



(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)



1-0025589

(51)⁷ C07D 413/14; A61K 31/421; C07D 213/82; C07D 231/14; C07D 285/08; C07D 285/135; C07D 417/14; C07D 333/40; C07D 407/12; C07D 409/12; C07D 417/12; A61K 31/166; C07D 333/38 (13) B

(21) 1-2016-04348

(22) 09/04/2015

(86) PCT/JP2015/061651 09/04/2015

(87) WO 2015/156417 A1 15/10/2015

(30) 2014-082057 11/04/2014 JP

(45) 25/09/2020 390

(43) 27/03/2017 348A

(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)

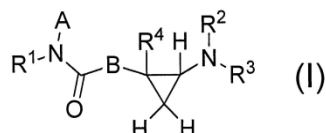
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

(72) MATSUMOTO, Shigemitsu (JP); HATTORI, Yasushi (JP); TOYOFUKU, Masashi (JP); MORIMOTO, Shinji (JP); DAINI, Masaki (JP); KOJIMA, Takuto (JP); KAKU, Tomohiro (JP); ITO, Mitsuhiro (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

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

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính ức chế demetylaza đặc hiệu lyzin, và hữu ích dùng làm thuốc như thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, các rối loạn phát triển, cụ thể là các bệnh có khuyết tật trí tuệ (chẳng hạn, các rối loạn phổ tự kỷ, hội chứng Rett, hội chứng Down, hội chứng Kabuki, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng Kleeftstra, bệnh u xơ thần kinh typ 1, hội chứng Noonan, bệnh xơ cứng củ), các bệnh thoái hóa thần kinh (chẳng hạn, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh thoái hóa dây sống tiểu não (chẳng hạn, bệnh teo răng cưa nhân đỏ đồi thị) và bệnh Huntington), bệnh động kinh (chẳng hạn, hội chứng Dravet) hoặc chứng nghiện thuốc, và tương tự. Hợp chất này có công thức:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở bản mô tả, hoặc muối của nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất xyclopropanamin có hoạt tính ức chế demethylaza đặc hiệu lyzin 1 (đôi khi được viết tắt là LSD1 trong bản mô tả này), và hữu ích làm thuốc như thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh tâm thần phân liệt, các rối loạn phát triển, cụ thể là các bệnh khuyết tật trí tuệ (chẳng hạn, các rối loạn phổ tự kỷ, hội chứng Rett, hội chứng Down, hội chứng Kabuki, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng Kleeftstra, bệnh u xơ thần kinh typ 1, hội chứng Noonan, bệnh xơ cứng củ), các bệnh thoái hóa thần kinh (chẳng hạn, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh thoái hóa dây sống tiểu não (chẳng hạn, bệnh teo răng của nhân đỏ đồi thị) và bệnh Huntington), bệnh động kinh (chẳng hạn, hội chứng Dravet) hoặc chứng nghiện thuốc, và tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

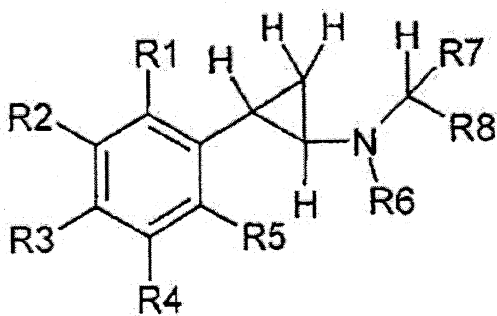
LSD1 là enzym demetyl hóa của histon, xúc tác phản ứng demetyl hóa của sản phẩm đã monometyl hóa và sản phẩm đã dimethyl hóa của gốc lyzin thứ 4 của histon H3 (H3K4me1/2), và tạo ra formaldehyt dưới dạng sản phẩm phụ. Ngoài ra, LSD1 tạo ra phức chất với flavin adenin dinucleotit (FAD) mà là một loại coenzym, và FAD thúc đẩy sự oxy hóa gốc lyzin nhờ các enzym dưới dạng chất điều hòa oxy hóa khử.

Khi hợp chất có hoạt tính ức chế LSD1 được sử dụng cho các tế bào thần kinh, sự methyl hóa histon H3, đặc biệt là sự methyl hóa H3K4 xung quanh gen khởi động GAD1 được gia tăng thông qua sự ức chế hoạt tính demetyl hóa histon của LSD1 (ví dụ thử nghiệm 3 được đề cập sau đây). Có nhiều ấn phẩm phân tích mối quan hệ giữa mức độ biểu hiện gen và tình trạng methyl hóa histon H3K4, mà kết luận rằng việc khởi động quá trình methyl hóa histon H3K4 ở gen khởi động dẫn đến sự phiên mã gen được hoạt hóa (Becker, Nature 2006, 442: 31-32; Ruthenburg et al., Nature Reviews Molecular Cell Biology 2007, 8: 983-994). Do đó, được cho rằng việc sử dụng hợp chất có hoạt tính ức chế LSD1 làm gia tăng sự methyl hóa histon H3K4 trong các tế bào thần kinh ở não, mà đến lượt mình, nó gây ra sự biểu hiện GAD1 mRNA ở não. Đã biết rõ rằng việc cảm ứng sự biểu hiện GAD1 mRNA ở não là có hiệu quả để điều trị các bệnh của hệ thần kinh trung ương. Chẳng hạn, đã biết rằng việc truyền trong não vector biểu hiện gen GAD1 cho các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson cảm ứng sự biểu hiện GAD1 mRNA và cải thiện

các triệu chứng của các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson (LeWitt et al. Lancet Neurol. 2011, 10: 309-319; Carlson, Physiology of Behavior 11th edition 2013). Từ đó, được cho rằng việc sử dụng chất ức chế LSD1 làm gia tăng sự methyl hóa histon H3K4 và dẫn đến việc gia tăng mức độ biểu hiện GAD1 ở não, điều này có thể có hiệu quả trong việc điều trị các bệnh của hệ thần kinh trung ương.

Mặt khác, LSD1 còn xúc tác phản ứng demethyl hóa của sản phẩm đã methyl hóa của gốc lysin thứ 9 của histon H3 (H3K9me). Sự giảm mức methyl hóa của H3K9 ở các mẫu động vật mắc một số bệnh, ví dụ, các mẫu động vật mắc chứng nghiện cocain và hội chứng Kleefstra đã được báo cáo (Science 8 Jan. 2010, 327, 213-216, Genes Dev. Apr. 2005, 19, 815-826). Đã biết rằng sự giảm mức methyl hóa H3K9 gây ra sự biểu hiện gia tăng bất thường của một số gen. Do đó, được cho rằng việc sử dụng hợp chất có hoạt tính ức chế LSD1 làm đẩy nhanh quá trình methyl hóa histon H3K9 trong các tế bào thần kinh ở não, mà đến lượt mình lại làm giảm sự biểu hiện của các gen được biểu hiện bất thường ở não. Từ đó, được cho rằng chất ức chế LSD1 có thể có hiệu quả trong việc điều trị một số bệnh liên quan đến sự giảm H3K9 methyl hóa.

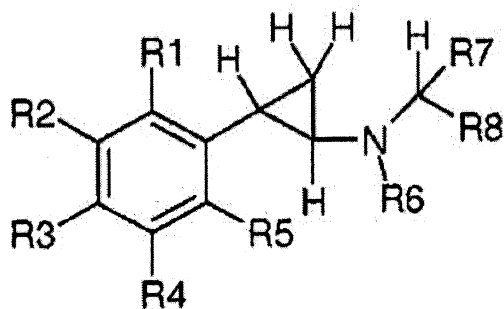
WO 2010/084160 (tài liệu sáng chế 1) mô tả hợp chất có công thức sau hoặc muối được dụng của nó làm chất ức chế LSD1:



Công thức I

trong đó R1-R5 là H, halogen và tương tự; R6 là H hoặc alkyl; R7 là H, alkyl hoặc xycloalkyl; R8 là -L-heteroxyclyl hoặc -L-aryl trong đó L là $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ hoặc $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$, và n là 0, 1, 2 hoặc 3.

WO 2010/043721 (tài liệu sáng chế 2) mô tả hợp chất có công thức sau hoặc muối được dụng của nó làm chất ức chế LSD1:



Công thức I

trong đó R1-R5 là H, halogen và tương tự; R6 là H hoặc alkyl; R7 là H, alkyl hoặc xycloalkyl; R8 là -C(=O)NR_xR_y hoặc -C(=O)R_z trong đó mỗi nhóm trong số R_x và R_y độc lập là H, alkyl và tương tự, và R_z là H, alkoxy và tương tự.

WO 2011/035941 (tài liệu sáng chế 3) mô tả hợp chất có công thức sau hoặc muối được dụng của nó làm chất ức chế LSD1:



I

trong đó (A') là aryl, arylalkoxy, heteroxyclyl và tương tự; (A) là heteroaryl hoặc aryl; X là 0, 1, 2 hoặc 3; (B) là vòng xyclopropyl; (Z) là -NH-; (L) là -CH₂CH₂- và tương tự; (D) là -N(-R1)-R2, -O-R3 hoặc -S-R3 trong đó mỗi nhóm trong số R1 và R2 độc lập là H, alkyl và tương tự; và R3 là H, alkyl và tương tự.

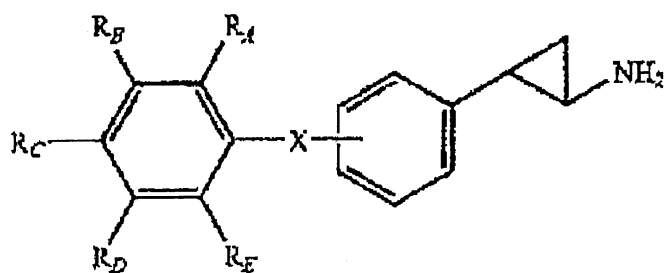
WO 2011/042217 (tài liệu sáng chế 4) mô tả hợp chất có công thức sau hoặc muối được dụng của nó làm chất ức chế LSD1:



(I)

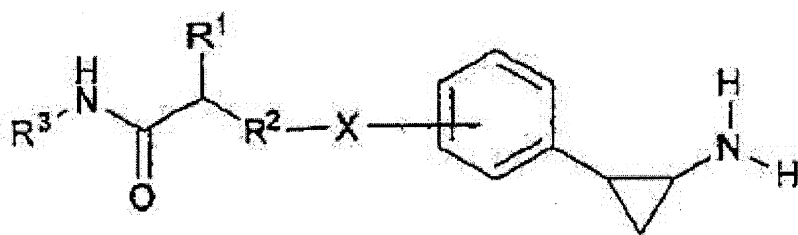
trong đó (A') là aryl, arylalkoxy, arylalkyl, heteroxyclyl và tương tự; (A) là heteroaryl hoặc aryl; X là 0, 1, 2 hoặc 3; (B) là vòng xyclopropyl; (Z) là -NH-; (L) là -(CH₂)_mCR₁R₂- trong đó m là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và mỗi nhóm trong số R₁ và R₂ độc lập là H hoặc C1-6 alkyl.

US 2010/0324147 (tài liệu sáng chế 5) mô tả hợp chất có công thức sau hoặc muối của nó làm chất ức chế LSD1:

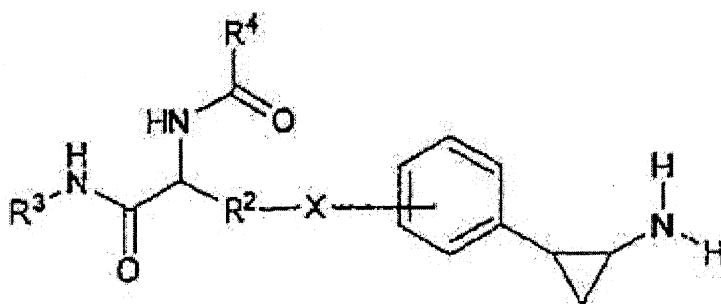


trong đó X là liên kết, O, S hoặc NH; và mỗi R_A , R_B , R_C , R_D và R_E độc lập là H, C1-7 alkyl và tương tự.

WO 2010/143582 (tài liệu sáng chế 6) mô tả hợp chất có công thức sau hoặc muối được dụng của nó làm chất ức chế LSD1:



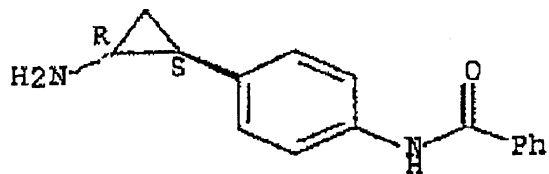
(I)



(II)

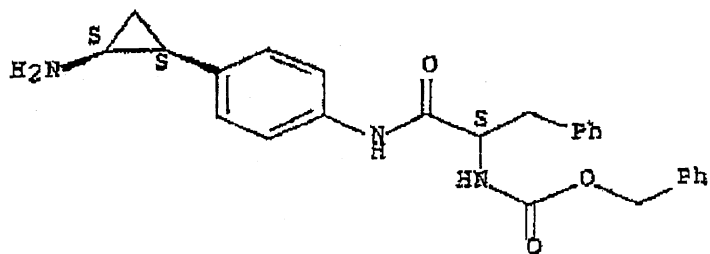
trong đó R^1 là H, nhóm alkyl tùy ý có phần tử thế được gắn vào và tương tự; R^2 là nhóm alkylen tùy ý có phần tử thế được gắn vào; R^3 là nhóm alkyl tùy ý có phần tử thế được gắn vào, nhóm phenyl tùy ý có phần tử thế được gắn vào và tương tự; R^4 là nhóm alkyl tùy ý có phần tử thế được gắn vào, nhóm phenyl tùy ý có phần tử thế được gắn vào và tương tự; và X là O, NH_2 , $NHCO$, $CONH$, S hoặc CH_2 .

J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833 (tài liệu phi sáng chế 1) mô tả các hợp chất có công thức sau làm chất ức chế LSD 1/2:

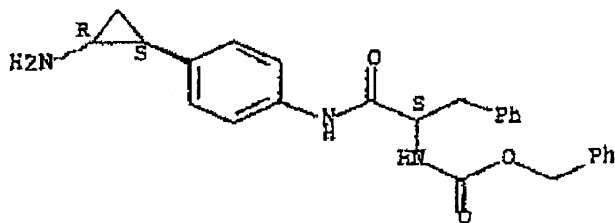


• HCl

(13b)



(15e)



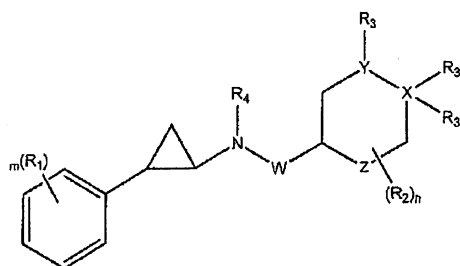
• HCl

(14e)

WO 2012/156531 (tài liệu sáng chế 7) mô tả việc sử dụng chất ức chế LSD1 để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh viêm.

WO 2012/156537 (tài liệu sáng chế 8) mô tả việc sử dụng chất ức chế LSD1 để phòng ngừa và điều trị chứng huyết khối, sự hình thành cục nghẽn hoặc các bệnh tuần hoàn.

WO 2012/135113 (tài liệu sáng chế 9) mô tả hợp chất có công thức sau hoặc muối dược dụng của nó làm chất ức chế LSD1:



trong đó

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, $-NSO_2Me$, $-NSO_2Ph$, arylalkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, $-NC(O)Ra$, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halogen, amit, amino, amino được thế và $-C(O)ORa$;

R_2 là H hoặc $COOH$;

mỗi R_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, H, C_{1-6} alkyl, $-SO_2Ra$, $-NC(O)Ra$, $-CH_2C(O)ORa$, $-C(O)ORa$, $-C(O)Ra$, $-C(O)NRaRb$, amino được thế, amino, urea, amit, sulfonamit, arylalkyl và heteroarylalkyl;

mỗi Ra độc lập là H, phenyl, phenylmetyl, 3,5-dimetylisoxazol-4-yl, 1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-3} alkylamino hoặc $-NHPh$;

Rb là H hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc khi được liên kết với cùng nguyên tử,

Ra và Rb cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh;

R_4 là C_{1-4} alkyl, axyl, $-C(O)CF_3$ hoặc H;

W là $-(CH_2)_{1-4}$ hoặc $-CH(Rc)(CH_2)_{0-3}$ trong đó Rc là CN hoặc C_{1-4} alkyl;

Y là N hoặc C;

X là N hoặc C;

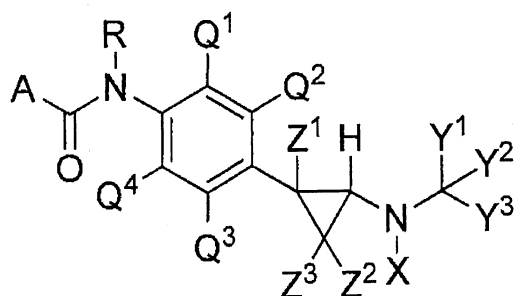
Z là O hoặc $(CH_2)_q$ trong đó q là 0-2, và nếu q là 0, thì Z là liên kết;

m là 0-3, n là 0-3;

với điều kiện nếu Z là O, thì Y là N và X là C;

đồng thời với điều kiện nếu X là C, ít nhất một trong số các nhóm R_3 được liên kết với X không phải là H.

WO 2013/022047 (tài liệu sáng chế 10) mô tả hợp chất có công thức sau hoặc muối của nó làm chất ức chế LSD1.



trong đó

A là nhóm hydrocacbon tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế;

R là nguyên tử hydro, nhóm hydrocacbon tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế; hoặc

A và R tùy ý được liên kết với nhau để tạo thành vòng tùy ý có (các) phần tử thế;

mỗi trong số Q^1 , Q^2 , Q^3 và Q^4 độc lập là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế; mỗi trong số Q^1 và Q^2 , và Q^3 và Q^4 tùy ý được liên kết với nhau để tạo thành vòng tùy ý có (các) phần tử thế;

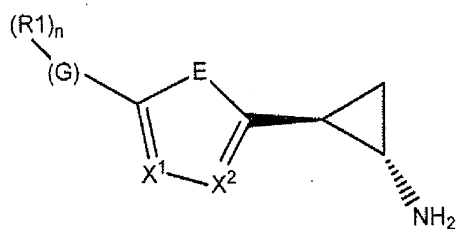
X là nguyên tử hydro, nhóm hydrocacbon không vòng tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm vòng no tùy ý có (các) phần tử thế;

mỗi trong số Y^1 , Y^2 và Y^3 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm hydrocacbon tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế;

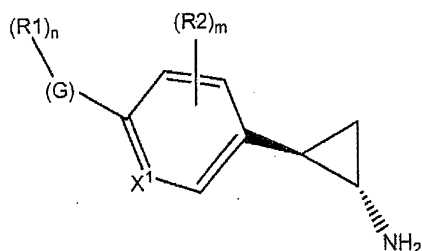
mỗi trong số X và Y^1 , và Y^1 và Y^2 tùy ý được liên kết với nhau để tạo thành vòng tùy ý có (các) phần tử thế; và

mỗi trong số Z^1 , Z^2 và Z^3 độc lập là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế.

WO 2012/013727 (tài liệu sáng chế 11) mô tả hợp chất có công thức sau hoặc muối của nó làm chất ức chế LSD1.



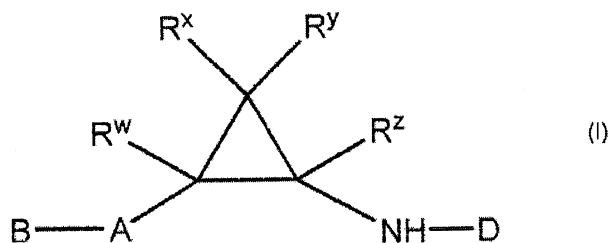
(I)



(II)

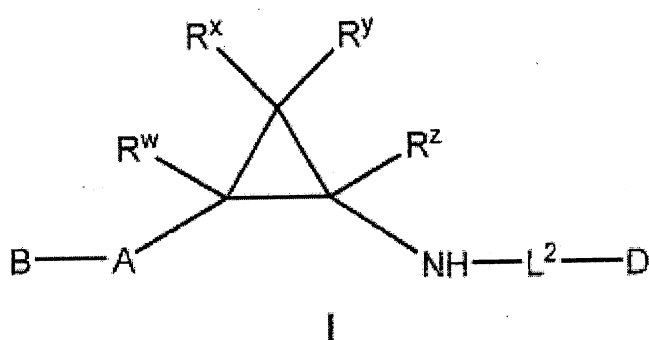
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở tài liệu sáng chế 11.

WO 2013/057322 (tài liệu sáng chế 12) mô tả hợp chất có công thức sau hoặc muối của nó làm chất ức chế LSD1.



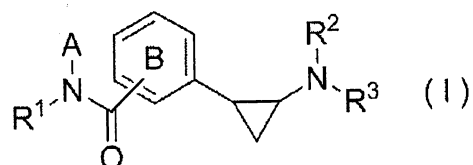
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở tài liệu sáng chế 12.

WO 2013/057320 (tài liệu sáng chế 13) mô tả hợp chất có công thức sau hoặc muối của nó làm chất ức chế LSD1.



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở tài liệu sáng chế 13.

WO 2014/058071 (tài liệu sáng chế 14) mô tả hợp chất có công thức sau hoặc muối của nó làm chất ức chế LSD1.



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở tài liệu sáng chế 14.

Tài liệu The Journal of Neuroscience, October 17, 2007, 27(42): 11254-11262 (tài liệu phi sáng chế 2) mô tả rằng sự giảm mức methyl hóa histon H3K4 và giảm mức biểu hiện Gad1 mRNA quan sát được ở não của các bệnh nhân mắc bệnh tâm thần phân liệt. Ngoài ra, ấn phẩm Nature Neuroscience, Feb. 2015, 18, 199-209 (tài liệu phi sáng chế 3) mô tả rằng chu trình methyl hóa H3K4 có liên quan mật thiết với các bệnh tâm thần như bệnh tâm thần phân liệt và tương tự.

Tài liệu MOLECULAR and CELLULAR BIOLOGY, Aug. 2011, 31(16), 3298-3311 (tài liệu phi sáng chế 4) mô tả rằng LSD1 là thành phần của phức chất protein mà điều hòa sự phiên mã beta globin và có khả năng tham gia vào việc làm suy giảm sự phiên mã beta globin. Đã biết rằng việc kích hoạt sự phiên mã beta

globin là hữu ích trong việc điều trị bệnh thiếu máu hồng cầu lưỡi liềm và bệnh thiếu máu huyết tán beta, từ đó cho rằng sự ức chế LSD1 gây ra sự giải ức chế phiên mã beta globin, và mang lại hiệu quả điều trị.

Danh mục tài liệu

Các tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2010/084160

Tài liệu sáng chế 2: WO 2010/043721

Tài liệu sáng chế 3: WO 2011/035941

Tài liệu sáng chế 4: WO 2011/042217

Tài liệu sáng chế 5: US 2010/0324147

Tài liệu sáng chế 6: WO 2010/143582

Tài liệu sáng chế 7: WO 2012/156531

Tài liệu sáng chế 8: WO 2012/156537

Tài liệu sáng chế 9: WO 2012/135113

Tài liệu sáng chế 10: WO 2013/022047

Tài liệu sáng chế 11: WO 2012/013727

Tài liệu sáng chế 12: WO 2013/057322

Tài liệu sáng chế 13: WO 2013/057320

Tài liệu sáng chế 14: WO 2014/058071

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833

Tài liệu phi sáng chế 2: The Journal of Neuroscience, October 17, 2007, 27(42):11254-11262

Tài liệu phi sáng chế 3: Nature Neuroscience, Feb. 2015, 18, 199-209

Tài liệu phi sáng chế 4: MOLECULAR and CELLULAR BIOLOGY, Aug. 2011, 31(16), 3298-3311

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất xyclopropanamin có hoạt tính

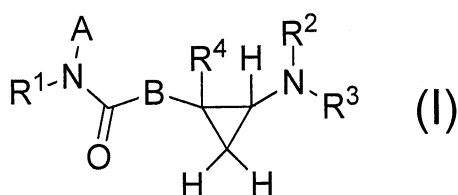
ức chế LSD1 vượt trội và tính chọn lọc LSD1 cao, và hữu ích dùng làm thuốc như thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh tâm thần phân liệt, các rối loạn phát triển, cụ thể là các bệnh liên quan đến khuyết tật trí tuệ (chẳng hạn, các rối loạn phổ tự kỷ, hội chứng Rett, hội chứng Down, hội chứng Kabuki, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng Kleeftstra, bệnh u xơ thần kinh typ 1, hội chứng Noonan, bệnh xơ cứng củ), các bệnh thoái hóa thần kinh (chẳng hạn, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh thoái hóa dây sống tiểu não (chẳng hạn, bệnh teo răng cưa nhân đỏ đồi thị) và bệnh Huntington (múa giật Huntington)), bệnh động kinh (chẳng hạn, hội chứng Dravet) hoặc chứng nghiện thuốc như nghiện cocain, và tương tự.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng để cố gắng giải quyết các vấn đề nêu trên và phát hiện ra rằng hợp chất có công thức (I) dưới đây có hoạt tính ức chế chất ức chế LSD1 vượt trội và tính chọn lọc LSD1 cao, từ đó dẫn đến hoàn thành sáng chế.

Theo đó, sáng chế là như sau:

[1] Hợp chất có công thức:



trong đó:

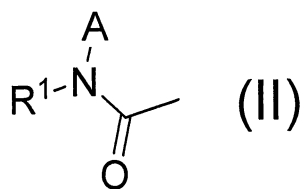
A là nhóm dị vòng tùy ý được thế, hoặc nhóm hydrocacbon tùy ý được thế;

B là vòng được chọn từ:

(1) dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, và

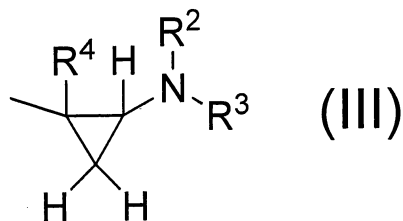
(2) vòng benzen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế,

trong đó vòng được thể hiện bằng B tùy ý được thế, và liên kết, thông qua hai nguyên tử cacbon liền kề với một nguyên tử ở giữa, với nhóm có công thức



, và

nhóm có công thức:



;

mỗi R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm hydrocacbon tùy ý được thế hoặc nhóm dị vòng tùy ý được thế;

A và R^1 tùy ý được liên kết với nhau để, cùng với nguyên tử nitơ liên kề, tạo ra nhóm vòng tùy ý được thế; và

R^2 và R^3 tùy ý được liên kết với nhau để, cùng với nguyên tử nitơ liên kề, tạo ra nhóm vòng tùy ý được thế,

hoặc muối của nó (sau đây cũng được gọi là hợp chất (I)).

[2] Hợp chất theo mục [1], trong đó A là:

- (1) nhóm dị vòng tùy ý được thế, hoặc
 - (2) nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế,
- hoặc muối của nó.

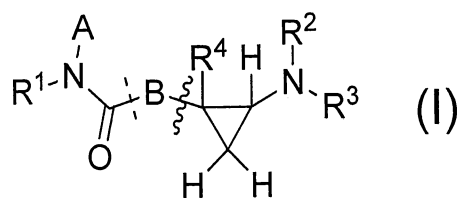
[3] Hợp chất theo mục [1] hoặc [2], trong đó B là vòng được chọn từ

- (1) dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, và
- (2) vòng benzen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế,

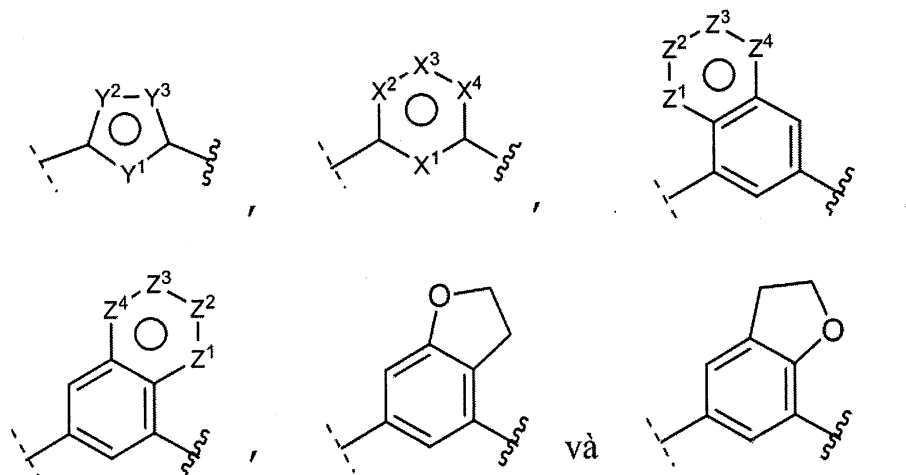
trong đó vòng được thể hiện bằng B tùy ý được thế, và liên kết, thông qua hai nguyên tử cacbon liên kề với một nguyên tử ở giữa, với nhóm có công thức (II), và nhóm có công thức (III),

hoặc muối của nó.

[4] Hợp chất theo mục [1], [2] hoặc [3], trong đó, trong công thức:



B là vòng được chọn từ:



trong đó:

mỗi X^1 , X^2 , X^3 và X^4 độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ;

ít nhất một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là nguyên tử nitơ;

mỗi Y^1 , Y^2 và Y^3 độc lập là nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

ít nhất một trong số Y^1 , Y^2 và Y^3 là nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và

mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 và Z^4 độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ, vòng này là tùy ý được thế, hoặc muối của nó.

[5] Hợp chất theo mục [1], [2], [3] hoặc [4], trong đó mỗi R^1 , R^2 và R^4 độc lập là nguyên tử hydro hoặc vòng C_{1-6} alkyl tùy ý được thế,

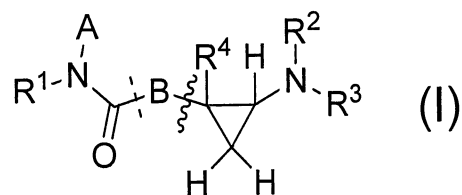
hoặc muối của nó.

[6] Hợp chất theo mục [1], [2], [3], [4] hoặc [5], trong đó R^3 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) vòng C_{1-6} alkyl tùy ý được thế,
- (3) vòng C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc

(4) nhóm dị vòng tùy ý được thế,
hoặc muối của nó.

[7] Hợp chất theo mục [1], trong đó, trong công thức:

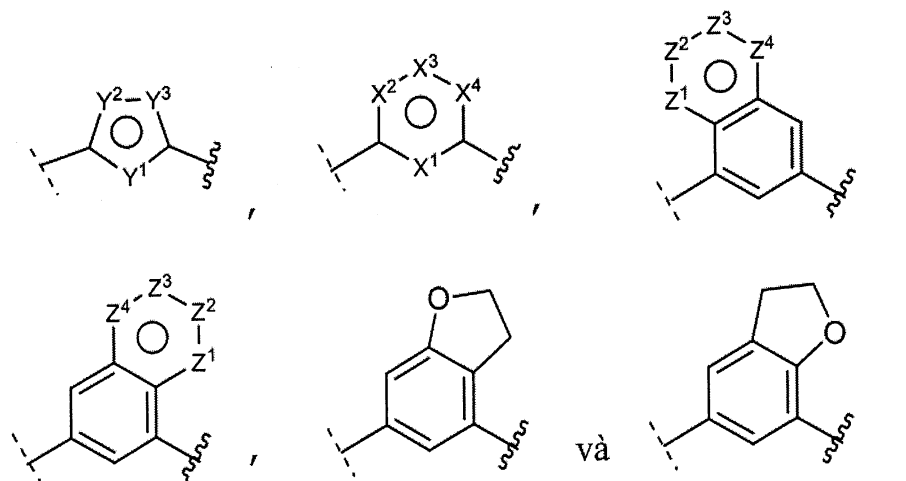


A là:

(1) (i) nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh hoặc (ii) nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen, hoặc

(2) nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen;

B là vòng được chọn từ:



trong đó:

mỗi X^1 , X^2 , X^3 và X^4 độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nito;

ít nhất một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là nguyên tử nito;

mỗi Y^1 , Y^2 và Y^3 độc lập là nguyên tử cacbon, nguyên tử nito, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

ít nhất một trong số Y^1 , Y^2 và Y^3 là nguyên tử nito, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và

mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 và Z^4 độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nito, vòng này là tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^1 là nguyên tử hydro;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,

(b) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng (các) nhóm carboxy,

(c) nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ nhóm carboxy, và nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng (các) nhóm carboxy, và

(d) nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng (các) nhóm amino,

(3) nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ nhóm amino và nguyên tử halogen hoặc

(4) nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen,

(b) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,

(c) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, và

(d) nhóm C_{3-10} xycloalkyl-carbonyl; và

R^4 là nguyên tử hydro,

hoặc muối của nó.

[7A] Hợp chất theo mục [1], trong đó A là:

(1) (i) nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh hoặc (ii) nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl (các) nhóm tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen, hoặc

(2) nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen;

B là vòng được chọn từ

thiophen, thiazol, pyrazol, pyridin, naphtalen và 2,3-dihydrobenzofuran, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^1 là nguyên tử hydro;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,

(b) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng (các) nhóm carboxy,

(c) nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ nhóm carboxy, và nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng (các) nhóm carboxy, và

(d) nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng (các) nhóm amino,

(3) nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ nhóm amino và nguyên tử halogen hoặc

(4) nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen,

(b) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,

(c) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, và

(d) nhóm C_{3-10} xycloalkyl-carbonyl; và

R^4 là nguyên tử hydro,

hoặc muối của nó.

[8] Hợp chất theo mục [1], trong đó A là

(1) nhóm piperidinyl, nhóm isoxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm oxetanyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm thienyl, nhóm pyridyl hoặc nhóm oxazolyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen, hoặc

(2) nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen;

B là vòng được chọn từ

thiophen, thiazol, pyrazol, pyridin, naphthalen và 2,3-dihydrobenzofuran, trong đó

vòng này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^1 là nguyên tử hydro;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,

(b) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng (các) nhóm carboxy,

(c) mỗi trong số nhóm tetrahydropyranyl hoặc nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ nhóm carboxy, và nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng (các) nhóm carboxy, và

(d) nhóm oxadiazolyl tùy ý được thế bằng nhóm amino,

(3) nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ nhóm amino và nguyên tử halogen hoặc

(4) nhóm tetrahydropyranyl hoặc nhóm piperidinyl mà mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen,

(b) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,

(c) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, và

(d) nhóm C_{3-10} xycloalkyl-carbonyl; và

R^4 là nguyên tử hydro,

hoặc muối của nó.

[8A] Hợp chất theo mục [1], trong đó A là:

(1) nhóm piperidinyl, nhóm isoxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm oxetanyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm thienyl, nhóm pyridyl hoặc nhóm oxazolyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nhóm C_{1-6} alkyl) tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 đến 3 nguyên tử halogen), hoặc (2) nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl hoặc nhóm xyclohexyl, mỗi

trong số chúng tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nguyên tử halogen);

B là vòng được chọn từ

thiophen, thiazol, pyrazol, pyridin, naphtalen và 2,3-dihydrobenzofuran, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là, nhóm C_{1-6} alkyl);

R^1 là nguyên tử hydro;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế (tốt hơn là, một phần tử thế) được chọn từ

(a) nhóm xyclopropyl hoặc nhóm xyclobutyl,

(b) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng (các) nhóm carboxy (tốt hơn là, một nhóm carboxy),

(c) mỗi trong số nhóm tetrahydropyranyl hoặc nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là, một nhóm C_{1-6} alkyl) tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế (tốt hơn là, một phần tử thế) được chọn từ nhóm carboxy, và nhóm phenyl tùy ý được thế bằng (các) nhóm carboxy (tốt hơn là, một nhóm carboxy), và

(d) nhóm oxadiazolyl tùy ý được thế bằng nhóm amino (một nhóm amino),

(3) mỗi trong số nhóm xyclobutyl hoặc nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế (tốt hơn là, 1 hoặc 2 phần tử thế) được chọn từ nhóm amino và nguyên tử halogen, hoặc

(4) mỗi trong số nhóm tetrahydropyranyl hoặc nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng (các) phần tử thế (tốt hơn là, một phần tử thế) được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 đến 3 nguyên tử halogen),

(b) nhóm xyclopropyl,

(c) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, và

(d) nhóm xyclopropyl-carbonyl; và

R^4 là nguyên tử hydro,
hoặc muối của nó.

[9] Hợp chất theo mục [1], trong đó A là

(1) nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl, mỗi tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nhóm C_{1-6} alkyl), hoặc

(2) nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nguyên tử halogen);

B là

vòng thiophen, vòng này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là một nhóm C_{1-6} alkyl);

R^1 là nguyên tử hydro;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là nhóm xyclopropylmetyl, nhóm tetrahydropyranylmetyl, nhóm xyclobutylmetyl, nhóm xyclobutyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl; và

R^4 là nguyên tử hydro,

hoặc muối của nó.

[9A] Hợp chất theo mục [1], trong đó A là:

nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là một nhóm C_{1-6} alkyl),

B là:

vòng thiophen, vòng này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là một nhóm C_{1-6} alkyl);

R^1 là nguyên tử hydro;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là nhóm xyclopropylmetyl, nhóm tetrahydropyranylmetyl hoặc nhóm xyclobutyl; và

R^4 là nguyên tử hydro,

hoặc muối của nó.

[10] Hợp chất theo mục [1], trong đó A là:

nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C₁₋₆ alkyl (tốt hơn là một nhóm C₁₋₆ alkyl),

B là:

vòng thiophen, vòng này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C₁₋₆ alkyl (tốt hơn là một nhóm C₁₋₆ alkyl);

R¹ là nguyên tử hydro;

R² là nguyên tử hydro;

R³ là nhóm xyclopropylmetyl hoặc nhóm xyclobutyl; và

R⁴ là nguyên tử hydro,

hoặc muối của nó.

