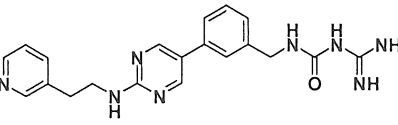
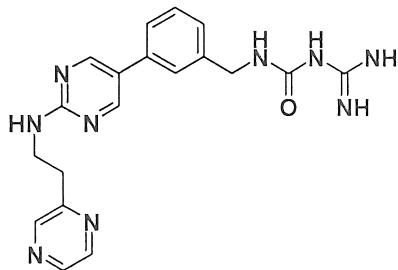
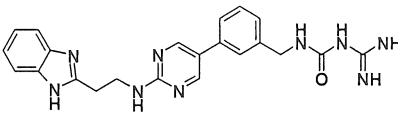
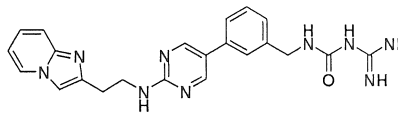
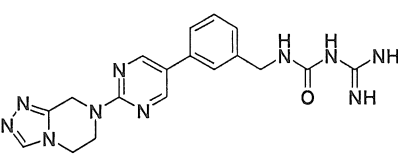
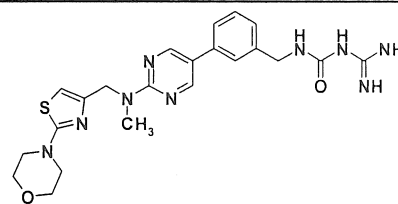
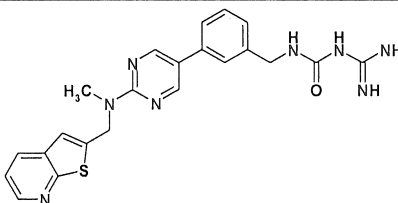
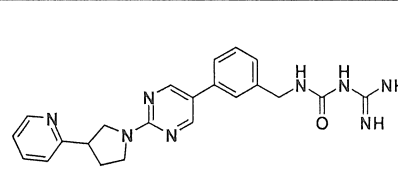
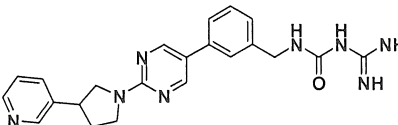
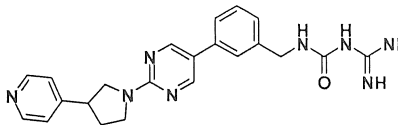
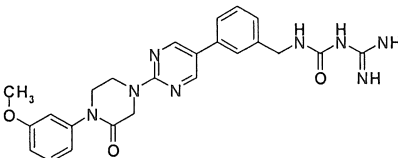
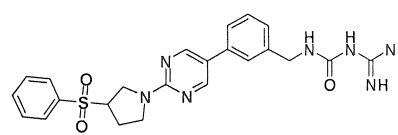
Bảng 113

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
485	546		486	546	
487	546		488	546	
489	546		490	546	
491	546		492	546	
493	546		494	546	

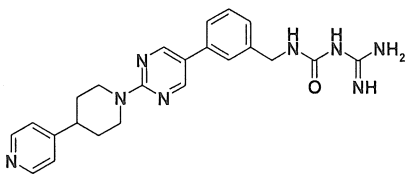
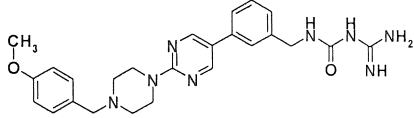
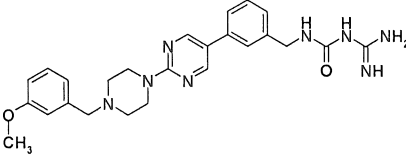
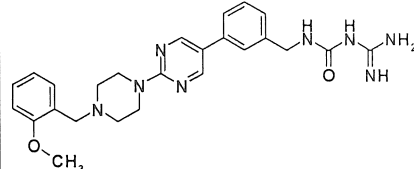
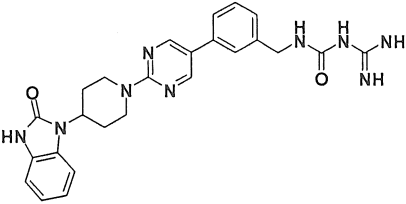
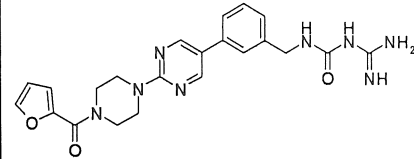
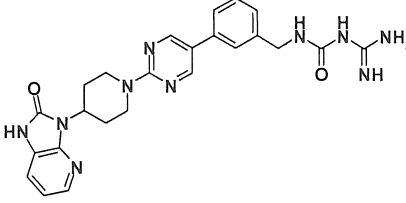
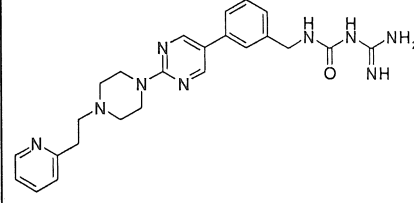
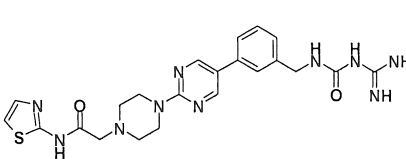
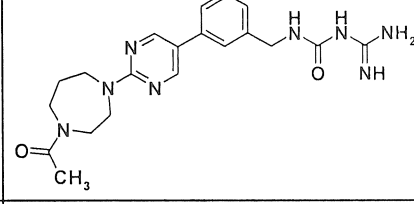
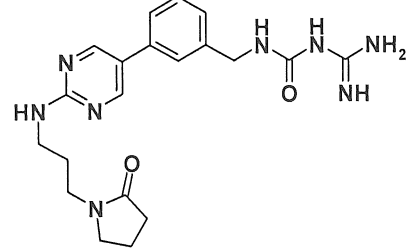
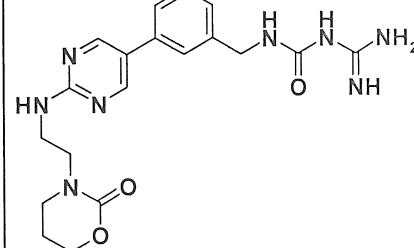
Bảng 114

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
495	546		496	546	
497	546		498	546	
499	546		500	546	
501	546		502	546	
503	546		504	546	
505	546		506	546	

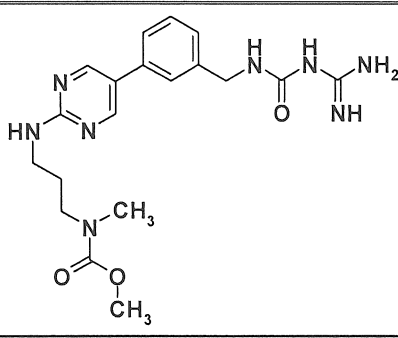
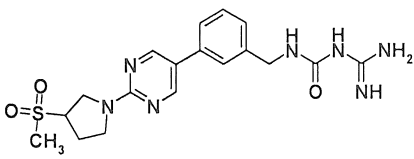
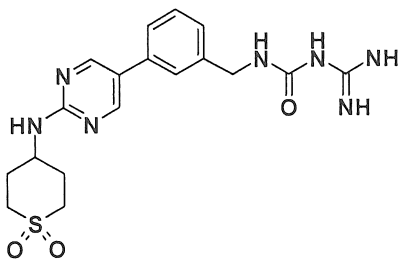
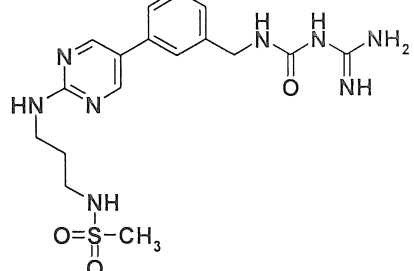
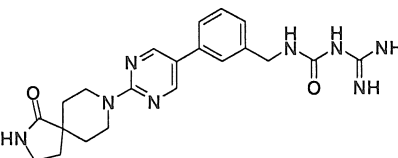
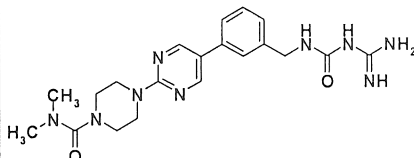
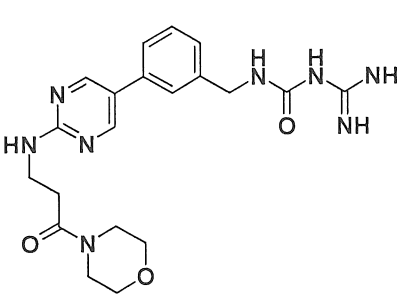
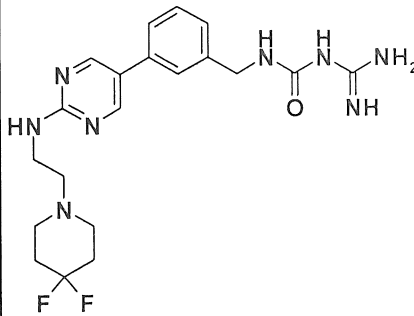
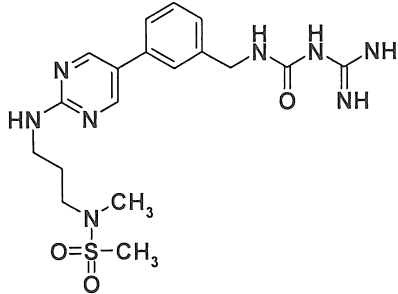
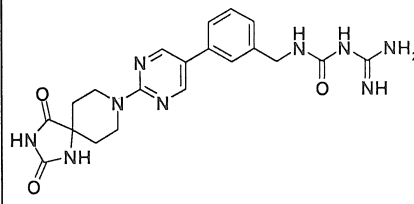
Bảng 115

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
507	546		508	546	
509	546		510	546	
511	546		512	546	
513	546		514	546	
515	546		516	546	
517	546		518	546	
519	546		520	546	

Bảng 116

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
521	546		522	546	
523	546		524	546	
525	546		526	546	
527	546		528	546	
529	546		530	546	
531	546		532	546	

Bảng 117

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
533	546		534	546	
535	546		536	546	
537	546		538	546	
539	546		540	546	
541	546		542	546	

Bảng 118

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
543	546		544	546	
545	546		546	546	
547	546		548	546	
549	546		550	546	
551	112		552	112	

Bảng 119

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
553	112		554	112	
555	112		556	112	
557	112		558	112	
559	567		560	112	
561	112		562	112	
563	112		564	112	
565	112		566	112	
567	567				

Bảng 120

Ex	Dữ liệu
1	ESI+: 384
2	ESI+: 401
3	ESI+: 388
4	ESI+: 417
5	ESI+: 418
6	ESI+: 426
7	ESI+: 430
8	ESI+: 443
9	ESI+: 431
10	ESI+: 487 NMR-DMSO-d ₆ : 1,37-1,50 (2H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 3,21-3,50 (14H, m), 4,06-4,18 (2H, m), 5,29 (2H, s), 7,08-7,22 (3H, m), 8,49 (2H, s)
11	ESI+: 445 NMR-DMSO-d ₆ : 1,06-1,34 (2H, m), 1,71-1,85 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,01-2,14 (1H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 3,00-3,11 (1H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,25 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,36-4,46 (1H, m), 5,37 (2H, s), 7,39 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,55-7,63 (1H, m), 7,64-7,72 (1H, m), 8,78-8,83 (2H, m)
12	ESI+: 475
13	ESI+: 390
14	ESI+: 390
15	ESI+: 440
16	ESI+: 430
17	ESI+: 430
18	ESI+: 430
19	ESI+: 401
20	ESI+: 401
21	ESI+: 401
22	ESI+: 507
23	ESI+: 459 NMR-DMSO-d ₆ : 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,03-1,32 (2H, m), 1,71-1,87 (2H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 2,32 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,50-2,62 (1H, m), 2,96-3,08 (1H, m), 3,84-3,95 (1H, m), 4,24 (2H, d, J = 6,25 Hz), 4,38-4,48 (1H, m), 5,37 (2H, s), 7,39 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,55-7,62 (1H, m), 7,64-7,71 (1H, m), 8,77-8,83 (2H, m)
24	ESI+: 473

Bảng 121

Ex	Dữ liệu
25	ESI+: 503
26	ESI+: 489
27	ESI+: 489
28	ESI+: 508
29	ESI+: 508
30	ESI+: 508
31	ESI+: 474
32	ESI+: 461
33	ESI+: 507
34	ESI+: 481
35	ESI+: 495
36	ESI+: 474
37	ESI+: 502
38	ESI+: 486
39	ESI+: 488
40	ESI+: 488
41	ESI+: 362
42	ESI+: 362
43	ESI+: 354
44	ESI+: 441
45	ESI+: 369
46	ESI+: 416 NMR-DMSO-d ₆ : 2,06 (3H, s), 3,54-3,56 (4H, m), 3,77-3,86 (4H, m), 5,35 (2H, s), 7,33-7,37 (1H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,60-7,64 (1H, m), 8,61 (2H, s)
47	ESI+: 404
48	ESI+: 416
49	ESI+: 412
50	ESI+: 355
51	ESI+: 355 NMR-DMSO-d ₆ : 3,36-3,38 (4H, m), 3,59-3,62 (4H, m), 5,20 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,06-7,08 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,28-7,32 (1H, m), 7,87 (1H, dd, J = 9,0,5,4 Hz), 8,15-8,18 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,53 (1H, d)

Bảng 122

Ex	Dữ liệu
52	ESI+: 372 NMR-DMSO-d ₆ : 1,88-2,01 (4H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 3,04-3,12 (1H, m), 3,49-3,52 (2H, m), 5,28 (2H, s), 7,08-7,12 (1H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 8,08-8,09 (2H, m), 8,87-8,88 (2H, m)
53	ESI+: 373 NMR-DMSO-d ₆ : 3,17-3,19 (4H, m), 3,85-3,88 (4H, m), 5,29 (2H, s), 7,11-7,20 (3H, m), 7,27-7,28 (2H, m), 8,27-8,30 (2H, m)
54	ESI+: 459
55	ESI+: 416
56	ESI+: 430
57	ESI+: 402
58	ESI+: 372
59	ESI+: 449
60	ESI+: 391, 393
61	ESI+: 397
62	ESI+: 421
63	ESI+: 375 NMR-DMSO-d ₆ : 3,27 (3H, s), 3,89-3,95 (2H, m), 4,27-4,39 (3H, m), 5,35 (2H, s), 7,31-7,38 (1H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,57-7,64 (1H, m), 8,53-8,58 (2H, m)
64	ESI+: 403 NMR-DMSO-d ₆ : 1,17 (3H, s), 1,41-1,60 (4H, m), 3,41-3,54 (2H, m), 4,20-4,29 (2H, m), 5,35 (2H, s), 7,31-7,37 (1H, m), 7,46-7,54 (1H, m), 7,57-7,64 (1H, m), 8,53-8,58 (2H, m)
65	ESI+: 389
66	ESI+: 403
67	ESI+: 403
68	ESI+: 445
69	ESI+: 493
70	ESI+: 494
71	ESI+: 473
72	ESI+: 499
73	ESI+: 487

Bảng 123

Ex	Dữ liệu
74	ESI+: 471 NMR-DMSO-d ₆ : 0,61-0,78 (4H, m), 1,00-1,35 (2H, m), 1,66-1,91 (2H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,02-2,17 (1H, m), 2,53-2,69 (1H, m), 3,00-3,21 (1H, m), 4,15-4,48 (4H, m), 5,37 (2H, s), 7,33-7,43 (1H, m), 7,52-7,63 (1H, m), 7,63-7,72 (1H, m), 8,74-8,84 (2H, m)
75	ESI+: 483
76	ESI+: 490
77	ESI+: 464
78	ESI+: 478
79	ESI+: 417
80	ESI+: 427
81	ESI+: 375 NMR-DMSO-d ₆ : 3,67-3,71 (4H, m), 3,74-3,78 (4H, m), 5,35 (2H, s), 7,34 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,49-7,53 (1H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 8,59-8,60 (2H, m)
82	ESI+: 375
83	ESI+: 361
84	ESI+: 509
85	ESI+: 510
86	ESI+: 362
87	ESI+: 402
88	ESI+: 403
89	ESI+: 419
90	ESI+: 402
91	ESI+: 473
92	ESI+: 428
93	ESI+: 458
94	ESI+: 396
95	ESI+: 387
96	ESI+: 374
97	ESI+: 387
98	ESI+: 387
99	ESI+: 465
100	ESI+: 419
101	ESI+: 457