[11] 5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hoặc muối của nó.

[12] 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit hoặc muối của nó.

[13] 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit hoặc muối của nó.

[14] Dược phẩm chứa hợp chất theo một trong số các mục [1] đến [13], [7A], [8A] và [9A] hoặc muối của nó.

[15] Dược phẩm theo mục [14], mà là thuốc ức chế LSD1.

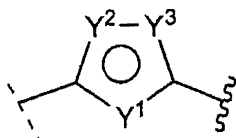
[15A] Dược phẩm theo mục [14], mà là thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson hoặc bệnh Huntington (chứng múa giật Huntington).

[16] Dược phẩm theo mục [14], mà là thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, các rối loạn phát triển, các rối loạn phổ tự kỷ, hội chứng Rett, hội chứng Down, hội chứng Kabuki, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng Kleefstra, bệnh u xơ thần kinh typ 1, hội chứng Noonan, bệnh xơ cứng củ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh thoái hóa dây sống tiểu não, bệnh Huntington, bệnh động kinh hoặc chứng nghiện thuốc.

[17] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [13], [7A], [8A] và [9A] hoặc muối của nó dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, các rối loạn phát triển, các rối loạn phổ tự kỷ, hội chứng Rett, hội chứng Down, hội

chứng Kabuki, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng Kleeftstra, bệnh u xơ thần kinh typ 1, hội chứng Noonan, bệnh xơ cứng củ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh thoái hóa dây sống tiểu não, bệnh Huntington, bệnh động kinh hoặc chứng nghiện thuốc.

[7B] Hợp chất theo mục [4], trong đó B là vòng có công thức



trong đó

mỗi Y^1 , Y^2 và Y^3 độc lập là nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và

ít nhất một trong số Y^1 , Y^2 và Y^3 là nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh, vòng này tùy ý được thế, hoặc muối của nó.

[8B] Hợp chất theo mục [1], trong đó B là vòng được chọn từ thiophen và thiazol, và vòng này tùy ý được thế, hoặc muối của nó.

[9B] Hợp chất theo mục [1], [7B] hoặc [8B], trong đó R^2 là nguyên tử hydro và R^3 là nhóm xyclopropylmetyl, hoặc muối của nó.

[10B] Hợp chất theo mục [1], [7B] hoặc [8B], trong đó R^2 là nguyên tử hydro và R^3 là nhóm xyclobutyl, hoặc muối của nó.

[11B] Hợp chất theo mục [1], [7B] hoặc [8B], trong đó R^2 là nguyên tử hydro và R^3 là nhóm tetrahydropyranyl, hoặc muối của nó.

[12B] Hợp chất theo mục [1], [7B] hoặc [8B], trong đó R^2 là nguyên tử hydro và R^3 là nhóm tetrahydropyranylmetyl, hoặc muối của nó.

[13B] Hợp chất theo mục [1], [7B] hoặc [8B], trong đó R^2 là nguyên tử hydro và R^3 là nhóm piperidinyl tùy ý được thế (tốt hơn là, nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng một nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen), hoặc muối của nó.

[14B] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] và [7B] đến [13B], trong đó R^1 là nguyên tử hydro, hoặc muối của nó.

[15B] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] và [7B] đến [14B], trong đó A là

(1) nhóm piperidinyl, nhóm isoxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm

thiazolyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là một nhóm C_{1-6} alkyl) tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 đến 3 nguyên tử halogen), hoặc

(2) nhóm xyclopentyl hoặc nhóm xyclohexyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nguyên tử halogen), hoặc muối của nó.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa của mỗi phần tử thế được sử dụng trong bản mô tả này được mô tả chi tiết dưới đây. Trừ phi có quy định khác, mỗi phần tử thế có nghĩa như sau.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nguyên tử halogen” bao gồm flo, clo, brom và iôt.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkyl” bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-etylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl và 2-etylbutyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm metyl, clometyl, diflometyl, triclometyl, triflometyl, etyl, 2-brometyl, 2,2,2-trifloetyl, tetrafloetyl, pentafloetyl, propyl, 2,2-diflopropyl, 3,3,3-triflopropyl, isopropyl, butyl, 4,4,4-triflobutyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 5,5,5-triflopentyl, hexyl và 6,6,6-triflohexyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{2-6} alkenyl” bao gồm etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl và 5-hexenyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{2-6} alkynyl” bao gồm etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl và 4-metyl-2-pentylnyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{3-10} xycloalkyl” bao gồm

xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[3.2.1]octyl và adamantyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý có 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm xyclopropyl, 2,2-difloxycyclopropyl, 2,3-difloxycyclopropyl, xyclobutyl, difloxycyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{3-10} xycloalkenyl” bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl và xyclooctenyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{6-14} aryl” bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 1-anthryl, 2-anthryl và 9-anthryl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{7-16} aralkyl” bao gồm benzyl, phenetyl, naphtylmetyl và phenylpropyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkoxy” bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm metoxy, diflometoxy, triflometoxy, etoxy, 2,2,2-trifloetoxi, propoxy, isopropoxy, butoxy, 4,4,4-triflobutoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy” bao gồm xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy và xyclooctyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkylthio” bao gồm metylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentythio và hexylthio.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkylthio tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C_{1-6} alkylthio tùy ý có 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm metylthio, diflometylthio, triflometylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, 4,4,4-triflobutylthio, pentythio và hexylthio.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl” bao gồm axetyl, propanoyl, butanoyl, 2-metylpropanoyl, pentanoyl, 3-metylbutanoyl, 2-metylbutanoyl, 2,2-dimetylpropanoyl, hexanoyl và heptanoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl tùy ý có 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm axetyl, cloaxetyl, trifloaxetyl, tricloaxetyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl và hexanoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl” bao gồm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl và hexyloxycarbonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyl” bao gồm benzoyl, 1-naphtoyl và 2-naphtoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-carbonyl” bao gồm phenylaxetyl và phenylpropionyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm heteroxyclylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh” bao gồm nicotinoyl, isonicotinoyl, thenoyl và furoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm heteroxyclylcarbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh” bao gồm morpholinylcarbonyl, piperidinylcarbonyl và pyrrolidinylcarbonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl” bao gồm methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl và N-ethyl-N-methylcarbamoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl” bao gồm benzylcarbamoyl và phenethylcarbamoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl” bao gồm methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, sec-butylsulfonyl và tert-butylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý có 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm methylsulfonyl, diflormethylsulfonyl, triflormethylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, 4,4,4-triflobutylsulfonyl, pentylsulfonyl và

hexylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl” bao gồm phenylsulfonyl, 1-naphtylsulfonyl và 2-naphtylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “phần tử thế” bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm hydrocacbon tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, nhóm axyl, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm carbamoyl tùy ý được thế, nhóm thiocarbamoyl tùy ý được thế, nhóm sulfamoyl tùy ý được thế, nhóm hydroxy tùy ý được thế, nhóm sulfanyl (SH) tùy ý được thế và nhóm silyl tùy ý được thế.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydrocarbon” (kể cả “nhóm hydrocacbon” của “nhóm hydrocacbon tùy ý được thế”) bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₂₋₆ alkynyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl và nhóm C₇₋₁₆ aralkyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydrocacbon tùy ý được thế” bao gồm nhóm hydrocacbon tùy ý có (các) phần tử thế được chọn từ nhóm thế A dưới đây.

Nhóm thế A

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm nitro,
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm oxo,
- (5) nhóm hydroxy,
- (6) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa,
- (7) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (chẳng hạn, phenoxy, naphtoxy),
- (8) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy (chẳng hạn, benzyloxy),
- (9) nhóm heteroxycyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridyloxy),
- (10) nhóm heteroxycyloxy không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, morpholinyloxy, piperidinyloxy),
- (11) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy (chẳng hạn, axetoxy, propanoyloxy),
- (12) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyloxy (chẳng hạn, benzoyloxy, 1-naphtoyloxy, 2-naphtoyloxy),

- (13) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyloxy (chẳng hạn, metoxycarbonyloxy, etoxycarbonyloxy, propoxycarbonyloxy, butoxycarbonyloxy),
- (14) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyloxy (chẳng hạn, methylcarbamoyloxy, ethylcarbamoyloxy, dimethylcarbamoyloxy, diethylcarbamoyloxy),
- (15) nhóm C_{6-14} aryl-carbamoyloxy (chẳng hạn, phenylcarbamoyloxy, naphthylcarbamoyloxy),
- (16) nhóm heterocyclcarbonyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoyloxy),
- (17) nhóm heterocyclcarbonyloxy không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, morpholinylcarbonyloxy, piperidinylcarbonyloxy),
- (18) nhóm C_{1-6} alkylsulfonyloxy tùy ý được halogen hóa (chẳng hạn, methylsulfonyloxy, triflometylsulfonyloxy),
- (19) nhóm C_{6-14} arylsulfonyloxy tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, phenylsulfonyloxy, toluensulfonyloxy),
- (20) nhóm C_{1-6} alkylthio tùy ý được halogen hóa,
- (21) nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh,
- (22) nhóm dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh,
- (23) nhóm formyl,
- (24) nhóm carboxy,
- (25) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl tùy ý được halogen hóa,
- (26) nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl,
- (27) nhóm heterocyclcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh,
- (28) nhóm heterocyclcarbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh,
- (29) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl,
- (30) nhóm C_{6-14} aryloxy-carbonyl (chẳng hạn, phenyloxycarbonyl, 1-naphthyloxycarbonyl, 2-naphthyloxycarbonyl),
- (31) nhóm C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl (chẳng hạn, benzyloxycarbonyl, phenetyloxycarbonyl),
- (32) nhóm carbamoyl,

- (33) nhóm thiocarbamoyl,
- (34) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl,
- (35) nhóm C_{6-14} aryl-carbamoyl (chẳng hạn, phenylcarbamoyl),
- (36) nhóm heteroxyclylcarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylcarbamoyl, thienylcarbamoyl),
- (37) nhóm heteroxyclylcarbamoyl không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, morpholinylcarbamoyl, piperidinylcarbamoyl),
- (38) nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý được halogen hóa,
- (39) nhóm C_{6-14} arylsulfonyl,
- (40) nhóm heteroxyclylsulfonyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylsulfonyl, thienylsulfonyl),
- (41) nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý được halogen hóa,
- (42) nhóm C_{6-14} arylsulfinyl (chẳng hạn, phenylsulfinyl, 1-naphtylsulfinyl, 2-naphtylsulfinyl),
- (43) nhóm heteroxyclylsulfinyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylsulfinyl, thienylsulfinyl),
- (44) nhóm amino,
- (45) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino (chẳng hạn, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, dibutylamino, N-etyl-N-methylamino),
- (46) nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} arylamino (chẳng hạn, phenylamino),
- (47) nhóm heteroxyclylamino thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylamino),
- (48) nhóm C_{7-16} aralkylamino (chẳng hạn, benzylamino),
- (49) nhóm formylamino,
- (50) nhóm C_{1-6} alkyl-carbonylamino (chẳng hạn, axetylamino, propanoylamino, butanoylamino),
- (51) nhóm $(C_{1-6} \text{ alkyl})(C_{1-6} \text{ alkyl-carbonyl})$ amino (chẳng hạn, N-axetyl-N-methylamino),
- (52) nhóm C_{6-14} aryl-carbonylamino (chẳng hạn, phenylcarbonylamino, naphtylcarbonylamino),

- (53) nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonylamino (chẳng hạn, metoxycarbonylamino, etoxycarbonylamino, propoxycarbonylamino, butoxycarbonylamino, tert-butoxycarbonylamino),
- (54) nhóm C_{7-16} aralkyloxy-carbonylamino (chẳng hạn, benzyloxycarbonylamino),
- (55) nhóm C_{1-6} alkylsulfonylamino (chẳng hạn, metylsulfonylamino, etylsulfonylamino),
- (56) nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, phenylsulfonylamino, toluensulfonylamino),
- (57) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa,
- (58) nhóm C_{2-6} alkenyl,
- (59) nhóm C_{2-6} alkynyl,
- (60) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,
- (61) nhóm C_{3-10} xycloalkenyl và
- (62) nhóm C_{6-14} aryl.

Số lượng phân tử thế nêu trên trong “nhóm hydrocacbon tùy ý được thế” là, ví dụ, 1 đến 5, tốt hơn là 1 đến 3. Nếu số lượng phân tử thế là 2 hoặc nhiều hơn, thì các phân tử thế tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng” (kể cả “nhóm dị vòng” của “nhóm dị vòng tùy ý được thế”) bao gồm (i) nhóm dị vòng thơm, (ii) nhóm dị vòng không thơm và (iii) nhóm dị vòng có liên kết cầu có 7 đến 10 cạnh, mỗi nhóm chứa nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon là 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng thơm” (kể cả “nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh”) bao gồm nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là có 5 đến 10 cạnh) chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm dị vòng thơm” bao gồm các nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh như thienyl, furyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl và tương tự; và

các nhóm dị vòng thơm đa vòng (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ có 8 đến 14 cạnh như benzothiophenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, thienopyridinyl, furopyridinyl, pyrrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, imidazopyrazinyl, imidazopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, fuopyrimidinyl, pyrrolopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrazolotriazinyl, naphtho[2,3-b]thienyl, phenoxathiinyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, purinyl, isoquinolyl, quinolyl, phtalazinyl, naphtyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, xinolyl, carbazolyl, β -carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl và tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng không thơm” (kể cả “nhóm dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh”) bao gồm nhóm dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là có 4 đến 10 cạnh) chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm dị vòng không thơm” bao gồm các nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh như aziridinyl, oxiranyl, thiiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, tetrahydroisothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydroisooxazolyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, dihydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydropyridazinyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, azepanyl, diazepanyl, azepinyl, oxepanyl, azocanyl, diazocanyl và tương tự; và

các nhóm dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ có 9 đến 14 cạnh như dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzimidazolyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrobenzothiazolyl, dihydrobenzisothiazolyl, dihydronaphtho[2,3-b]thienyl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl, 4H-quinolizinyl, indolinyl, isoindolinyl, tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinyl, tetrahydrobenzazepinyl, tetrahydroquinoxalinyl, tetrahydrophenanthridinyl, hexahydrophenothiazinyl, hexahydrophenoxazinyl, tetrahydrophtalazinyl, tetrahydronaphtyridinyl, tetrahydroquinazolinyl, tetrahydroxinolyl, tetrahydrocarbazolyl, tetrahydro- β -carbolinyl, tetrahydroacrydinyl,

tetrahydrophenaziny, tetrahydrothioxantenyl, octahydroisoquinolyl và tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ ưu tiên về “nhóm dị vòng có liên kết cầu có 7 đến 10 cạnh” bao gồm quinuclidinyl và 7-azabicyclo[2.2.1]heptanyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng chứa nito” bao gồm “nhóm dị vòng” chứa ít nhất một nguyên tử nito làm nguyên tử cấu tạo vòng.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng tùy ý được thể” bao gồm nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thể được chọn từ nhóm thể A nêu trên.

Số lượng phần tử thể trong “nhóm dị vòng tùy ý được thể” là, ví dụ, 1 đến 3. Nếu số lượng phần tử thể là hai hoặc nhiều hơn, thì phần tử thể tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm axyl” bao gồm nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm thiocarbamoyl, nhóm sulfinoyl, nhóm sulfo, nhóm sulfamoyl và nhóm phosphono, mỗi trong số chúng tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh và nhóm dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa, nhóm hydroxy, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm amino và nhóm carbamoyl”.

Các ví dụ về “nhóm axyl” còn bao gồm nhóm hydrocacbon-sulfonyl, nhóm heterocyclisulfonyl, nhóm hydrocarbon-sulfinyl và nhóm heterocyclisulfinyl.

Ở đây, nhóm hydrocacbon-sulfonyl có nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm hydrocacbon, nhóm heterocyclisulfonyl có nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm dị vòng, nhóm hydrocarbon-sulfinyl có nghĩa là nhóm sulfinyl được liên kết với nhóm hydrocacbon và nhóm heterocyclisulfinyl có nghĩa là nhóm sulfinyl được liên kết với nhóm dị vòng.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm axyl” bao gồm nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl-carbonyl (chẳng hạn, crotonoyl), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-carbonyl (chẳng hạn, xyclobutancarbonyl, xyclopentancarbonyl, xyclohexancarbonyl, xycloheptancarbonyl), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl-carbonyl (chẳng hạn, nhóm 2-xyclohexencarbonyl), nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-carbonyl, nhóm heterocyclisulfonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heterocyclisulfonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆

alkoxy-carbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-carbonyl (chẳng hạn, phenyloxycarbonyl, naphthyloxycarbonyl), nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy-carbonyl (chẳng hạn, benzyloxycarbonyl, phenetyloxycarbonyl), nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₂₋₆ alkenyl-carbamoyl (chẳng hạn, diallylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-carbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-carbamoyl (chẳng hạn, phenylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl, nhóm heteroxycylcarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylcarbamoyl), nhóm thiocarbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, methylthiocarbamoyl, N-etyl-N-methylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₂₋₆ alkenyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, dialylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylthiocarbamoyl, xyclohexylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, phenylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, benzylthiocarbamoyl, phenetylthiocarbamoyl), nhóm heteroxycylthiocarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylthiocarbamoyl), nhóm sulfinio, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl (chẳng hạn, methylsulfinyl, etylsulfinyl), nhóm sulfo, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl, nhóm phosphono và nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylphosphono (chẳng hạn, dimethylphosphono, diethylphosphono, diisopropylphosphono, dibutylphosphono).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm amino tùy ý được thế” bao gồm nhóm amino tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxycylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxycylcarbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl và nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl, mỗi nhóm này tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm thế A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm amino tùy ý được thế bao gồm nhóm amino, nhóm mono- hoặc di-(C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa)amino (chẳng hạn, methylamino, triflometylamino, dimetylamino, etylamino, dietylamino, propylamino, dibutylamino), nhóm mono- hoặc di-C₂₋₆ alkenylamino (chẳng hạn,

dialylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkylamino (chẳng hạn, xyclopropylamino, xyclohexylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} arylamino (chẳng hạn, phenylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkylamino (chẳng hạn, benzylamino, dibenzylamino), nhóm mono- hoặc di- (C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa)-carbonylamino (chẳng hạn, axetylamino, propionylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbonylamino (chẳng hạn, benzoylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbonylamino (chẳng hạn, benzylcarbonylamino), nhóm mono- hoặc di-heteroxyclylcarbonylamino thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoylamino, isonicotinoylamino), nhóm mono- hoặc di- heteroxyclylcarbonylamino không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, piperidinylcarbonylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkoxy-carbonylamino (chẳng hạn, tert-butoxycarbonylamino), nhóm heteroxyclylamino thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylamino), nhóm carbamoylamino, nhóm (mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl)amino (chẳng hạn, methylcarbamoylamino), nhóm (mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl)amino (chẳng hạn, benzylcarbamoylamino), nhóm C_{1-6} alkylsulfonylamino (chẳng hạn, methylsulfonylamino, etylsulfonylamino), nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino (chẳng hạn, phenylsulfonylamino), nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{1-6} alkyl-carbonyl)amino (chẳng hạn, N-axetyl-N-metylamino) và nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{6-14} aryl-carbonyl)amino (chẳng hạn, N-benzoyl-N-metylamino).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm carbamoyl tùy ý được thế” bao gồm nhóm carbamoyl tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxyclylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcarbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl và nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, mỗi nhóm này tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm thế A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm carbamoyl tùy ý được thế bao gồm nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-carbamoyl (chẳng hạn, dialylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-carbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylcarbamoyl, xyclohexylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbamoyl (chẳng hạn, phenylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbonyl-carbamoyl (chẳng hạn, axetylcarbamoyl, propionylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc

di- C_{6-14} aryl-carbonyl-carbamoyl (chẳng hạn, benzoylcarbamoyl) và nhóm heteroxyclylcarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylcarbamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm thiocarbamoyl tùy ý được thể” bao gồm nhóm thiocarbamoyl tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxyclylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcarbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl và nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, mỗi nhóm này tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm thiocarbamoyl tùy ý được thể bao gồm nhóm thiocarbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, methylthiocarbamoyl, ethylthiocarbamoyl, dimethylthiocarbamoyl, diethylthiocarbamoyl, N-ethyl-N-methylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, diallylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylthiocarbamoyl, xyclohexylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, phenylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, benzylthiocarbamoyl, phenethylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbonyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, axetylthiocarbamoyl, propionylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbonyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, benzoylthiocarbamoyl) và nhóm heteroxyclylthiocarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylthiocarbamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “sulfamoyl nhóm tùy ý được thể” bao gồm nhóm sulfamoyl tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxyclylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcarbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl và nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, mỗi trong số chúng tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm sulfamoyl tùy ý được thể bao gồm nhóm sulfamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-sulfamoyl (chẳng hạn, metylsulfamoyl,

ethylsulfamoyl, dimethylsulfamoyl, diethylsulfamoyl, N-ethyl-N-methylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-sulfamoyl (chẳng hạn, dialylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-sulfamoyl (chẳng hạn, xyclopropylsulfamoyl, xyclohexylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-sulfamoyl (chẳng hạn, phenylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-sulfamoyl (chẳng hạn, benzylsulfamoyl, phenethylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbonyl-sulfamoyl (chẳng hạn, axethylsulfamoyl, propionylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbonyl-sulfamoyl (chẳng hạn, benzoylsulfamoyl) và nhóm heteroxycylsulfamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylsulfamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydroxy tùy ý được thể” bao gồm nhóm hydroxyl tùy ý có “phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxycylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxycylcarbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl và nhóm C_{6-14} arylsulfonyl, mỗi trong số chúng tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm hydroxy tùy ý được thể bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{2-6} alkenyloxy (chẳng hạn, allyloxy, 2-butenyloxy, 2-pentenylloxy, 3-hexenyloxy), nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy (chẳng hạn, xyclohexyloxy), nhóm C_{6-14} aryloxy (chẳng hạn, phenoxy, naphtyloxy), nhóm C_{7-16} aralkyloxy (chẳng hạn, benzyloxy, phenetyloxy), nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyloxy (chẳng hạn, axetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pivaloyloxy), nhóm C_{6-14} aryl-carbonyloxy (chẳng hạn, benzoyloxy), nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyloxy (chẳng hạn, benzylcarbonyloxy), nhóm heteroxycylcarbonyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoyloxy), nhóm heteroxycylcarbonyloxy không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, piperidinylcarbonyloxy), nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyloxy (chẳng hạn, tert-butoxycarbonyloxy), nhóm heteroxycyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridyloxy), nhóm carbamoyloxy, nhóm C_{1-6} alkyl-carbamoyloxy (chẳng hạn, methylcarbamoyloxy), nhóm C_{7-16} aralkyl-carbamoyloxy (chẳng hạn, benzylcarbamoyloxy), nhóm C_{1-6} alkylsulfonyloxy (chẳng hạn, methylsulfonyloxy, ethylsulfonyloxy) và nhóm C_{6-14} arylsulfonyloxy (chẳng hạn, phenylsulfonyloxy).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm sulfanyl tùy ý được thế” bao gồm nhóm sulfanyl tùy ý có “phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyl và nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm thế A” và nhóm sulfanyl được halogen hóa.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm sulfanyl tùy ý được thế bao gồm nhóm sulfanyl (-SH), nhóm C₁₋₆ alkylthio, nhóm C₂₋₆ alkenylthio (chẳng hạn, allylthio, 2-butenylthio, 2-pentenylthio, 3-hexenylthio), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkylthio (chẳng hạn, xyclohexylthio), nhóm C₆₋₁₄ arylthio (chẳng hạn, phenylthio, naphtylthio), nhóm C₇₋₁₆ aralkylthio (chẳng hạn, benzylthio, phenetylthio), nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonylthio (chẳng hạn, axetylthio, propionylthio, butyrylthio, isobutyrylthio, pivaloylthio), nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonylthio (chẳng hạn, benzoylthio), nhóm heteroxyclylthio thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylthio) và nhóm thio được halogen hóa (chẳng hạn, pentaflorothio).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm silyl tùy ý được thế” bao gồm nhóm silyl tùy ý có “1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl và nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, mỗi trong số chúng tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm thế A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm silyl tùy ý được thế bao gồm nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyl (chẳng hạn, trimethylsilyl, tert-butyl(dimetyl)silyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh” bao gồm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa, dưới dạng các nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy. Các ví dụ ưu tiên về “dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh” bao gồm các dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh như thiophen, furan, pyrrol, imidazol, pyrazol, thiazol, isothiazol, oxazol, isoxazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, triazol, triazin và tương tự.

A là nhóm dị vòng tùy ý được thế, hoặc nhóm hydrocacbon tùy ý được thế.

A là tốt hơn là

- (1) nhóm dị vòng tùy ý được thế, hoặc
- (2) vòng C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được thế.

A tốt hơn nữa là

(1) nhóm dị vòng (tốt hơn là, (i) nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh hoặc (ii) nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng chứa, dưới dạng nguyên tử cấu thành vòng ngoài các nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy) (chẳng hạn, nhóm piperidinyl, nhóm isoxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm oxetanyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm thienyl, nhóm pyridyl, nhóm oxazolyl nhóm) tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nhóm C_{1-6} alkyl) tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 đến 3 nguyên tử halogen), hoặc

(2) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (chẳng hạn, nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl) tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nguyên tử halogen).

A tốt hơn nữa là

(1) nhóm piperidinyl, nhóm isoxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm thiazolyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là một C_{1-6} alkyl nhóm) tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 đến 3 nguyên tử halogen), hoặc

(2) nhóm xyclopentyl hoặc nhóm xyclohexyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nguyên tử halogen).

A tốt nhất là

(1) nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là một C_{1-6} alkyl nhóm), nhóm

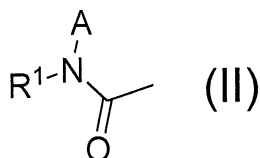
(2) nhóm xyclopentyl hoặc nhóm xyclohexyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nguyên tử halogen).

B là vòng được chọn từ

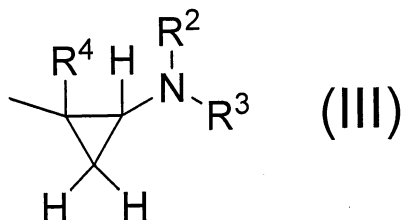
(1) dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, và

(2) vòng benzen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế,

và vòng được thể hiện bằng B tùy ý được thế và liên kết, qua hai nguyên tử cacbon liền kề với một nguyên tử ở giữa, với nhóm có công thức



và nhóm có công thức



Các ví dụ về “vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế” bao gồm vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế được chọn từ nhóm thế A nêu trên.

Số lượng phần tử thế cho “vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế” là, ví dụ, 1 đến 3. Nếu số lượng phần tử thế là hai hoặc nhiều hơn, thì phần tử thế tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Phần tử thế mà B tùy ý có là, ví dụ, phần tử thế được chọn từ nhóm thế A nêu trên.

Số lượng phần tử thế mà B tùy ý có là, ví dụ, 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2, tốt hơn nữa là 1. Nếu số lượng phần tử thế là hai hoặc nhiều hơn, thì phần tử thế tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

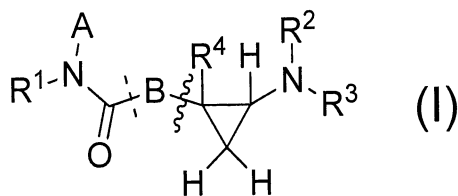
B là tốt hơn là vòng được chọn từ

(1) dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, và

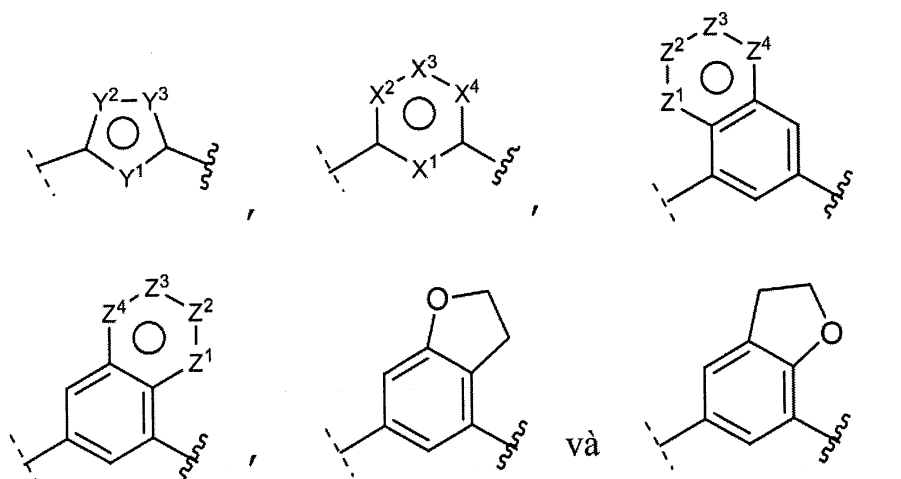
(2) vòng benzen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế,

và vòng được thể hiện bằng B tùy ý được thế, qua hai nguyên tử cacbon liền kề với một nguyên tử ở giữa, và liên kết với nhóm có công thức (II), và nhóm có công thức (III).

Trong công thức



B tốt hơn nữa là vòng được chọn từ



trong đó

mỗi X¹, X², X³ và X⁴ độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ;

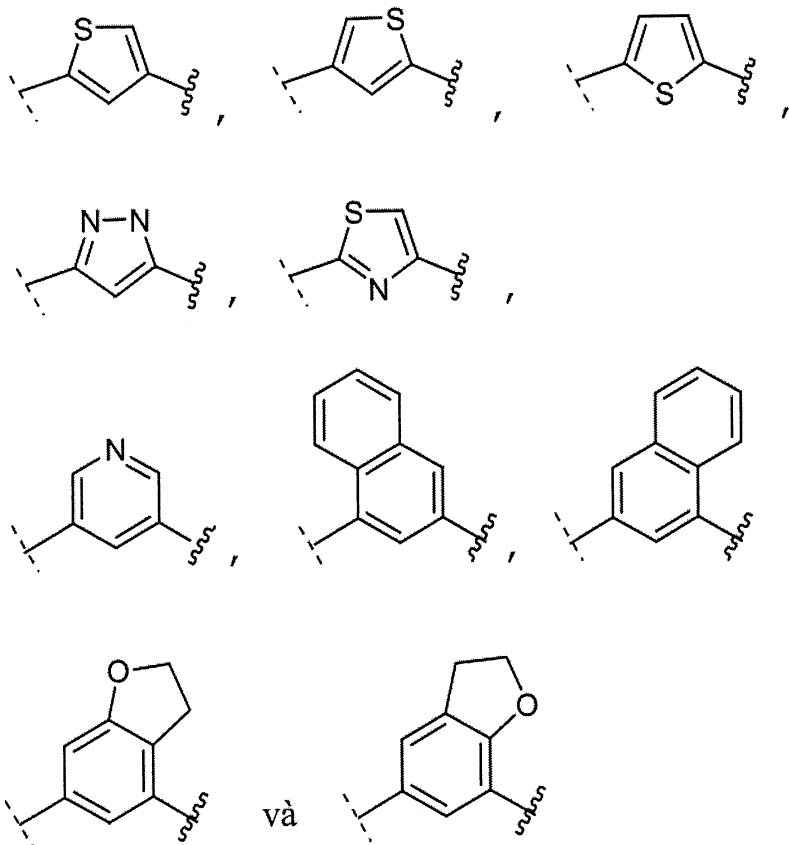
ít nhất một trong số X¹, X², X³ và X⁴ là nguyên tử nitơ;

mỗi Y¹, Y² và Y³ độc lập là nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

ít nhất một trong số Y¹, Y² và Y³ là nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và

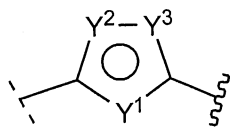
mỗi Z¹, Z², Z³ và Z⁴ độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ, vòng này tùy ý được thế.

Các ví dụ được ưu tiên của B bao gồm vòng được chọn từ



Vòng này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 (tốt hơn là 1) nhóm C_{1-6} alkyl.

B tốt hơn nữa là vòng có công thức



trong đó

mỗi Y^1 , Y^2 và Y^3 độc lập là nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và

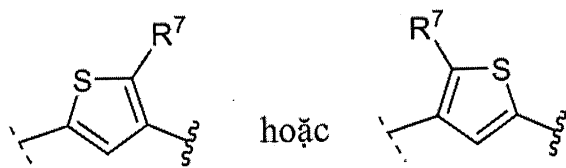
ít nhất một trong số Y^1 , Y^2 và Y^3 là nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh, và vòng này tùy ý được thế.

B tốt nhất là vòng được chọn từ thiophen và thiazol, và vòng này tùy ý được thế.

Một phương án được ưu tiên khác của B là thiophen hoặc thiazol, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 (tốt hơn là 1) nhóm C_{1-6} alkyl.

Vẫn theo một phương án được ưu tiên khác, B là thiophen tùy ý được thế bằng một nhóm C_{1-6} alkyl.

Còn một phương án được ưu tiên khác của B là



trong đó R⁷ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl.

Mỗi R¹, R², R³ và R⁴ độc lập là nguyên tử hydro, nhóm hydrocacbon tùy ý được thế hoặc nhóm dị vòng tùy ý được thế.

R¹ là tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc vòng C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, tốt hơn nữa là, nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, tốt nhất là nguyên tử hydro.

A và R¹ tùy ý được liên kết với nhau để cùng với nguyên tử nitơ liên kề tạo ra nhóm vòng tùy ý được thế.

Các ví dụ về “nhóm vòng” của “nhóm vòng tùy ý được thế”, mà được tạo ra, cùng với nguyên tử nitơ liên kề, bằng cách liên kết A và R¹ với nhau bao gồm nhóm dị vòng có 4 đến 10 cạnh chứa một nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, và tương tự. Các ví dụ về “nhóm dị vòng có 4 đến 10 cạnh” bao gồm azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolin-1-yl, pyrazolin-1-yl, imidazolin-1-yl, thiazolidin-3-yl, oxazolidin-3-yl, isothiazolidin-2-yl, isoxazolidin-2-yl, thiazolin-3-yl, oxazolin-3-yl, isothiazolin-2-yl, isoxazolin-2-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, azepan-1-yl, diazepan-1-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, 1,4-thiazepan-4-yl, 5,7-dihydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl và tương tự.

Các ví dụ về phần tử thế của “nhóm vòng tùy ý được thế”, mà được tạo ra, cùng với nguyên tử nitơ liên kề, bằng cách liên kết A và R¹ với nhau, bao gồm phần tử thế được chọn từ nhóm thế A nêu trên.

Số lượng phần tử thế trong “nhóm vòng tùy ý được thế”, mà được tạo ra, cùng với nguyên tử nitơ liên kề, bằng cách liên kết A và R¹ với nhau, là, ví dụ, 1 đến 3. Nếu số lượng phần tử thế là hai hoặc nhiều hơn, thì phần tử thế tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm vòng tùy ý được thế”, mà được tạo ra, cùng với nguyên tử nitơ liên kề, bằng cách liên kết A và R¹ với nhau bao gồm nhóm dị vòng

có 4 đến 10 cạnh chứa một nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài các nguyên tử cacbon, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (chẳng hạn, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, 5,7-dihydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl), và nhóm dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm hydroxy và nhóm xiano, .

Đối với gốc $-N(R^1)(A)$,

R^1 là tốt hơn là nguyên tử hydro.

Tốt hơn là, A là

(1) nhóm piperidiny, nhóm isoxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm thiazolyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là một C_{1-6} alkyl nhóm) tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 đến 3 nguyên tử halogen), hoặc

(2) nhóm xyclopentyl hoặc nhóm xyclohexyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nguyên tử halogen).

Tốt hơn là, R^2 là nguyên tử hydro hoặc vòng C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, tốt hơn nữa là, nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, tốt nhất là nguyên tử hydro.

R^3 tốt hơn là

(1) nguyên tử hydro,

(2) vòng C_{1-6} alkyl tùy ý được thế,

(3) vòng C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc

(4) nhóm dị vòng tùy ý được thế.

R^3 tốt hơn nữa là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng một nhóm C_{3-10} xycloalkyl (chẳng hạn, nhóm xyclopropylmetyl),

(3) nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng một nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh (tốt hơn là, nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài các nguyên tử cacbon) (chẳng hạn, nhóm tetrahydropyranylmetyl),

(4) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (chẳng hạn, nhóm xyclobutyl, xyclohexyl nhóm) tùy ý được thế bằng một nhóm amino, hoặc

(5) nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh (tốt hơn là, nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài các nguyên tử cacbon) (chẳng hạn, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm piperidiny), và nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 đến 3 nguyên tử halogen), và

(b) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (chẳng hạn, nhóm xyclopropyl).

R^3 tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, nhóm xyclopropylmetyl, nhóm tetrahydropyranylmetyl, nhóm xyclobutyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl.

R^3 tốt nhất là nhóm xyclopropylmetyl, nhóm tetrahydropyranylmetyl, nhóm xyclobutyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl.

R^2 và R^3 tùy ý được liên kết với nhau để, cùng với nguyên tử nitơ liên kề, tạo ra nhóm vòng tùy ý được thế.

Các ví dụ về “nhóm vòng” của “nhóm vòng tùy ý được thế”, mà được tạo ra, cùng với nguyên tử nitơ liên kề, bằng cách liên kết R^2 và R^3 với nhau bao gồm nhóm dị vòng có 4 đến 10 cạnh chứa một nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, và tương tự. Các ví dụ về “nhóm dị vòng có 4 đến 10 cạnh” bao gồm azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolin-1-yl, pyrazolin-1-yl, imidazolin-1-yl, thiazolidin-3-yl, oxazolidin-3-yl, isothiazolidin-2-yl, isoxazolidin-2-yl, thiazolin-3-yl, oxazolin-3-yl, isothiazolin-2-yl, isoxazolin-2-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, azepan-1-yl, diazepan-1-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, 1,4-thiazepan-4-yl, 5,7-dihydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl và tương tự.

Các ví dụ về phần tử thế của “nhóm vòng tùy ý được thế”, mà được tạo ra, cùng với nguyên tử nitơ liên kề, bằng cách liên kết R^2 và R^3 với nhau bao gồm phần tử thế được chọn từ nhóm thế A nêu trên.

Số lượng phần tử thế trong “nhóm vòng tùy ý được thế”, mà được tạo ra, cùng với nguyên tử nitơ liên kề, bằng cách liên kết R^2 và R^3 với nhau là, ví dụ, 1 đến 3. Nếu số lượng phần tử thế là hai hoặc nhiều hơn, thì phần tử thế tương ứng

có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm vòng tùy ý được thế”, mà được tạo ra, cùng với nguyên tử nitơ liên kề, bằng cách liên kết R^2 và R^3 với nhau bao gồm nhóm dị vòng có 4 đến 10 cạnh chứa một nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (chẳng hạn, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl), và nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm oxo.

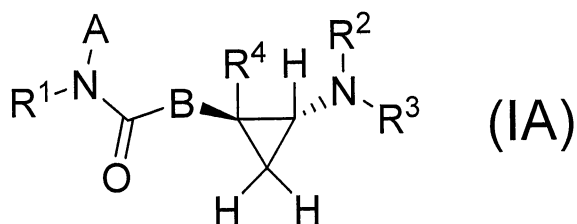
Tổ hợp được ưu tiên của R^2 và R^3 là
 nguyên tử hydro và nhóm xyclopropylmetyl,
 nguyên tử hydro và nhóm xyclobutyl,
 nguyên tử hydro và nhóm tetrahydropyranyl,
 nguyên tử hydro và nhóm tetrahydropyranylmetyl, hoặc
 nguyên tử hydro và nhóm piperidinyl tùy ý được thế (tốt hơn là, nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng một C_{1-6} alkyl nhóm tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen).

R^4 tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc vòng C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, tốt hơn nữa là, nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, tốt nhất là nguyên tử hydro.

Trong công thức (I), cấu hình tương đối của phần tử thế có công thức $(R^1)(A)N-CO-B-$ và phần tử thế có công thức $-N(R^2)(R^3)$ trên vòng xyclopropan là cis hoặc trans, tốt hơn là trans.

Hợp chất có công thức (I) có cấu hình tương đối được ưu tiên được thể hiện bằng công thức (IA) dưới đây.

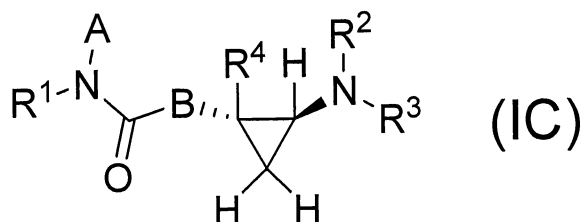
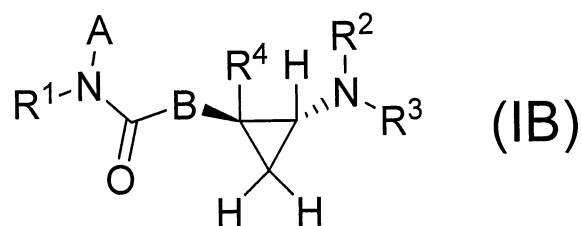
Cấu hình tương đối



trong đó A, B, R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được định nghĩa ở trên.

Hợp chất (I) bao hàm cả hợp chất có cấu hình tuyệt đối có công thức (IB) hoặc (IC) dưới đây, và hỗn hợp của chúng với tỷ lệ bất kỳ.

Cấu hình tuyệt đối



trong đó A, B, R¹, R², R³ và R⁴ là như được định nghĩa ở trên.

Các ví dụ được ưu tiên của hợp chất (I) bao gồm các hợp chất sau đây.

Hợp chất A

Hợp chất (I) trong đó

B là vòng được chọn từ thiophen, thiazol, pyrazol, pyridin, naphtalen và 2,3-dihydrobenzofuran, và vòng này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C₁₋₆ alkyl (tốt hơn là một nhóm C₁₋₆ alkyl);

A là

(1) nhóm dị vòng (tốt hơn là, (i) nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh hoặc (ii) nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài các nguyên tử cacbon) (chẳng hạn, nhóm piperidinyl, nhóm isoxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm oxetanyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm thienyl, nhóm pyridyl, nhóm oxazolyl nhóm) tùy ý được thế bằng (các) nhóm C₁₋₆ alkyl (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nhóm C₁₋₆ alkyl) tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 đến 3 nguyên tử halogen) hoặc

(2) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (chẳng hạn, nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl) tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nguyên tử halogen);

R¹ là nguyên tử hydro;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng một nhóm C_{3-10} xycloalkyl (chẳng hạn, nhóm xyclopropylmetyl),

(3) nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng một nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh (tốt hơn là, nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài các nguyên tử cacbon) (chẳng hạn, nhóm tetrahydropyranylmetyl),

(4) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (chẳng hạn, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclohexyl) tùy ý được thế bằng một nhóm amino, hoặc

(5) nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh (tốt hơn là, nhóm dị vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài các nguyên tử cacbon) (chẳng hạn, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm piperidinyl) tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 đến 3 nguyên tử halogen), và

(b) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (chẳng hạn, xyclopropyl nhóm); và

R^4 là nguyên tử hydro.

Hợp chất B

Hợp chất (I) trong đó

B là vòng được chọn từ

thiophen, thiazol, pyrazol, pyridin, naphtalen và 2,3-dihydrobenzofuran, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là một nhóm C_{1-6} alkyl);

A là

(1) nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là một nhóm C_{1-6} alkyl), hoặc

(2) nhóm xyclopentyl hoặc nhóm xyclohexyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nguyên tử halogen);

R^1 là nguyên tử hydro;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là nguyên tử hydro, nhóm xyclopropylmetyl, nhóm tetrahydropyranylmetyl, nhóm xyclobutyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl; và

R^4 là nguyên tử hydro.

Hợp chất C

Hợp chất (I) trong đó

B là vòng được chọn từ thiophen và thiazol, và vòng này tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là một nhóm C_{1-6} alkyl);

A là

(1) nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là một nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc

(2) nhóm xyclopentyl hoặc nhóm xyclohexyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (tốt hơn là, 1 hoặc 2 nguyên tử halogen);

R^1 là nguyên tử hydro;

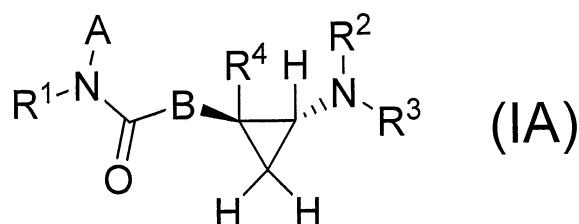
R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là nhóm xyclopropylmetyl, nhóm tetrahydropyranylmetyl, nhóm xyclobutyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl; và

R^4 là nguyên tử hydro.

Hợp chất D

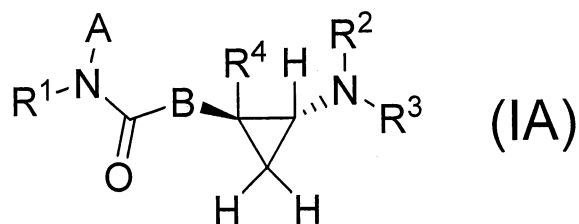
Hợp chất có công thức (IA)



trong đó A, B, R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được định nghĩa đối với hợp chất A, và cấu hình lập thể là cấu hình tương đối, hoặc muối của nó.

Hợp chất E

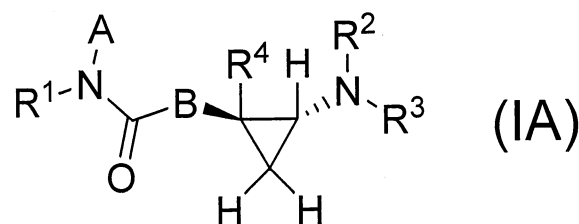
Hợp chất có công thức (IA)



trong đó A, B, R¹, R², R³ và R⁴ là như được định nghĩa đối với hợp chất B, và cấu hình lập thể là cấu hình tương đối, hoặc muối của nó.

Hợp chất F

Hợp chất có công thức (IA)



trong đó A, B, R¹, R², R³ và R⁴ là như được định nghĩa đối với hợp chất C, và cấu hình lập thể là cấu hình tương đối, hoặc muối của nó.

Muối của hợp chất (I) tốt hơn là muối được dụng. Các ví dụ về muối như vậy bao gồm các muối với các bazơ vô cơ, các muối với các bazơ hữu cơ, các muối với các axit vô cơ, các muối với các axit hữu cơ, và các muối với các axit amin bazơ hoặc axit.

Các ví dụ được ưu tiên của các muối với các bazơ vô cơ bao gồm các muối kim loại kiềm như các muối natri, các muối kali và tương tự; các muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi, các muối magie và tương tự; các muối nhôm; và các muối amoniac.

Các ví dụ được ưu tiên của các muối với các bazơ hữu cơ bao gồm các muối với trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dicyclohexylamin, N,N-dibenzyletylendiamin và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên của các muối với các axit vô cơ bao gồm các muối với axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên của các muối với các axit hữu cơ bao gồm các muối với axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit *p*-toluensulfonic và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên của các muối với các axit amin bazơ bao gồm các muối với arginin, lyzin, ornithin và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên của các muối với axit amin có tính axit bao gồm các muối với axit aspartic, axit glutamic và tương tự.

Tốt hơn là, muối của hợp chất (I) là muối với axit vô cơ (tốt hơn là, axit clohydric) hoặc axit hữu cơ (tốt hơn là, axit trifloaxetic).

Hợp chất (I) cũng có thể được sử dụng ở dạng tiền dược chất. Tiền dược chất của hợp chất (I) có nghĩa là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) do phản ứng bởi enzym, axit dạ dày, v.v., dưới điều kiện sinh lý trong cơ thể sống, tức là, hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) bằng phản ứng oxy hóa, khử, thủy phân và tương tự nhờ enzym; hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) nhờ thủy phân, v.v. do axit dạ dày và tương tự. Tiền dược chất của hợp chất (I) có thể là hợp chất thu được bằng cách cho nhóm amino trong hợp chất (I) tham gia phản ứng axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (chẳng hạn, hợp chất thu được bằng cách cho nhóm amino trong hợp chất (I) tham gia phản ứng eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa và tert-butyl hóa, v.v); hợp chất thu được bằng cách cho nhóm hydroxy trong hợp chất (I) tham gia phản ứng axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc bo hóa (chẳng hạn, hợp chất thu được bằng cách cho nhóm hydroxy trong hợp chất (I) tham gia phản ứng axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa và dimethylaminometylcarbonyl hóa); hợp chất thu được bằng cách cho nhóm carboxyl trong hợp chất (I) tham gia phản ứng este hóa hoặc amit hóa (chẳng hạn, hợp chất thu được bằng cách cho nhóm carboxyl trong hợp chất (I) tham gia phản ứng etyl este hóa, phenyl este hóa, carboxymetyl este hóa, dimethylaminometyl este hóa, pivaloyloxymetyl este hóa, etoxycarbonyloxyetyl este hóa, phthalidyl este hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este hóa, xyclohexyloxycarbonyl etyl este hóa và metylamid hóa) và tương tự. Hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này có thể được điều chế từ hợp chất (I) theo các phương pháp đã biết.

Tiền dược chất của hợp chất (I) có thể là hợp chất mà chuyển hóa thành hợp chất (I) dưới các điều kiện sinh lý như được mô tả trong tài liệu Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecular Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

Hợp chất (I) có thể được đánh dấu bằng chất đồng vị (chẳng hạn, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , ^{11}C , ^{18}F) và tương tự.

Hợp chất (I) được đánh dấu bằng hoặc được thế bằng chất đồng vị có thể được sử dụng, ví dụ, làm chất đánh dấu sử dụng trong phép chụp xạ hình cắt lớp Positron (Positron Emission Tomography-PET) (PET tracer), và là hữu dụng trong lĩnh vực chẩn đoán y tế và tương tự.

Hợp chất (I) có thể là anhydrat hoặc hydrat. Hợp chất (I) có thể là solvat hoặc không phải solvat. Ngoài ra, hợp chất (I) có thể là hợp chất đã đotori hóa.

Hợp chất (I) có thể là tinh thể, và cả tinh thể đơn và tinh thể hỗn hợp đều được bao hàm trong hợp chất (I). Các tinh thể có thể được điều chế bằng các kết tinh theo các phương pháp kết tinh đã biết.

Ngoài ra, hợp chất (I) có thể là đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể được dụng. Ở đây, đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có nghĩa là chất kết tinh gồm có hai hoặc nhiều chất cụ thể mà là các chất rắn ở nhiệt độ trong phòng, mỗi chất này có tính chất vật lý khác nhau (chẳng hạn, cấu trúc, điểm nóng chảy, nhiệt nóng chảy, độ ẩm và độ ổn định). Đồng tinh thể và muối đồng tinh thể có thể được tạo ra bằng phương pháp đồng kết tinh đã biết.

Nếu hợp chất (I) bao gồm các chất đồng phân như các chất đồng phân quang, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân vị trí, các chất đồng phân quay, các chất đồng phân hình học, và tương tự, thì một trong số các chất đồng phân này và hỗn hợp của chúng là cũng được bao hàm trong hợp chất (I).

Hợp chất (I) hoặc tiền dược chất của nó (sau đây đôi khi được viết tắt là hợp chất theo sáng chế) có độc tố thấp (chẳng hạn, độc tố cấp tính, độc tố mạn tính, độc tố gen, độc tố sao chép, độc tố tim mạch, độc tố sinh ung thư), và có thể được sử dụng như nguyên trạng hoặc ở dạng dược phẩm (trong bản mô tả này, đôi khi được gọi tắt là “dược phẩm theo sáng chế”) sau khi trộn với chất mang dược dụng v.v cho động vật có vú (chẳng hạn, người, chuột nhắt, chuột, thỏ, chó, mèo, bò, ngựa, lợn, khi) ở dạng thuốc phòng ngừa và điều trị các bệnh được đề cập dưới đây.

Về chất mang dược dụng ở đây, chất mang vô cơ hoặc hữu cơ thông

thường được sử dụng làm các chất thô để bào chế. Các chất mang được bổ sung vào làm các chất dẫn thuốc, chất làm trơn, chất kết dính, và các chất gây rã trong các chế phẩm rắn; và làm các dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm, chất làm trơn v.v trong các chế phẩm lỏng. Nếu muốn, các chất phụ gia phối chế như các chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt, v.v có thể được sử dụng.

Các ví dụ ưu tiên về các chất dẫn thuốc là như sau: lactoza, sucroza, D-manitol, D-sorbitol, tinh bột, tinh bột α , dextrin, xenluloza tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, natri carboxymetylxenluloza, gồm Arabic, pululan, axit silic khan yếu, nhôm silicat tổng hợp, và magie metasilixic aluminat.

Các ví dụ ưu tiên về chất làm trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, talc, keo silic, và tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về các chất kết dính là như sau: tinh bột α , sucroza, gelatin, gồm Arabic, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, xenluloza tinh thể, sucroza, D-manitol, trehaloza, dextrin, pululan, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, và polyvinylpyrrolidon.

Các ví dụ ưu tiên về các chất gây rã là như sau: lactoza, sucroza, tinh bột, carboxymetylxenluloza, canxi carboxymetylxenluloza, croscarmeloza natri, natri carboxymetyl tinh bột, axit silicic khan nhẹ, và hydroxypropylxenluloza được thể thấp.

Các ví dụ ưu tiên về các dung môi là như sau: nước dùng cho thuốc tiêm, nước muối sinh lý, dung dịch Linger, rượu, propylen glycol, polyetylen glycol, dầu vừng, dầu ngô, dầu oliu, và dầu hạt bông.

Các ví dụ ưu tiên về các chất hòa tan là như sau: polyetylen glycol, propylen glycol, D-manitol, trehaloza, benzyl benzoat, etanol, tris-aminometan, cholesterol, trietanolamin, natri carbonat, natri xitrat, natri salixylat, và natri axetat.

Các ví dụ ưu tiên về chất tạo huyền phù bao gồm các chất hoạt động bề mặt như stearyl trietanolamin, natri lauryl sulfat, axit laurylaminopropionic, lexithin, benzalkoni clorua, benzetoni clorua, glyxerin monostearat và tương tự; các polyme kị nước như rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, carboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và tương tự; các polysorbat, và dầu mỡ đã được hydro hóa polyoxyetylen.

Các ví dụ ưu tiên về các chất đẳng trương bao gồm natri clorua, glyxerin, D-manitol, D-sorbitol, và glucoza.

Các ví dụ ưu tiên về chất đệm bao gồm các dung dịch đệm như các phosphat, axetat, carbonat, và xitrat.

Các ví dụ ưu tiên về chất làm trơn bao gồm rượu benzyl.

Các ví dụ ưu tiên về chất bảo quản bao gồm các p-hydroxybenzoat, clobutanol, rượu benzyl, rượu phenetyl, axit dehydroaxetic, và axit sorbic.

Các ví dụ được ưu tiên về các chất chống oxy hóa bao gồm các sulfít và các ascorbat.

Các ví dụ ưu tiên về các chất tạo màu bao gồm các chất màu hắc ín ăn được tan trong nước (chẳng hạn, các chất màu ăn được như đỏ thực phẩm số 2 và số 3, vàng thực phẩm số 4 và số 5, xanh thực phẩm số 1 và 2, v.v); các chất màu đỏ tía không tan trong nước (chẳng hạn, các muối nhôm của các chất màu hắc ín ăn được tan trong nước nêu trên), và các chất màu tự nhiên (chẳng hạn, β -caroten, clophyll, đỏ oxit sắt).

Các ví dụ ưu tiên về các chất tạo ngọt bao gồm natri sacarin, dikali glyxyrrhizinat, aspartam và stevia.

Các ví dụ về dạng liều lượng của thuốc thoe sáng chế bao gồm các chế phẩm dùng đường uống như viên nén (bao gồm viên nén ngậm dưới lưỡi, viên nén tan trong miệng), viên nang (bao gồm viên nang mềm, vi nang), hạt, bột, viên ngậm dẹt, xi rô, nhũ tương, hỗn dịch và tương tự; và các thuốc ngoài đường tiêu hóa như thuốc tiêm (chẳng hạn, thuốc tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong cơ, tiêm trong bụng, thuốc truyền), các chế phẩm dùng ngoài da (chẳng hạn, thuốc bôi da, thuốc mỡ), thuốc đạn (chẳng hạn, thuốc đặt trực tràng, thuốc đặt âm đạo), viên nhỏ, chế phẩm nhỏ mũi, chế phẩm dùng cho phổi (thuốc hít), thuốc nhỏ mắt và tương tự, mà có thể được sử dụng một cách an toàn qua đường miệng hoặc đường tiêu hóa tương ứng.

Các chế phẩm này có thể là chế phẩm giải phóng có kiểm soát (chẳng hạn, vi nang giải phóng chậm) như chế phẩm giải phóng trung bình, chế phẩm giải phóng chậm và tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất theo các phương pháp thông thường trong lĩnh vực công nghệ bào chế, ví dụ, các phương pháp được liệt kê trong dược điển Nhật, và tương tự.

Hàm lượng của hợp chất theo sáng chế trong thuốc theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng liều lượng, liều lượng của hợp chất theo sáng chế, và tương tự. Ví dụ, hàm lượng này vào khoảng 0,1 đến 100% trọng lượng.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế LSD1 vượt trội và có thể được sử dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh ở động vật có vú (chẳng hạn, người, chuột nhắt, chuột, thỏ, chó, mèo, bò, ngựa, lợn, khỉ). Ngoài ra, vì hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính thể hiện ức chế monoamin oxidaza A (MAO-A) và monoamin oxidaza B (MAO-B) thấp và độ chọn lọc LSD1 cao, nó gây ra ít tác dụng phụ.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế được dự tính là thể hiện, sau khi chuyển vào não, sự ức chế sự giảm methyl hóa histon H3K4 và ức chế sự giảm mức biểu hiện *Gad1* mRNA, mà bắt nguồn từ sự ức chế LSD1. Kết quả là, nó cũng hữu ích làm thuốc căn cứ vào các hoạt tính vượt trội như chức năng thần kinh, cải thiện tính mềm dẻo thần kinh, thúc đẩy sự phát sinh thần kinh, và thúc đẩy sự sản sinh BDNF.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể, sau khi chuyển vào não, ức chế sự giảm methyl hóa histon H3K9 bắt nguồn từ sự ức chế LSD1. Kết quả là, nó có hiệu quả để điều trị một số bệnh liên quan với sự giảm methyl hóa H3K9.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm breast bệnh ung thư, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tá tràng, bệnh ung thư lưỡi, bệnh ung thư họng, u não, u bao sợi thần kinh, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư ống mật, bệnh ung thư thân tử cung, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư bọng đái, bệnh ung thư da, u mạch máu, u lympho ác tính, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư xương, u xơ mạch, u nguyên bào vồng mạc, bệnh ung thư dương vật, khối u rắn thời thơ ấu, xacôm Kaposi, xacôm Kaposi liên quan đến AIDS, u xoang trên, u mô bào sợi, xacôm cơ trơn, sacoma cơ vân, và bệnh bạch hầu. Trong số này, tốt hơn là hợp chất có thể được sử dụng cho bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch hầu và u lympho ác tính.

Đã biết rằng mức H3K4me2, mà là cơ chất của LSD1, và sự cải thiện trí nhớ là có liên quan với nhau (Nature 2007, Vol. 447, page 175), và hợp chất theo

sáng chế có hoạt tính ức chế LSD1 vượt trội có thể cũng được sử dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc điều trị bệnh thiếu máu. Các ví dụ về bệnh thiếu máu bao gồm bệnh thiếu máu hồng cầu lưới liềm và bệnh thiếu máu huyết tán beta.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh của hệ thần kinh trung ương. Nó hữu ích làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh như

(1) các bệnh tâm thần [chẳng hạn, trầm cảm, trầm cảm nặng, trầm cảm lưỡng cực, rối loạn loạn dưỡng, rối loạn cảm xúc (trầm cảm theo mùa và tương tự), trầm cảm tái phát, trầm cảm sau sinh, rối loạn căng thẳng, triệu chứng trầm cảm, hưng cảm, lo âu, rối loạn lo âu toàn thể, hội chứng lo âu, rối loạn tâm trạng, tâm thần hoang loạn, ám ảnh sợ, ám ảnh sợ xã hội, hội chứng sợ xã hội, rối loạn ám ảnh, hội chứng căng thẳng sau sang chấn, rối loạn căng thẳng sau sang chấn, hội chứng Tourette, rối loạn điều chỉnh, rối loạn ám ảnh sợ, loạn thần kinh, bệnh tâm thần phân liệt (chẳng hạn, triệu chứng tích cực, triệu chứng tiêu cực, suy giảm nhận thức), hội chứng mệt mỏi kinh niên, loạn thần kinh lo âu, loạn thần kinh cường bách, rối loạn hoang sợ, triệu chứng lo âu, trạng thái tinh thần lo lắng, bất thường về cảm xúc, chứng tâm tính xoay chuyển, trạng thái kích thích thần kinh, ngất, nghiện, giảm ham muốn, rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm nặng tâm thần, trầm cảm nặng kháng, khả năng chịu điều trị trầm cảm],

(2) các bệnh thoái hóa thần kinh [chẳng hạn, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington (Huntington chorea), loạn thần tuổi già, sa sút trí tuệ trán- thái dương, sa sút trí tuệ trán- thái dương cùng hội chứng Parkinson, liệt trên nhân tiến triển, hội chứng Pick, hội chứng Niemann-Pick, thoái hóa vỏ não và hạch nền, lú lẫn não mạch, hội chứng parkinson sau viêm não, sa sút trí tuệ do thể Lewy, sa sút trí tuệ HIV, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), bệnh phát sinh thần kinh vận động (MND), bệnh não tối nguy hiểm hoặc bệnh do prion, bại não, liệt nhân trên tiến triển, đa xơ cứng, bệnh thoái hóa dây sống tiểu não (chẳng hạn, bệnh teo răng cưa nhân đỏ đồi thị)],

(3) các rối loạn phát triển, cụ thể là, các bệnh cùng với khuyết tật trí tuệ (chẳng hạn, các rối loạn phổ tự kỷ, hội chứng Rett, hội chứng Down, hội chứng Kabuki, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng Kleefstra, bệnh u xơ thần kinh typ 1, hội chứng Noonan, bệnh xơ cứng củ),

(4) sự nhận thức liên quan đến tuổi tác và các rối loạn trí nhớ [chẳng hạn, các rối loạn trí nhớ liên quan đến tuổi tác, chứng lú lẫn],

(5) các rối loạn giấc ngủ [chẳng hạn, các rối loạn giấc ngủ bên trong (chẳng hạn, mất ngủ tâm sinh lý và tương tự), rối loạn giấc ngủ bên ngoài, các rối loạn của nhịp hoạt động hằng ngày của cơ thể (chẳng hạn, hội chứng thay đổi vùng thời gian (jet lag), rối loạn giấc ngủ do thay đổi công việc, hội chứng chu kỳ thức-ngủ không đều, hội chứng giấc ngủ đến trễ, hội chứng đi ngủ sớm, rối loạn giấc ngủ nhịp sinh học (non-24-hour sleep-wake disorder) và tương tự), tình trạng cận giấc ngủ, các rối loạn giấc ngủ liên đới với y khoa nội hoặc rối loạn tâm thần (chẳng hạn, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, sa sút trí tuệ do tai biến mạch máu não, bệnh tâm thần phân liệt, trầm cảm, loạn thần kinh lo âu), mất ngủ căng thẳng, mất ngủ, loạn thần kinh mất ngủ, hội chứng ngưng thở lúc ngủ],

(6) giảm áp hô hấp do gây mê, bệnh chấn thương, hoặc bệnh thoái hóa thần kinh và tương tự,

(7) bệnh động kinh (chẳng hạn, hội chứng Dravet), chấn thương sọ não, ngập máu não, biếng ăn loạn thần kinh chức năng, rối loạn ăn, biếng ăn tâm thần, chứng ăn vô độ, rối loạn ăn khác, phụ thuộc rượu, lạm dụng rượu, mất trí nhớ nghiện rượu, hoang tưởng do rượu, ưa chuộng rượu, cai rượu, loạn tâm thần nghiện rượu, nhiễm độc rượu, đổ kỵ nghiện rượu, hưng cảm nghiện rượu, rối loạn tâm thần phụ thuộc rượu, loạn tâm thần nghiện rượu, chứng nghiện thuốc, nhiễm độc thuốc, chứng ưa thuốc, chứng sợ thuốc, ám ảnh dùng thuốc, cai thuốc, đau nửa đầu, đau đầu căng thẳng, đau đầu giảm trương lực, bệnh thần kinh đái tháo đường, béo phì, đái tháo đường, co thắt cơ bắp, sưng nước mê nhĩ (bệnh Meniere), mất điều hòa giao cảm, hói đầu, thiên đầu thống, mất thính lực, cao huyết áp, bệnh về tim, chứng tim đập nhanh, bệnh suy tim xung huyết, hội chứng thở quá nhanh, hen phế quản, ngạt thở, hội chứng đột tử ở trẻ sơ sinh, bệnh về viêm, bệnh dị ứng, liệt dương, rối loạn mãn kinh, vô sinh, bệnh ung thư, hội chứng suy giảm miễn dịch do nhiễm HIV, hội chứng suy giảm miễn dịch do căng thẳng, viêm màng não tủy, bệnh to cục, mất tự chủ, hội chứng chuyển hóa, loãng xương, loét dạ dày, hội chứng kích thích ruột, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, rối loạn dạ dày căng thẳng, nôn ói căng thẳng, loét căng thẳng, tiêu chảy, táo bón, tắc ruột sau phẫu thuật, và tương tự.

Hợp chất theo sáng chế là đặc biệt hữu ích làm thuốc phòng ngừa và điều trị các bệnh như bệnh tâm thần phân liệt, các rối loạn phát triển, đặc biệt là các bệnh có khuyết tật trí tuệ (chẳng hạn, các rối loạn phổ tự kỷ, hội chứng Rett, hội chứng Down, hội chứng Kabuki, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng

Kleefstra, bệnh u xơ thần kinh typ 1, hội chứng Noonan, bệnh xơ cứng củ), các bệnh thoái hóa thần kinh (chẳng hạn, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh thoái hóa dây sống tiểu não (chẳng hạn, bệnh teo răng cưa nhân đỏ đôi thị) và bệnh Huntington (múa giật Huntington)), bệnh động kinh (chẳng hạn, hội chứng Dravet) hoặc chứng nghiện thuốc, và tương tự.

Vì hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế LSD1 tuyệt vời, nó được cho là thể hiện tác dụng điều trị vượt trội đối với các bệnh nêu trên.

Liều lượng của hợp chất theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh đích, triệu chứng và tương tự. Ví dụ, để dùng theo đường miệng cho bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh ung thư, thông thường liều đơn là khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là từ 0,1 đến 50mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 20mg/kg trọng lượng cơ thể, và tốt hơn là liều này được sử dụng 1 đến 3 lần hằng ngày.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc như thuốc hóa trị liệu, thuốc miễn dịch trị liệu, thuốc ức chế hoạt tính của yếu tố tăng trưởng tế bào và thụ thể của nó (sau đây được gọi tắt là thuốc đi kèm).

Bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, có thể đạt được các hiệu quả vượt trội như

- (1) liều lượng có thể giảm so với khi sử dụng riêng rẽ hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc đi kèm,
- (2) thuốc được kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể được chọn theo tình trạng của các bệnh nhân (ca nhẹ, ca nặng và tương tự),
- (3) thời gian điều trị có thể được chỉ định dài hơn bằng cách chọn thuốc đi kèm có hoạt tính và cơ chế khác so với hợp chất theo sáng chế,
- (4) hiệu quả điều trị kéo dài có thể được tạo ra bằng cách chọn thuốc đi kèm có hoạt tính và cơ chế khác với hợp chất theo sáng chế,
- (5) hiệu quả hiệp đồng có thể đạt được bằng cách sử dụng kết hợp hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, và tương tự.

Sau đây, hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm được sử dụng kết hợp được gọi là “thuốc hỗn hợp theo sáng chế”.

Khi sử dụng thuốc hỗn hợp theo sáng chế, thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm là không bị giới hạn, và hợp chất theo sáng chế hoặc

được phẩm chứa nó và thuốc đi kèm hoặc được phẩm chứa nó có thể được sử dụng do đối tượng cần sử dụng một cách đồng thời, hoặc có thể được sử dụng vào các thời điểm khác nhau. Liều lượng của thuốc đi kèm có thể được xác định theo liều được sử dụng trong lâm sàng, và có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh, dạng kết hợp và tương tự.

Cách thức sử dụng thuốc hỗn hợp theo sáng chế là không bị giới hạn đặc biệt, và chỉ cần hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm được kết hợp khi sử dụng. Các ví dụ về cách thức sử dụng như vậy bao gồm các phương pháp sau đây:

(1) sử dụng chế phẩm riêng rẽ thu được bằng cách xử lý đồng thời hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, (2) sử dụng đồng thời hai hoặc nhiều chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, mà được sản xuất một cách riêng rẽ, theo cùng đường sử dụng, (3) sử dụng hai hoặc nhiều chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, mà được sản xuất một cách riêng rẽ, theo cùng đường sử dụng theo cách xen kẽ, (4) sử dụng đồng thời hai hoặc nhiều chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, mà được sản xuất một cách riêng rẽ, theo các cách sử dụng khác nhau, (5) sử dụng hai hoặc nhiều chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, mà được sản xuất một cách riêng rẽ, theo các cách sử dụng khác nhau theo cách xen kẽ (chẳng hạn, sử dụng theo thứ tự hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, hoặc thứ tự ngược lại) và tương tự.

Liều lượng thuốc đi kèm có thể được xác định một cách thích hợp căn cứ vào liều lượng được sử dụng trong tình trạng lâm sàng. Tỷ lệ trộn lẫn chất theo sáng chế và thuốc đi kèm có thể được xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh đích, dạng kết hợp và tương tự.

Ví dụ, hàm lượng hợp chất theo sáng chế trong thuốc hỗn hợp theo sáng chế là khác nhau tùy thuộc vào dạng chế phẩm, và thông thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 100% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến khoảng 20% trọng lượng, tính theo chế phẩm.

Hàm lượng của thuốc đi kèm trong thuốc hỗn hợp theo sáng chế là khác nhau tùy thuộc vào dạng chế phẩm, và thông thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 100% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến khoảng 20% trọng lượng, tính theo chế phẩm.

Hàm lượng của các chất phụ gia như chất mang và tương tự trong thuốc hỗn hợp theo sáng chế là khác nhau tùy thuộc vào dạng chế phẩm, và thông thường

nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 99.99% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 10 đến khoảng 90% trọng lượng, tính theo chế phẩm.

Nếu hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm được bào chế một cách riêng rẽ thành các chế phẩm, thì hàm lượng của chúng là tương tự như trên.

Các ví dụ về thuốc hóa trị liệu bao gồm các chất alkyl hóa (chẳng hạn, mù tạt nitơ, mù tạt nitơ -N-oxit hydroclorua, clorambutyl, xyclophosphamit, ifosfamid, thiotepa, carboquon, improsulfan tosylat, busulfan, nimustin hydroclorua, mitobronitol, melphalan, dacarbazin, ranimustin, estramustin phosphat natri, trietylenmelamin, carmustin, lomustin, streptozocin, pipobroman, etoglucit, carboplatin, cisplatin, miboplatin, nedaplatin, oxaliplatin, altretamin, ambamustin, dibrospidium hydroclorua, fotemustin, prednimustin, pumitepa, ribomustin, temozolomit, treosulphan, trophosphamit, zinostatin stimalamer, adozelesin, xystemustin, bizelesin), các chất đối kháng trao đổi chất (chẳng hạn, mercaptopurin, 6-mercaptopurine ribosit, thioinosin, methotrexat, pemetrexed, enocitabin, xytarabin, xytarabin ocfosfat, anxitabin hydroclorua, thuốc 5-FU (chẳng hạn, flouracil, tegafur, UFT, doxifluridin, carmofer, galloctabin, emitefur, capecitabin), aminopterin, nelzarabin, leucovorin canxi, tabloid, butoxin, folinat canxi, levofoliat canxi, cladribin, emitefur, fludarabin, gemcitabin, hydroxycarbamid, pentostatin, piritrexim, idoxuridin, mitoguazon, tiazoferin, ambamustin, bendamustin), các chất kháng sinh chống u (chẳng hạn, actinomycin D, actinomyxin C, mitomyxin C, chromomyxin A3, bleomyxin hydroclorua, bleomyxin sulfat, peplomyxin sulfat, daunorubixin hydroclorua, doxorubixin hydroclorua, aclarubixin hydroclorua, pirarubixin hydroclorua, epirubixin hydroclorua, neocarzinostatin, mithramyxin, sarkomyxin, carzinophilin, mitotan, zorubixin hydroclorua, mitoxantron hydroclorua, idarubixin hydroclorua), và các chất chống u có nguồn gốc thực vật (chẳng hạn, etoposit, etoposit phosphat, vinblastin sulfat, vincristin sulfat, vindesin sulfat, teniposit, paclitaxel, docetaxel, vinorelbin).

Các ví dụ về thuốc miễn dịch trị liệu bao gồm picibanil, krestin, schizophyllan, lentinan, ubenimex, interferon, interleukin, yếu tố kích thích cụm đại thực bào, yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt, erythropoietin, lymphotoxin, vắc xinBCG, corynebacterium parvum, levamisol, polysaccharit K, procodazol và kháng thể kháng CTLA4.

Các ví dụ về “thuốc ức chế hoạt tính của yếu tố tăng trưởng tế bào và thụ thể của nó” bao gồm kháng thể kháng VEGF (chẳng hạn, Bevacizumab), kháng thể

kháng HER2 (chẳng hạn, Trastuzumab, Pertuzumab), kháng thể kháng EGFR (chẳng hạn, Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzumab), kháng thể kháng VEGFR, kháng thể kháng HGF, Imatinib mesylat, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, 4-(4-flo-2-metyl-1H-indol-5-yloxy)-6-metoxi-7-[3-(1-pyrolidinyl)propoxy]quinazolin (AZD-2171), Lestaurtinib, Pazopanib, Canertinib, Tandutinib, 3-(4-bromo-2,6-diflobenzyloxy)-5-[3-[4-(1-pyrolidinyl)butyl]ureido]isothiazol-4-carboxamit (CP-547632), Axitinib, N-(3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-2-(pyridin-4-ylmetylaminopyridin-3-carboxamit (AMG-706), Nilotinib, 6-[4-(4-etyl piperazin-1-ylmetyl)phenyl]-N-[1(R)-phenyletyl]-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin (AEE-788), Vandetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurin, N-[4-[4-(4-metyl piperazin-1-yl)-6-(3-metyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-2-ylsulfanyl]phenyl]xyclopropanecarboxamit (VX-680), 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-flophenyl)carbamoymetyl]-1H-pyrazol-3-ylamino]quinazolin-7-yloxy]propyl]-N-etylamin]etyl phosphat (AZD-1152), axit 4-[9-clo-7-(2,6-diflophenyl)-5H-primido[5,4-d][2]benzazepin-2-ylamino]benzoic (MLN-8054), muối natri của N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4,6-trimetoxi phenyl)vinylsulfonylmetyl]phenyl]glyxin (ON-1910Na), 4-[8-xyclopentyl-7(R)-etyl-5-metyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropteridin-2-ylamino]-3-metoxi-N-(1-metyl piperidin-4-yl)benzamit (BI-2536), 2-hydroxyetyl este của axit 2-hydroxyetyl 5-(4-bromo-2-clophenylamino)-4-flo-1-metyl-1H-benzimidazol-6-carbohydroxamic (AZD-6244), N-[2(R),3-dihydroxypropoxy]-3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)benzamit (PD-0325901) và everolimus (RAD001).