Bảng 124

Ex	Dữ liệu
102	ESI+: 441
103	ESI+: 432
104	ESI+: 426
105	ESI+: 444 NMR-DMSO-d ₆ : 1,09-1,18 (1H, m), 1,22-1,32 (1H, m), 1,78 (2H, t, J = 16 Hz), 2,00 (3H, s), 2,01-2,11 (1H, m), 2,52-2,59 (1H, m), 3,00-3,09 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 14 Hz), 4,09 (2H, s), 4,24 (2H, d, J = 6 Hz), 4,40-4,42 (3H, m), 7,31 (1H, t, J = 7 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7 Hz), 8,78-8,79 (2H, m)
106	ESI+: 470 NMR-DMSO-d ₆ : 0,62-0,75 (4H, m), 1,08-1,34 (2H, m), 1,72-1,89 (2H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,55-2,66 (1H, m), 3,05-3,17 (1H, m), 4,09 (2H, s), 4,20-4,45 (6H, m), 7,31 (1H, t, J = 7 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7 Hz), 8,78-8,79 (2H, m)
107	ESI+: 413
108	ESI+: 415
109	ESI+: 459
110	ESI+: 487
111	ESI+: 458
112	FAB+: 428
113	ESI+: 503 NMR-DMSO-d ₆ : 3,10-3,19 (8H, m), 3,25 (3H, s), 3,42-3,55 (4H, m), 3,73-3,80 (2H, m), 4,12-4,21 (3H, m), 4,35-4,43 (1H, m), 5,04 (2H, s), 6,98-7,15 (3H, m), 8,25 (2H, s)
114	ESI+: 459
115	ESI+: 446
116	ESI+: 443
117	ESI+: 487
118	ESI+: 461
119	ESI+: 461
120	ESI+: 458
121	ESI+: 479
122	ESI+: 473
123	ESI+: 500
124	ESI+: 441

Bảng 125

Ex	Dữ liệu
125	ESI+: 447
126	ESI+: 404
127	ESI+: 367
128	ESI+: 382
129	ESI+: 408
130	ESI+: 338
131	ESI+: 297
132	ESI+: 474
133	ESI+: 404
134	ESI+: 366
135	ESI+: 394
136	ESI+: 334
137	ESI+: 449
138	ESI+: 436
139	ESI+: 411
140	EI: 431
141	ESI+: 433
142	ESI+: 450
143	ESI+: 464
144	ESI+: 450 NMR-DMSO-d ₆ : 1,11 (3H, t, J = 7 Hz), 1,31-1,51 (4H, m), 1,59-1,73 (2H, m), 1,77-1,88 (2H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,88-3,04 (4H, m), 3,39 (2H, q, J = 7 Hz), 3,47-3,53 (1H, m), 3,55-3,70 (4H, m), 4,21 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,97-7,05 (2H, m), 7,05-7,13 (1H, m)
145	ESI+: 464
146	ESI+: 297
147	ESI+: 341
148	ESI+: 422
149	ESI+: 352
150	ESI+: 414
151	ESI+: 400
152	ESI+: 436
153	ESI+: 436
154	ESI+: 489

Bảng 126

Ex	Dữ liệu
155	ESI+: 487
156	ESI+: 374
157	ESI+: 388
158	ESI+: 400
159	ESI+: 402
160	ESI+: 402
161	ESI+: 442
162	ESI+: 421
163	ESI+: 449
164	ESI+: 403
165	ESI+: 431
166	ESI+: 443
167	ESI+: 529
168	ESI+: 555
169	ESI+: 445
170	ESI+: 458
171	ESI+: 466
172	ESI+: 493
173	ESI+: 371
174	ESI+: 362
175	ESI+: 358
176	ESI+: 371
177	ESI+: 385
178	ESI+: 359
179	ESI+: 341
180	ESI+: 431
181	ESI+: 405
182	ESI+: 458
183	ESI+: 458 NMR-DMSO-d ₆ : 1,76-1,92 (4H, m), 2,66-2,78 (2H, m), 2,87-2,98 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,50-3,60 (2H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 4,10-4,18 (2H, m), 4,24 (1H, s), 4,25-4,31 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,13-7,21 (1H, m), 7,25-7,32 (1H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 8,22 (2H, s)
184	ESI+: 458

Bảng 127

Ex	Dữ liệu
185	ESI+: 458
186	ESI+: 374
187	ESI+: 374
188	ESI+: 474
189	ESI+: 474
190	ESI+: 474
191	ESI+: 380
192	ESI+: 473
193	ESI+: 473
194	ESI+: 420
195	ESI+: 483
196	ESI+: 483
197	ESI+: 364
198	ESI+: 320
199	ESI+: 390
200	ESI+: 431
201	ESI+: 363
202	ESI+: 461
203	ESI+: 460
204	ESI+: 325
205	ESI+: 408
206	ESI+: 406
207	ESI+: 490
208	ESI+: 422
209	ESI+: 420
210	ESI+: 383
211	ESI+: 403
212	ESI+: 453
213	ESI+: 467
214	ESI+: 433
215	ESI+: 447
216	ESI+: 448
217	ESI+: 450

Bảng 128

Ex	Dữ liệu
218	ESI+: 450
219	ESI+: 409
220	ESI+: 436
221	ESI+: 409
222	ESI+: 422
223	ESI+: 381
224	ESI+: 407
225	ESI+: 408
226	ESI+: 458
227	ESI+: 478
228	ESI+: 422
229	ESI+: 462
230	ESI+: 388
231	ESI+: 388
232	ESI+: 360
233	ESI+: 374
234	ESI+: 374
235	ESI+: 402
236	ESI+: 416
237	ESI+: 374 NMR-DMSO-d ₆ : 2,39 (3H, s), 3,84-3,92 (2H, m), 4,21 (1H, s), 4,40-4,48 (2H, m), 5,03 (2H, s), 5,12-5,21 (1H, m), 6,56-6,64 (1H, m), 6,75-6,82 (1H, m), 6,98-7,04 (1H, m), 7,13-7,22 (2H, m), 8,02-8,08 (1H, m)
238	ESI+: 388
239	ESI+: 445
240	ESI+: 514
241	ESI+: 460 NMR-DMSO-d ₆ : 2,63 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,24 (3H, s), 3,57-3,60 (6H, m), 3,76-3,85 (4H, m), 5,14 (2H, s), 7,29 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,41-7,45 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 8,59-8,60 (2H, m)
242	ESI+: 460
243	ESI+: 390

Bảng 129

Ex	Dữ liệu
244	ESI+: 374 NMR-DMSO-d ₆ : 3,67-3,70 (4H, m), 3,74-3,78 (4H, m), 4,40 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,31-7,35 (1H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 7,58-7,59 (2H, m)
245	ESI+: 382
246	ESI+: 362
247	ESI+: 375
248	ESI+: 402
249	ESI+: 393
250	ESI+: 458
251	ESI+: 389
252	ESI+: 405
253	ESI+: 418
254	ESI+: 492
255	ESI+: 459
256	ESI+: 464
257	ESI+: 459
258	ESI+: 423
259	ESI+: 423
260	ESI+: 486
261	ESI+: 486
262	ESI+: 458
263	ESI+: 488
264	ESI+: 487
265	ESI+: 487
266	ESI+: 474
267	ESI+: 496
268	ESI+: 429
269	ESI+: 455
270	ESI+: 410
271	ESI+: 412
272	ESI+: 422
273	ESI+: 422
274	ESI+: 436
275	ESI+: 394

Bảng 130

Ex	Dữ liệu
276	ESI+: 431
277	ESI+: 431
278	ESI+: 450
279	ESI+: 476
280	ESI+: 410
281	ESI+: 436
282	ESI+: 461
283	ESI+: 422
284	ESI+: 396
285	ESI+: 422
286	ESI+: 382
287	ESI+: 473
288	ESI+: 381
289	ESI+: 408
290	ESI+: 428
291	ESI+: 394
292	ESI+: 408
293	ESI+: 373 NMR-DMSO-d ₆ : 3,15-3,17 (4H, m), 3,35-3,37 (4H, m), 5,07 (2H, s), 7,01-7,14 (3H, m), 7,24 (1H, dd, J = 4,6, 8,4 Hz), 7,37-7,40 (1H, m), 8,03 (1H, dd, J = 1,3, 4,6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,8 Hz)
294	ESI+: 373
295	ESI+: 387 NMR-DMSO-d ₆ : 2,37 (3H, s), 3,14-3,17 (4H, m), 3,28-3,30 (4H, m), 5,06 (2H, s), 7,01-7,14 (4H, m), 7,31 (1H, dd, J = 3,0, 8,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,9 Hz)
296	ESI+: 387
297	ESI+: 527
298	ESI+: 435
299	ESI+: 387
300	ESI+: 387 NMR-DMSO-d ₆ : 2,37 (3H, s), 3,14-3,17 (4H, m), 3,28-3,30 (4H, m), 5,06 (2H, s), 7,01-7,14 (4H, m), 7,31 (1H, dd, J = 3,0, 8,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,9 Hz)
301	ESI+: 379
302	ESI+: 387

Bảng 131

Ex	Dữ liệu
303	ESI+: 430
304	ESI+: 387
305	ESI+: 374
306	ESI+: 401
307	ESI+: 398
308	ESI+: 400
309	ESI+: 370
310	ESI+: 384
311	ESI+: 372
312	ESI+: 386
313	ESI+: 388
314	ESI+: 374
315	ESI+: 473
316	ESI+: 459 NMR-DMSO-d ₆ : 3,20-3,29 (8H, m), 3,30-3,39 (3H, m), 3,88-3,98 (2H, m), 4,28-4,37 (3H, m), 5,29 (2H, s), 7,09-7,22 (3H, m), 8,48 (2H, s)
317	ESI+: 457
318	ESI+: 509
319	ESI+: 357 NMR-DMSO-d ₆ : 3,67-3,70 (4H, m), 3,74-3,77 (4H, m), 5,09 (2H, s), 7,33 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,62 (1H, s), 8,71 (2H, s)
320	ESI+: 355
321	ESI+: 370
322	ESI+: 356 NMR-DMSO-d ₆ : 3,64-3,71 (4H, m), 3,72-3,78 (4H, m), 4,02 (1H, s), 4,27-4,38 (2H, m), 7,21-7,29 (1H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 7,46-7,57 (2H, m), 8,70 (2H, s)
323	ESI+: 354
324	FAB+: 446
325	ESI+: 500
326	FAB+: 529
327	ESI+: 417
328	ESI+: 417
329	ESI+: 489

Bảng 132

Ex	Dữ liệu
330	ESI+: 412
331	ESI+: 444
332	ESI+: 398
333	ESI+: 443
334	ESI+: 447
335	ESI+: 522 NMR-DMSO-d ₆ : 2,51-2,59 (3H, m), 2,77-2,86 (3H, m), 3,42-3,60 (4H, br s), 4,00-4,40 (4H, br s), 7,30-7,40 (3H, m), 7,50-7,60 (3H, m), 7,61-7,68 (1H, m), 8,65-8,70 (2H, m)
336	ESI+: 489
337	ESI+: 490
338	ESI+: 431 NMR-DMSO-d ₆ : 1,09-1,20 (2H, m), 1,75-1,78 (2H, m), 1,93-2,04 (1H, m), 2,20 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,92-2,99 (2H, m), 4,67-4,72 (2H, m), 4,84 và 5,35 (2H, s và s), 7,28-7,35 (1H, m), 7,48-7,62 (2H, m), 8,55-8,56 (2H, m)
339	ESI+: 446
340	ESI+: 422
341	ESI+: 422
342	ESI+: 489
343	ESI+: 433
344	ESI+: 459 NMR-DMSO-d ₆ : 1,00-1,11 (2H, m), 1,21-1,26 (2H, m), 1,51-1,59 (3H, m), 1,72-1,76 (2H, m), 2,21 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,87-2,94 (2H, m), 4,68-4,73 (2H, m), 5,11 (2H, s), 7,27 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,38-7,42 (1H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 8,53-8,54 (2H, m)
345	ESI+: 389
346	ESI+: 385
347	ESI+: 384
348	ESI+: 340
349	ESI+: 439
350	ESI+: 389
351	ESI+: 432
352	FAB+: 439
353	ESI+: 384

Bảng 133

Ex	Dữ liệu
354	ESI+: 359
355	ESI+: 385
356	ESI+: 399
357	ESI+: 413
358	ESI+: 433
359	ESI+: 377
360	ESI+: 377
361	ESI+: 359
362	ESI+: 373
363	ESI+: 371
364	ESI+: 333
365	ESI+: 403 NMR-DMSO-d ₆ : 1,37-1,52 (2H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,40-3,52 (3H, m), 4,16-4,27 (3H, m), 5,11 (2H, s), 7,23-7,32 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,46-7,54 (1H, m), 8,52-8,57 (2H, m)
366	ESI+: 373
367	ESI+: 391
368	ESI+: 458
369	ESI+: 391
370	ESI+: 389
371	ESI+: 375
372	ESI+: 489
373	ESI+: 355
374	ESI+: 375
375	ESI+: 528
376	ESI+: 557
377	APCI/ESI+: 459
378	APCI/ESI+: 526
379	APCI/ESI+: 526
380	APCI/ESI+: 517
381	ESI+: 579
382	ESI+: 517
383	ESI+: 517
384	ESI+: 580

Bảng 134

Ex	Dữ liệu
385	ESI+: 459
386	ESI+: 474
387	ESI+: 461
388	ESI+: 487
389	ESI+: 431
390	ESI+: 431
391	ESI+: 472
392	APCI/ESI+: 457
393	APCI/ESI+: 471
394	APCI/ESI+: 475
395	APCI/ESI+: 550
396	ESI+: 493
397	ESI+: 523, 525
398	ESI+: 426
399	ESI+: 330
400	ESI+: 342
401	ESI+: 343
402	ESI+: 344
403	ESI+: 344
404	ESI+: 356
405	ESI+: 356
406	ESI+: 356
407	ESI+: 357
408	ESI+: 357
409	ESI+: 358
410	ESI+: 369
411	ESI+: 370
412	ESI+: 370
413	ESI+: 370
414	ESI+: 370
415	ESI+: 370
416	ESI+: 370
417	ESI+: 371

Bảng 135

Ex	Dữ liệu
418	ESI+: 371
419	ESI+: 371
420	ESI+: 371
421	ESI+: 372
422	ESI+: 372
423	ESI+: 372
424	ESI+: 374
425	ESI+: 376
426	ESI+: 383
427	ESI+: 383
428	ESI+: 383
429	ESI+: 383
430	ESI+: 383
431	ESI+: 384
432	ESI+: 384
433	ESI+: 384
434	ESI+: 384
435	ESI+: 384
436	ESI+: 384
437	ESI+: 384
438	ESI+: 384
439	ESI+: 384
440	ESI+: 385
441	ESI+: 385
442	ESI+: 386
443	ESI+: 386
444	ESI+: 386
445	ESI+: 386
446	ESI+: 386
447	ESI+: 388
448	ESI+: 392
449	ESI+: 393
450	ESI+: 397