Các ví dụ về thuốc đi kèm dùng cho các bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương bao gồm các thuốc sau đây.

Benzodiazepin (chlordiazepoxit, diazepam, kali clorazepat, lorazepam, clonazepam, alprazolam v.v.), thuốc ức chế kênh canxi loại L (pregabalin v.v.), thuốc chống suy nhược có ba vòng hoặc bốn vòng (imipramin hydroclorua, amitriptylin hydroclorua, desipramin hydroclorua, clomipramin hydroclorua v.v.), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (fluvoxamin maleat, fluoxetin hydroclorua, citalopram hydrobromua, sertralín hydroclorua, paroxetin hydroclorua, escitalopram oxalat v.v.), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenalin (venlafaxin hydroclorua, duloxetin hydroclorua, desvenlafaxin hydroclorua v.v.), thuốc ức chế tái hấp thu noradrenalin (reboxetin mesylat v.v.), mirtazapin, trazodon hydroclorua, nefazodon hydroclorua, bupropion hydroclorua, setiptilin maleat, chất

chủ vận 5-HT_{1A}, (buspiron hydroclorua, tandospiron xitrat, osemozotan clohydrua v.v.), chất đối kháng 5-HT₃ (xyamemazin v.v.), chất chẹn β tác động lên tim không chọn lọc (propranolol hydroclorua, oxprenolol hydroclorua v.v.), chất đối kháng histamin H₁ (hydroxyzin hydroclorua v.v.), thuốc điều trị bệnh tâm thần phân liệt (clorpromazin, haloperidol, sulpirit, clozapin, trifluoperazin hydroclorua, fluphenazin hydroclorua, olanzapin, quetiapin fumarat, risperidon, aripiprazol v.v.), chất đối kháng CRF, thuốc an thần khác (meprobamat v.v.), chất đối kháng tachykinin (MK-869, saredutant v.v.), thuốc mà tác động lên thụ thể metabotropic glutamat, chất đối kháng CCK, chất đối kháng β_3 adrenalin (amibegron hydroclorua v.v.), thuốc ức chế GAT-1 (tiagabin hydroclorua v.v.), thuốc ức chế kênh canxi loại N, thuốc ức chế carbonic anhydraza II, chất chủ vận vùng NMDA glyxin, chất đối kháng NMDA (memantin v.v.), chất chủ vận thụ thể benzodiazepin ngoại vi, chất đối kháng vasopressin, chất đối kháng vasopressin V1b, chất đối kháng vasopressin V1a, chất ức chế phosphodiesteraza, chất đối kháng opioit, chất chủ vận opioit, uridin, chất chủ vận thụ thể axit nicotinic, hooc môn tuyến giáp (T3, T4), TSH, TRH (Hirtonin, Ceredist), thuốc ức chế MAO (phenelzin sulfat, tranlylxypropin sulfat, moclobemit v.v.), chất đối kháng 5-HT_{2A}, chất chủ vận nghịch 5-HT_{2A}, thuốc ức chế COMT (entacapon v.v.), thuốc điều trị rối loạn lưỡng cực (lithi carbonat, natri valproat, lamotrigin, riluzol, felbamat v.v.), chất đối kháng cannabinoit CB1 (rimonabant v.v.), thuốc ức chế FAAH, thuốc ức chế kênh natri, thuốc chống ADHD (metylphenidat hydroclorua, metamphetamin hydroclorua v.v.), thuốc điều trị chứng nghiện rượu, thuốc điều trị bệnh tự kỷ, thuốc điều trị hội chứng mệt mỏi mạn tính, thuốc điều trị co cứng, thuốc điều trị hội chứng đau cơ khớp, thuốc điều trị đau đầu, thuốc điều trị chứng mất ngủ (etizolam, zopiclon, triazolam, zolpidem, ramelteon, indiplon v.v.), thuốc dùng để cai thuốc lá, thuốc điều trị chứng nhược cơ năng, thuốc điều trị bệnh nhồi máu não, thuốc điều trị chứng điên, thuốc điều trị chứng ngủ quá nhiều, thuốc điều trị chứng đau, thuốc điều trị bệnh trầm cảm, thuốc điều trị bệnh mất điều hòa giao cảm, thuốc điều trị suy giảm sinh lý ở nam và nữ, thuốc điều trị bệnh đau nửa đầu, thuốc điều trị chứng cờ bạc bệnh lý, thuốc điều trị hội chứng chân không yên, thuốc điều trị chứng nghiện thuốc (vareniclin v.v.), thuốc điều trị hội chứng liên quan đến rượu, thuốc điều trị hội chứng ruột kích thích, thuốc điều trị bệnh Alzheimer (donepezil, galantamin, memantin v.v.), thuốc điều trị bệnh Parkinson, thuốc điều trị bệnh Huntington (múa giật Huntington), thuốc điều trị ALS (riluzol v.v., yếu tố dinh dưỡng tế bào thần kinh v.v.), thuốc chống động kinh (phenobarbital, phenytoin, axit valproic, clonazepam, topiramet, gabapentin, phenobarbital

etoximil v.v.), thuốc điều trị lipid bất thường như thuốc hạ cholesterol (các loại statin (pravastatin natri, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin v.v.), fibrat (clofibrat v.v.), thuốc ức chế squalen synthetaza), thuốc điều trị hành vi bất thường hoặc thuốc ngăn ngừa xung động lang thang do sa sút trí tuệ (sedatives, thuốc trị động kinh v.v.), thuốc ức chế cơ chế gây chết tế bào theo chương trình, thuốc chống béo phì, thuốc điều trị bệnh đái tháo đường, thuốc điều trị bệnh cao huyết áp, thuốc điều trị huyết áp thấp, thuốc điều trị bệnh thấp khớp (DMARD), thuốc chống ung thư, thuốc điều trị bệnh thuộc tuyến cận giáp (PTH), chất đối kháng thụ thể canxi, hormone sinh dục hoặc chất dẫn xuất của nó (progesteron, estradiol, estradiol benzoat v.v.), thuốc thúc đẩy sự biệt hóa tế bào thần kinh, thuốc thúc đẩy sự tái sinh tế bào thần kinh, thuốc kháng viêm steroid (meloxicam, tenoxicam, indomethacin, ibuprofen, celecoxib, rofecoxib, aspirin, indometacin v.v.), steroid (dexametason, cortison axetat v.v.), thuốc chống phân bào (thuốc ức chế TNF, thuốc ức chế MAP kinase v.v.), thuốc chứa kháng thể, axit nucleic hoặc dẫn xuất axit nucleic, thuốc chứa aptamer, và tương tự.

Thuốc đi kèm nêu trên có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều loại theo tỷ lệ thích hợp.

Nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thuốc đi kèm, thì các liều lượng tương ứng có thể giảm đi trong phạm vi an toàn về phương diện tác dụng phụ của các loại thuốc tương ứng. Kết quả là, tác dụng phụ do các thuốc này gây ra có thể được ngăn ngừa một cách an toàn.

Hợp chất theo sáng chế có thể cũng được sử dụng kết hợp với liệu pháp không dùng thuốc. Các ví dụ cụ thể về liệu pháp không dùng thuốc bao gồm (1) mô; (2) liệu pháp hóa học tăng huyết áp sử dụng angiotensin II và tương tự; (3) liệu pháp gen; (4) liệu pháp tăng nhiệt độ; (5) liệu pháp lạnh; (6) liệu pháp cắt bằng tia laser; (7) liệu pháp bức xạ; và (8) liệu pháp miễn dịch.

Phương pháp điều chế

Phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế được mô tả dưới đây. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này có thể điều chế hợp chất (I) theo các phương pháp được thể hiện ở mỗi bước của các phương pháp điều chế và các ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, hoặc phương pháp tương tự các phương pháp này.

Mỗi chất trong số các chất ban đầu và các chất phản ứng được sử dụng trong mỗi bước của các phương pháp điều chế dưới đây, cũng như các hợp chất thu được có ở dạng muối. Các ví dụ về muối như vậy bao gồm các muối tương tự với

các muối của các hợp chất theo sáng chế nêu trên và tương tự.

Nếu hợp chất thu được ở mỗi bước là hợp chất tự do, nó có thể được chuyển hóa thành muối mong muốn theo các phương pháp đã biết. Ngược lại, nếu hợp chất thu được ở mỗi bước là muối, nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do hoặc loại muối mong muốn khác theo các phương pháp đã biết.

Trong khi các hợp chất thu được ở mỗi bước có thể được sử dụng một cách trực tiếp cho phản ứng tiếp theo ở dạng hỗn hợp phản ứng hoặc ở dạng sản phẩm thô, hợp chất thu được ở mỗi bước có thể được tách và/hoặc được tinh chế theo phương pháp thông thường từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp tách như cô, kết tinh, kết tinh lại, chưng cất, chiết dung môi, phân đoạn, sắc ký và tương tự.

Nếu hợp chất của chất bắt đầu hoặc chất phản ứng trong mỗi bước là có bán sẵn trên thị trường, thì sản phẩm có bán sẵn trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp.

Trong phản ứng của mỗi bước, trong khi thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng và các dung môi được sử dụng, trừ phi được chỉ ra cụ thể, nó thường nằm trong khoảng từ 1 phút đến 72 giờ, tốt hơn là 10 phút đến 8 giờ.

Trong phản ứng của mỗi bước, trong khi nhiệt độ phản ứng thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng và các dung môi được sử dụng, trừ phi được chỉ ra cụ thể, nó thường nằm trong khoảng từ -78°C đến 300°C , tốt hơn là từ -78°C đến 150°C .

Trong phản ứng của mỗi bước, trong khi áp suất thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng và các dung môi được sử dụng, trừ phi được chỉ ra cụ thể, nó thường nằm trong khoảng từ 1 atm đến 20 atm, tốt hơn là 1 atm đến 3 atm.

Trong phản ứng của mỗi bước, các thiết bị tổng hợp vi sóng như Initiator do Biotage sản xuất và tương tự đôi khi được sử dụng. Trong khi nhiệt độ phản ứng thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng và các dung môi được sử dụng, trừ phi được chỉ ra cụ thể, nó thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 300°C , tốt hơn là từ 50°C đến 250°C . Trong khi thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng và các dung môi được sử dụng, trừ phi được chỉ ra cụ thể, nó thường nằm trong khoảng từ 1 phút đến 48 giờ, tốt hơn là từ 1 phút đến 8 giờ.

Trong phản ứng của mỗi bước, trừ phi được chỉ ra cụ thể, các chất phản ứng là được sử dụng với lượng từ 0,5 đương lượng đến 20 đương lượng, tốt hơn là

từ 0,8 đương lượng đến 5 đương lượng, tính theo cơ chất. Nếu chất phản ứng được sử dụng làm chất xúc tác, thì chất phản ứng này được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đương lượng đến 1 đương lượng, tốt hơn là từ 0,01 đương lượng đến 0,2 đương lượng, tính theo cơ chất. Nếu chất phản ứng cũng được sử dụng làm dung môi phản ứng, thì chất phản ứng này được sử dụng với lượng bằng lượng dung môi.

Trong phản ứng của mỗi bước, trừ phi được chỉ ra cụ thể, phản ứng được thực hiện mà không cần dung môi, hoặc bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù chất ban đầu trong dung môi thích hợp. Các ví dụ cụ thể về dung môi bao gồm các dung môi được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, và các dung môi dưới đây.

Các rượu: metanol, etanol, rượu tert-butyl, 2-metoxyetanol và tương tự;

Các ete: diethyl ete, diphenyl ete, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan và tương tự;

Các hydrocacbon thơm: clobenzen, toluen, xylen và tương tự;

Các hydrocacbon no: xyclohexan, hexan và tương tự ;

Các amit: N,N-dimetylformamit, N-metylpyrrolidon và tương tự;

Các hydrocacbon halogenua: diclometan, cacbon tetracolorua và tương tự;

Các nitril: axetonitril và tương tự;

Các sulfoxit: dimetyl sulfoxit và tương tự;

Các bazơ hữu cơ thơm: pyridin và tương tự;

Các anhydrit axit: anhydrit axetic và tương tự;

Các axit hữu cơ: axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic và tương tự;

Các axit vô cơ: axit clohydric, axit sulfuric và tương tự;

Các este: etyl axetat và tương tự;

Các keton: axeton, metyl etyl keton và tương tự;

Nước.

Hai hoặc nhiều loại dung môi nêu trên có thể được trộn lẫn và được sử dụng với tỷ lệ thích hợp.

Nếu bazơ được sử dụng trong phản ứng của mỗi bước, ví dụ, các bazơ được thể hiện dưới đây hoặc các bazơ được mô tả trong phần ví dụ thực hiện hiện

sáng chế được sử dụng.

Các bazơ vô cơ: natri hydroxit, magie hydroxit, lithi hydroxit và tương tự;

các muối bazơ: natri carbonat, canxi carbonat, natri hydro carbonat và tương tự;

các bazơ hữu cơ: trietylamin, dietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, N,N-dimetylanilin, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen, imidazol, piperidin và tương tự;

các alkoxit kim loại: natri etoxit, kali tert-butoxit và tương tự;

các hydrua kim loại kiềm: natri hydrua và tương tự;

các amit kim loại: natri amit, lithi diisopropylamit, lithi hexametyldisilazit và tương tự;

các hữu cơ lithi: n-butyllithi và tương tự.

Nếu axit hoặc chất xúc tác axit được sử dụng trong phản ứng của mỗi bước, ví dụ, các axit hoặc các chất xúc tác axit được đề cập dưới đây hoặc các axit hoặc các chất xúc tác axit được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế được sử dụng.

Các axit vô cơ: axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit bromhydric, axit phosphoric và tương tự;

Các axit hữu cơ: axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit p-toluensulfonic, axit 10-camphorsulfonic và tương tự;

Axit Lewis: phức chất bo triflorua dietyl ete, kẽm iodua, nhôm clorua khan, kẽm clorua khan, sắt clorua khan và tương tự.

Trừ phi có quy định khác, phản ứng của mỗi bước được thực hiện theo các phương pháp đã biết, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong tài liệu: Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 5th Edition, Volumes 13-19 (The Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Koza (New Experimental Chemistry Course), Volumes 14-15 (The Chemical Society of Japan ed.); Seimitsu Yuki Gosei (Reactions and Syntheses: In the Organic Chemistry Laboratory), Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); Revised Edition Organic Name Reactions; Reaction Mechanism and Essence (Hideo Togo, Kodansha Ltd.); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volumes I-VII (John Wiley & Sons, Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD

UNIVERSITY PRESS); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol,1 - Vol,14 (Elsevier Japan KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagaku-Dojin Publishing Company, INC); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.) 1989 và tương tự, hoặc các phương pháp được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Trong mỗi bước, việc bảo vệ hoặc loại bỏ nhóm bảo vệ của các nhóm chức được thực hiện theo phương pháp đã biết, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong tài liệu: Wiley-Interscience, 2007, "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); Thieme, 2004, "Protecting Groups 3rd Ed." (P. J. Kocienski) và tương tự, hoặc các phương pháp được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl của rượu và tương tự và nhóm phenol hydroxyl bao gồm các nhóm bảo vệ loại ete như metoxymetyl ete, benzyl ete, t-butyldimetylsilyl ete, tetrahydropyranyl ete và tương tự; các nhóm bảo vệ loại carboxylat như axetat và tương tự; các nhóm bảo vệ loại sulfonat như metansulfonat và tương tự; các nhóm bảo vệ loại carbonat như t-butyl carbonat và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm carbonyl của aldehyt bao gồm các nhóm bảo vệ như axetal như dimetyl axetal và tương tự; các nhóm bảo vệ loại axetal vòng như 1,3-dioxan vòng và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm carbonyl của keton bao gồm các nhóm bảo vệ loại ketal như dimetyl ketal và tương tự; các nhóm bảo vệ loại ketal vòng như 1,3-dioxan vòng và tương tự; các nhóm bảo vệ loại oxim như O-metyloxim và tương tự; các nhóm bảo vệ loại hydrazon như N,N-dimetylhydrazon và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm carboxyl bao gồm các nhóm bảo vệ loại este như metyl este và tương tự; các nhóm bảo vệ loại amit như N,N-dimetylamit và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho thiol bao gồm các nhóm bảo vệ loại ete như benzyl thioete và tương tự; các nhóm bảo vệ loại este như thioaxetat, thiocarbonat, thiocarbamat và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm amino, và dị vòng thơm như imidazol, pyrol, indol và tương tự bao gồm các nhóm bảo vệ loại carbamat như benzyl

carbamat, tert-butyl carbamat và tương tự; các nhóm bảo vệ loại amit như axetamit và tương tự; các nhóm bảo vệ loại alkylamin như N-triphenylmetylamin và tương tự; các nhóm bảo vệ loại sulfonamit như metansulfonamit và tương tự; và tương tự.

Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ theo các phương pháp đã biết, ví dụ, các phương pháp sử dụng axit, bazơ, tia cực tím, hydrazin, phenylhydrazin, natri N-metyldithiocarbamat, tetrabutylamoniac florua, paladi axetat, trialkylsilyl halogenua (chẳng hạn, trimetylsilyl iodua, trimetylsilyl bromua), các phương pháp khử và tương tự.

Nếu phản ứng khử được thực hiện trong mỗi bước, chất khử được sử dụng bao gồm các hydrua kim loại như lithi nhôm hydrua, natri triaxetoxibohydrua, natri xyanobohydrua, diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H), natri bohhydrua, tetrametylamoniac triaxetoxibohydrua và tương tự; các boran như phức chất boran-tetrahydrofuran và tương tự; Raney-niken; Raney-coban; hydro; axit formic và tương tự. Nếu liên kết đôi hoặc liên kết ba cacbon-cacbon bị khử, phương pháp sử dụng chất xúc tác như chất xúc tác paladi-cacbon, Lindlar và tương tự có thể được sử dụng.

Nếu phản ứng oxy hóa được thực hiện trong mỗi bước, chất oxy hóa được sử dụng bao gồm các peraxit như axit m-cloperbenzoic (MCPBA), hydro peroxit, t-butyl hydroperoxit và tương tự; các perclorat như tetrabutylamoniac perclorat và tương tự; các clorat như natri clorat và tương tự; các clorit như natri clorit và tương tự; các axit periodic như natri periodat và tương tự; chất phản ứng iot hóa trị cao như iodosylbenzen và tương tự; các chất phản ứng có mangan như mangan dioxit, kali permanganat và tương tự; các hợp chất chứa chì như chì tetraaxetat và tương tự; các chất phản ứng có crom như pyridini clomat (PCC), pyridini dicromat (PDC), chất phản ứng Jones và tương tự; các hợp chất halogen như N-bromosuccinimit (NBS) và tương tự; oxygen; ozon; phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin; osimi tetroxit; selen dioxit; 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) và tương tự.

Nếu phản ứng tạo vòng gốc được thực hiện trong mỗi bước, chất khơi mào gốc được sử dụng bao gồm các hợp chất azo như azobisisobutyronitril (AIBN) và tương tự; các chất khơi mào gốc tan trong nước như axit 4,4'-azobis-4-xyanopentanoic (ACPA) và tương tự; trietylbon trong sự có mặt của không khí hoặc oxy; benzoyl peroxit và tương tự. Chất phản ứng gốc được sử dụng bao gồm tributylstanan, tris(trimetylsilyl)silan, 1,1,2,2-tetraphenyldisilan, diphenylsilan, samari iodua và tương tự.

Nếu phản ứng Wittig được thực hiện trong mỗi bước, thì chất phản ứng Wittig được sử dụng bao gồm các alkyliden phosphoran và tương tự. Các alkyliden phosphoran có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách cho muối phosphoni phản ứng với bazơ mạnh.

Nếu phản ứng Horner-Emmons được thực hiện trong mỗi bước, thì chất phản ứng được sử dụng bao gồm các phosphonoaxetat như metyl dimethylphosphonoaxetat, etyl diethylphosphonoaxetat, tert-butyl diethylphosphonoaxetat và tương tự; các bazơ như các hydrua kim loại kiềm, các lithi hữu cơ, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en và tương tự; lithi clorua, natri iodua và tương tự.

Nếu phản ứng Friedel-Crafts được thực hiện trong mỗi bước, thì chất phản ứng được sử dụng bao gồm axit Lewis và axit clorua hoặc các chất alkyl hóa (chẳng hạn, các alkyl halogenua, rượu, các olefin và tương tự). Theo cách khác, các axit hữu cơ và axit vô cơ cũng có thể được sử dụng thay cho axit Lewis, và các anhydrit axit như anhydrit axetic và tương tự cũng có thể được sử dụng thay cho axit clorua.

Nếu phản ứng thế ái nhân thơm được thực hiện trong mỗi bước, các chất ái nhân (chẳng hạn, các amin, imidazol và tương tự) và các bazơ (chẳng hạn, các muối bazơ, các bazơ hữu cơ và tương tự) được sử dụng làm các chất phản ứng.

Nếu phản ứng cộng ái nhân với chất ái nhân, phản ứng cộng kị nhân với carbanion, phản ứng cộng ở vị trí 1, 4 kị nhân với carbanion (Michael addition) hoặc phản ứng thế kị nhân bằng carbanion được thực hiện trong mỗi bước, thì bazơ được sử dụng để tạo ra carbanion bao gồm các lithi hữu cơ, các alkoxit kim loại, các bazơ vô cơ, các bazơ hữu cơ và tương tự.

Nếu phản ứng Grignard được thực hiện trong mỗi bước, thì chất phản ứng Grignard bao gồm các aryl magie halogenua như phenyl magie bromua và tương tự; các alkyl magie halogenua như metyl magie bromua và tương tự. Các chất phản ứng Grignard có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách cho alkyl halogenua hoặc aryl halogenua phản ứng với magie kim loại trong ete hoặc tetrahydrofuran làm dung môi.

Nếu phản ứng ngưng tụ Knoevenagel được thực hiện trong mỗi bước, thì các hợp chất metylen hoạt tính (chẳng hạn, axit malonic, diethyl malonat, malononitril và tương tự) và các bazơ (chẳng hạn, các bazơ hữu cơ, các alkoxit kim loại, các bazơ vô cơ) được kẹp giữa hai nhóm hút điện tử được sử dụng làm các

chất phản ứng.

Nếu phản ứng Vilsmeier-Haack được thực hiện trong mỗi bước, phosphoryl clorua và dẫn xuất amit (chẳng hạn, N,N-dimetylformamit và tương tự) được sử dụng làm các chất phản ứng.

Nếu phản ứng azit hóa các rượu, các alkyl halogenua hoặc các sulfonat được thực hiện trong mỗi bước, chất azit hóa được sử dụng bao gồm diphenylphosphoryl azit (DPPA), trimetylsilyl azit, natri azit và tương tự. Ví dụ, nếu các rượu được azit hóa, thì phương pháp sử dụng diphenylphosphoryl azit và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), phương pháp sử dụng trimetylsilyl azit và axit Lewis, và tương tự có thể được sử dụng.

Nếu phản ứng amin hóa khử được thực hiện trong mỗi bước, thì chất khử được sử dụng bao gồm natri triacetoxibohydrua, natri xyanobohydrua, hydro, axit formic, natri bohhydrua, phức chất 2-picolin-boran và tương tự. Nếu cơ chất là hợp chất amin, thì hợp chất carbonyl được sử dụng bao gồm paraformaldehyt, các aldehyt như axetaldehyt và tương tự, và các keton như xyclohexanon và tương tự. Nếu cơ chất là hợp chất carbonyl, các amin được sử dụng bao gồm các amin bậc một như amoniac, metylamin và tương tự; các amin bậc hai như dimetylamin và tương tự, và tương tự. Chất cộng như trimetyl ortoformat và tương tự có thể được bổ sung vào phản ứng.

Nếu phản ứng Mitsunobu được thực hiện trong mỗi bước, thì các azodicarboxylat (chẳng hạn, dietyl azodicarboxylat (DEAD), diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) và tương tự) và triphenylphosphin được sử dụng làm các chất phản ứng.

Nếu phản ứng este hóa, phản ứng amit hóa hoặc phản ứng ure hóa được thực hiện trong mỗi bước, thì chất phản ứng được sử dụng bao gồm các axyl halogenua như axit clorua, axit bromua và tương tự; và các axit carboxylic đã được hoạt hóa như anhydrit axit, dạng este hoạt tính, dạng este của axit sunfonic và tương tự. Chất hoạt hóa axit carboxylic bao gồm các chất làm ngưng tụ loại carbodiimit như 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (WSCD) và tương tự; các chất làm ngưng tụ loại triazin như 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua-n-hydrat (DMT-MM) và tương tự; các chất làm ngưng tụ loại carbonat như 1,1-carbonyldiimidazol (CDI) và tương tự; diphenylphosphoryl azit (DPPA); muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimetylaminophosphoni (chất phản ứng BOP); 2-clo-1-metyl-pyridini iodua

(chất phản ứng Mukaiyama); thionyl clorua; các haloformat của alkyl thấp như etyl clofomat và tương tự; O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU); axit sulfuric; hoặc các hỗn hợp của các chất này và tương tự. Nếu chất làm ngưng tụ loại carbodiimite được sử dụng, chất cộng như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), dimethylaminopyridin (DMAP) và tương tự có thể được bổ sung thêm vào phản ứng.

Nếu phản ứng kết hợp được thực hiện trong mỗi bước, thì chất xúc tác kim loại được sử dụng bao gồm các hợp chất paladi như paladi(II) axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), diclobis(triethylphosphin)paladi(II), tris(dibenzylidenacetone)dipaladi(0), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II) clorua, paladi(II) axetat và tương tự; các hợp chất niken như tetrakis(triphenylphosphin)niken(0) và tương tự; các hợp chất rôđi như tris(triphenylphosphin) rôđi(III) clorua và tương tự; hợp chất coban; các hợp chất đồng như đồng oxit, đồng(I) iodua và tương tự; hợp chất platin và tương tự. Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung vào phản ứng, và các ví dụ về bazơ như vậy bao gồm các bazơ vô cơ, các muối bazơ và tương tự.

Nếu phản ứng thiocarbonyl hóa được thực hiện trong mỗi bước, diphospho pentasulfua thường được sử dụng làm chất thiocarbonyl hóa. Tuy nhiên, chất phản ứng có cấu trúc 1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfua như 2,4-bis(4-metoxypheyl-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfua (chất phản ứng Lawesson) và tương tự có thể được sử dụng ngoài diphospho pentasulfua.

Nếu phản ứng Wohl-Ziegler được thực hiện trong mỗi bước, thì chất halogen hóa được sử dụng bao gồm N-iodosuccinimide, N-bromosuccinimide (NBS), N-closuccinimide (NCS), brom, lưu huỳnh clorua và tương tự. Ngoài ra, phản ứng có thể được gia tốc bằng các bổ sung tác nhân khơi mào gốc như gia nhiệt, ánh sáng, benzoyl peroxit, azobisisobutyronitril và tương tự vào phản ứng.

Nếu quá trình halogen hóa nhóm hydroxy được thực hiện trong mỗi bước, thì chất halogen hóa được sử dụng bao gồm axit halohydric và axit halogenua của axit vô cơ, cụ thể là, axit clohydric, thionyl clorua, phospho oxycloclorua và tương tự để clo hóa, và axit bromhydric 48% và tương tự được sử dụng để brom hóa. Ngoài ra, phương pháp điều chế alkyl halogenua từ rượu bằng phản ứng giữa triphenylphosphin và cacbon tetracloclorua hoặc cacbon tetrabromua và tương tự có thể được sử dụng. Theo cách khác, phương pháp tổng hợp alkyl halogenua bằng phản ứng hai bước bao gồm chuyển hóa rượu thành sulfonat và cho chất này phản ứng với lithi bromua, lithi clorua hoặc natri iodua có thể được sử dụng.

Nếu phản ứng Arbuzov được thực hiện trong mỗi bước, thì chất phản ứng được sử dụng bao gồm các alkyl halogenua như ethyl bromoacetat và tương tự; và các phosphit như triethyl phosphit, tri(isopropyl)phosphit và tương tự.

Nếu phản ứng sulfonyl hóa được thực hiện trong mỗi bước, chất sulfonyl hóa được sử dụng bao gồm metansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua, anhydrit metansulfonic, anhydrit p-toluensulfonic và tương tự.

Nếu quá trình thủy phân được thực hiện trong mỗi bước, thì axit hoặc bazơ được sử dụng làm chất phản ứng. Nếu việc thủy phân axit của t-butyl este được thực hiện, thì axit formic, triethylsilan và tương tự đôi khi được bổ sung vào để đẩy khử sản phẩm phụ là cation t-butyl.

Nếu phản ứng loại nước được thực hiện trong mỗi bước, thì chất loại nước được sử dụng bao gồm axit sulfuric, phospho pentoxit, phospho oxycloclorua, N,N'-dixyclohexylcarbodiimide, nhôm oxit, axit polyphosphoric và tương tự.

Nếu phản ứng xyclopropan hóa Corey-Chaykovsky được thực hiện trong mỗi bước, thì chất phản ứng được sử dụng bao gồm trimethylsulfoxoni iodua, kali tert-butoxit, natri hydrua và tương tự.

Nếu phản ứng chèn cacbon monoxit và phản ứng thế kị nhân tiếp theo bằng rượu được thực hiện trong mỗi bước, thì chất xúc tác kim loại được sử dụng bao gồm các hợp chất xúc tác kim loại như paladi(II) axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), diclobis(triethylphosphin)paladi(II), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II) clorua, paladi(II) axetat và tương tự; và các ví dụ về phối tử phosphin bao gồm triphenylphosphin, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl, 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl, 2-(dixyclohexylphosphino)-2',6'-dimetoxyl-1,1'-biphenyl, 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 2-(dixyclohexylphosphino)-2'-(N,N-dimetylamino)biphenyl, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, tri-tert-butylphosphin, trixyclohexylphosphin, (9,9-dimetyl-9H-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) và tương tự.

Các ví dụ về rượu bao gồm metanol, etanol, 2-propanol, benzyl rượu và tương tự.

Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng, nếu cần thiết, phối tử phosphin thông thường trong môi trường cacbon monoxit từ áp suất thường đến khoảng 10 atm trong dung môi trơ.

Nếu phản ứng chuyển vị Curtius được thực hiện trong mỗi bước, thì các chất phản ứng được sử dụng bao gồm diphenylphosphoryl azit và rượu tert-butyl và tương tự. Về các chất phản ứng, etyl clofomat, bazơ, natri azit, rượu tert-butyl và tương tự cũng có thể được sử dụng.

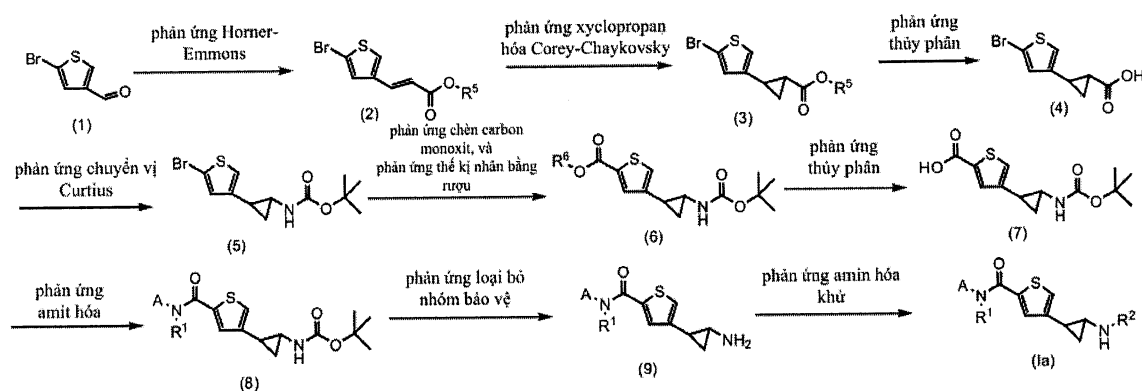
Nếu phương pháp phân giải muối đồng phân phi đối quang được thực hiện trong mỗi bước, thì bazơ hữu cơ hoạt tính quang được sử dụng bao gồm, ví dụ, ((1R,4aS,10aR)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren-1-yl)metanamin, (R)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol và tương tự.

Hợp chất thu được ở mỗi bước có thể được sử dụng sau khi phân giải quang theo phương pháp đã biết như sắc ký cột không đối xứng, kết tinh phân đoạn quang, dẫn xuất hóa chất đồng phân phi đối quang và tương tự.

Trong các sơ đồ, R⁵ và R⁶ là các nhóm alkyl như nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm tert-butyl và tương tự, và mỗi trong số các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên. Hợp chất (Ia) đến hợp chất (Ik), hợp chất (Iaa) và hợp chất (Iga) là bao hàm trong hợp chất (I) nêu trên, và mỗi hợp chất trong số chúng thể hiện nhóm hợp chất của hợp chất (I) trong đó R³=H. Mỗi vòng trong số các vòng thiophen, vòng pyrazol, vòng naphthalen, vòng dihydrobenzofuran, vòng pyridin và vòng thiazol tùy ý có (các) phần tử thế trên vòng.

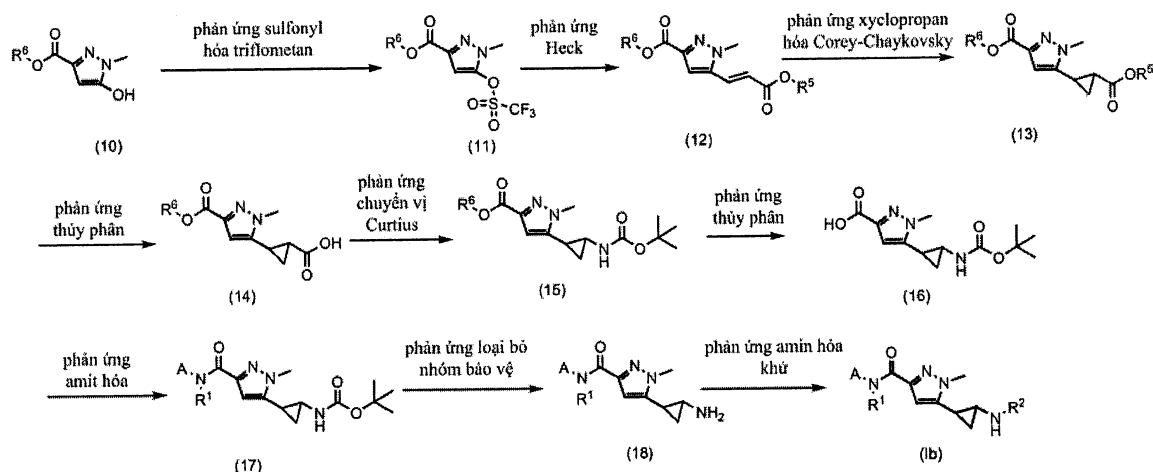
Sơ đồ phản ứng 1

Hợp chất (Ia) có thể được điều chế từ hợp chất (1) theo phương pháp sau.



Sơ đồ phản ứng 2

Hợp chất (Ib) có thể được điều chế từ hợp chất (10) theo phương pháp sau.

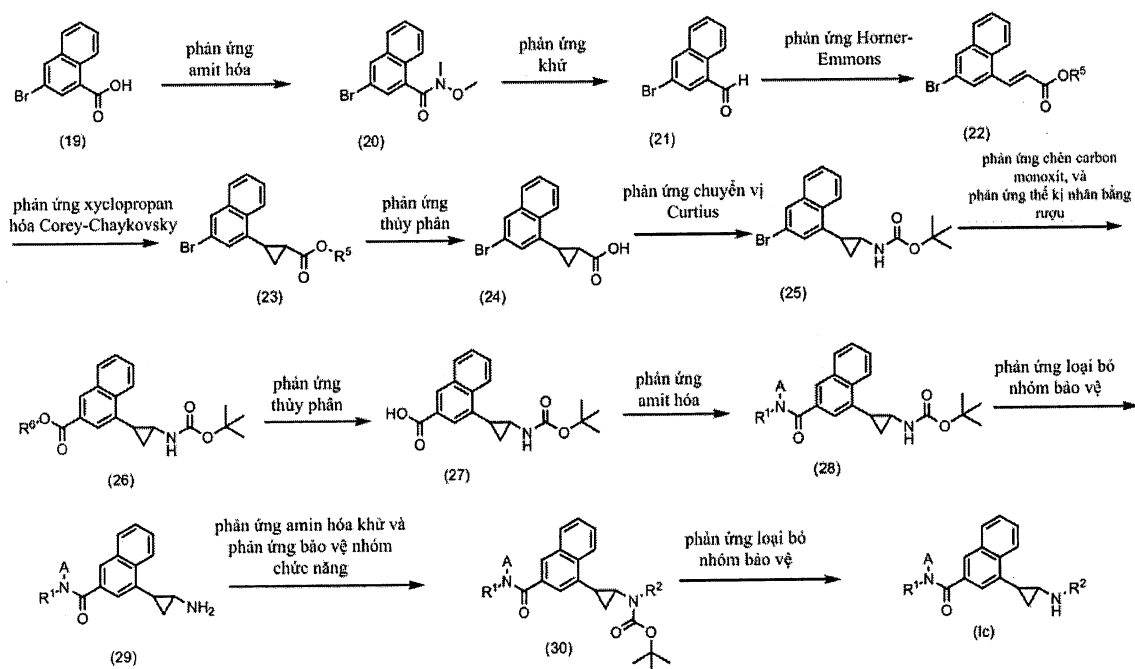


Hợp chất (11) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (10) phản ứng với N-phenylbis(triflometansulfonimide) và bazơ. Các ví dụ về bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, natri carbonat, kali carbonat, xesi carbonat, trikali phosphat, natri metoxit, natri etoxit, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en và tương tự.