Bảng 136

Ex	Dữ liệu
451	ESI+: 397
452	ESI+: 397
453	ESI+: 397
454	ESI+: 397
455	ESI+: 397
456	ESI+: 398
457	ESI+: 398
458	ESI+: 398
459	ESI+: 398
460	ESI+: 398
461	ESI+: 398
462	ESI+: 398
463	ESI+: 398
464	ESI+: 398
465	ESI+: 398
466	ESI+: 399
467	ESI+: 399
468	ESI+: 399
469	ESI+: 399
470	ESI+: 399
471	ESI+: 399
472	ESI+: 406
473	ESI+: 407
474	ESI+: 411
475	ESI+: 392
476	ESI+: 406
477	ESI+: 406
478	ESI+: 419
479	ESI+: 419
480	ESI+: 419
481	ESI+: 433
482	ESI+: 447
483	ESI+: 455

Bảng 137

Ex	Dữ liệu
484	ESI+: 406
485	ESI+: 433
486	ESI+: 447
487	ESI+: 454
488	ESI+: 461
489	ESI+: 469
490	ESI+: 475
491	ESI+: 505
492	ESI+: 505
493	ESI+: 505
494	ESI+: 420
495	ESI+: 433
496	ESI+: 466
497	ESI+: 433
498	ESI+: 377
499	ESI+: 422
500	ESI+: 416
501	ESI+: 416
502	ESI+: 417
503	ESI+: 430
504	ESI+: 427
505	ESI+: 428
506	ESI+: 444
507	ESI+: 380
508	ESI+: 397
509	ESI+: 391
510	ESI+: 392
511	ESI+: 430
512	ESI+: 430
513	ESI+: 393
514	ESI+: 482
515	ESI+: 447
516	ESI+: 417

Bảng 138

Ex	Dữ liệu
517	ESI+: 417
518	ESI+: 417
519	ESI+: 475
520	ESI+: 480
521	ESI+: 431
522	ESI+: 475
523	ESI+: 475
524	ESI+: 475
525	ESI+: 486
526	ESI+: 449
527	ESI+: 487
528	ESI+: 460
529	ESI+: 495
530	ESI+: 411
531	ESI+: 411
532	ESI+: 413
533	ESI+: 415
534	ESI+: 418
535	ESI+: 418
536	ESI+: 421
537	ESI+: 423
538	ESI+: 426
539	ESI+: 427
540	ESI+: 433
541	ESI+: 435
542	ESI+: 438
543	ESI+: 439
544	ESI+: 441
545	ESI+: 441
546	ESI+: 441
547	ESI+: 441
548	ESI+: 447
549	ESI+: 453
550	ESI+: 461

Bảng 139

Ex	Dữ liệu
551	ESI+: 422 NMR-DMSO-d ₆ : 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,27-1,50 (2H, m), 1,77-1,93 (2H, m), 2,35 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,03 (1H, t, J = 9,9 Hz), 3,19 (1H, t, J = 9,9 Hz), 3,57-3,80 (4H, m), 3,91-4,04 (1H, m), 4,19-4,27 (3H, m), 4,54-4,63 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,79 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,03 (tH, 1, J = 7,8 Hz).
552	ESI+: 374 NMR-DMSO-d ₆ : 2,40 (3H, s), 3,82-3,89 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,37-4,44 (2H, m), 5,03 (2H, s), 5,13-5,20 (1H, m), 6,55-6,61 (1H, m), 6,74-6,81 (1H, m), 7,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,17-7,27 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 2,7 Hz).
553	ESI+: 404 NMR-DMSO-d ₆ : 3,28 (3H, s), 3,84-3,91 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,38-4,45 (4H, m), 5,02 (2H, s), 5,18-5,24 (1H, m), 6,55-6,62 (1H, m), 6,75-6,80 (1H, m), 7,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,34-7,37 (2H, m), 8,19-8,22 (1H, m).
554	ESI+: 417 NMR-DMSO-d ₆ : 3,13-3,20 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,32-3,39 (4H, m), 4,21 (2H, s), 4,39 (2H, s), 5,07 (2H, s), 7,00-7,15 (3H, m), 7,26 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37-7,42 (1H, m), 8,29 (1H, d, J = 2,8 Hz).
555	ESI+: 402 NMR-DMSO-d ₆ : 2,41 (6H, s), 3,72-3,78 (2H, m), 4,12-4,19 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,46-4,51 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,50-6,56 (1H, m), 6,71-6,77 (1H, m), 6,95-7,02 (3H, m).
556	ESI+: 412 NMR-DMSO-d ₆ : 3,12-3,20 (4H, m), 3,37-3,45 (4H, m), 4,06 (1H, s), 5,03 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,94-7,14 (4H, m), 7,42 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,6 Hz).
557	ESI+: 390 NMR-DMSO-d ₆ : 3,39 (3H, s), 3,79-3,86 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,29-4,37 (2H, m), 4,87-4,94 (1H, m), 5,02 (2H, s), 6,35-6,40 (1H, m), 6,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,77 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,29-7,35 (2H, m).
558	ESI+: 417 NMR-DMSO-d ₆ : 3,13-3,19 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,33-3,40 (4H, m), 4,21 (2H, s), 4,41 (2H, s), 5,08 (2H, s), 7,01-7,15 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Bảng 140

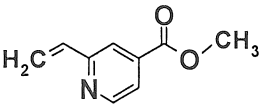
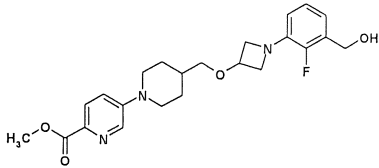
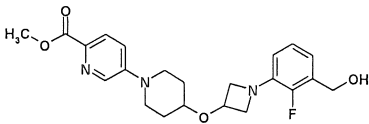
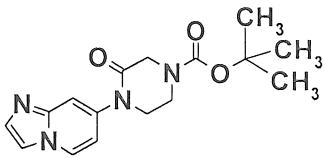
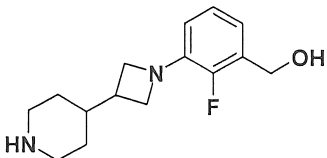
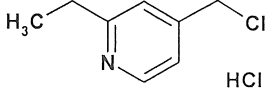
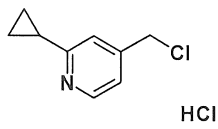
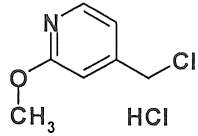
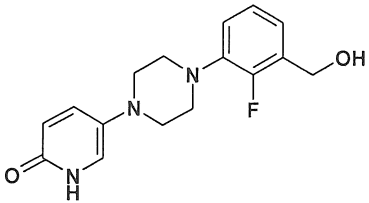
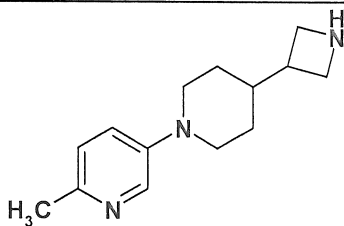
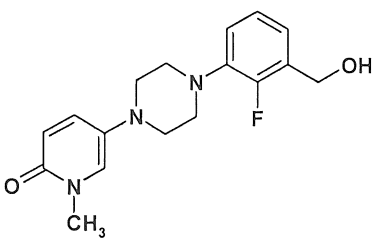
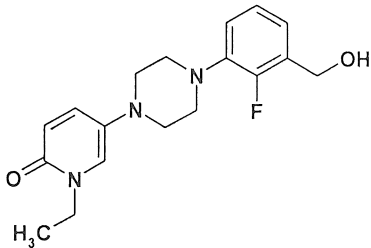
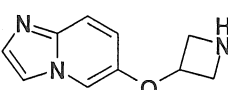
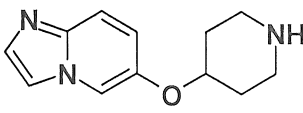
Ex	Dữ liệu
559	ESI+: 392 NMR-DMSO-d ₆ : 0,81-1,09 (2H, m), 1,59-1,75 (3H, m), 1,98 (3H, s), 2,39-2,52 (2H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,58-3,65 (2H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 3,93-4,01 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,34-4,42 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,46-6,52 (1H, m), 6,69-6,74 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,8 Hz).
560	ESI+: 406 NMR-DMSO-d ₆ : 0,82-1,04 (5H, m), 1,59-1,78 (3H, m), 2,29 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,37-2,49 (2H, m), 2,89-2,99 (1H, m), 3,57-3,65 (2H, m), 3,79-3,89 (1H, m), 3,93-4,00 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,34-4,43 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,44-6,52 (1H, m), 6,67-6,74 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,8 Hz).
561	ESI+: 418 NMR-DMSO-d ₆ : 0,63-0,75 (4H, m), 0,83-1,07 (2H, m), 1,56-1,80 (3H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,38-2,59 (2H, m), 2,99-3,11 (1H, m), 3,57-3,65 (2H, m), 3,92-4,01 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,19-4,22 (2H, m), 4,98 (2H, s), 6,44-6,52 (1H, m), 6,67-6,73 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,7 Hz).
562	ESI+: 422 NMR-DMSO-d ₆ : 0,85-1,09 (2H, m), 1,62-1,76 (3H, m), 2,38-2,59 (2H, m), 2,87-2,97 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,58-3,65 (2H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 3,93-4,11 (4H, m), 4,20 (2H, m), 4,30-4,38 (1H, m), 5,00 (2H, s), 6,45-6,52 (1H, m), 6,68-6,74 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,7 Hz).
563	ESI+: 436 NMR-DMSO-d ₆ : 0,83-1,52 (2H, m), 1,60-1,75 (3H, m), 2,37-2,58 (5H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,53 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,58-3,65 (2H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 3,93-4,01 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,34-4,42 (1H, m), 4,98 (2H, s), 4,45-4,50 (1H, m), 6,67-6,73 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,8 Hz).
564	ESI+: 428 NMR-DMSO-d ₆ : 1,08-1,19 (2H, m), 1,53-1,64 (1H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 2,41-2,51 (2H, m), 2,62-2,72 (2H, m), 2,84 (3H, s), 3,53-3,65 (4H, m), 3,94-4,01 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,98 (1H, s), 6,44-6,52 (1H, m), 6,67-6,73 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,8 Hz).
565	ESI+: 447 NMR-DMSO-d ₆ : 3,05-3,12 (4H, m), 3,28 (3H, s), 3,41-3,47 (4H, m), 3,59-3,63 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,28-4,33 (2H, m), 5,04 (2H, s), 6,19 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,59-6,63 (1H, m), 6,98-7,13 (3H, m), 7,81 (1H, d, J = 6,1 Hz).