Hợp chất (12) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (11) phản ứng với các acrylat. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ và chất xúc tác paladi và, nếu cần, phối tử phosphin cũng có thể được sử dụng. Acrylat được sử dụng bao gồm tert-butyl acrylat, methyl acrylat, ethyl acrylat và tương tự. Chất xúc tác paladi được sử dụng bao gồm paladi(II) axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), diclobis(triethylphosphin)paladi(II), tris(dibenzylidenacetone)dipaladi(0), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II) clorua, paladi(II) axetat và tương tự. Các ví dụ về phối tử phosphin bao gồm triphenylphosphin, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl, 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl, 2-(dicyclohexylphosphino)-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl, 2-(dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, tri-tert-butylphosphin, tricyclohexylphosphin, (9,9-dimethyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin), tri(o-tolyl)phosphin và tương tự. Các ví dụ về bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, natri carbonat, kali carbonat, xesi carbonat, trikali phosphat, natri metoxit, natri etoxit, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en và tương tự. Trong bước này, ví dụ, thiết bị tổng hợp vi sóng như Initiator do Biotage sản xuất và tương tự cũng có thể được sử dụng.

Sơ đồ phản ứng 3

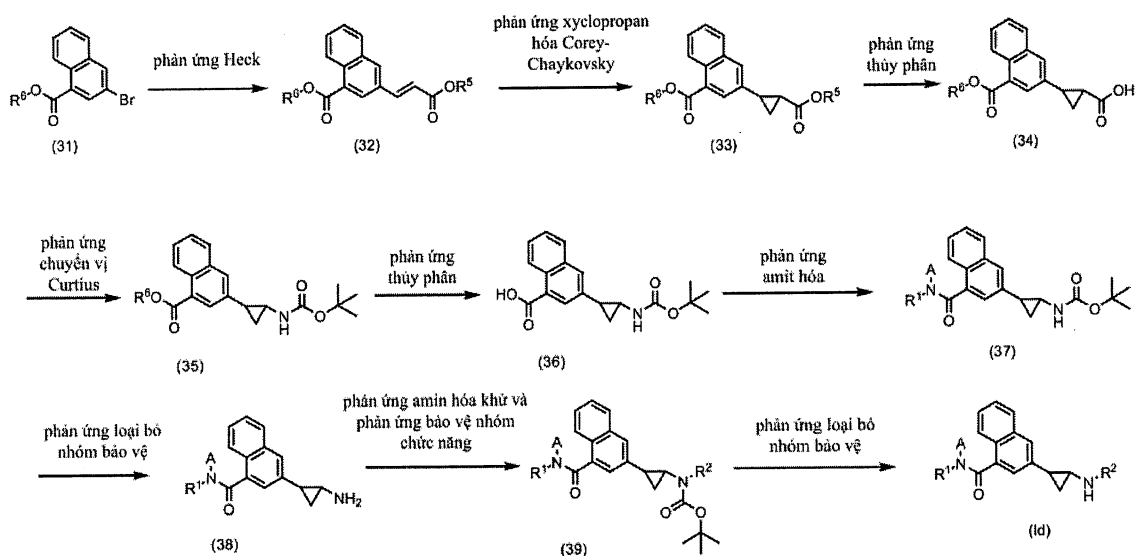
Hợp chất (Ic) có thể được điều chế từ hợp chất (19) theo phương pháp sau.



S

Sơ đồ phản ứng 4

Hợp chất (Id) có thể được điều chế từ hợp chất (31) theo phương pháp sau.

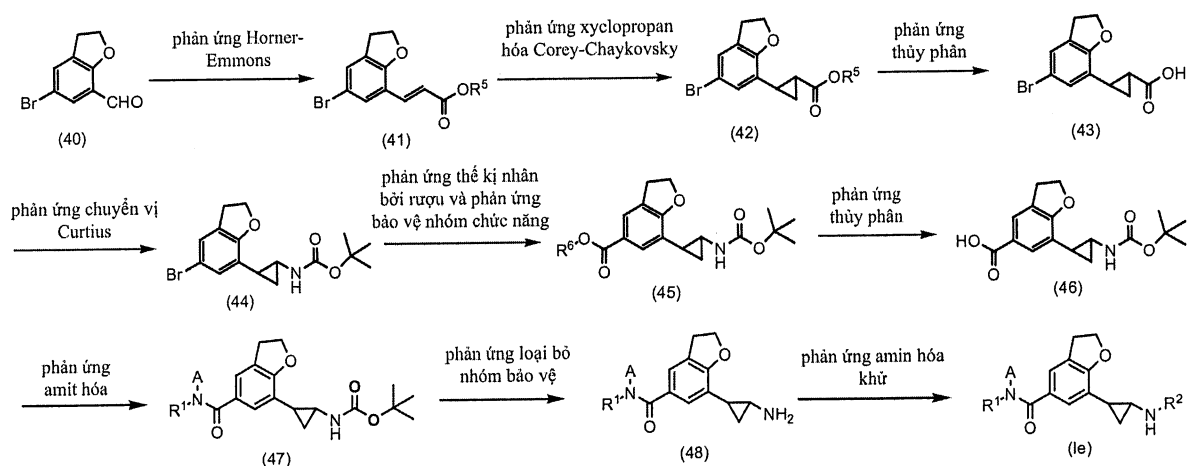


Hợp chất (32) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (31) phản ứng với các acrylat. Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ và chất xúc tác paladi, nếu cần thiết, và phối tử phosphin cũng có thể được sử dụng. Acrylat được sử dụng bao gồm tert-butyl acrylat, methyl acrylat, etyl acrylat và tương tự.

Chất xúc tác paladi được sử dụng bao gồm paladi(II) axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), diclobis(trietylphosphin)paladi(II), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II) clorua, paladi(II) axetat và tương tự. Các ví dụ về phối tử phosphin bao gồm triphenylphosphin, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl, 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl, 2-(dixyclohexylphosphino)-2',6'-dimetoxy-1,1'-biphenyl, 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 2-(dixyclohexylphosphino)-2'-(N,N-dimetylamino)biphenyl, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, tri-tert-butylphosphin, trixyclohexylphosphin, (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin), tri(o-tolyl)phosphin và tương tự. Các ví dụ về bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, natri carbonat, kali carbonat, xesi carbonat, trikali phosphat, natri metoxit, natri etoxit, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en và tương tự. Trong bước này, ví dụ, thiết bị tổng hợp vi sóng như Initiator do Biotage sản xuất và tương tự cũng có thể được sử dụng.

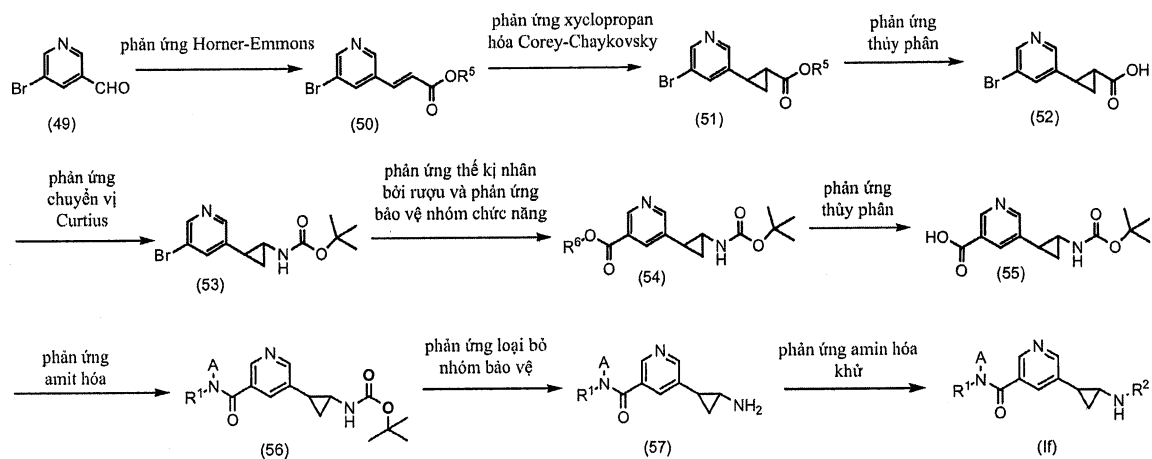
Sơ đồ phản ứng 5

Hợp chất (Ie) có thể được điều chế từ hợp chất (40) theo phương pháp sau.



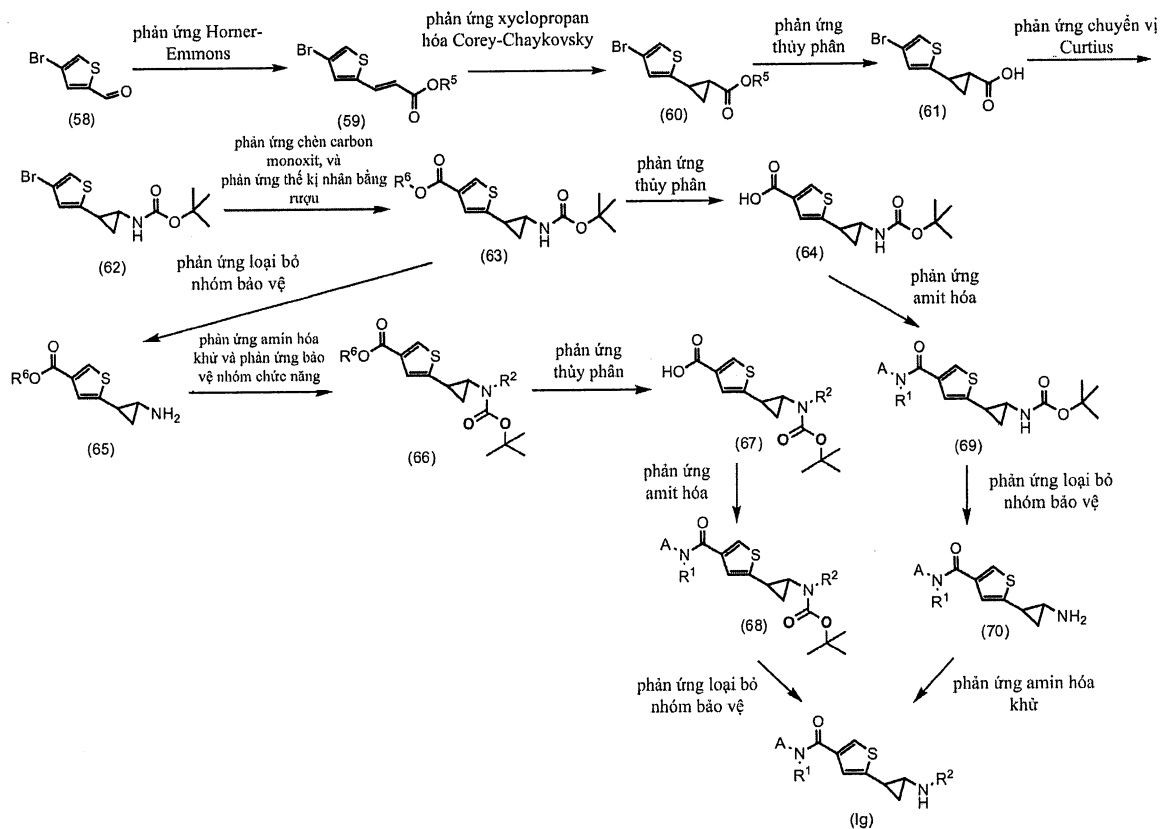
Sơ đồ phản ứng 6

Hợp chất (If) có thể được điều chế từ hợp chất (49) theo phương pháp sau.



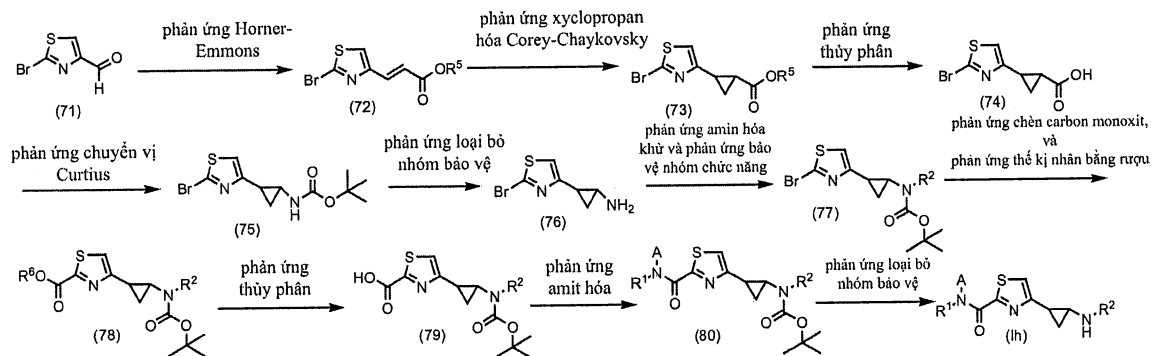
Sơ đồ phản ứng 7

Hợp chất (Ig) có thể được điều chế từ hợp chất (58) theo phương pháp sau.



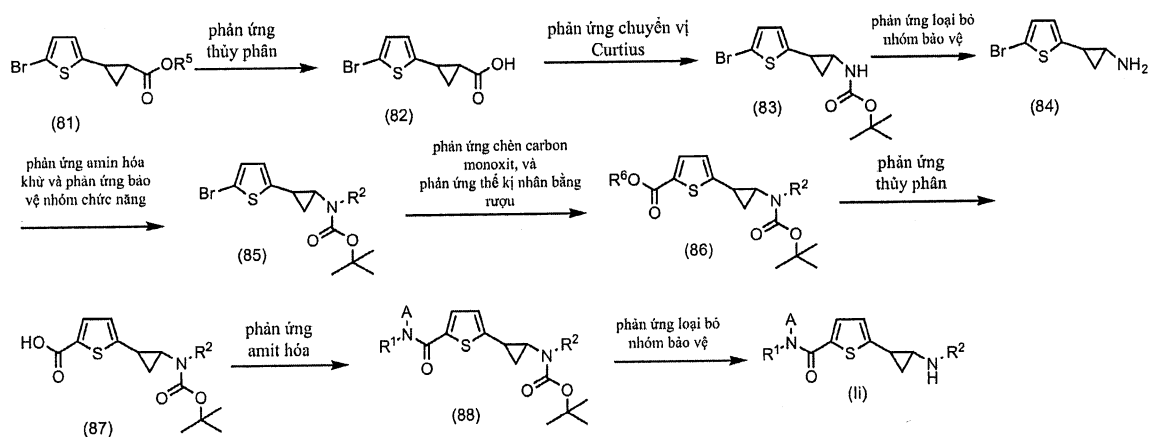
Sơ đồ phản ứng 8

Hợp chất (Ih) có thể được điều chế từ hợp chất (71) theo phương pháp sau.



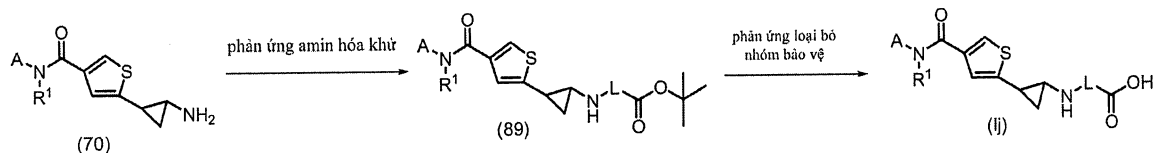
Sơ đồ phản ứng 9

Hợp chất (Ii) có thể được điều chế từ hợp chất (81) theo phương pháp sau.



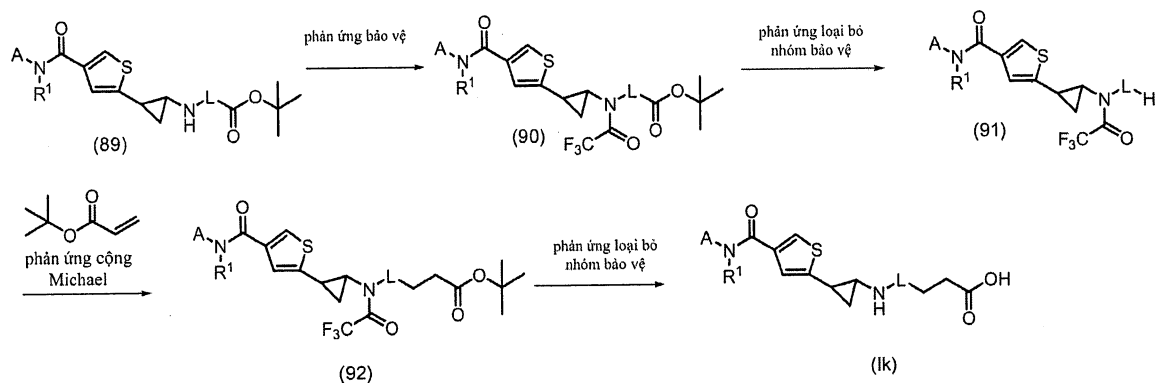
Sơ đồ phản ứng 10

Hợp chất (Ij) có thể được điều chế từ hợp chất (70) theo phương pháp sau.



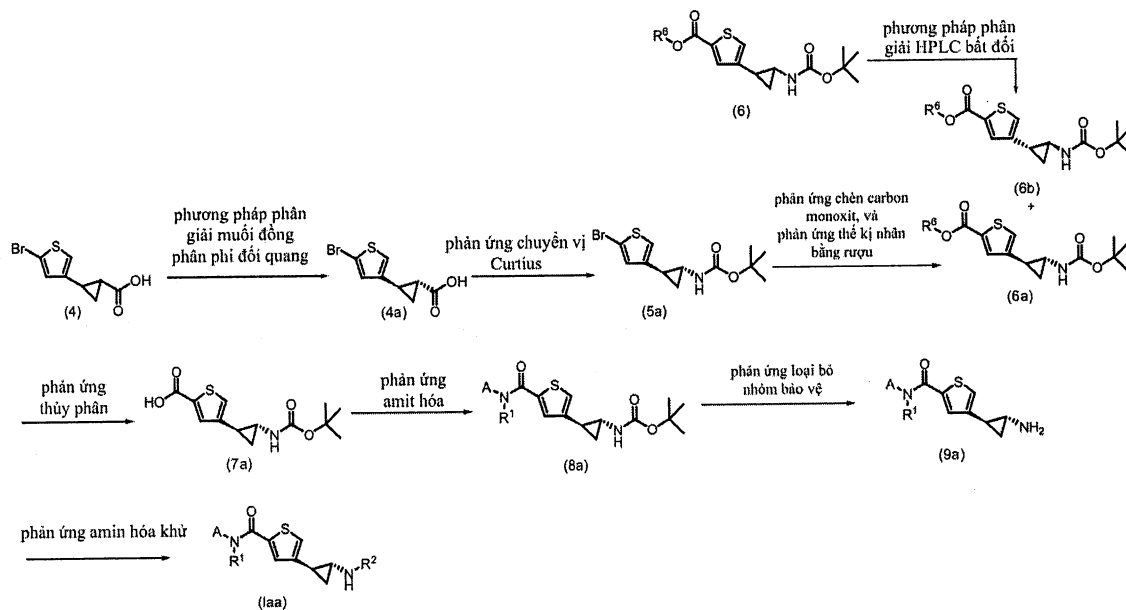
Sơ đồ phản ứng 11

Hợp chất (Ik) có thể được điều chế từ hợp chất (89) theo phương pháp sau.



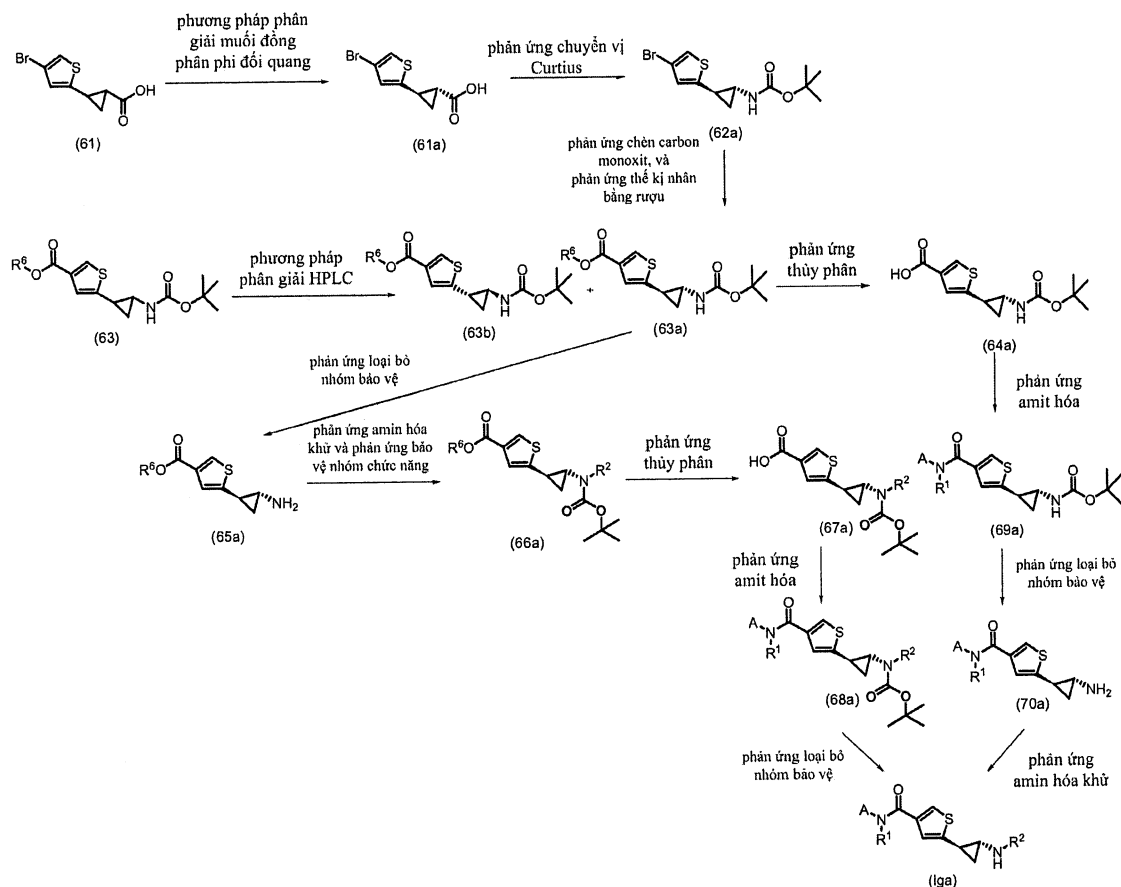
Sơ đồ phản ứng 12

Hợp chất (Iaa) có thể được điều chế từ hợp chất (6) hoặc hợp chất (4) theo phương pháp sau.



Sơ đồ phản ứng 13

Hợp chất (Iga) có thể được điều chế từ hợp chất (61) hoặc hợp chất (63) theo phương pháp sau.



Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết có dựa vào các ví dụ, các ví dụ thử nghiệm và các ví dụ bào chế. Tuy nhiên, các ví dụ này không giới hạn sáng chế và sáng chế có thể được cải biến trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “nhiệt độ trong phòng” trong các ví dụ dưới đây thường nằm trong khoảng từ 10°C đến khoảng 35°C. Tỷ lệ của dung môi trộn lẫn là, trừ phi có quy định khác, tỷ lệ trộn theo thể tích và % có nghĩa là % trọng lượng trừ phi có quy định khác.

Trong sắc ký cột silicagel, chỉ thị NH có nghĩa là sử dụng silicagel có liên kết aminopropylsilan. Trong HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao), chỉ thị C18 có nghĩa là sử dụng silicagel có liên kết octadexyl. Trừ phi có quy định khác, tỷ lệ của các dung môi rửa giả là tỷ lệ trộn theo thể tích.

Trong các ví dụ dưới đây, các chữ viết tắt sau được sử dụng.

mp: điểm nóng chảy

MS: khối phổ

$[M+H]^+$, $[M-H]^-$: đỉnh ion phân tử

M: nồng độ mol

N: chuẩn

CDCl_3 : clorofom

DMSO-d_6 : dimetyl sulfoxit đã được đotori hóa

^1H NMR: cộng hưởng từ hạt nhân proton

LC/MS: khối phổ kết sắc ký lỏng

ESI: ion hóa phun điện tử

APCI: ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển

THF: tetrahydrofuran

DMF: N,N-dimetylformamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

TFA: axit trifloaxetic

SFC: sắc ký lỏng siêu tới hạn

TEA: trietylamin

AA: axit axetic

DMAP: 4-dimetylaminopyridin

^1H NMR được xác định bằng Fourier-transform NMR. Đối với các phép phân tích, ACD/SpecManager (tên thương mại) và tương tự được sử dụng. Đỉnh thể hiện proton rất yếu của nhóm hydroxyl, nhóm amino hoặc tương tự là không được mô tả.

MS được xác định bằng LC/MS. Về phương pháp ion hóa, phương pháp ESI hoặc phương pháp APCI được sử dụng. Số liệu biểu thị các trị số xác định được (thực nghiệm). Nói chung, đỉnh ion phân tử là được quan sát thấy. Tuy nhiên, nếu hợp chất có nhóm tert-butoxycarbonyl, thì đỉnh không có nhóm tert-butoxycarbonyl hoặc nhóm tert-butyl có thể được quan sát dưới dạng mảnh ion. Nếu hợp chất có nhóm hydroxyl, thì đỉnh không có H_2O có thể được quan sát dưới dạng mảnh ion. Trong trường hợp muối, nói chung đỉnh ion phân tử hoặc đỉnh mảnh ion của dạng tự do được quan sát thấy.

Đơn vị nồng độ mẫu (c) trong phép quay quang là $([\alpha]_D)$ là g/100ml.

Về các trị số phân tích nguyên tố (phân tích), các trị số theo tính toán (lý

thuyết) và các trị số xác định được (thực nghiệm) được mô tả.

Ví dụ 1

4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

A) (E)-etyl 3-(5-bromo-2-metylthiophen-3-yl)acrylat

Hỗn hợp gồm kali tert-butoxit (4,59g) và THF khan (60ml) được bổ sung thêm etyl diethylphosphonoacetat (7,5ml) ở -5°C , và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm hỗn hợp gồm 5-bromo-2-metylthiophen-3-carbaldehyt (7,0g) và THF khan (10ml) ở -5°C , và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm nước (100ml), và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat (100ml mỗi lần). Các chất chiết được kết hợp lại, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,2g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17-1,35 (3H, m), 2,45 (3H, s), 4,19 (2H, q, $J = 5,8$ Hz), 6,40 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,78 (1H, s).

B) Etyl trans-2-(5-bromo-2-metylthiophen-3-yl)xyclopropanecarboxylat

Huyền phù chứa natri hydrua (50% trong dầu, 2,26g) trong DMSO (50ml) được bổ sung thêm trimetylsulfoxoni iodua (10,4g), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm hỗn hợp gồm etyl (E)-etyl 3-(5-bromo-2-metylthiophen-3-yl)acrylat (6,5g) và DMSO (30ml), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm nước đá (200ml), và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (100ml, hai lần). Các chất chiết được kết hợp lại, được rửa bằng nước muối bão hòa (100ml), làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,5g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 (3H, t, $J = 5,2$ Hz), 1,24-1,29 (1H, m), 1,30-1,40 (1H, m), 1,86-1,90 (1H, m), 2,23-2,28 (1H, m), 2,33 (3H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,82 (1H, s).

C) Axit trans-2-(5-bromo-2-metylthiophen-3-yl)xyclopropanecarboxylic

Etyl trans-2-(5-bromo-2-metylthiophen-3-yl)xyclopropanecarboxylat (500mg) được hòa tan trong metanol (8ml), hỗn hợp gồm natri hydroxit (138mg) và nước (2ml) được bổ sung ở 0°C , và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng axit clohydric 2mol/l ở nhiệt độ bên trong không lớn hơn 10°C. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (350mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22-1,27 (1H, m), 1,31-1,36 (1H, m), 1,72-1,76 (1H, m), 2,19-2,24 (1H, m), 2,34 (3H, s), 6,79 (1H, s), 12,31 (1H, brs).

D) tert-butyl (trans-2-(5-bromo-2-methylthiophen-3-yl)xcyclopropyl)carbamate

Hỗn hợp gồm axit trans-2-(5-bromo-2-methylthiophen-3-yl)xcyclopropanecarboxylic (1,5g) và rượu tert-butyl (70ml) được bổ sung thêm triethylamin (8,3ml) và diphenylphosphoryl azit (3,7ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được bổ sung thêm nước (100ml), và hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng etyl axetat (200ml mỗi lần). Các chất chiết được kết hợp lại, được rửa bằng nước muối bão hòa (100ml), làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,75g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99-1,05 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,72-1,76 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,52-2,54 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,20 (1H, s).

E) Metyl 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xcyclopropyl)-5-methylthiophen-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(5-bromo-2-methylthiophen-3-yl)xcyclopropyl)carbamate (1,3g), diisopropyletylamin (3,42ml), diclo(1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi (0,96g) và metanol (45ml) được gia nhiệt trong môi trường cacbon monoxit (10atm) ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ trong phòng, chất không tan được lọc hết, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,90g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05-1,15 (2H, m), 1,36 (9H, s), 1,73-1,78 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,50-2,55 (1H, m), 3,76 (3H, s), 7,25 (1H, brs), 7,34 (1H, s).

F) Axit 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xcyclopropyl)-5-methylthiophen-2-carboxylic

Metyl 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xcyclopropyl)-5-

methylthiophen-2-carboxylat (900mg) được hòa tan trong metanol (45ml), hỗn hợp gồm natri hydroxit (1160mg) và nước (15ml) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và nước (10ml) được bổ sung vào chất cặn. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng axit clohydric 2mol/l ở nhiệt độ trong thiết bị phản ứng không lớn hơn 10°C, và được chiết bằng dung dịch metanol-diclorometan 20% (100ml mỗi lần). Các chất chiết được kết hợp lại, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (660mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02-1,07 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,72-1,76 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,49-2,54 (1H, m), 7,24 (2H, s), 12,79 (1H, s).

G) tert-butyl (trans-2-(2-metyl-5-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-3-yl)xyclopropyl)carbammat

Axit 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-methylthiophen-2-carboxylic (100mg), 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (44,8mg) và triethylamin (0,187ml) được hòa tan trong DMF (3,0ml), và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (153mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat-THF, được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (64mg).

MS: [M+H]⁺ 395,2.

H) 4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(2-metyl-5-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-3-yl)xyclopropyl)carbammat (64mg), etyl axetat (5ml) và metanol (2ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (0,811ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và làm khô

dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (45mg).

Ví dụ 2

4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp gồm 4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua (42mg), natri hydro carbonat (38,4mg), THF (0,5ml) và metanol (0,5ml) được bổ sung thêm xyclopropan-carbaldehyt (13 μ l) ở nhiệt độ trong phòng. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm xyclopropan-carbaldehyt (8,8 μ l) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ trong môi trường nitơ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Natri bohydrua (8,7mg) được bổ sung thêm trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút trong môi trường nitơ. Trong khi làm lạnh bằng nước đá, hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm etyl axetat (5ml), nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và lớp chứa nước được chiết bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và THF. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được rửa bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và diisopropyl ete, và được hòa tan trong metanol. Dung dịch hydro clorua/metanol 2mol/l (2ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được kết tinh từ etanol/diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,9mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,33-0,43 (2H, m), 0,55-0,65 (2H, m), 1,06-1,14 (1H, m), 1,16-1,27 (1H, m), 1,53-1,62 (1H, m), 2,40-2,47 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,85-3,02 (3H, m), 7,85 (1H, brs), 9,24 (2H, brs), 12,66 (1H, brs).

Ví dụ 3

5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxy-cyclohexyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua

A) Metyl 1-metyl-5-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrazol-3-carboxylat

Hỗn hợp gồm metyl 5-hydroxy-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (2,404g), diisopropyletylamin (5,38ml) và DMF (24ml) được bổ sung thêm N-phenylbis(triflometansulfonimit) (6,05g) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, được chiết bằng etyl axetat, được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3.92g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,69 (1H, s).

B) Metyl 5-((1E)-3-tert-butoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat

Hỗn hợp gồm metyl 1-metyl-5-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrazol-3-carboxylat (890mg), tert-butyl acrylat (1,35ml), tri(o-tolyl)phosphin (188mg), paladi axetat (69,3mg), trietylamin (1,29ml) và DMF (8ml) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat, được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (144mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (9H, s), 3,93 (3H, s), 4,02 (3H, s), 6,34 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,07 (1H, s), 7,45 (1H, d, $J = 15,9$ Hz).

C) Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 1, bước B, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281,2.

D) Axit 2-(3-(metoxycarbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)xyclopropanecarboxylic

Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (135mg) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (2ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào chất cặn, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat, được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa. Lớp chứa nước được tách ra, được axit hóa bằng axit clohydric 2mol/l, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô

bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được pha loãng bằng toluen và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (100mg).

MS: $[M+H]^+$ 225,1.

E) 5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 1, các bước D, F, G và H và ví dụ 2, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 4

5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 3, các bước A, B, C và D và ví dụ 1, các bước D, F, G và H, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 5

4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-naphtamit dihydroclorua

A) 3-bromo-N-metoxi-N-metyl-1-naphtamit

Axit 3-bromo-1-naphtoic (3,00g), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,32g), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (2,80g) và 1-hydroxybenzotriazol khan (1,94g) được hòa tan trong DMF khan (60,0ml), trietylamin (4,16ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,69g).

MS: $[M+H]^+$ 293,9.

B) 3-bromo-1-naphtaldehyd

Dung dịch chứa 3-bromo-N-metoxi-N-metyl-1-naphtamit (2,69g) trong THF (50,0ml) được bổ sung thêm từ từ dung dịch diisobutyl nhôm hydrua toluen 1,5mol/l (9,15ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm axit clohydric 1mol/l ở

0°C, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,52g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57-7,66 (1H, m), 7,67-7,74 (1H, m), 7,84 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,26 (1H, s), 9,16 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 10,36 (1H, s).

C) (E)-tert-butyl 3-(3-bromonaphtalen-1-yl)acrylat

Lithi clorua (0,28g) được làm khô trong chân không, và axetonitril (20,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được bổ sung thêm 3-bromo-1-naphtaldehyt (1,52g) và tert-butyl diethylphosphonoaxetat (1,71g) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 5 phút trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,02ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trong môi trường nitơ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,93g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,57 (9H, s), 6,46 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,51-7,61 (2H, m), 7,75-7,82 (2H, m), 8,02 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,10-8,16 (1H, m), 8,32 (1H, d, $J = 15,9$ Hz).

D) 4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-naphtamit dihydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 1, các bước B, D, E, F, G và H và ví dụ 3, bước D, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 6

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-naphtamit hydroclorua

A) tert-butyl (trans-2-(3-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)naphtalen-1-yl)xyclopropyl)((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)carbamit

4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-naphtamit dihydroclorua (56,6mg) và natri hydro carbonat (35,9mg) được hòa tan

trong THF (5,00ml)/metanol (5,00ml), và tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt (19,5mg) được bổ sung vào. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 3 giờ, và natri bohryua (10,8mg) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm di-tert-butyl dicarbonat (0,099ml), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (33,5mg).

MS: $[M+H]^+$ 523,1.

B) N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-naphtamit hydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 1, bước H, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho $C_{23}H_{26}N_4O_2S \cdot HCl$: C, 60,19; H, 5,93; N, 12,21. Thực nghiệm: C, 59,52; H, 5,87; N, 11,88.

Ví dụ 7

4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-naphtamit dihydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 6, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho $C_{21}H_{22}N_4OS \cdot 2HCl$: C, 55,88; H, 5,36; N, 12,41. Thực nghiệm: C, 56,60; H, 5,56; N, 12,39.

Ví dụ 8

N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-metyl-4-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

A) tert-butyl (trans-2-(5-((4,4-difloxyclohexyl)carbamoyl)-2-metylthiophen-3-yl)xyclopropyl)carbamit

Axit 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylic (100mg), 4,4-difloxyclohexanamin hydroclorua (63,5mg) và trietylamin (0,187ml) được hòa tan trong DMF (1,0ml), O-(7-

azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroni hexaflophosphat (153mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và chất kết tủa tạo thành được gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (140mg).

MS: $[M+H]^+$ 415,3.

B) 4-(trans-2-aminocyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-methylthiophen-2-carboxamit hydroclorua

Dung dịch (2,0ml) gồm tert-butyl (trans-2-(5-((4,4-difloxyclohexyl)carbonyl)-2-methylthiophen-3-yl)cyclopropyl)carbamate (140mg) trong etyl axetat được bổ sung dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Chất kết tủa tạo thành được gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (90mg).

MS: $[M-HCl+H]^+$ 315,2.

C) N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-methyl-4-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)cyclopropyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm 4-(trans-2-aminocyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-methylthiophen-2-carboxamit hydroclorua (48,9mg), natri hydro carbonat (46,8mg), THF (1ml) và metanol (1ml) được bổ sung thêm tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt (19,1mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và natri bohydrua (7,91mg) được bổ sung vào ở 0°C. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol). Phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (42,3mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11-1,34 (3H, m), 1,54-2,12 (13H, m), 2,83-3,04 (4H, m), 3,21-3,34 (2H, m), 3,86 (3H, dd, $J = 11,3, 2,3$ Hz), 7,40 (1H, s), 8,12 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,56 (1H, brs), 9,39 (2H, brs).

Ví dụ 9

7-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-carboxamit dihydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 1, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 10

7-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-carboxamit dihydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 2, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 11

7-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-carboxamit hydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 1, các bước G và H và ví dụ 2, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 12

N-(4,4-difloxyclohexyl)-7-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-carboxamit hydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 2, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 13

5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-6-metyl nicotinamit dihydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 1, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 14

5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-6-metyl nicotinamit dihydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 2, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 15

3-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-naphtamit dihydroclorua

A) (E)-metyl 3-(3-(tert-butoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1-naphtoat

Hỗn hợp gồm metyl 3-bromo-1-naphtoat (500mg), tert-butyl acrylat (0,422ml), tri(o-tolyl)phosphin (114mg), paladi axetat (43,2mg), trietylamin (0,781ml) và DMF khan (3,00ml) được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (575mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,56 (9H, s), 4,03 (3H, s), 6,55 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,52-7,59 (1H, m), 7,60-7,67 (1H, m), 7,74 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,07 (1H, s), 8,37 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,87 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

B) 3-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-naphtamit dihydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 1, các bước B, D, F, G và H và ví dụ 3, bước D, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 49,16; H, 4,85; N, 13,49. Thực nghiệm: C, 49,12; H, 5,47; N, 13,12.

Ví dụ 16

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)-1-naphtamit dihydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 6, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,4\text{H}_2\text{O}$: C, 53,06; H, 5,96; N, 10,76. Thực nghiệm: C, 52,93; H, 5,96; N, 10,31.

Ví dụ 17

4-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit 1/2 fumarat

Hỗn hợp gồm 4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-

thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua (45mg), trietylamin (0,034ml), trimetyl ortoformat (0,027ml) và metanol (2,0ml) được bổ sung thêm xyclobutanon (0,014ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Natri bohydrua (9,3mg) được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Sau khi khuấy, nước được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol) và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tạo huyền phù trong etyl axetat, và dung dịch chứa axit fumaric (14,2mg) trong etanol được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút, và chất kết tủa tạo thành được gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78-0,88 (1H, m), 0,91-1,02 (1H, m), 1,52-1,83 (5H, m), 2,05-2,19 (2H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,61 (3H, s), 6,57-6,62 (1H, m), 7,70-7,77 (1H, m).

Ví dụ 18

4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-metylthiophen-2-carboxamit fumarat

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 19, tổng hợp được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 19

4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit fumarat

A) tert-butyl (trans-2-(2-metyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoil)thiophen-3-yl)xyclopropyl)carbamit

Axit 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylic (100mg), tetrahydro-2H-pyran-4-amin (37,4mg) và trietylamin (0,187ml) được hòa tan trong DMF (1,0ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniun hexaflophosphat (153mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, và chất kết tủa tạo thành được gom lại bằng cách lọc

để thu được hợp chất nêu ở đề mục (122mg).

MS: $[M+H]^+$ 381,2.

B) 4-(trans-2-aminocyclopropyl)-5-methyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamid hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(2-methyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoyl)thiophen-3-yl)cyclopropyl)carbamate (122mg) và etyl axetat (2ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (1,60ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất kết tủa tạo thành được gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (95mg).

MS: $[M-HCl+H]^+$ 281,2.

C) 4-(trans-2-((cyclopropylmethyl)amino)cyclopropyl)-5-methyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamid fumarat

Hỗn hợp gồm 4-(trans-2-aminocyclopropyl)-5-methyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamid hydroclorua (45mg), triethylamin (0,040ml) và metanol (2,0ml) được bổ sung thêm cyclopropanacetaldehyt (14,9mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Natri bohđrua (10,8mg) được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Sau khi khuấy, nước được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lỏng hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol) và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tạo huyền phù trong etyl axetat, dung dịch chứa axit fumaric (13,5mg) trong etanol được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Sau khi khuấy, chất kết tủa tạo thành được gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,09-0,18 (2H, m), 0,38-0,47 (2H, m), 0,82-0,98 (2H, m), 1,02-1,13 (1H, m), 1,41-1,59 (2H, m), 1,66-1,77 (2H, m), 1,79-1,90 (1H, m), 2,36-2,45 (4H, m), 2,57 (2H, dd, $J = 6,82, 1,89$ Hz), 3,28-3,42 (2H, m), 3,80-3,96 (3H, m), 6,57 (2H, s), 7,26 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J = 7,57$ Hz).

Ví dụ 20

5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 2, tổng hợp được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 21

N-(4,4-difloxylohexyl)-5-metyl-4-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit fumarat

4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)-5-metylthiophen-2-carboxamit hydroclorua (49mg) và phức chất boran-2-metylpyridin (44,8mg) được hòa tan trong metanol (2,0ml)/axit axetic (0,20ml), tetrahydro-4H-pyran-4-on (21,0mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Trong khi làm lạnh bằng nước đá, hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat, dung dịch chứa axit fumaric (9,32mg) trong etanol được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Sau khi khuấy, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12mg).

^1H NMR (300 MHz, METANOL- d_4) δ 1,04-1,15 (1H, m), 1,21-1,33 (1H, m), 1,41-2,16 (14H, m), 2,40 (3H, s), 2,64-2,74 (1H, m), 3,30-3,42 (2H, m), 3,77-3,96 (3H, m), 6,58-6,64 (2H, m), 7,14-7,17 (1H, m).

Ví dụ 22

4-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp gồm 4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua (50mg), trietylamin (0,040ml), trimetyl ortoformat (0,032ml) và metanol (2,0ml) được bổ sung xyclobutanon (15,1mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Natri bohryua (10,8mg) được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút. Nước được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp thu được được

chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol). Phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l và hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được kết tinh từ etanol/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12-1,22 (1H, m), 1,47-1,58 (1H, m), 1,75-1,91 (2H, m), 2,14-2,32 (4H, m), 2,35-2,44 (1H, m), 2,47-2,49 (3H, m), 2,71-2,85 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,82-3,92 (1H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,89-7,95 (1H, m), 9,47-9,67 (2H, m) 10,25-10,32 (1H, m).

Ví dụ 23

5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua

A) Etyl (2E)-3-(4-bromothiophen-2-yl)acrylat

Lithi clorua (453mg) được làm khô trong chân không cao, và axetonitril (40ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được bổ sung thêm 4-bromothiophen-2-carbaldehyt (2,00g) và etyl diethylphosphonoaxetat (2,46g) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 5 phút trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (1,66ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường nitơ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,52g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18-1,31 (3H, m), 4,18 (2H, q, $J = 7,07$ Hz), 6,37 (1H, d, $J = 15,90$ Hz), 7,58-7,89 (3H, m).

B) Etyl trans-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropanecarboxylat

Huyền phù chứa trimetylsulfoxoni iodua (2,54g) trong DMSO (20ml) được bổ sung thêm natri hydrua (60% trong dầu, 461mg), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm dung dịch chứa etyl (2E)-3-(4-bromothiophen-2-yl)acrylat (2,51g) trong DMSO (10ml), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường nitơ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở 0°C, và

hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,27g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20 (3H, t, $J = 7,19$ Hz), 1,35-1,54 (2H, m), 1,97 (1H, ddd, $J = 8,42, 5,40, 3,98$ Hz), 2,58-2,67 (1H, m), 4,05-4,16 (2H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 1,51, 0,76$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 1,51$ Hz).

C) Axit trans-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropanecarboxylic

Etyl trans-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropanecarboxylat (1,27g) được hòa tan trong THF (5ml) và etanol (5ml), dung dịch nước natri hydroxit 8mol/l (1,44ml) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric 1mol/l ở 0°C, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,11g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29-1,50 (2H, m), 1,78-1,87 (1H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 6,97 (1H, dd, $J = 1,51, 0,76$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 12,49 (1H, brs).

D) tert-butyl (trans-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropyl)carbamate

Hỗn hợp gồm axit trans-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropanecarboxylic (1,10g) và rượu tert-butyl (10ml) được bổ sung thêm triethylamin (0,745ml) và diphenylphosphoryl azit (1,15ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (930mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,04-1,23 (2H, m), 1,38 (9H, s), 2,07 (1H, ddd, $J = 9,09, 6,06, 3,03$ Hz), 2,61 (1H, brs), 6,80 (1H, d, $J = 0,76$ Hz), 7,22-7,34 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 1,51$ Hz).

E) Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-

carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat (925mg), trietylamin (0,810ml), diclo(1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi (425mg) và metanol (100ml) được khuấy ở 90°C trong 8 giờ trong môi trường cacbon monoxit (3at). Chất không tan được lọc hết và được rửa bằng metanol, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được chiết bằng etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (813mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08-1,23 (2H, m), 1,39 (9H, s), 2,08 (1H, ddd, J = 9,18, 6,34, 3,03 Hz), 2,60 (1H, brs), 3,76 (3H, s), 7,08-7,15 (1H, m), 7,29 (1H, brs), 8,07 (1H, d, J = 1,51 Hz).

F) Metyl 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)thiophen-3-carboxylat hydroclorua

Hỗn hợp gồm metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (450mg) và etyl axetat (5ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (3,78ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, chất cặn được hòa tan trong metanol, và etyl axetat được bổ sung vào. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (320mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (1H, dt, J = 7,76, 6,15 Hz), 1,47 (1H, ddd, J = 10,13, 5,96, 4,73 Hz), 2,56 (1H, ddd, J = 9,75, 6,15, 3,79 Hz), 2,81-2,94 (1H, m), 3,73-3,80 (3H, m), 7,23 (1H, d, J = 0,76 Hz), 8,12-8,18 (1H, m), 8,51 (3H, brs).

G) Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat

Hỗn hợp gồm metyl 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)thiophen-3-carboxylat hydroclorua (50,0mg), natri hydro carbonat (44,9mg), THF (2ml) và metanol (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và xyclopropan-carbaldehyt (18,0mg) được bổ sung vào. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 2 giờ, và natri bohydrua (12,1mg) được bổ sung vào ở 0°C. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm etyl axetat và nước trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất

chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được hòa tan trong THF (3ml). Triethylamin (0,037ml) và di-tert-butyl dicarbonat (0,077ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (75,7mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,09-0,30 (2H, m), 0,34-0,52 (2H, m), 0,91-1,01 (1H, m), 1,20-1,28 (1H, m), 1,28-1,43 (10H, m), 2,23-2,38 (1H, m), 2,70-2,81 (1H, m), 2,92 (1H, dd, $J = 14,39, 7,19$ Hz), 3,22 (1H, dd, $J = 14,20, 7,00$ Hz), 3,73-3,80 (3H, m), 7,19 (1H, dd, $J = 1,51, 0,76$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 1,51$ Hz).

H) Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic

Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (73,0mg) được hòa tan trong THF (1,5ml) và metanol (1,5ml), dung dịch nước natri hydroxit 2mol/l (0,260ml) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric 1mol/l, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (66,5mg).

MS: $[\text{M}+2\text{H-Boc}]^+$ 238,2.

I) tert-butyl (xyclopropylmetyl)(trans-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbamate

Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic (33,0mg), 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (12,4mg) và triethylamin (0,027ml) được hòa tan trong DMF (2ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (44,6mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp

chất nêu ở đề mục (27,4mg).

MS: $[M+H]^+$ 435,3.

J) 5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (xyclopropylmetyl)(trans-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbamit (27,0mg) và etyl axetat (2ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (0,310ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được phân đoạn bằng LC/MS (C18, pha động: nước/axetonitril (chứa 0,1% TFA)). Phần cất phân đoạn thu được được chiết bằng etyl axetat và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong etyl axetat, dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,9mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,35-0,44 (2H, m), 0,53-0,64 (2H, m), 1,28-1,39 (1H, m), 1,63-1,75 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,80 (1H, ddd, $J = 9,75, 6,15, 3,79$ Hz), 2,90-2,99 (2H, m), 7,51 (1H, s), 8,45 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 9,57 (2H, brs), 10,08 (1H, brs), 12,36-13,00 (1H, m).

Ví dụ 24

N-(4,4-difloxylohexyl)-5-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

A) Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic

Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (450mg) được hòa tan trong metanol (5ml) và THF (5ml), dung dịch nước natri hydroxit 2mol/l (1,89ml) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric 1mol/l ở 0°C và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (385mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,02-1,23 (2H, m), 1,39 (9H, s), 2,07 (1H, ddd, J

= 9,09, 6,25, 3,22 Hz), 2,59 (1H, brs), 7,07 (1H, d, J = 0,76 Hz), 7,28 (1H, brs), 7,97 (1H, d, J = 1,51 Hz), 12,61 (1H, brs).

B) N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 1, các bước G và H và ví dụ 2, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 25

4-(trans-2-aminocyclopropyl)-5-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Axit 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclopropyl)-5-methylthiophen-2-carboxylic (50mg), 1-methyl-1H-pyrazol-4-amin hydroclorua (27mg) và triethylamin (0,094ml) được hòa tan trong DMF (1,0ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluron hexaflophosphat (77mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, được chiết bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cần thu được và etyl axetat (2,0ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất kết tủa tạo thành được gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (55mg).

MS: $[M-2HCl+H]^+$ 277,1.

Ví dụ 26

4-(trans-2-((cyclopropylmethyl)amino)cyclopropyl)-5-methyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit fumarat

Hỗn hợp gồm 4-(trans-2-((cyclopropylmethyl)amino)cyclopropyl)-5-methyl-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua (15mg) và etyl axetat được bổ sung dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cần thu được và etyl axetat được bổ sung thêm dung dịch chứa axit fumaric (4,13mg) trong etanol ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Chất kết tủa tạo thành được gom lại bằng cách lọc để

thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,0mg).

^1H NMR (300 MHz, METANOL- d_4) δ 0,26-0,36 (2H, m), 0,58-0,69 (2H, m), 1,01-1,12 (1H, m), 1,13-1,22 (1H, m), 1,30-1,40 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,72-2,79 (1H, m), 2,83-2,90 (2H, m), 6,63-6,72 (1H, m), 7,52-7,65 (1H, m).

Ví dụ 27

4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

A) Etyl (E)-3-(5-bromothiophen-3-yl)acrylat

Huyền phù chứa lithi clorua (174mg) và axetonitril (15ml) được bổ sung thêm 5-bromothiophen-3-carbaldehyt (770mg) và etyl diethylphosphonoaxetat (0,840ml) ở 0°C , và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,638ml), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,01g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19-1,29 (3H, m), 4,11-4,23 (2H, m), 6,48 (1H, d, $J = 15,90$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 1,51$ Hz).

B) Etyl trans-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropanecarboxylat

Huyền phù chứa trimethylsulfoxoni iodua (1,01g) trong DMSO (10ml) được bổ sung thêm natri hydrua (60% trong dầu, 184mg) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm hỗn hợp gồm etyl (E)-3-(5-bromothiophen-3-yl)acrylat (1,00g) và DMSO (5ml), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường nitơ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (263mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16-1,24 (3H, m), 1,27-1,42 (2H, m), 1,92 (1H,

ddd, $J = 8,33, 5,30, 4,16$ Hz), 2,44 (1H, ddd, $J = 9,18, 6,72, 4,16$ Hz), 4,03-4,14 (2H, m), 7,09 (1H, d, $J = 1,89$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 1,51$ Hz).

C) Axit trans-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropanecarboxylic

Etyl trans-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropanecarboxylat (260mg) được hòa tan trong THF (2ml) và etanol (2ml), dung dịch nước natri hydroxit 2mol/l (1,18ml) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric 1mol/l, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (215mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22-1,40 (2H, m), 1,78 (1H, ddd, $J = 8,33, 5,30, 4,16$ Hz), 2,39 (1H, ddd, $J = 9,09, 6,44, 4,16$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 12,35 (1H, brs).

D) tert-butyl (trans-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropyl)carbamate

Hỗn hợp gồm axit trans-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropanecarboxylic (230mg) và rượu tert-butyl (3ml) được bổ sung thêm triethylamin (0,156ml) và diphenylphosphoryl azit (0,241ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ rồi ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (205mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92-1,10 (2H, m), 1,34-1,41 (9H, m), 1,87 (1H, ddd, $J = 9,28, 6,25, 3,41$ Hz), 2,53-2,65 (1H, m), 7,00 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 7,20 (1H, brs).

E) Metyl 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropyl)carbamate (330mg), triethylamin (0,289ml), diclo(1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi (152mg) và metanol (30ml) được khuấy ở 90°C trong 8 giờ trong môi trường cacbon monoxit (3at). Chất không tan được lọc hết, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được chiết bằng etyl axetat và

nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (253mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99-1,12 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,88-1,98 (1H, m), 2,60 (1H, brs), 3,80 (3H, s), 7,22 (1H, brs), 7,50 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 1,51$ Hz).

F) Axit 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylic

Metyl 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylat (250mg) được hòa tan trong THF (4ml) và metanol (4ml), dung dịch nước natri hydroxit 2mol/l (1,05ml) được bổ sung vào ở 0°C , và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric 1mol/l ở 0°C , và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (235mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,96-1,12 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,92 (1H, ddd, $J = 9,18, 6,34, 3,03$ Hz), 2,58 (1H, brs), 7,22 (1H, brs), 7,39-7,46 (1H, m), 7,50 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 12,99 (1H, brs).

G) tert-butyl (trans-2-(5-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoil)thiophen-3-yl)xyclopropyl)carbammat

Axit 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylic (80,0mg), 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (35,8mg) và trietylamin (0,079ml) được hòa tan trong DMF (3ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (129mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (58,2mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381,2.

H) 4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(5-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-

yl)carbamoyl)thiophen-3-yl)xyclopropyl)carbamate (55,0mg) và ethyl acetate (3ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro chloride/ethyl acetate 4mol/l (0,361ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng ethyl acetate để thu được hợp chất nêu ở đề mục (26,3mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11-1,23 (1H, m), 1,44 (1H, ddd, J = 10,03, 5,87, 4,54 Hz), 2,43 (1H, ddd, J = 9,75, 6,15, 3,41 Hz), 2,62 (3H, s), 2,81 (1H, dd, J = 7,76, 3,98 Hz), 7,73 (1H, s), 7,92-8,19 (1H, m), 8,54 (3H, brs).

I) 4-(trans-2-((xyclopropylmethyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamide dihydrochloride

Hỗn hợp gồm 4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamide dihydrochloride (24,0mg), natri hydro carbonate (14,3mg), THF (1,5ml) và methanol (1,5ml) được bổ sung thêm xyclopropanecarbaldehyde (5,71mg) ở nhiệt độ trong phòng. Trong môi trường nito, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và natri borohydride (3,86mg) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và ethyl acetate, nước và dung dịch nước natri hydro carbonate bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng ethyl acetate, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfate khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ethyl acetate/methanol). Phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro chloride/ethyl acetate 4mol/l và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng ethyl acetate để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,6mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,30-0,44 (2H, m), 0,50-0,68 (2H, m), 1,05-1,17 (1H, m), 1,19-1,32 (1H, m), 1,52-1,66 (1H, m), 2,55-2,67 (4H, m), 2,86-3,00 (3H, m), 7,75 (1H, s), 8,07 (1H, brs), 9,37-9,60 (2H, m).

Ví dụ 28

4-(trans-2-((xyclopropylmethyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxycyclohexyl)thiophen-2-carboxamide hydrochloride

A) tert-butyl (trans-2-(5-((4,4-difloxycyclohexyl)carbamoyl)thiophen-3-yl)xyclopropyl)carbamate

Axit 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclopropyl)thiophen-2-carboxylic (150mg), 4,4-difloxyclohexanamin hydroclorua (100mg) và triethylamin (0,295ml) được hòa tan trong DMF (6ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat (242mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm ethyl axetat và nước, và hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (211mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92-1,12 (2H, m), 1,33-1,42 (9H, m), 1,48-1,69 (2H, m), 1,79-2,14 (7H, m), 2,62 (1H, brs), 3,92 (1H, d, $J = 7,57$ Hz), 7,22 (1H, brs), 7,31 (1H, s), 7,55 (1H, d, $J = 1,14$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 7,95$ Hz).

B) 4-(trans-2-aminocyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(5-((4,4-difloxyclohexyl)carbamoyl)thiophen-3-yl)cyclopropyl)carbamate (210mg) và ethyl axetat (3ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/ethyl axetat 4mol/l (1,31ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, được rửa bằng ethyl axetat, và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (108mg).

MS: $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ 301,2.

C) 4-(trans-2-((cyclopropylmethyl)amino)cyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm 4-(trans-2-aminocyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua (30,0mg), natri hydro carbonat (18,7mg), THF (1,5ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung thêm cyclopropanecarbaldehyt (7,49mg) ở nhiệt độ trong phòng. Trong môi trường nito, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và natri bohđrua (5,05mg) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và ethyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel

(hexan/etyl axetat), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,1mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,36 (2H, brs), 0,59 (2H, brs), 0,97-1,34 (2H, m), 1,45-1,68 (3H, m), 1,80-2,13 (6H, m), 2,94 (3H, d, $J = 7,57$ Hz), 3,92 (2H, brs), 7,44-7,75 (2H, m), 8,23 (1H, d, $J = 8,33$ Hz), 9,19 (1H, brs).

Ví dụ 29

N-(4,4-difloxylohexyl)-4-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm 4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua (30,0mg), natri hydro carbonat (18,7mg), THF (1,5ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung thêm dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (10,7mg). Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và natri bohudra (5,05mg) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (metanol/etyl axetat), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,8mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11-1,33 (1H, m), 1,42-2,20 (15H, m), 2,93 (1H, brs), 3,38-3,55 (2H, m), 3,92 (3H, d, $J = 10,60$ Hz), 7,43-7,71 (2H, m), 8,23 (1H, d, $J = 6,82$ Hz), 9,43 (1H, brs).

Ví dụ 30

5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

A) tert-butyl (trans-2-(4-((4,4-difloxylohexyl)carbamoyle)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbamit

Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclopropyl)thiophen-3-carboxylic (100mg), 4,4-difloxyclohexanamin hydroclorua (66,6mg) và triethylamin (0,197ml) được hòa tan trong DMF (4ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroni hexaflophosphat (161mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm etyl axetat và nước, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (92,1mg).

MS: $[M+H]^+$ 401,2.

B) 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(4-((4,4-difloxyclohexyl)carbamoyl)thiophen-2-yl)cyclopropyl)carbamit (90,0mg) và etyl axetat (3ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (0,562ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (76,8mg).

MS: $[M-HCl+H]^+$ 301,2.

C) 5-(trans-2-((cyclopropylmetyl)amino)cyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua (30,0mg), natri hydro carbonat (18,7mg), THF (1,5ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung thêm xyclopropanacarbaldhyt (7,49mg) ở nhiệt độ trong phòng. Trong môi trường nito, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và natri bohydrua (5,05mg) được bổ sung vào ở 0°C. Trong môi trường nito, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng qua đêm, và chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,6mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,38 (2H, m, $J = 3,41$ Hz), 0,58 (2H, d, $J = 6,44$ Hz), 1,07 (1H, brs), 1,20-1,38 (1H, m), 1,45-1,68 (3H, m), 1,86 (3H, m), 2,03 (3H, m), 2,69 (2H, m), 2,95 (2H, d, $J = 7,19$ Hz), 3,93 (1H, brs), 7,28 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,05 (1H, d, $J = 7,95$ Hz), 9,26 (2H, brs).

Ví dụ 31

N-(4,4-difloxylohexyl)-5-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)cyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm 5-(trans-2-aminocyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua (30,0mg), natri hydro carbonat (18,7mg), THF (1,5ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung thêm dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (10,7mg) ở nhiệt độ trong phòng. Trong môi trường nito, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và natri bohydrua (5,05mg) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (metanol/etyl axetat), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,1mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25-1,41 (1H, m), 1,62 (5H, d, $J = 10,60$ Hz), 1,77-2,15 (9H, m), 2,62-2,80 (1H, m), 2,89-3,08 (1H, m), 3,39-3,59 (1H, m), 3,92 (3H, d, $J = 9,47$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J = 7,95$ Hz), 9,44 (2H, brs).

Ví dụ 32

5-(trans-2-((cyclopropylmetyl)amino)cyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

A) tert-butyl (2-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoil)thiophen-2-yl)cyclopropyl)carbamit

Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclopropyl)thiophen-3-carboxylic (50,0mg), tetrahydro-2H-pyran-4-amin (19,6mg) và triethylamin (0,049ml) được hòa tan trong DMF (2ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroni hexaflophosphat (81,0mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm ethyl axetat và nước, và hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (61,8mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99-1,11 (1H, m), 1,12-1,21 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,44-1,62 (2H, m), 1,72 (2H, dd, $J = 12,49, 2,27$ Hz), 2,06 (1H, ddd, $J = 8,99, 5,77, 3,41$ Hz), 2,62 (1H, brs), 3,33-3,42 (2H, m), 3,80-4,00 (3H, m), 7,17 (1H, s), 7,28 (1H, brs), 7,83 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 7,95$ Hz).

B) 5-(trans-2-aminocyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)cyclopropyl)carbamate (59,0mg) và ethyl axetat (3ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/ethyl axetat 4mol/l (0,402ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng ethyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (45,5mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17-1,31 (1H, m), 1,40-1,62 (3H, m), 1,64-1,79 (2H, m), 2,55 (1H, td, $J = 6,44, 3,41$ Hz), 2,75-2,88 (1H, m), 3,29-3,45 (2H, m), 3,79-4,01 (3H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 7,94 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 7,95$ Hz), 8,55 (3H, d, $J = 2,65$ Hz).

C) 5-(trans-2-((cyclopropylmethyl)amino)cyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm 5-(trans-2-aminocyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua (43,0mg), natri hydro carbonat (29,8mg), THF (2ml) và metanol (2ml) được bổ sung thêm cyclopropanecarbaldehyt (11,9mg). Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và natri borhydrua (8,06mg) được bổ sung vào ở 0°C. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và ethyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro

carbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa. Chất chiết được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (29,8mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,31-0,44 (2H, m), 0,51-0,66 (2H, m), 0,98-1,15 (1H, m), 1,21-1,38 (1H, m), 1,42-1,66 (3H, m), 1,66-1,81 (2H, m), 2,70 (1H, ddd, $J = 9,66, 6,25, 3,41$ Hz), 2,91-3,01 (3H, m), 3,33-3,45 (2H, m), 3,78-4,04 (3H, m), 7,28 (1H, s), 7,95 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 7,57$ Hz), 9,30 (2H, brs).

Ví dụ 33

5-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua

A) Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclobutyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat

Hỗn hợp gồm metyl 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)thiophen-3-carboxylat hydroclorua (100mg), natri hydro carbonat (90,0mg), THF (4ml) và metanol (4ml) được bổ sung thêm xyclobutanon (36,0mg). Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và natri bohydrua (24,3mg) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được hòa tan trong THF (3ml), và trietylamin (0,090ml) và di-tert-butyl dicarbonat (0,120ml) được bổ sung thêm. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat và nước. Lọc hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (98,9mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23-1,33 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,45-1,68 (2H,

m), 2,01-2,32 (5H, m), 2,62 (1H, ddd, $J = 7,10, 5,02, 3,41$ Hz), 3,77 (3H, s), 3,92-4,09 (1H, m), 7,14-7,21 (1H, m), 8,08 (1H, d, $J = 1,51$ Hz).

B) Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclobutyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic

Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclobutyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (95,0mg) được hòa tan trong THF (2ml) và metanol (2ml), dung dịch nước natri hydroxit 2mol/l (0,338ml) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric 1mol/l ở 0°C, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (90,1mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22-1,32 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,48-1,67 (2H, m), 2,04-2,30 (5H, m), 2,61 (1H, ddd, $J = 7,29, 4,45, 3,41$ Hz), 3,94-4,07 (1H, m), 7,11-7,15 (1H, m), 7,99 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 12,60 (1H, brs).

C) tert-butyl xyclobutyl(trans-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat

Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclobutyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic (45,0mg), 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (18,4mg) và trietylamin (0,028ml) được hòa tan trong DMF (3ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (60,8mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (38,3mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,14-1,43 (11H, m), 1,48-1,69 (2H, m), 2,04-2,34 (5H, m), 2,58-2,67 (4H, m), 4,03 (1H, quin, $J = 8,52$ Hz), 7,47 (1H, s), 8,36 (1H, d, $J = 1,14$ Hz), 12,64 (1H, brs).

D) 5-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl xyclobutyl(trans-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat (36,0mg) và etyl axetat (2ml)

được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (0,207ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (26,5mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (1H, t, J = 7,00 Hz), 1,26-1,42 (1H, m), 1,56-1,68 (1H, m), 1,74-1,92 (2H, m), 2,29 (4H, d, J = 13,63), 2,69-3,11 (3H, m), 3,60-4,26 (2H, m), 7,42 (1H, s), 8,45 (1H, brs), 9,67-10,18 (1H, m), 13,03 (1H, brs).

Ví dụ 34

5-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

A) tert-butyl xyclobutyl(trans-2-(4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat

Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclobutyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic (45,0mg), 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin (15,5mg) và trietylamin (0,028ml) được hòa tan trong DMF (3ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (60,8mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (24,0mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20-1,35 (2H, m), 1,36-1,42 (9H, m), 1,47-1,70 (2H, m), 2,01-2,34 (5H, m), 2,57-2,67 (1H, m), 3,76-3,85 (3H, m), 3,93-4,15 (1H, m), 7,30 (1H, d, J = 0,76 Hz), 7,50 (1H, s), 7,93 (2H, s), 10,11 (1H, s).

B) 5-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl xyclobutyl(trans-2-(4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat (22,0mg) và etyl axetat (1ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (0,132ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu

ở đề mục (11,2mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,24-1,38 (1H, m), 1,51-1,66 (1H, m), 1,72-1,90 (2H, m), 2,12-2,40 (4H, m), 2,74 (1H, ddd, $J = 9,94, 6,15, 3,22$ Hz), 2,82-2,96 (1H, m), 3,75-3,95 (4H, m), 7,29-8,12 (4H, m), 9,76 (2H, brs), 10,26 (1H, s).

Ví dụ 35

4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiazol-2-carboxamit hydroclorua

A) Etyl (E)-3-(2-bromothiazol-4-yl)acrylat

Huyền phù chứa lithi clorua (450mg) trong axetonitril (30ml) được bổ sung thêm 2-bromothiazol-4-carbaldehyt (2,00g) và etyl diethylphosphonoaxetat (2,17ml) ở 0°C , và hỗn hợp thu được được khuấy trong môi trường nitơ ở 0°C trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (1,65ml) ở 0°C , và hỗn hợp thu được được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,34g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (3H, t, $J = 7,00$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 6,94$ Hz), 6,54 (1H, d, $J = 15,52$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 15,52$ Hz), 8,14 (1H, s).

B) Etyl trans-2-(2-bromothiazol-4-yl)xyclopropanecarboxylat

Huyền phù chứa trimetylsulfoxoni iodua (2,35g) trong DMSO (20ml) được bổ sung thêm natri hydrua (50% trong dầu, 512mg) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm hỗn hợp gồm etyl (E)-3-(2-bromothiazol-4-yl)acrylat (2,33g) và DMSO (10ml), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở 0°C , và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (912mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16-1,23 (3H, m), 1,39-1,48 (2H, m), 1,93-2,03 (1H, m), 2,56-2,65 (1H, m), 4,09 (2H, q, $J = 6,94$ Hz), 7,56 (1H, s).

C) Axit trans-2-(2-bromothiazol-4-yl)xyclopropanecarboxylic

Etyl trans-2-(2-bromothiazol-4-yl)xyclopropanecarboxylat (905mg) được hòa tan trong THF (5ml) và etanol (5ml), dung dịch nước natri hydroxit 2mol/l (4,10ml) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric 1mol/l, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (809mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32-1,45 (2H, m), 1,88 (1H, ddd, $J = 8,24, 5,40, 4,16$ Hz), 2,53-2,60 (1H, m), 7,54 (1H, s), 12,42 (1H, brs).

D) tert-butyl (trans-2-(2-bromothiazol-4-yl)xyclopropyl)carbammat

Hỗn hợp gồm axit trans-2-(2-bromothiazol-4-yl)xyclopropanecarboxylic (805mg) và rượu tert-butyl (10ml) được bổ sung thêm trietylamin (0,543ml) và diphenylphosphoryl azit (0,838ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ rồi ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (514mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05-1,14 (2H, m), 1,37 (9H, s), 2,06 (1H, td, $J = 7,57, 3,03$ Hz), 2,79 (1H, brs), 7,24 (1H, brs), 7,36 (1H, s).

E) trans-2-(2-bromothiazol-4-yl)xyclopropanamin hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(2-bromothiazol-4-yl)xyclopropyl)carbammat (200mg) và etyl axetat (3ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (1,57ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (158mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,24 (1H, dt, $J = 7,95, 6,06$ Hz), 1,36-1,46 (1H, m), 2,56 (1H, ddd, $J = 9,75, 6,15, 3,41$ Hz), 2,81-2,95 (1H, m), 7,56 (1H, s), 8,54 (3H, brs).

F) trans-2-(2-bromothiazol-4-yl)-N-(xyclopropylmetyl)xyclopropanamin

Hỗn hợp gồm trans-2-(2-bromothiazol-4-yl)xyclopropanamin hydroclorua

(100mg), natri hydro carbonat (131mg), THF (3ml) và metanol (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và xyclopropan-carbaldehyt (32,9mg) được bổ sung vào. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 2 giờ, và natri bohydrua (22,2mg) được bổ sung vào ở 0°C. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và etyl axetat và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (NH, hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (84,4mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,02-0,09 (2H, m), 0,33-0,41 (2H, m), 0,76-0,89 (1H, m), 0,90-1,03 (2H, m), 1,87-2,02 (1H, m), 2,36-2,47 (4H, m), 7,27 (1H, s).

G) tert-butyl (trans-2-(2-bromothiazol-4-yl)xyclopropyl)(xyclopropylmetyl)carbammat

trans-2-(2-bromothiazol-4-yl)-N-(xyclopropylmetyl)xyclopropanamin (81,0mg) được hòa tan trong THF (4ml), và triethylamin (0,062ml) và di-tert-butyl dicarbonat (0,103ml) được bổ sung thêm. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (106mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,06-0,28 (2H, m), 0,33-0,53 (2H, m), 0,87-1,03 (1H, m), 1,24 (2H, dd, J = 7,57, 6,44 Hz), 1,35 (9H, s), 2,18-2,33 (1H, m), 2,79-2,99 (2H, m), 3,21 (1H, dd, J = 14,39, 6,82 Hz), 7,44 (1H, s).

H) Metyl 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiazol-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(2-bromothiazol-4-yl)xyclopropyl)(xyclopropylmetyl)carbammat (80,0mg), triethylamin (0,060ml), diclo(1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi (31,4mg) và metanol (15ml) được khuấy ở 90°C trong 8 giờ trong môi trường cacbon monoxit (3at). Sau khi giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ trong phòng, chất không tan được lọc hết, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được chiết bằng etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl

axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (76,0mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,05-0,28 (2H, m), 0,32-0,53 (2H, m), 0,87-1,05 (1H, m), 1,27-1,37 (11H, m), 2,36 (1H, td, $J = 7,86, 3,22$ Hz), 2,87-3,03 (2H, m), 3,22 (1H, dd, $J = 14,39, 6,82$ Hz), 3,82-3,93 (3H, m), 7,85 (1H, s).

I) Axit 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiazol-2-carboxylic

Metyl 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiazol-2-carboxylat (93,0mg) được hòa tan trong metanol (5ml), dung dịch nước natri hydroxit 2mol/l (0,330ml) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric 1mol/l ở 0°C, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (78,9mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,2.

J) tert-butyl (xyclopropylmetyl)(trans-2-(2-((4,4-difloxyclohexyl)carbamoyl)thiazol-4-yl)xyclopropyl)carbammat

Axit 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiazol-2-carboxylic (38,0mg), 4,4-difloxyclohexanamin hydroclorua (21,2mg) và trietylamin (0,063ml) được hòa tan trong DMF (3ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (51,2mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm etyl axetat và nước, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,6mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,07-0,28 (2H, m), 0,32-0,54 (2H, m), 0,90-1,04 (1H, m), 1,23-1,42 (11H, m), 1,64-1,95 (5H, m), 1,99-2,12 (3H, m), 2,29 (1H, ddd, $J = 9,47, 6,25, 3,22$ Hz), 2,94-3,07 (2H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,96 (1H, d, $J = 7,95$ Hz), 7,66 (1H, s), 8,54 (1H, d, $J = 8,71$ Hz).

K) 4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiazol-2-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (xyclopropylmetyl)(trans-2-(2-((4,4-difloxylohexyl)carbamoyl)thiazol-4-yl)xyclopropyl)carbammat (16,0mg) và etyl axetat (1,5ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (0,088ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,1mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,36 (2H, d, J = 4,16 Hz), 0,57 (2H, d, J = 6,44 Hz), 1,00-1,18 (1H, m), 1,33-1,49 (1H, m), 1,55-1,67 (1H, m), 1,68-1,87 (4H, m), 2,05 (3H, brs), 2,76-2,85 (1H, m), 2,94 (2H, d, J = 6,44 Hz), 3,13 (1H, brs), 3,97 (2H, brs), 7,78 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 8,71 Hz), 9,33-9,67 (2H, m).

Ví dụ 36

5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

A) Axit trans-2-(5-bromothiophen-2-yl)xyclopropancarboxylic

Hỗn hợp gồm lithi hydroxit monohydrat (12,7g), nước (100ml) và metanol (100ml) được bổ sung thêm etyl trans-2-(5-bromothiophen-2-yl)xyclopropancarboxylat (16,7g) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, metanol được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Lốp chứa nước được rửa bằng diclometan, được axit hóa bằng axit clohydric 2mol/l, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,7g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35-1,40 (1H, m), 1,65-1,69 (1H, m), 1,90-1,94 (1H, m), 2,67-2,72 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 3,6 Hz).