Bảng 141

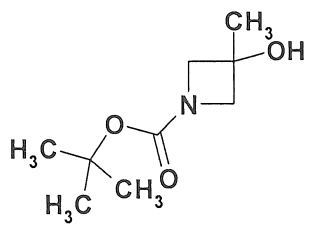
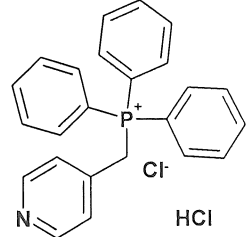
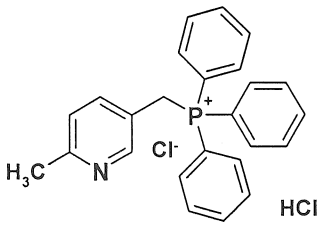
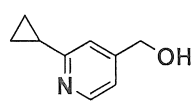
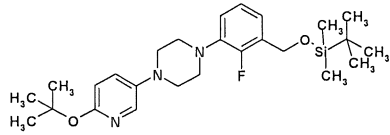
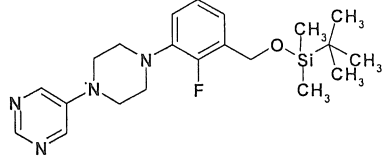
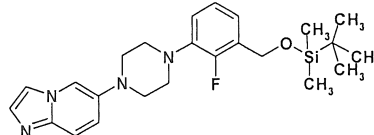
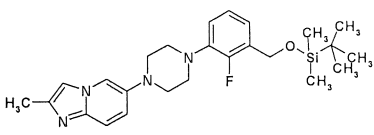
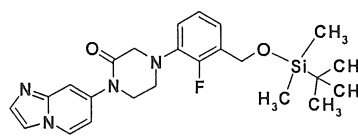
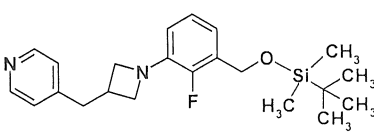
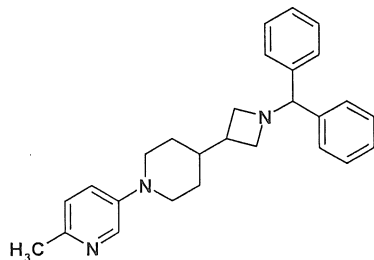
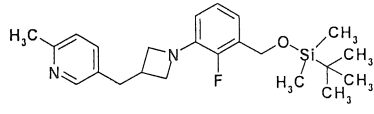
Ex	Dữ liệu
566	ESI+: 417 NMR-DMSO-d ₆ : 3,10-3,15 (4H, m), 3,36 (3H, s), 3,49-3,55 (4H, m), 4,15 (2H, s), 4,39 (2H, s), 5,04 (2H, s), 6,82-6,86 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,00-7,14 (3H, m), 8,15 (1H, d, J = 6,1 Hz).
567	ESI+: 392 NMR-DMSO-d ₆ : 0,81-1,09 (2H, m), 1,59-1,75 (3H, m), 1,98 (3H, s), 2,39-2,52 (2H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,58-3,65 (2H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 3,93-4,01 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,34-4,42 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,46-6,52 (1H, m), 6,69-6,74 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,8 Hz).

Hợp chất của Ví dụ điều chế được thể hiện trong Bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu khởi đầu tương ứng với phương tương tự như phương pháp của Ví dụ điều chế trên đây. Cấu trúc, phương pháp điều chế, và dữ liệu hóa lý cho hợp chất của Ví dụ điều chế được thể hiện trong Bảng dưới đây.

Bảng 142

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
843	R12		844	R845	
845	R845		846	R70	
847	R847		848	R806	
849	R806		850	R806	
851	R807		852	R809	
853	R853		854	R853	
855	R855		856	R855	

Bảng 143

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
857	R857		858	R859	
859	R859		860	R860	
861	R228		862	R228	
863	R228		864	R228	
865	R228		866	R228	
867	R228		868	R228	

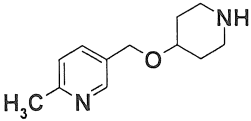
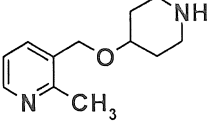
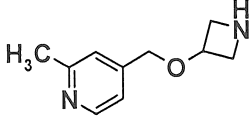
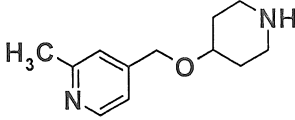
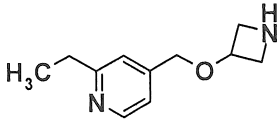
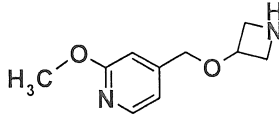
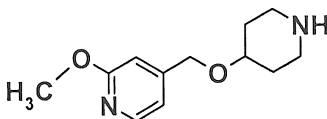
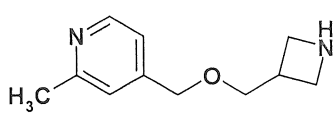
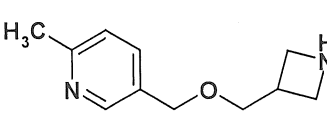
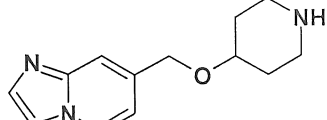
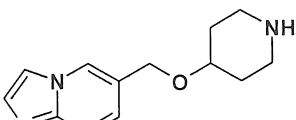
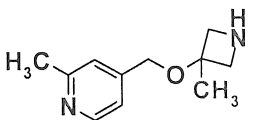
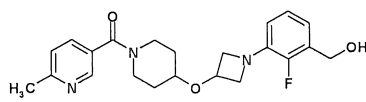
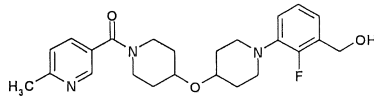
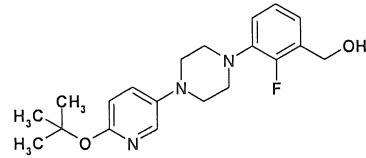
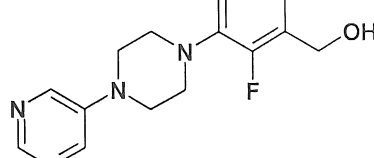
Bảng 144