B) tert-butyl (2-(5-bromothiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat

Axit trans-2-(5-bromothiophen-2-yl)xyclopropancarboxylic (14,7g) được hòa tan trong axeton (150ml), trietylamin (9,03g) được bổ sung vào, rồi etyl cloformat (9,68g) được bổ sung vào ở -20°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ từ -10°C đến -20°C trong 2 giờ, hỗn hợp gồm natri azit (6,57g) và nước (20ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ từ -10°C đến -20°C trong 3 giờ. Axeton được cho bay hơi bằng cách cô dưới áp suất giảm, và nước (150ml) và toluen (150ml) được bổ sung thêm. Lốp chứa nước được chiết hai lần bằng toluen (100ml). Chất chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đến còn 150ml dưới áp suất giảm. Hỗn hợp thu được được bổ sung thêm rượu tert-

butyl (25ml), và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,66g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,15 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,46 (9H, s), 2,08-2,13 (1H, m), 2,67-2,74 (1H, m), 4,81 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 3,2$ Hz).

C) trans-2-(5-bromothiophen-2-yl)xyclopropanamin hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2-(5-bromothiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat (200mg) và etyl axetat (5ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (1,57ml) ở 0°C , và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (135mg).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,23 (1H, dt, $J = 7,95, 6,25$ Hz), 1,36-1,51 (1H, m), 2,47-2,54 (1H, m), 2,73-2,85 (1H, m), 6,75 (1H, dd, $J = 3,79, 1,14$ Hz), 6,99-7,10 (1H, m), 8,50 (2H, brs).

D) tert-butyl (2-trans-(5-bromothiophen-2-yl)xyclopropyl)(xyclopropylmetyl)carbammat

Hỗn hợp gồm trans-2-(5-bromothiophen-2-yl)xyclopropanamin hydroclorua (130mg), natri hydro carbonat (107mg), THF (4ml) và metanol (4ml) được bổ sung thêm xyclopropancarbaldehyt (43,0mg) ở nhiệt độ trong phòng. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ rồi ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và natri bohđrua (29,0mg) được bổ sung vào ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được hòa tan trong THF (5ml), trietylamin (0,094ml) và di-tert-butyl dicarbonat (0,156ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm etyl axetat và nước, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (160mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,08-0,27 (2H, m), 0,35-0,52 (2H, m), 0,88-1,06 (1H, m), 1,14-1,24 (1H, m), 1,25-1,34 (1H, m), 1,39 (9H, s), 2,20-2,32 (1H, m), 2,65-2,77 (1H, m), 2,93 (1H, dd, $J = 14,39, 6,82$ Hz), 3,18 (1H, dd, $J = 14,39, 6,82$ Hz), 6,71 (1H, dd, $J = 3,79, 0,76$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 3,79$ Hz).

E) Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2-trans-(5-bromothiophen-2-yl)xyclopropyl)(xyclopropylmetyl)carbammat (155mg), trietylamin (0,116ml), diclo(1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi (60,9mg) và metanol (15ml) được khuấy ở 90°C trong 8 giờ trong môi trường cacbon monoxit (3at). Sau khi giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ trong phòng, chất không tan được lọc hết, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được chiết bằng etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (138mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,06-0,30 (2H, m), 0,33-0,52 (2H, m), 0,84-1,05 (1H, m), 1,23-1,33 (1H, m), 1,35-1,49 (10H, m), 2,39 (1H, ddd, $J = 9,47, 6,25, 3,22$ Hz), 2,76-2,87 (1H, m), 2,88-3,02 (1H, m), 3,20 (1H, dd, $J = 14,20, 7,00$ Hz), 3,73-3,82 (3H, m), 6,96 (1H, d, $J = 3,79$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 3,79$ Hz).

F) Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylic

Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylat (130mg) được hòa tan trong metanol (5ml), dung dịch nước natri hydroxit 2mol/l (0,462ml) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric 1mol/l ở 0°C, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (125mg).

MS: $[\text{M}+2\text{H}-(\text{Boc})]^+$ 238,2.

G) tert-butyl (xyclopropylmetyl)(trans-2-(5-((4,4-difloxyclohexyl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat

Axit 5-(trans-2-((tert-

butoxycarbonyl)((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylic (35,0mg), 4,4-difloxyclohexanamin hydroclorua (19,6mg) và trietylamin (0,058ml) được hòa tan trong DMF (3ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (47,3mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm etyl axetat và nước, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (42,3mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,08-0,28 (2H, m), 0,34-0,52 (2H, m), 0,88-1,04 (1H, m), 1,18-1,27 (1H, m), 1,32-1,42 (10H, m), 1,50-1,69 (2H, m), 1,77-1,96 (3H, m), 1,97-2,13 (3H, m), 2,32 (1H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,89-3,04 (1H, m), 3,10-3,26 (1H, m), 3,91 (1H, d, J = 7,57 Hz), 6,86 (1H, d, J = 3,79 Hz), 7,58 (1H, d, J = 3,79 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,57 Hz).

H) 5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-2-carboxamid hydroclorua

tert-butyl (xyclopropylmetyl)(trans-2-(5-((4,4-difloxyclohexyl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat (40,0mg) được hòa tan trong etyl axetat (3ml), dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (0,220ml) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,1mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,31-0,44 (2H, m), 0,51-0,64 (2H, m), 0,97-1,15 (1H, m), 1,23-1,40 (1H, m), 1,50-1,72 (3H, m), 1,78-2,10 (6H, m), 2,74 (1H, ddd, J = 9,84, 6,25, 3,60 Hz), 2,87-3,05 (3H, m), 3,82-4,00 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 3,79 Hz), 7,63 (1H, d, J = 3,79 Hz), 8,25 (1H, d, J = 7,95 Hz), 9,39 (2H, brs).

Ví dụ 37

5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamid dihydroclorua

A) tert-butyl (xyclopropylmetyl)(trans-2-(5-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat

Axit 5 -(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)(xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylic

(35,0mg), 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (13,1mg) và trietylamin (0,029ml) được hòa tan trong DMF (3ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (47,3mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm etyl axetat và nước, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,7mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,08-0,31 (2H, m), 0,35-0,53 (2H, m), 0,90-1,07 (1H, m), 1,20-1,50 (11H, m), 2,33-2,45 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,78-2,88 (1H, m), 2,90-3,07 (1H, m), 3,19 (1H, dd, $J = 14,39, 6,82$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 3,79$ Hz), 8,08 (1H, brs), 12,85 (1H, brs).

B) 5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (xyclopropylmetyl)(trans-2-(5-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbamit (22,0mg) và etyl axetat (2ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (0,127ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat và metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,2mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,32-0,44 (2H, m), 0,51-0,65 (2H, m), 0,97-1,19 (1H, m), 1,30-1,45 (1H, m), 1,65-1,81 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,78-2,90 (1H, m), 2,96 (2H, d, $J = 5,68$ Hz), 3,01-3,11 (1H, m), 3,86 (2H, s), 7,06 (1H, d, $J = 3,79$ Hz), 8,09 (1H, s), 9,55 (2H, brs).

Ví dụ 38

N-xyclopentyl-5-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

A) Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)

B) Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu ngắn)

Chất triệt quang (16,9g) của methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat được phân đoạn bằng SFC (cột: CHIRALPAK AD, 20mmID×250mm, do Daicel Corporation sản xuất, pha động: cacbon dioxit/metanol = 820/180), và phân đoạn thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,23g) có thời gian lưu ngắn và hợp chất nêu ở đề mục (7,39g) có thời gian lưu dài.

Methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,07-1,25 (2H, m), 1,39 (9H, s), 2,08 (1H, ddd, J = 9,09, 6,25, 3,22 Hz), 2,60 (1H, d, J = 5,30 Hz), 3,76 (3H, s), 7,08-7,14 (1H, m), 7,29 (1H, brs), 8,07 (1H, d, J = 1,14 Hz).

HPLC thời gian lưu 2,859 phút (cột: CHIRALPAK ADH (tên thương mại), 4,6mmID×150mm, pha động: cacbon dioxit/metanol = 820/180, tốc độ chảy: 4,0ml/phút, nhiệt độ: 35°C, bước sóng dò: UV 220nm, nồng độ: 0,5mg/ml, thể tích tiêm: 0,005ml).

Methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu ngắn)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,08-1,24 (2H, m), 1,39 (9H, s), 2,08 (1H, ddd, J = 8,99, 6,15, 3,03 Hz), 2,60 (1H, brs), 3,77 (3H, s), 7,12 (1H, dd, J = 1,51, 0,76 Hz), 7,29 (1H, brs), 8,07 (1H, d, J = 1,14 Hz).

HPLC thời gian lưu 1,950 phút (cột: CHIRALPAK ADH (tên thương mại), 4,6mmID×150mm, pha động: cacbon dioxit/metanol = 820/180, tốc độ chảy: 4,0ml/phút, nhiệt độ: 35°C, bước sóng dò: UV 220nm, nồng độ: 0,5mg/ml, thể tích tiêm: 0,005ml).

Methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài) được xác định rõ là methyl 5-((1R,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat.

Methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu ngắn) được xác định rõ là methyl 5-((1S,2S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat.

C) Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang

học, thời gian lưu dài)]

Metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài) (458mg) được hòa tan trong metanol (5ml), dung dịch nước natri hydroxit 2mol/l (1,93ml) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric 1mol/l ở 0°C, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (435mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05-1,22 (2H, m), 1,39 (9H, s), 2,07 (1H, ddd, J = 9,09, 6,06, 3,03 Hz), 2,59 (1H, d, J = 7,57 Hz), 7,05-7,09 (1H, m), 7,28 (1H, brs), 7,97 (1H, d, J = 1,51 Hz), 12,61 (1H, brs).

Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] được xác định rõ là axit 5-((1R,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic.

D) tert-butyl (trans-2-(4-(xyclopentylcarbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] (70,0mg), xyclopentanamin (23,1mg) và trietylamin (0,069ml) được hòa tan trong DMF (3ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (113mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (77,8mg).

MS: [M+H]⁺ 351,3.

tert-butyl (trans-2-(4-(xyclopentylcarbamoyl)thiophen-2-

yl)xyclopropyl)carbamate [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylate (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] được xác định rõ là tert-butyl ((1R,2R)-2-(4-(xyclopentylcarbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbamate.

E) 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-xyclopentylthiophen-3-carboxamide hydrochloride [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylate (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(4-(xyclopentylcarbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbamate [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylate (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] (75,0mg) và ethyl acetate (2ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro chloride/ethyl acetate 4mol/l (0,535ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng ethyl acetate để thu được hợp chất nêu ở đề mục (56,2mg).

MS: $[M+H-(HCl)]^+$ 251,2.

5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-xyclopentylthiophen-3-carboxamide hydrochloride [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylate (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] được xác định rõ là 5-((1R,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-xyclopentylthiophen-3-carboxamide hydrochloride.

F) N-xyclopentyl-5-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamide hydrochloride [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylate (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

Hỗn hợp gồm 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-xyclopentylthiophen-3-carboxamide hydrochloride [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylate (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] (53,0mg), natri hydro carbonate (38,8mg), THF (3ml) và methanol (3ml) được bổ sung thêm dihydro-2H-pyran-4(3H)-one (22,2mg) ở nhiệt độ trong phòng. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút,

và natri bohryua (10,5mg) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (38,9mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,39 (1H, m), 1,39-1,75 (9H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 1,93-2,06 (2H, m), 2,73 (1H, ddd, J = 9,75, 6,34, 3,60 Hz), 2,99 (1H, brs), 3,24-3,34 (2H, m), 3,47 (1H, brs), 3,85-4,02 (2H, m), 4,15 (1H, sxt, J = 6,74 Hz), 7,29 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 1,14 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,19 Hz), 9,54 (2H, brs).

N-xyclopentyl-5-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] được xác định rõ là N-xyclopentyl-5-((1R,2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 39

N-xyclopentyl-5-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu ngắn)]

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 38, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

N-xyclopentyl-5-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu ngắn)] được xác định rõ là N-xyclopentyl-5-((1S,2S)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit.

Ví dụ 40

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

A) tert-butyl (trans-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] (70,0mg), 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (31,3mg) và trietylamin (0,069ml) được hòa tan trong DMF (3ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (113mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (37,6mg).

MS: $[M+H]^+$ 381,2.

tert-butyl (trans-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] được xác định rõ là tert-butyl ((1R,2R)-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat.

B) 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-

butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] (37,6mg), etyl axetat (2ml) và metanol (2ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (0,247ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (34,5mg).

MS: $[M+H-(2HCl)]^+$ 281,1.

5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] được xác định rõ là 5-((1R,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua.

C) N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

Hỗn hợp gồm 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] (33,0mg), natri hydro carbonat (19,6mg), THF (2ml) và metanol (2ml) được bổ sung thêm tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt (12,8mg) ở nhiệt độ trong phòng. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và natri bohydrua (5,30mg) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu

ở đề mục (19,6mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16-1,41 (3H, m), 1,60-1,77 (3H, m), 1,84-2,06 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,70-2,84 (1H, m), 2,94-3,11 (3H, m), 3,29 (2H, t, $J = 11,93$ Hz), 3,90-4,00 (2H, m), 7,51 (1H, s), 8,46 (1H, s), 9,26 (2H, brs).

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] được xác định rõ là N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua.

Ví dụ 41

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu ngắn)]

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 40, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu ngắn)] được xác định rõ là N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-((1S,2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua.

Ví dụ 42

5-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

A) tert-butyl (trans-2-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ

metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

Axit 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] (70,0mg) được hòa tan trong DMF (3ml). Tetrahydro-2H-pyran-4-amin (27,5mg), trietylamin (0,069ml) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (113mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (71,8mg).

MS: $[M+H]^+$ 367,2.

tert-butyl (trans-2-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] được xác định rõ là tert-butyl ((1R,2R)-2-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat.

B) 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamid dihydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

Hỗn hợp gồm tert-butyl (trans-2-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] (69,5mg) và etyl axetat (2ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (0,474ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (53,6mg).

MS: $[M+H-(2HCl)]^+$ 267,2.

5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] được xác định rõ là 5-((1R,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua.

C) 5-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

Hỗn hợp gồm 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] (51,0mg), natri hydro carbonat (35,4mg), THF (2ml) và metanol (2ml) được bổ sung thêm xyclobutanon (14,2mg) ở nhiệt độ trong phòng. Trong môi trường nito, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và natri bohdyrua (9,56mg) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (28,7mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (2H, d, J = 6,06 Hz), 1,22-1,36 (1H, m), 1,43-1,62 (3H, m), 1,65-1,91 (4H, m), 2,11-2,32 (4H, m), 2,65 (1H, brs), 2,85 (1H, d, J = 3,41 Hz), 3,77-4,00 (4H, m), 7,26 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 7,95 Hz), 9,49 (2H, brs).

5-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)] được xác định rõ là 5-

((1R,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua.

Ví dụ 43

5-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu ngắn)]

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 42, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

5-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ methyl 5-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu ngắn)] được xác định rõ là 5-((1S,2S)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua.

Ví dụ 44

N-(4,4-difloxylohexyl)-5-((1R,2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

A) tert-butyl ((1R,2R)-2-(4-((4,4-difloxylohexyl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat

Axit 5-((1R,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylic (400mg) được hòa tan trong DMF (10ml), 4,4-difloxylohexanamin hydroclorua (291mg), trietylamin (0,59ml) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (644mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (680mg). Hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS: $[M-tBu(C_4H_9)+2H]^+$ 345,1.

B) 5-((1R,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

tert-butyl ((1R,2R)-2-(4-((4,4-difloxyclohexyl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbamate (680mg) và dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (1,7ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (500mg).

MS: $[M+H-(HCl)]^+$ 301,1.

C) N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-((1R,2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm 5-((1R,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua (62,0mg), boran-2-picolin phức chất (29,5mg), metanol (2,0ml) và axit axetic (0,2ml) được bổ sung thêm dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (58,2mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel NH (etyl axetat/hexan), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được kết tinh từ etanol/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40,0mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27-1,41 (1H, m), 1,49-1,72 (5H, m), 1,77-2,16 (8H, m), 2,61-2,73 (1H, m), 2,89-3,08 (1H, m), 3,26-3,39 (2H, m), 3,40-3,55 (1H, m), 3,83-4,02 (3H, m), 7,24-7,31 (1H, m), 7,92-7,98 (1H, m), 7,99-8,08 (1H, m), 8,99-9,48 (2H, m).

Các hợp chất của các ví dụ từ 45 đến 59 có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 45

5-((1R,2R)-2-(cis-(4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua

hoặc

5-((1R,2R)-2-(trans-(4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 46

5-((1R,2R)-2-(trans-(4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(4,4-difloxycyclohexyl)thiophen-3-carboxamid dihydroclorua

hoặc

5-((1R,2R)-2-(cis-(4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(4,4-difloxycyclohexyl)thiophen-3-carboxamid dihydroclorua

Ví dụ 47

5-((1R,2R)-2-((4,4-difloxycyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamid hydroclorua

Ví dụ 48

5-((1R,2R)-2-((1-cyclopropylpiperidin-4-yl)amino)cyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamid dihydroclorua

Ví dụ 49

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-((1R,2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)cyclopropyl)thiophen-3-carboxamid hydroclorua

Ví dụ 50

N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-((1R,2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)cyclopropyl)thiophen-3-carboxamid hydroclorua

Ví dụ 51

N-(4,4-difloxycyclohexyl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)cyclopropyl)thiophen-3-carboxamid hydroclorua

Ví dụ 52

5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)cyclopropyl)-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-3-carboxamid hydroclorua

Ví dụ 53

N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)cyclopropyl)thiophen-3-carboxamid dihydroclorua

Ví dụ 54

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)cyclopropyl)thiophen-3-carboxamid dihydroclorua

Ví dụ 55

N-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 56

N-xyclopropyl-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 57

4-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 58

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 59

4-(trans-2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 60

Trihydroclorua của axit 3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)-2-thienyl)xyclopropyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)propanoic

A) tert-butyl 4-(((1R,2R)-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)metyl)piperidin-1-carboxylat

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 2, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

MS: [M+H]⁺ 478,3.

B) tert-butyl 4-((2,2,2-triflo-N-((1R,2R)-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)axetamido)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-(((1R,2R)-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)metyl)piperidin-1-carboxylat (301mg), trietylamin (127,0mg) và THF (4,0ml) được bổ sung thêm anhydrit trifloaxetic (355,0mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri

sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel NH (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (213,0mg).

MS: $[M+H]^+$ 574,1.

C) N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-((1R,2R)-2-(2,2,2-triflo-N-(piperidin-4-ylmetyl)axetamido)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 1, bước H, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

MS: $[M-HCl+H]^+$ 474,1.

D) tert-butyl 3-(4-((2,2,2-triflo-N-((1R,2R)-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)axetamido)metyl)piperidin-1-yl)propanoat

Hỗn hợp gồm N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-((1R,2R)-2-(2,2,2-triflo-N-(piperidin-4-ylmetyl)axetamido)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua (50,0mg), trietylamin (10,9mg) và etanol (2,0ml) được bổ sung thêm tert-butyl acrylat (12,6mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được bổ sung thêm etyl axetat và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (44,0mg).

MS: $[M+H]^+$ 602,1.

E) tert-butyl 3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)propanoat

Hỗn hợp gồm tert-butyl 3-(4-((2,2,2-triflo-N-((1R,2R)-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)axetamido)metyl)piperidin-1-yl)propanoat (44,0mg), metanol (1,0ml) và THF (1,0ml) được bổ sung thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/l (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và nước được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất

giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30,0mg).

MS: $[M+H]^+$ 506,2.

F) Trihydroclorua của axit 3-(4-((((1R,2R)-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)-2-thienyl)xyclopropyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)propanoic

Hỗn hợp gồm tert-butyl 3-(4-((((1R,2R)-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)propanoat (30,0mg) và dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (1,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (33,0mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29-1,41 (1H, m), 1,44-1,64 (2H, m), 1,72 (1H, brs), 2,01 (3H, d, $J = 12,49$), 2,63 (3H, s), 2,76-3,08 (7H, m), 3,17-3,35 (3H, m), 3,42-3,56 (2H, m), 7,51 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J = 1,14$), 9,36-9,73 (2H, m), 9,96-12,92 (2H, m).

Các hợp chất của các ví dụ 61 đến 66 có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 61

4-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 62

4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 63

4-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 64

4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 65

5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-2-metylthiophen-3-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 66

N-(4,4-difloxylohexyl)-2-metyl-5-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 67

N-(4,4-difloxylohexyl)-2-metyl-5-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)-2-metylthiophen-3-carboxamit hydroclorua (30,0mg), natri hydro carbonat (10,8mg), THF (1,5ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung thêm dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (9,48μl). Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và natri bohđrua (4,85mg) được bổ sung thêm trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và được pha loãng bằng etyl axetat. Nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol). Phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l, và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,6mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22-1,36 (1H, m), 1,49-1,75 (5H, m), 1,78-2,09 (9H, m), 2,53 (3H, s), 2,64 (1H, brs), 2,89 (1H, brs), 3,45 (1H, brs), 3,93 (3H, d, J = 10,98 Hz), 7,06 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 7,95 Hz), 9,50 (2H, brs).

Ví dụ 68

5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 69

5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp gồm 5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua (30,0mg), natri hydro carbonat (17,2mg), THF (1,5ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung thêm xyclopropancarbaldehyt (7,32 μ l). Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Natri bohydrua (4,63mg) được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được pha loãng bằng etyl axetat. Nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol). Phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l, và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,1mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,35-0,45 (2H, m), 0,55-0,65 (2H, m), 1,03-1,20 (1H, m), 1,24-1,36 (1H, m), 1,59-1,70 (1H, m), 2,60-2,75 (8H, m), 2,86-3,02 (3H, m), 7,47 (1H, s), 9,51 (2H, d, $J = 4,54$ Hz).

Ví dụ 70

2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 71

5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

A) ((1R,4aS,10aR)-7-isopropyl-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren-1-yl)metanamin (1R,2R)-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropancarboxylat

((1R,4aS,10aR)-7-isopropyl-1,4a-dimetyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren-1-yl)metanamin (1,040g) được hòa tan trong metanol (3,2ml) và diisopropyl ete (15,7ml) ở 40°C, và axit trans-2-(4-bromothiophen-2-

yl)xcyclopropancoxylic (900mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút ở cùng nhiệt độ, và metanol (8ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 53°C để hòa tan chất kết tủa. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ xuống 46°C và được khuấy ở nhiệt độ từ 46 đến 47°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ một cách từ từ xuống nhiệt độ trong phòng (28°C) và được khuấy qua đêm. Chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và chất rắn thu được được rửa bằng dung môi hỗn hợp gồm ethyl axetat/hexan (1/5 = ethyl axetat/hexan (thể tích/thể tích), 4ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (594mg, 95,7% d.e.).

MS: $[M-H-(C_{20}H_{31}N)]^-$ 245,0.

Cột: CHIROBIOTIC R 4,6mmID×250mm

Dung môi rửa giải: Metanol/TEA/AA=1000/3/1 (thể tích/thể tích/thể tích)

Tốc độ chảy: 1,0ml/phút

Thời gian lưu: 4,4 phút.

Nhiệt độ: 30°C

Bước sóng dò: UV 254nm

Nồng độ: 0,5mg/ml

Thể tích tiêm: 0,010ml

B) ((1R,4aS,10aR)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren-1-yl)methanamin (1R,2R)-2-(4-bromothiophen-2-yl)xcyclopropancoxylic

((1R,4aS,10aR)-7-Isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren-1-yl)methanamin (1R,2R)-2-(4-bromothiophen-2-yl)xcyclopropancoxylic (290mg, 95,7% d.e.) được hòa tan trong ethanol (3,77ml) và diisopropyl ete (1,45ml) ở 62°C, và diisopropyl ete (8,12ml) được bổ sung thêm từng giọt vào ở 62°C. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ xuống 46°C và được khuấy ở nhiệt độ từ 45 đến 47°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ một cách từ từ xuống nhiệt độ trong phòng (28°C) và được khuấy qua đêm. Ngoài ra, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và chất rắn thu được được rửa bằng ethyl axetat/hexan (1/5 = ethyl axetat/hexan (thể tích/thể tích), 2ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (246mg, 99,6% d.e.).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (3H, s), 1,00-1,76 (19H, m), 2,21-2,38 (2H,

m), 2,39-2,47 (2H, m), 2,71-2,87 (2H, m), 3,38-3,50 (2H, m), 6,81-6,86 (1H, m), 6,88-6,92 (1H, m), 6,92-6,98 (1H, m), 7,10-7,19 (1H, m), 7,40 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

Cột: CHIROBIOTIC R 4,6mmID×250mm

Dung môi rửa giải: Metanol/TEA/AA=1000/3/1 (thể tích/thể tích/thể tích)

Tốc độ chảy: 1,0ml/phút

Thời gian lưu: 4,3 phút.

Nhiệt độ: 30°C

Bước sóng dò: UV 254nm

Nồng độ: 0,5mg/ml

Thể tích tiêm: 0,010ml

C) Axit (1R,2R)-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropancoxylic

Huyền phù chứa ((1R,4aS,10aR)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren-1-yl)metanamin (1R,2R)-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropancoxylic (26,8g) trong etyl axetat (300ml) được bổ sung thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/l (60,4ml) và nước (200ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Lớp chứa nước được tách ra và được rửa bằng etyl axetat (200ml, hai lần). Lớp chứa nước này được bổ sung thêm axit clohydric 2mol/l (35,2ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá ở 0°C để điều chỉnh hỗn hợp này từ độ pH 2 đến độ pH 3, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (100ml, hai lần). Lớp hữu cơ được tách ra, và chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,7g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (1H, ddd, $J = 8,5, 6,4, 4,7$ Hz), 1,64-1,73 (1H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,66-2,78 (1H, m), 6,75 (1H, dd, $J = 1,5, 0,8$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

D) tert-butyl ((1R,2R)-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropyl)carbamate

Dung dịch chứa axit (1R,2R)-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropancoxylic (15g) và rượu tert-butyl (150ml) được bổ sung thêm triethylamin (10,15ml) và diphenylphosphoryl azit (13,07ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, rồi ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng,

dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,6g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,04-1,24 (2H, m), 1,38 (9H, s), 2,07 (1H, ddd, J = 9,18, 6,15, 3,22 Hz), 2,61 (1H, brs), 6,80 (1H, d, J = 0,76 Hz), 7,27 (1H, brs), 7,38 (1H, d, J = 1,51 Hz).

E) Metyl 5-((1R,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl ((1R,2R)-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat (7,2g) trong metanol (180ml) được bổ sung thêm triethylamin (6,31ml) và diclo(1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi (828mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong 6 giờ trong môi trường cacbon monoxit (3atm). Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và được rửa bằng metanol. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, nước được bổ sung vào chất cặn, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Các tạp chất trong lớp hữu cơ được loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được chất cặn A.

Dung dịch chứa tert-butyl ((1R,2R)-2-(4-bromothiophen-2-yl)xyclopropyl)carbammat (7,2g) trong metanol (180ml) được bổ sung thêm triethylamin (6,31ml) và diclo(1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi (828mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong 6 giờ trong môi trường cacbon monoxit (3atm). Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, và được rửa bằng metanol. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, nước được bổ sung vào chất cặn, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Các tạp chất trong lớp hữu cơ được loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được chất cặn B.

Các chất cặn A và B được kết hợp lại và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,1g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05-1,25 (2H, m), 1,35-1,42 (9H, m), 2,08 (1H, ddd, J = 9,18, 6,34, 3,03 Hz), 2,60 (1H, brs), 3,76 (3H, s), 7,12 (1H, d, J = 0,76 Hz), 7,28 (1H, brs), 8,07 (1H, d, J = 1,51 Hz).

F) Axit 5-((1R,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-

carboxylic

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 38, bước C, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

G) tert-butyl ((1R,2R)-2-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xyclopropyl)carbamate

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 42, bước A, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

H) 5-((1R,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamide dihydrochloride

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 42, bước B, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

I) 5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmethyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamide hydrochloride

Hỗn hợp gồm 5-((1R,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamide dihydrochloride (1,54g), triethylamine (2,12ml), THF (20ml) và methanol (20ml) được bổ sung thêm xyclopropanecarbaldehyde (0,428g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và natri borohydride (0,231g) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 10 phút và được cho vào nước. Methanol và tetrahydrofuran được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl acetate. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và làm khô bằng magie sulfate khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ethyl acetate/methanol). Phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro chloride/ethyl acetate 4mol/l và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được kết tinh từ ethanol/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,04g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,33-0,43 (2H, m), 0,51-0,64 (2H, m), 0,99-1,15 (1H, m), 1,24-1,37 (1H, m), 1,42-1,65 (3H, m), 1,67-1,78 (2H, m), 2,64-2,75 (1H, m), 2,90-3,04 (3H, m), 3,32-3,42 (2H, m), 3,79-4,00 (3H, m), 7,28 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,25 (2H, brs).

Các hợp chất của các ví dụ 72 đến 80 có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 72

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-((1S,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 73

4-((1R,2S)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 74

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-((1R,2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 75

4-((1R,2S)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 76

4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 77

4-((1S,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 78

4-((1S,2R)-2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 79

4-((1R,2S)-2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 80

5-((1R,2R)-2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 81

N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

A) tert-butyl ((1R,2R)-2-(4-((5-methylisoxazol-3-yl)carbamoyl)thiophen-2-yl)xylopropyl)((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)carbamate

Hỗn hợp gồm axit 5-((1R,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)xylopropyl)thiophen-3-carboxylic (50,0mg) và THF (2ml) được bổ sung thêm oxalyl chloride (0,014ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian axit chloride.

Hỗn hợp gồm 5-methylisoxazol-3-amine (19,3mg), DMAP (8,01mg) và pyridine (2ml) được bổ sung thêm hỗn hợp gồm axit chloride nêu trên và THF (1,5ml) ở 60°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydro carbonate bão hòa, và được chiết bằng ethyl acetate. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng magie sulfate, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexane/ethyl acetate) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,2mg).

MS: [M-Boc+H]⁺ 362,3.

B) N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)xylopropyl)thiophen-3-carboxamide hydrochloride

Bằng phương pháp tương tự như phương pháp của ví dụ 1, bước H, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 82

4-((1S,2R)-2-((xylopropylmethyl)amino)xylopropyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamide dihydrochloride

A) (R)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol (1R,2R)-2-(5-bromothiophen-3-yl)xylopropylcarboxylate

Axit trans-2-(5-bromothiophen-3-yl)xylopropylcarboxylic (47,8g) và (R)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol (29,2g) được hòa tan trong ethanol (480ml) ở 57°C, diisopropyl ether (480ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được giảm nhiệt độ xuống 53°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 53°C trong 1 giờ, được giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng, và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và được khuấy trong 1 giờ. Chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng dung môi hỗn hợp gồm ethyl acetate/hexane (1/2 = ethyl acetate/hexane (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32,6 g,

>99% d.e.).

MS: $[M-H-(C_9H_{13}NO)]^-$ 246,8.

B) (R)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol (1R,2R)-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropanecarboxylat

(R)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol (1R,2R)-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropanecarboxylat (32,5g) được hòa tan trong ethanol (430ml) ở 60°C, diisopropyl ete (850ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được giảm nhiệt độ xuống 55°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 55°C trong 1 giờ, được giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ trong phòng, và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C, được khuấy trong 1 giờ, và chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng dung môi hỗn hợp gồm etyl axetat/hexan (1/2 = etyl axetat/hexan (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,5 g, >99% d.e.).

MS: $[M-H-(C_9H_{13}NO)]^-$ 246,8.

C) Axit (1R,2R)-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropanecarboxylic

Hỗn hợp gồm (R)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol (1R,2R)-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropanecarboxylat (26,0g) và etyl axetat được bổ sung thêm dung dịch nước axit clohydric 1mol/l, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Toluene được bổ sung vào chất cặn, và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,1g).

MS: $[M-H]^-$ 246,8.

D) tert-butyl ((1R,2S)-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropyl)carbamate

Hỗn hợp gồm axit (1R,2R)-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropanecarboxylic (16,0g) và rượu tert-butyl (200ml) được bổ sung thêm triethylamin (10,8ml) và diphenylphosphoryl azit (16,7ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và ở 80°C qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,1g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91-1,11 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,87 (1H, ddd, $J = 9,28, 6,25, 3,41$ Hz), 2,56 (1H, s), 7,00 (1H, d, $J = 1,89$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 1,89$ Hz), 7,18 (1H, brs).

E) Metyl 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl ((1R,2S)-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropyl)carbammat (9,00g) và metanol (200ml) được bổ sung thêm triethylamin (7,88ml) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua (1,04g), và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C trong 6 giờ trong môi trường cacbon monoxit (3at). Chất không tan được lọc hết bằng xelit và được rửa bằng metanol, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm và được chiết bằng etyl axetat và nước. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được chất cặn A.

Hỗn hợp gồm tert-butyl ((1R,2S)-2-(5-bromothiophen-3-yl)xyclopropyl)carbammat (9,00g) và metanol (200ml) được bổ sung thêm triethylamin (7,88ml) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua (1,04g), và hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong 6 giờ trong môi trường cacbon monoxit (3atm). Chất không tan được lọc hết bằng xelit và được rửa bằng metanol, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm và được chiết bằng etyl axetat và nước. Chất chiết và các chất cặn A được kết hợp lại, được rửa bằng nước amoniac 5% (hai lần), dung dịch nước N-axetyl-L-xystein (hai lần), nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,2g).

MS: $[\text{M-Boc}+2\text{H}]^+$ 198,1.

F) Axit 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylic

Dung dịch chứa metyl 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylat (15,2g) trong THF (50ml)/metanol (50ml) được bổ sung thêm dung dịch nước natri hydroxit 2mol/l (63,9ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric 1mol/l ở 0°C, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu

được rửa bằng diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,4g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,00-1,11 (2H, m), 1,34-1,42 (9H, m), 1,92 (1H, ddd, $J = 9,09, 6,25, 3,22$ Hz), 2,54-2,66 (1H, m), 7,21 (1H, br. s.), 7,42 (1H, d, $J = 1,14$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 1,51$ Hz), 12,99 (1H, brs).

G) tert-butyl ((1R,2S)-2-(5-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-3-yl)xyclopropyl)carbamate

Dung dịch chứa axit 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxylic (13,3g) trong DMF (200ml) được bổ sung thêm 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (6,49g), triethylamin (13,08ml) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (21,42g), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm nước và etyl axetat, và chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,1g). Chất lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng axit clohydric 0,1mol/l, dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được bổ sung thêm etyl axetat, và chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,86g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381,1.

H) 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Huyền phù chứa tert-butyl ((1R,2S)-2-(5-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)thiophen-3-yl)xyclopropyl)carbamate (1,67g) trong etyl axetat (10ml) và metanol (10ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l (10,97ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,55g).

MS: $[\text{M}+\text{H}-(2\text{HCl})]^+$ 281,0.

I) 4-((1S,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp gồm 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua (1,00g), natri hydro carbonat

(549mg), THF (15ml) và metanol (15ml) được bổ sung thêm xyclopropanaldehyt (254 μ l). Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Natri bohhydra (161mg) được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol). Phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l, và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được kết tinh từ metanol/diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (723mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,33-0,42 (2H, m), 0,54-0,65 (2H, m), 1,01-1,17 (1H, m), 1,20-1,32 (1H, m), 1,53-1,66 (1H, m), 2,56-2,65 (4H, m), 2,86-3,02 (3H, m), 7,75 (1H, s), 8,07 (1H, brs), 9,26-9,56 (2H, m).

Ví dụ 83

4-((1R,2S)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 84

4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp gồm (1S,2R)-4-(2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua (3,36g), THF (30ml) và metanol (30ml) được bổ sung thêm trietylamin (3,31ml), trietyl ortoformat (2,10ml) và xyclobutanon (0,856ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Natri bohhydra (540mg) được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng

nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol). Phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l, và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được kết tinh từ etanol/nước/etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,17g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18-1,29 (1H, m), 1,48-1,60 (1H, m), 1,72-1,89 (2H, m), 2,12-2,39 (4H, m), 2,54-2,67 (4H, m), 2,74-2,86 (1H, m), 3,74-3,92 (1H, m), 7,74 (1H, d, $J = 1,14$ Hz), 8,06 (1H, s), 9,79 (2H, brs).

Các hợp chất của các ví dụ 85 đến 92 có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 85

4-((1R,2S)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 86

N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 87

4-((1S,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 88

4-((1R,2S)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 89

4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 90

4-((1R,2S)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 91

5-((1R,2R)-2-((1-axetylpiiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 92

5-((1R,2R)-2-((1-(xyclopropylcarbonyl)piiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 93

N-(4,4-difloxylohexyl)-5-metyl-4-((1S,2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit fumarat

A) 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)-5-metylthiophen-2-carboxamit hydroclorua

Axit 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylic (50mg), 4,4-difloxylohexanamin (27,3mg) và trietylamin (0,094ml) được hòa tan trong DMF (1ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (77mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được (70,5mg) và dung dịch hydroclorua/etyl axetat 4mol/l (4,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (51mg).

MS: $[M-HCl+H]^+$ 315,1.