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
869	R285		870	R285	
871	R285		872	R285	
873	R285		874	R285	
875	R285		876	R285	
877	R285		878	R285	
879	R285		880	R285	
881	R285		882	R285	

Bảng 145

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
883	R285		884	R285	
885	R285		886	R285	
887	R285		888	R285	
889	R285		890	R285	
891	R285		892	R285	
893	R893		894	R894	
895	R894		896	R821	
897	R821		898	R821	

Bảng 146

Rf	Syn	Cấu trúc	Rf	Syn	Cấu trúc
899	R821		900	R821	
901	R821		902	R821	
903	R821		904	R821	
905	R821		906	R821	
907	R821		908	R821	
909	R821		910	R821	
911	R343		912	R343	
913	R376		914	R376	

1

Bảng 149

Rf	Dữ liệu
843	ESI+: 164
844	ESI+: 430
845	ESI+: 416
846	APCI/ESI+: 317
847	ESI+: 265
848	ESI+: 156, 158
849	ESI+: 168, 170
850	ESI+: 158, 160
851	ESI+: 304
852	ESI+: 232
853	ESI+: 318
854	ESI+: 332
855	ESI+: 190
856	ESI+: 218
857	NMR-CDCl ₃ : 1,44 (9H, s), 1,51 (3H, s), 3,81-3,87 (4H, m)
858	APCI/ESI+: 354
859	APCI/ESI+: 368
860	ESI+: 150
861	ESI+: 474
862	ESI+: 403
863	ESI+: 441
864	ESI+: 455
865	APCI/ESI+: 455
866	APCI/ESI+: 387
867	ESI+: 398
868	APCI/ESI+: 401
869	ESI+: 303
870	ESI+: 303
871	ESI+: 331
872	ESI+: 331
873	ESI+: 331
874	ESI+: 303
875	ESI+: 317

Bảng 150

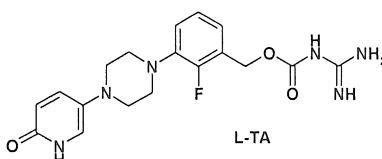
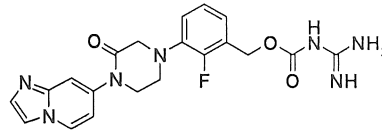
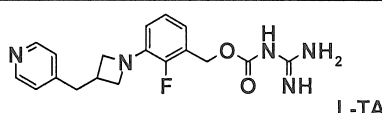
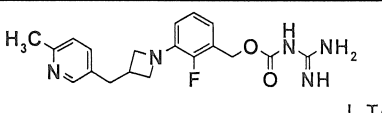
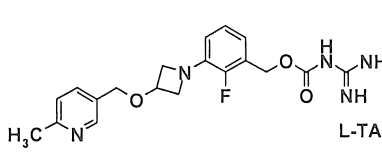
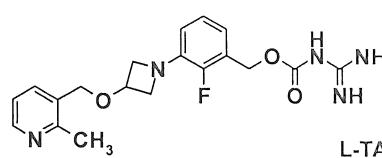
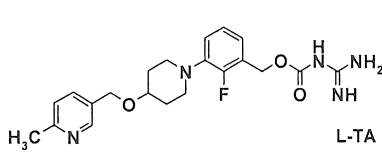
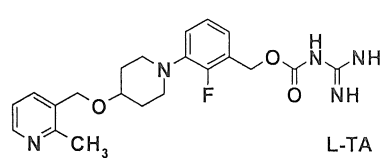
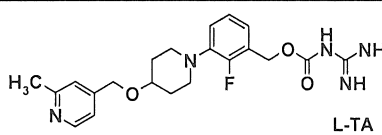
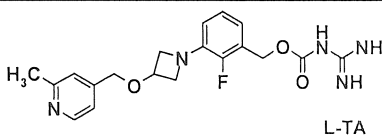
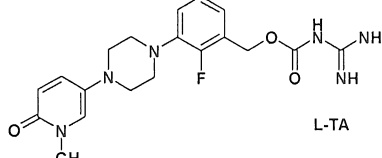
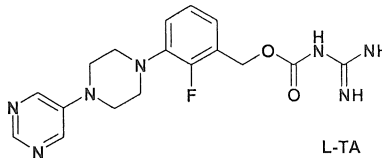
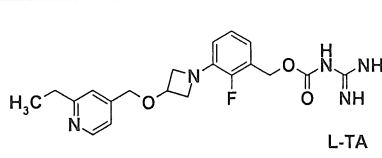
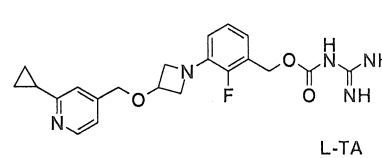
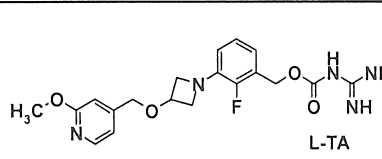
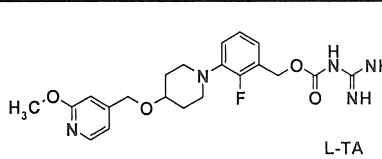
Rf	Dữ liệu
876	ESI+: 329
877	ESI+: 319
878	ESI+: 347
879	ESI+: 372
880	ESI+: 386
881	ESI+: 402
882	ESI+: 416
883	ESI+: 333
884	ESI+: 347
885	ESI+: 314
886	ESI+: 342
887	ESI+: 317
888	ESI+: 317
889	ESI+: 356
890	ESI+: 356
891	ESI+: 317
892	ESI+: 356
893	ESI+: 326
894	ESI+: 374
895	ESI+: 388
896	ESI+: 205
897	ESI+: 179
898	ESI+: 179
899	ESI+: 207
900	ESI+: 207
901	ESI+: 179
902	ESI+: 207
903	ESI+: 193
904	ESI+: 195
905	ESI+: 223
906	ESI+: 193
907	ESI+: 193
908	ESI+: 232
909	ESI+: 232

Bảng 151

Rf	Dữ liệu
910	ESI+: 193
911	ESI+: 400
912	ESI+: 428
913	ESI+: 360
914	ESI+: 289
915	ESI+: 327
916	ESI+: 341
917	APCI/ESI+: 273
918	APCI/ESI+: 287
919	NMR-CDCl ₃ : 1,80 (1H, br), 3,26 (2H, t, J = 5 Hz), 3,73 (2H, s), 3,77 (2H, t, J =
920	APCI/ESI+: 341
921	ESI+: 404
922	ESI+: 209
923	ESI+: 223
924	APCI/ESI+: 247
925	APCI/ESI+: 261
926	ESI+: 303
927	ESI+: 361
928	ESI+: 140
929	ESI+: 138
930	APCI/ESI+: 249
931	APCI/ESI+: 263
932	ESI+: 166
933	ESI+: 336
934	ESI+: 335
935	ESI+: 337
936	APCI/ESI+: 149
937	APCI/ESI+: 163
938	ESI+: 319
939	ESI+: 388
940	ESI+: 402
941	ESI+: 369

Hợp chất của Ví dụ được thể hiện trong Bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu khởi đầu tương ứng với phương pháp tương tự như phương pháp của Ví dụ trên đây. Cấu trúc, phương pháp điều chế, và dữ liệu hóa lý cho hợp chất của Ví dụ được thể hiện trong Bảng dưới đây.

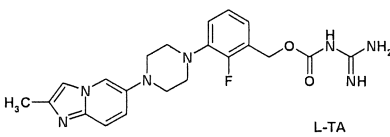
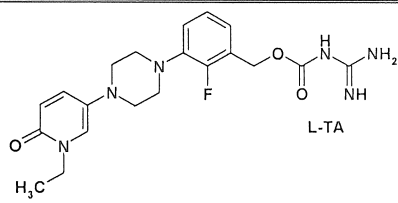
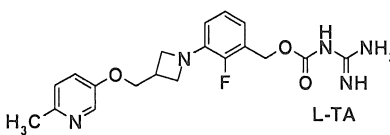
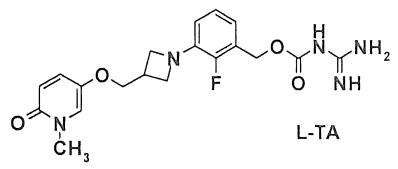
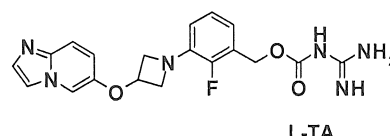
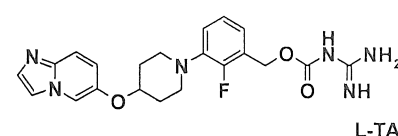
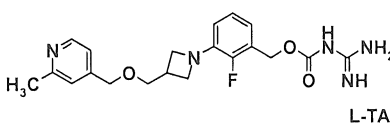
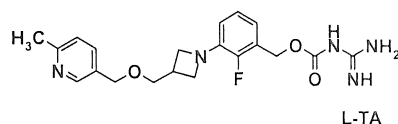
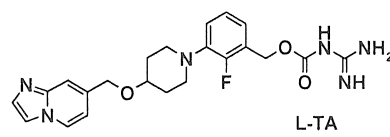
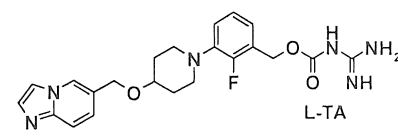
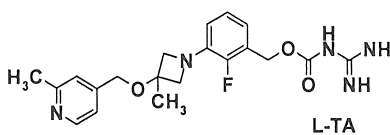
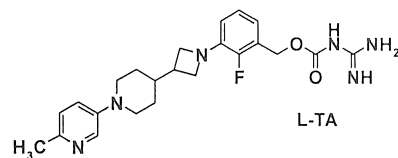
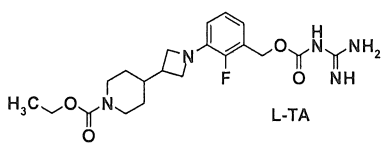
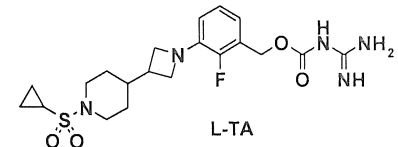
Bảng 152

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
568	568	 L-TA	569	3	 L-TA
570	112	 L-TA	571	112	 L-TA
572	112	 L-TA	573	112	 L-TA
574	112	 L-TA	575	112	 L-TA
576	112	 L-TA	577	112	 L-TA
578	112	 L-TA	579	112	 L-TA
580	112	 L-TA	581	112	 L-TA
582	112	 L-TA	583	112	 L-TA

Bảng 153

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
584	112		585	112	
586	112		587	588	
588	588		589	112	
590	112		591	112	
592	112		593	112	
594	112		595	112	
596	112		597	112	
598	112		599	112	

Bảng 154

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
600	112	 L-TA	601	112	 L-TA
602	112	 L-TA	603	112	 L-TA
604	112	 L-TA	605	112	 L-TA
606	112	 L-TA	607	112	 L-TA
608	112	 L-TA	609	112	 L-TA
610	112	 L-TA	611	112	 L-TA
612	112	 L-TA	613	112	 L-TA

Bảng 155

Ex	Syn	Cấu trúc	Ex	Syn	Cấu trúc
614	112		615	615	
616	615		617	3	
618	112		619	619	
620	619		621	619	
622	619		623	619	

Bảng 156

Ví dụ	Dữ liệu
568	ESI+: 389
569	APCI/ESI+: 426
570	APCI/ESI+: 358
571	APCI/ESI+: 372
572	ESI+: 388
573	ESI+: 388
574	ESI+: 416
575	ESI+: 416
576	ESI+: 416
577	ESI+: 388
578	ESI+: 403
579	ESI+: 374
580	ESI+: 402
581	ESI+: 414
582	ESI+: 404
583	ESI+: 432
584	ESI+: 412
585	ESI+: 457
586	ESI+: 471
587	ESI+: 487
588	ESI+: 501
589	ESI+: 485
590	ESI+: 513
591	ESI+: 418
592	ESI+: 432
593	ESI+: 459
594	ESI+: 473
595	ESI+: 487
596	ESI+: 501
597	ESI+: 473
598	ESI+: 487
599	ESI+: 390
600	ESI+: 426

Bảng 157

Ví dụ	Dữ liệu
601	ESI+: 417
602	ESI+: 388
603	ESI+: 404
604	ESI+: 399
605	ESI+: 427
606	ESI+: 402
607	ESI+: 402
608	ESI+: 441
609	ESI+: 441
610	ESI+: 402
611	ESI+: 441
612	ESI+: 422
613	ESI+: 454
614	ESI+: 421
615	ESI+: 376
616	ESI+: 390
617	ESI+: 445
618	ESI+: 420
619	ESI+: 375 Nhiệt độ bắt đầu hấp thụ nhiệt DSC: 197,4°C
620	ESI+: 359 Nhiệt độ bắt đầu hấp thụ nhiệt DSC: 184,7°C
621	ESI+: 387 Nhiệt độ bắt đầu hấp thụ nhiệt DSC: 173,0°C
622	ESI+: 417 Nhiệt độ bắt đầu hấp thụ nhiệt DSC: 207,8°C
623	ESI+: 445 Nhiệt độ bắt đầu hấp thụ nhiệt DSC: 204,0°C

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có hoạt ức chế VAP-1, và có thể được sử dụng làm chất để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến VAP-1.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:
 2-flo-3-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl carbamimidoylcarbamat,
 2-flo-3-[2-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl
 carbamimidoylcarbamat,
 3-{2-[(1-axetyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyrimidin-5-yl}-2-flobenzyl
 carbamimidoylcarbamat,
 3-(2-{[1-(xyclopropylcacbonyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyrimidin-5-yl)-2-
 flobenzyl carbamimidoylcarbamat,
 2-flo-3-{3-[(6-metylpyridin-3-yl)oxy]azetidin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamat,
 2-flo-3-{3-[(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy]azetidin-1-yl}benzyl
 carbamimidoylcarbamat, và
 3-[3-(1-axetyl)piperidin-4-yl]azetidin-1-yl]-2-flobenzyl
 carbamimidoylcarbamat;
 hoặc muối của chúng.
2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là
 2-flo-3-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl carbamimidoylcarbamat, hoặc
 muối của nó.
3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là
 2-flo-3-[2-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl carbamimidoylcarbamat,
 hoặc muối của nó.
4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là
 3-{2-[(1-axetyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyrimidin-5-yl}-2-flobenzyl
 carbamimidoylcarbamat, hoặc muối của nó.
5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là
 3-(2-{[1-(xyclopropylcacbonyl)piperidin-4-yl]metoxy}pyrimidin-5-yl)-2-flobenzyl
 carbamimidoylcarbamat, hoặc muối của nó.
6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là
 2-flo-3-{3-[(6-metylpyridin-3-yl)oxy]azetidin-1-yl}benzyl carbamimidoylcarbamat,
 hoặc muối của nó.

7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-flo-3-{3-[(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy]azetidin-1-yl}benzyl carbamimidoylcarbammat, hoặc muối của nó.
8. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 3-[3-(1-axetyl-piperidin-4-yl)azetidin-1-yl]-2-flobenzyl carbamimidoylcarbammat, hoặc muối của nó.
9. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-flo-3-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]benzyl carbamimidoylcarbammat monophosphat.
10. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 3-{2-[(1-axetyl-piperidin-4-yl)metoxy]pyrimidin-5-yl}-2-flobenzyl carbamimidoylcarbammat monophosphat.
11. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 và tá dược được dụng.