B) N-(4,4-difloxylohexyl)-5-metyl-4-((1S,2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit fumarat

Hỗn hợp gồm 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)-5-metylthiophen-2-carboxamit hydroclorua (40,0mg), phức chất boran-2-picolin (36,7mg), metanol (2,0ml) và axit axetic (0,2ml) được bổ sung thêm dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (17,1mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan), chất cặn thu được được hòa tan trong

ethyl axetat, và dung dịch chứa axit fumaric (9,3mg) trong etanol được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40,0mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,76-0,91 (1H, m), 0,95-1,04 (1H, m), 1,21-1,40 (2H, m), 1,48-1,66 (2H, m), 1,69-2,11 (9H, m), 2,26-2,34 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,75-2,87 (1H, m), 3,23-3,34 (2H, m), 3,76-3,96 (3H, m), 6,60 (2H, s), 7,21 (1H, s), 7,94-8,05 (1H, m).

Ví dụ 94

N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-metyl-4-((1R,2S)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit fumarat

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 95

4-((1S,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit fumarat

A) 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Axit 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylic (150mg), 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (69,7mg) và triethylamin (0,281ml) được hòa tan trong DMF (5ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (230mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc để thu được chất rắn A. Chất lọc được chiết bằng ethyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn B. Chất rắn (197mg) được kết hợp với các chất rắn thu được A và B, và dung dịch hydro clorua/ethyl axetat 4mol/l (4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng ethyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (120mg).

MS: $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ 295,1.

B) 4-((1S,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-

1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit fumarat

Hỗn hợp gồm 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua (40,0mg), trietylamin (22,0mg), THF (1,0ml) và metanol (1,0ml) được bổ sung thêm xyclopropancarbaldehyt (11,8mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri bohydrua (8,2mg) được bổ sung vào ở 0°C, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat/THF, và chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (metanol/etyl axetat), chất cặn thu được được tạo huyền phù trong etyl axetat, và dung dịch chứa axit fumaric (8,4mg) trong etanol được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và chất rắn được gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (28,0mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,10-0,21 (2H, m), 0,37-0,49 (2H, m), 0,85-1,00 (2H, m), 1,04-1,16 (1H, m), 1,80-1,92 (1H, m), 2,40-2,46 (1H, m), 2,48(3H, s), 2,56-2,60 (2H, m), 2,61 (3H, s), 6,58 (2H, s), 7,76 (1H, s).

Ví dụ 96

4-((1R,2S)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit fumarat

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 97

5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-((1S,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua (40,0mg), trietylamin (22,0mg), THF (1,0ml) và metanol (1,0ml) được bổ sung thêm tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt (18,6mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, natri bohydrua (8,2mg) được bổ sung vào ở 0°C,

và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm etyl axetat và nước, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (metanol/etyl axetat), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được kết tinh từ etanol/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (31,0mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14-1,35 (4H, m), 1,52-1,63 (1H, m), 1,64-1,76 (2H, m), 1,86-2,06 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,86-3,09 (3H, m), 3,21-3,30 (2H, m), 3,79-3,95 (2H, m), 7,70-8,03 (1H, m), 8,94-9,41 (2H, m), 12,34-12,97 (1H, m).

Ví dụ 98

5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-((1R,2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 99

4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua (40,0mg), trietylamin (22,0mg), trimetyl ortoformat (17,3mg), metanol (1,0ml) và THF (1,0ml) được bổ sung thêm xyclobutanon (11,8mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Natri bohdyrua (8,2mg) được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút, và etyl axetat và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung thêm. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat/THF, và chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp

chất nêu ở đề mục (18,0mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12-1,24 (1H, m), 1,45-1,57 (1H, m), 1,74-1,92 (2H, m), 2,17-2,31 (4H, m), 2,34-2,46 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,71-2,86 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,76-3,94 (1H, m), 7,70-7,91 (1H, m), 9,06-9,71 (2H, m), 12,20-13,03 (1H, m).

Ví dụ 100

4-((1R,2S)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 101

Dihydroclorua của axit 4-((4-(((1R,2R)-2-(4-((4,4-difloxyclohexyl)carbamoyl)-2-thienyl)xyclopropyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)metyl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 102

4-((1S,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp gồm 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua (35,0mg), natri hydro carbonat (21,0mg), THF (1,5ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung thêm xyclopropancarbaldehyt (8,99 μ l). Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, natri bohydrua (5,69mg) được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp này được

khuấy qua đêm, và chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32,6mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,33-0,45 (2H, m), 0,50-0,66 (2H, m), 1,00-1,26 (2H, m), 1,50-1,65 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,82-3,05 (3H, m), 3,80 (3H, s), 7,49-7,58 (2H, m), 7,92 (1H, s), 9,41 (2H, brs), 10,34 (1H, s).

MS: $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$ 331,2.

Ví dụ 103

4-((1R,2S)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 104

4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Hỗn hợp gồm 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua (35,0mg), natri hydro carbonat (21,0mg), THF (1,5ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung thêm xyclobutanon (9,01 μ l). Trong môi trường nito, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, natri bohydrua (5,69mg) được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, và chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (29,6mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-1,24 (1H, m), 1,49-1,60 (1H, m), 1,72-1,89 (2H, m), 2,15-2,35 (4H, m), 2,39-2,48 (4H, m), 2,73-2,84 (1H, m), 3,76-3,91 (4H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,92 (1H, s), 9,72 (2H, d, $J = 3,79$ Hz), 10,33 (1H, s).

Các hợp chất của các ví dụ 105 đến 107 có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 105

4-((1R,2S)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua [chất đồng phân quang học, hợp chất này thu được từ metyl 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)]

Ví dụ 106

4-((1S,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 107

4-((1R,2S)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 108

4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

A) tert-butyl ((1R,2S)-2-(2-metyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoyl)thiophen-3-yl)xyclopropyl)carbammat

Axit 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylic (100mg), tetrahydro-2H-pyran-4-amin (0,042ml) và triethylamin (0,117ml) được hòa tan trong DMF (5ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (153mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (114mg).

MS: $[M-HCl+H]^+$ 381,3.

B) 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl ((1R,2S)-2-(2-metyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-

yl)carbamoyl)thiophen-3-yl)xyclopropyl)carbamate (110mg) trong ethyl axetat (3ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/ethyl axetat 4mol/l (0,723ml), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng ethyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (92mg).

MS: $[M-HCl+H]^+$ 281,2.

C) 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua (35,0mg), natri hydro carbonat (13,9mg), THF (1,5ml) và metanol (1,5ml) được bổ sung thêm xyclobutanon (9,94 μ l). Trong môi trường nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, natri bohđrua (6,27mg) được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat, nước và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ethyl axetat/metanol), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/ethyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, và chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc và được rửa bằng ethyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (29,7mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-1,19 (1H, m), 1,43-1,59 (3H, m), 1,67-1,87 (4H, m), 2,14-2,30 (4H, m), 2,34-2,43 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,69-2,81 (1H, m), 3,35-3,40 (1H, m), 3,76-3,97 (4H, m), 7,30-7,39 (1H, m), 8,08 (1H, d, $J = 7,95$ Hz), 9,56 (2H, brs).

Ví dụ 109

4-((1R,2S)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Các hợp chất của các ví dụ 110 và 111 có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 110

Axit 4-((((1R,2R)-2-(4-((4,4-difloxyclohexyl)carbonyl)-2-thienyl)xylopropyl)amino)methyl)benzoic

Ví dụ 111

5-(((1R,2R)-2-(((5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)amino)xylopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-3-carboxamid

Ví dụ 112

5-(((1R,2R)-2-((xylobutylmethyl)amino)xylopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamid

Hỗn hợp gồm 5-(((1R,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamid dihydroclorua (40mg), triethylamin (0,055ml), THF (1ml) và metanol (1ml) được bổ sung thêm xylobutanecarbaldehyt (13,33mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và natri bohđrua (7,5mg) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm nước, etyl axetat và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol), và phần thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (31mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21-1,35 (1H, m), 1,44-1,65 (3H, m), 1,82 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,98-2,14 (2H, m), 2,57-2,79 (2H, m), 2,88-2,98 (1H, m), 3,06-3,16 (2H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,80-4,00 (3H, m), 7,28 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,01-9,34 (2H, m).

Ví dụ 113

5-(((1R,2R)-2-((xylopropylmethyl)amino)xylopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamid malat

Huyền phù chứa axit L-(-)-malic (50,2mg, 0,37mmol) trong etyl axetat (2ml) được bổ sung thêm dung dịch chứa 5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit (120mg, 0,37mmol) trong etanol (1ml) ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được bổ sung thêm etyl axetat (2ml) và etanol (0,5ml), và etyl axetat (2ml) được bổ sung tiếp vào. Chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (106mg). Hợp chất nêu ở đề mục thu được (106mg) được kết tinh từ etanol (0,3ml) và etyl axetat (1,2ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (65,0mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,12-0,25 (2H, m), 0,37-0,54 (2H, m), 0,82-1,12 (2H, m), 1,23 (1H, dt, $J = 9,6, 4,9$ Hz), 1,41-1,62 (2H, m), 1,72 (2H, dd, $J = 12,9, 2,3$ Hz), 2,14-2,29 (1H, m), 2,33-2,43 (1H, m), 2,52-2,73 (4H, m), 3,17-3,46 (2H, m), 3,81-4,00 (3H, m), 4,06 (1H, dd, $J = 7,6, 6,1$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

Ví dụ 114

5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit succinat

Dung dịch chứa axit succinic (36,9mg, 0,31mmol) trong etanol (3ml) được bổ sung thêm 5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit (100mg, 0,31mmol) ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được bổ sung thêm etyl axetat (2ml) và etanol (0,5ml), và etyl axetat (2ml) được bổ sung tiếp vào. Chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (105mg). Hợp chất nêu ở đề mục thu được (105mg) được kết tinh từ etanol (0,8ml) và etyl axetat (1,2ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (62,0mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,06-0,19 (2H, m), 0,34-0,49 (2H, m), 0,78-1,15 (3H, m), 1,41-1,61 (2H, m), 1,64-1,78 (2H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,32-2,43 (5H, m), 2,50-2,54 (2H, m), 3,30-3,52 (2H, m), 3,75-4,01 (3H, m), 7,13 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

Ví dụ 115

5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit fumarat

Dung dịch chứa axit fumaric (42,7mg, 0,37mmol) trong etanol (1ml) được bổ sung thêm dung dịch chứa 5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit (118mg, 0,37mmol) trong etyl axetat (3ml) ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm etyl axetat (2ml), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, và chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (122mg). Hợp chất nêu ở đề mục thu được (122mg) được kết tinh từ etanol (1,08ml) và etyl axetat (1,8ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (85mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,06-0,17 (2H, m), 0,36-0,48 (2H, m), 0,82-1,18 (3H, m), 1,52 (2H, qd, $J = 11,9, 4,4$ Hz), 1,66-1,80 (2H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,35-2,44 (1H, m), 2,50-2,57 (2H, m), 3,36 (2H, td, $J = 11,5, 1,9$ Hz), 3,75-4,01 (3H, m), 6,59 (2H, s), 7,13 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

Ví dụ 116

4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit phosphat

Hỗn hợp gồm 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit (100mg) và etanol (4ml) được bổ sung thêm dung dịch nước axit phosphoric 1mol/l (0,329ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được kết tinh từ etanol/nước/diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (97,0mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90-1,12 (2H, m), 1,52-1,74 (2H, m), 1,77-1,94 (2H, m), 1,95-2,21 (3H, m), 2,32-2,39 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,34-3,50 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,98-8,04 (1H, m).

Ví dụ 117

4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit succinat

Hỗn hợp gồm 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit (100mg) và etyl axetat (4ml) được bổ sung thêm hỗn hợp gồm axit succinic (35,3mg) và etanol (1ml) ở 70°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được kết tinh từ etanol/nước/diisopropyl ete để thu được

hợp chất nêu ở đề mục (78,2mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,83-1,02 (2H, m), 1,49-1,82 (4H, m), 1,82-1,91 (1H, m), 2,03-2,19 (2H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,40 (4H, s), 2,62 (3H, s), 3,31 (2H, dt, $J = 15,52, 7,76$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 1,14$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 1,14$ Hz), 10,00 (2H, brs).

Ví dụ 118

4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit sulfat

A) 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Huyền phù chứa 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua (13,3g), THF (120ml) và metanol (120ml) được bổ sung thêm trietylamin (15,7ml), trietyl ortoformat (8,32ml) và xyclobutanon (3,39ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Natri bohryua (2,14g) được bổ sung vào trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa ở 0°C , và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dung môi hữu cơ được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được bổ sung thêm dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và THF, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,35g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335,0.

B) 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit sulfat

Hỗn hợp gồm 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit (9,51g) và THF (150ml) được bổ sung thêm dung dịch nước axit sulfuric 10% (27,4ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm etyl axetat (100ml), và hỗn hợp này được khuấy tiếp trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat.

Chất rắn thu được (10,8g) được hòa tan trong etanol (100ml) và nước (65ml) ở 65°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 65°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm từng giọt etyl axetat (250ml). Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ một cách từ từ xuống nhiệt độ trong phòng, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,46g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21-1,32 (1H, m), 1,42 (1H, ddd, $J = 10,22, 6,06, 4,54$ Hz), 1,74-1,92 (2H, m), 2,06-2,31 (4H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,84 (1H, dt, $J = 7,48, 4,02$ Hz), 3,87 (1H, quin, $J = 8,05$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 1,14$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 1,14$ Hz).

Ví dụ 119

4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua (650mg) được bổ sung thêm etyl axetat và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (523mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,82-1,00 (2H, m), 1,48-1,88 (5H, m), 2,01-2,17 (2H, m), 2,18-2,25 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,20-3,41 (3H, m), 7,48 (1H, d, $J = 1,14$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 1,14$ Hz).

Ví dụ 120

5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit

5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua (600mg) được bổ sung thêm etyl axetat và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (520mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,06-0,17 (2H, m), 0,42-0,55 (2H, m), 0,86-1,04 (2H, m), 1,10-1,22 (1H, m), 1,44-1,57 (2H, m), 1,91-2,13 (3H, m), 2,37-2,50 (1H,

m), 2,53-2,66 (2H, m), 3,45-3,61 (2H, m), 3,93-4,05 (2H, m), 4,06-4,25 (1H, m), 5,62-5,77 (1H, m), 6,92-6,98 (1H, m), 7,52 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

Các hợp chất của các ví dụ 121 và 122 có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 121

4-((1S,2R)-2-((xyclobutylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 122

4-((1S,2R)-2-((xyclobutylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Ví dụ 123

4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

A) Metyl 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylat

Metyl 4-(trans-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylat (8g) được phân đoạn bằng SFC (cột: CHIRALPAK AD, 20mmID×250mml, do Daicel Corporation sản xuất, pha động: cacbon dioxit/metanol = 900/100), và phân đoạn thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu ngắn) (3,68g) và metyl 4-((1R,2S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài) (3,72g).

Metyl 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu ngắn)

HPLC thời gian lưu 4,834 phút (cột: CHIRALPAK ADH, 4,6mmID×150mml, pha động: cacbon dioxit/metanol= 900/100, tốc độ chảy: 2,5ml/phút, nhiệt độ: 35°C, bước sóng dò: UV 220nm, nồng độ: 0,5mg/ml, thể tích tiêm: 0,005ml).

MS: $[M-tBu+2H]^+$ 256,1.

Metyl 4-((1R,2S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylat (chất đồng phân quang học, thời gian lưu dài)

HPLC thời gian lưu 6,885 phút (cột: CHIRALPAK ADH, 4,6mmIDx150mm, pha động: cacbon dioxit/metanol= 900/100, tốc độ chảy: 2,5ml/phút, nhiệt độ: 35°C, bước sóng dò: UV 220nm, nồng độ: 0,5mg/ml, thể tích tiêm: 0,005ml).

MS: $[M-tBu+2H]^+$ 256,1.

B) Axit 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylic

Metyl 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylat (3,2g) được hòa tan trong metanol (20ml) và tetrahydrofuran (10ml), dung dịch nước natri hydroxit 2mol/l (12,9ml) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric 1mol/l, và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,06g).

MS: $[M-H]^-$ 296,0.

C) tert-butyl ((1R,2S)-2-(2-metyl-5-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiophen-3-yl)xyclopropyl)carbammat

Axit 4-((1S,2R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxylic (3,06g), 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin hydroclorua (1,37g) và triethylamin (5,73ml) được hòa tan trong DMF (30ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (4,69g) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 40°C qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat và metanol/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,7g).

MS: $[M+H]^+$ 377,1

D) 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Huyền phù chứa tert-butyl ((1R,2S)-2-(2-metyl-5-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiophen-3-yl)xyclopropyl)carbammat (3,7g) trong etyl axetat (45ml) và metanol (25ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4mol/l

(49,1ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3g).

MS: $[M+H-2HCl]^+$ 277,1.

E) 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Huyền phù chứa 4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua (3g) trong metanol (40ml) được bổ sung thêm trietylamin (2,99ml, 21,5mmol), trimetoxymetan (1,90ml, 17,2mmol) và xyclobutanon (0,77ml, 10,3mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và natri bohydrua (487mg) được bổ sung dưới điều kiện làm lạnh ở -40°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -40°C trong 1 giờ, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được bổ sung thêm dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2g).

MS: $[M+H]^+$ 331,1.

F) 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit hydroclorua

Dung dịch hydro clorua/etyl axetat 4N (6,08ml, 24,33mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit (2,68 g, 8,11mmol) trong etyl axetat (20ml) ở 0°C. Chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng thu được được kết tinh từ etanol, nước và etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,920g) ở dạng chất rắn màu trắng.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-1,26 (1H, m), 1,51-1,55 (1H, m), 1,66-1,94 (2H, m), 2,14-2,36 (4H, m), 2,39-2,50 (4H, m), 2,76-2,81 (1H, m), 3,70-3,93 (4H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,92 (1H, s), 9,68 (2H, brs), 10,33 (1H, s).

Các hợp chất của các ví dụ 124 và 125 có thể được điều chế theo các

phương pháp điều chế được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này.

Ví dụ 124

4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit dihydroclorua

Ví dụ 125

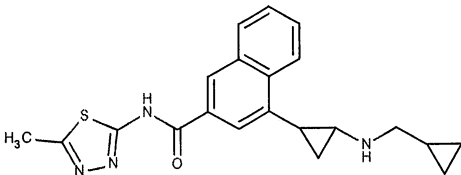
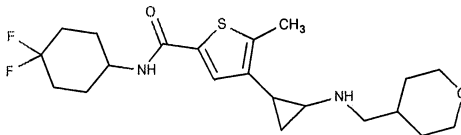
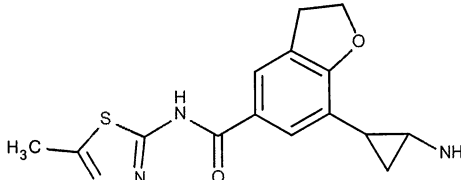
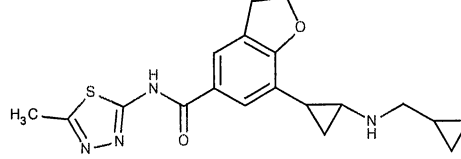
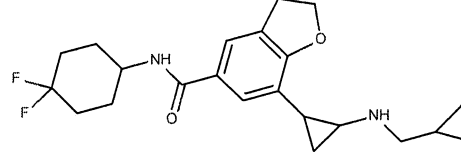
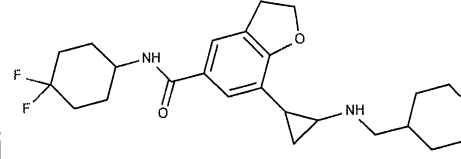
5-((1S,2S)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hydroclorua

Các hợp chất ví dụ được thể hiện ở các bảng dưới đây. MS trong các bảng này thể hiện các trị số xác định được.

Bảng 1-1

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
1	4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	295,0
2	4-(trans-2-((cyclopropylmetyl)amino)-cyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	349,1
3	5-(trans-2-((cyclopropylmetyl)amino)-cyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxamit		HCl	353,1
4	5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxamit		HCl	299,1
5	4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-naphtamit		2HCl	325,1
6	N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-cyclopropyl)-2-naphtamit		HCl	421,1

Bảng 1-2

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
7	4-(trans-2-((xyclo-propylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-naphtamit		2HCl	379,2
8	N-(4,4-difloxylohexyl)-5-metyl-4-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit		HCl	413,2
9	7-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-carboxamit		2HCl	317,0
10	7-(trans-2-((xyclo-propylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-carboxamit		2HCl	371,1
11	7-(trans-2-((xyclo-propylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-carboxamit		HCl	391,2
12	N-(4,4-difloxylohexyl)-7-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-carboxamit		HCl	435,2

Bảng 1-3

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
13	5-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-6-metylnicotinamit		2HCl	310,2
14	5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-6-metylnicotinamit		2HCl	364,2
15	3-(trans-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-naphtamit		2HCl	325,1
16	N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-xyclopropyl)-1-naphtamit		2HCl	423,2
17	4-(trans-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		1/2 fumarat	349,1
18	4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-metylthiophen-2-carboxamit		fumarat	369,1

Bảng 1-4

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
19	4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit		fumarat	335,1
20	5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)-thiophen-2-carboxamit		2HCl	391,1
21	N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-metyl-4-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit		fumarat	399,2
22	4-(trans-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	331,3
23	5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit		2HCl	335,1
24	N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		HCl	399,2

Bảng 1-5

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
25	4-(trans-2-aminoxyclopropyl)-5-methyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	277,1
26	4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		fumarat	349,1
27	4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	335,1
28	4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(4,4-difloxcyclohexyl)thiophen-2-carboxamit		HCl	355,2
29	N-(4,4-difloxcyclohexyl)-4-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit		HCl	385,1
30	5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(4,4-difloxcyclohexyl)thiophen-3-carboxamit		HCl	355,2

Bảng 1-6

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
31	N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		HCl	385,1
32	5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit		HCl	321,1
33	5-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit		2HCl	335,1
34	5-(trans-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit		HCl	317,2
35	4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiazol-2-carboxamit		HCl	356,2
36	5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-2-carboxamit		HCl	355,1

Bảng 1-7

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
37	5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	335,1
38	N-xyclopentyl-5-((1R,2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		HCl	335,1
39	N-xyclopentyl-5-((1S,2S)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		HCl	335,1
40	N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		2HCl	379,1
41	N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-((1S,2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		2HCl	379,1
42	5-((1R,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit		HCl	321,1

Bảng 1-8

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
43	5-((1S,2S)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit		HCl	321,1
44	N-(4,4-difloxyxyclohexyl)-5-((1R,2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		HCl	385,0
45	5-((1R,2R)-2-(cis-(4-aminoxyclohexyl)-amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyxyclohexyl)-thiophen-3-carboxamit hoặc 5-((1R,2R)-2-(trans-(4-aminoxyclohexyl)-amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyxyclohexyl)-thiophen-3-carboxamit		2HCl	398,1
46	5-((1R,2R)-2-(cis-(4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyxyclohexyl)-thiophen-3-carboxamit hoặc 5-((1R,2R)-2-(trans-(4-aminoxyclohexyl)-amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyxyclohexyl)-thiophen-3-carboxamit		2HCl	398,1

Bảng 1-9

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
47	5-((1R,2R)-2-((4,4-difloxyclohexyl)-amino)xycclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit		HCl	385,0
48	5-((1R,2R)-2-((1-xycclopropyl)piperidin-4-yl)amino)-xycclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit		2HCl	403,9
49	N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-((1R,2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-xycclopropyl)thiophen-3-carboxamit		HCl	364,9
50	N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-((1R,2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xycclopropyl)thiophen-3-carboxamit		HCl	364,0
51	N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xycclopropyl)-thiophen-3-carboxamit		HCl	399,0
52	5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xycclopropyl)-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-3-carboxamit		HCl	446,1

Bảng 1-10

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
53	N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		2HCl	378,0
54	N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		2HCl	375,0
55	N-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		2HCl	375,1
56	N-xyclopropyl-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)-thiophen-3-carboxamit		HCl	321,0
57	4-(trans-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	335,0
58	N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit		HCl	379,1

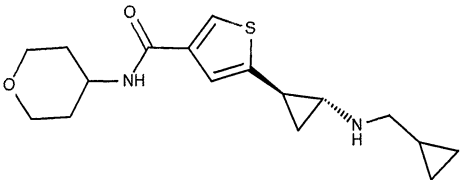
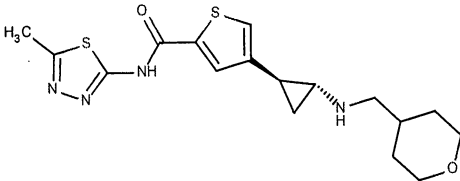
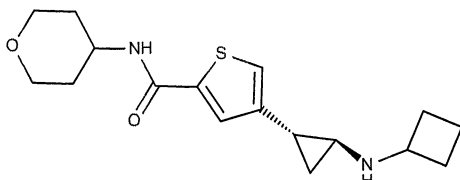
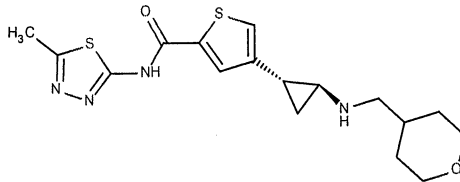
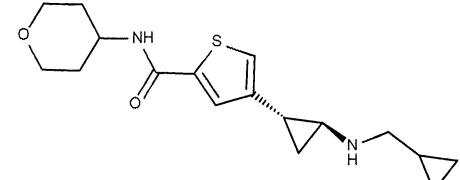
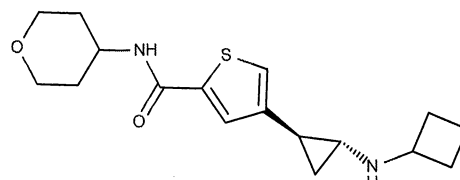
Bảng 1-11

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
59	4-(trans-2-((1-xyclopropyl-piperidin-4-yl)-amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	404,2
60	3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamoyl)-2-thienyl)xyclopropyl)-amino)metyl)piperidin-1-yl)propanoic axit		3HCl	450,0
61	4-(trans-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	317,1
62	4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	317,0
63	4-(trans-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	321,0
64	4-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	321,0

Bảng 1-12

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
65	5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)-2-metylthiophen-3-carboxamit		HCl	369,1
66	N-(4,4-difloxylohexyl)-2-metyl-5-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		HCl	413,1
67	N-(4,4-difloxylohexyl)-2-metyl-5-(trans-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		HCl	399,0
68	5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-2-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit		HCl	335,1
69	5-(trans-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit		2HCl	349,0
70	2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-(trans-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)-thiophen-3-carboxamit		2HCl	393,0

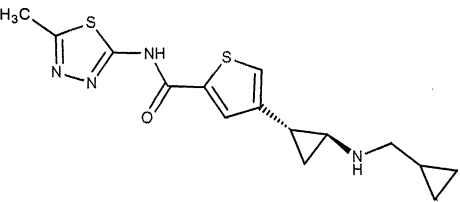
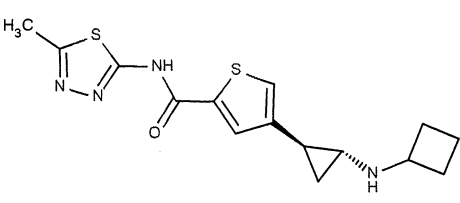
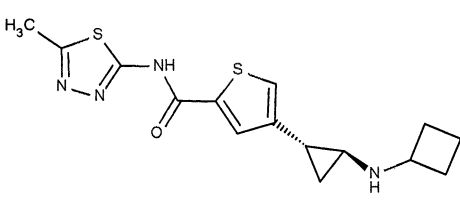
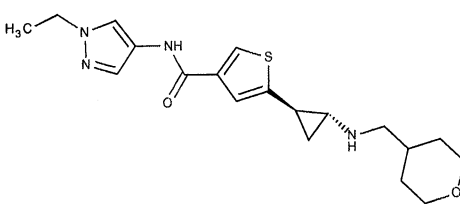
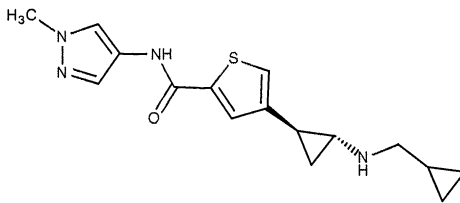
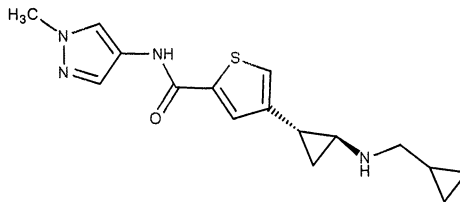
Bảng 1-13

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
71	5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit		HCl	321,0
72	N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-((1S,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit		HCl	377,0
73	4-((1R,2S)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	321,0
74	N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-((1R,2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit		HCl	379,0
75	4-((1R,2S)-2-((xyclopropylmetyl)-amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	321,0
76	4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	321,0

Bảng 1-14

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
77	4-((1S,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	321,0
78	4-((1S,2R)-2-((1-xyclopropyl-piperidin-4-yl)-amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	404,0
79	4-((1R,2S)-2-((1-xyclopropyl-piperidin-4-yl)-amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	404,0
80	5-((1R,2R)-2-((1-xyclopropyl-piperidin-4-yl)-amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxcyclohexyl)thiophen-3-carboxamit		HCl	424,0
81	N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit		HCl	362,0
82	4-((1S,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)-xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	335,0

Bảng 1-15

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
83	4-((1R,2S)-2-((xyclopropylmethyl)amino)-xyclopropyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	335,0
84	4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	335,0
85	4-((1R,2S)-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	335,0
86	N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-((1R,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)xyclopropyl)-thiophen-3-carboxamit		2HCl	375,1
87	4-((1S,2R)-2-((xyclopropylmethyl)amino)-xyclopropyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	317,1
88	4-((1R,2S)-2-((xyclopropylmethyl)amino)-xyclopropyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	317,1

Bảng 1-16

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
89	4-((1S,2R)-2-(xyclo-butylamino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	317,1
90	4-((1R,2S)-2-(xyclo-butylamino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	317,0
91	5-((1R,2R)-2-((1-axetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyxyclohexyl)-thiophen-3-carboxamit		HCl	426,1
92	5-((1R,2R)-2-((1-(xyclopropyl-carbonyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyxyclohexyl)-thiophen-3-carboxamit		HCl	452,1
93	N-(4,4-difloxyxyclohexyl)-5-metyl-4-((1S,2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)-thiophen-2-carboxamit		fumarat	399,0

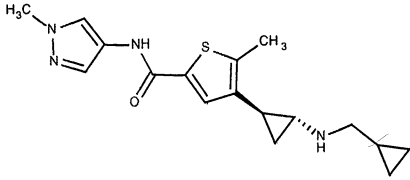
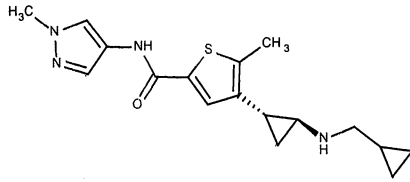
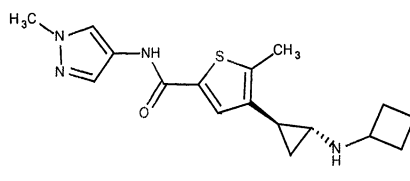
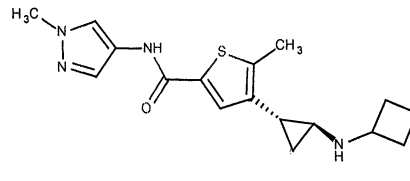
Bảng 1-17

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
94	N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-metyl-4-((1R,2S)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)-thiophen-2-carboxamit		fumarat	399,0
95	4-((1S,2R)-2-((xyclopropylmetyl)-amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		fumarat	349,0
96	4-((1R,2S)-2-((xyclopropylmetyl)-amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		fumarat	349,0
97	5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-((1S,2R)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)-thiophen-2-carboxamit		HCl	391,0

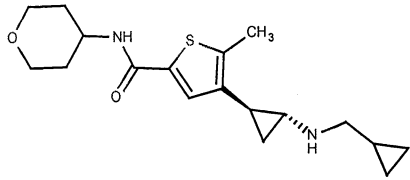
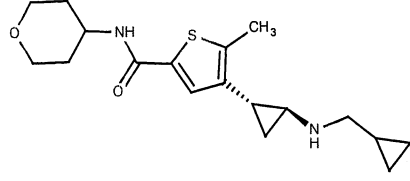
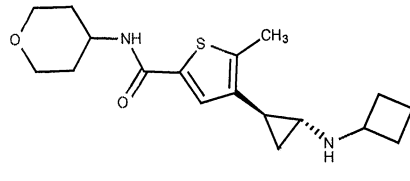
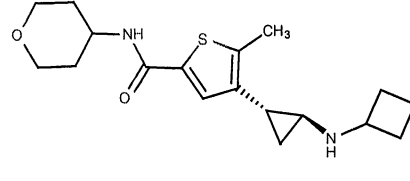
Bảng 1-18

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
98	5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-((1R,2S)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-amino)xyclopropyl)-thiophen-2-carboxamit		HCl	391,0
99	4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	349,0
100	4-((1R,2S)-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	349,0
101	axit 4-((4-(((1R,2R)-2-(4-((4,4-difloxyclohexyl)-carbamoyl)-2-thienyl)xyclopropyl)amino)metyl)-piperidin-1-yl)metyl)benzoic		2HCl	532,1

Bảng 1-19

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
102	4-((1S,2R)-2-((cyclopropylmethyl)-amino)cyclopropyl)-5-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	331,1
103	4-((1R,2S)-2-((cyclopropylmethyl)-amino)cyclopropyl)-5-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	331,1
104	4-((1S,2R)-2-(cyclobutylamino)-cyclopropyl)-5-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	331,1
105	4-((1R,2S)-2-(cyclobutylamino)-cyclopropyl)-5-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	331,1

Bảng 1-20

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
106	4-((1S,2R)-2-((xyclopropylmetyl)-amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	335,0
107	4-((1R,2S)-2-((xyclopropylmetyl)-amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	335,0
108	4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	335,0
109	4-((1R,2S)-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	335,0

Bảng 1-21

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
110	axit 4-((((1R,2R)-2-(4-((4,4-difloxylohexyl)carbamoyl)-2-thienyl)xylopropyl)-amino)metyl)benzoic		HCl	435,0
111	5-(((1R,2R)-2-(((5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-metyl)amino)xylopropyl)-N-(4,4-difloxylohexyl)thiophen-3-carboxamit		2HCl	398,0
112	5-(((1R,2R)-2-((xylobutylmetyl)amino)-xylopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit		HCl	335,1
113	5-(((1R,2R)-2-((xylopropylmetyl)-amino)xylopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit		L-malat	321,2
114	5-(((1R,2R)-2-((xylopropylmetyl)-amino)xylopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit		succinat	321,2
115	5-(((1R,2R)-2-((xylopropylmetyl)-amino)xylopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit		fumarat	321,1

Bảng 1-22

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
116	4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		H ₃ PO ₄	335,1
117	4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		succinat	335,1
118	4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		H ₂ SO ₄	335,1
119	4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit			335,0
120	5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmetyl)-amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit			321,1

Bảng 1-23

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
121	4-((1S,2R)-2-((xyclobutylmetyl)-amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	345,1
122	4-((1S,2R)-2-((xyclobutylmetyl)-amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	349,1
123	4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)-xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit		HCl	331,2
124	4-((1S,2R)-2-aminoxyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit		2HCl	281,1
125	5-((1S,2S)-2-((xyclopropylmetyl)-amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit		HCl	321,2

Các ví dụ ưu tiên cụ thể khác của hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất được thể hiện ở các ví dụ sau đây, dạng hoạt quang của chúng, và hỗn hợp gồm các dạng hoạt quang của chúng. Các hợp chất được thể hiện ở các ví dụ sau đây, các dạng hoạt quang của chúng, và hỗn hợp gồm các dạng hoạt quang của chúng có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế nêu trên, phương pháp được thể hiện ở các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự với các phương pháp này. Cấu hình tương đối của phân tử thể trên vòng xyclopropan là cis hoặc trans, tốt hơn là trans.

Ví dụ A1

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A2

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A3

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A4

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A5

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-xyclopentylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ A6

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A7

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A8

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A9

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A10

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A11

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A12

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A13

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A14

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A15

N-xyclopentyl-4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A16

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A17

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A18

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A19

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A20

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(oxetan-3-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A21

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(3,3-difloxyclobutyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A22

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A23

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-2-thienyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A24

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(pyridin-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A25

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(2-metyl-1,3-oxazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A26

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A27

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(3-metyloxetan-3-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A28

N-xyclopropyl-4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A29

N-xyclopentyl-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A30

N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A31

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A32

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A33

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A34

N-xyclopentyl-4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A35

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A36

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A37

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A38

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A39

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A40

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A41

N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A42

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A43

N-xyclopentyl-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A44

4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A45

N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A46

N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A47

N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A48

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A49

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A50

N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A51

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A52

N-xyclopentyl-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A53

N-(4,4-difloxylohexyl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A54

N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A55

N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A56

N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A57

N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A58

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A59

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A60

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A61

N-(4,4-difloxclohexyl)-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ A62

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B1

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B2

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B3

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B4

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B5

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-xyclopentyl-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B6

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxclohexyl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B7

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-

yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B8

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B9

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B10

4-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B11

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B12

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B13

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B14

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B15

N-xyclopentyl-4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B16

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B17

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-

yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B18

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B19

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B20

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(oxetan-3-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B21

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(3,3-difloxyclobutyl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B22

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B23

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-2-thienyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B24

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(pyridin-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B25

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(2-metyl-1,3-oxazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B26

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B27

4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(3-metyloxetan-3-

yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B28

N-xyclopropyl-4-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B29

N-xyclopentyl-5-metyl-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B30

5-metyl-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B31

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B32

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B33

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B34

N-xyclopentyl-4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B35

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-metylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ B36

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B37

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,2-

oxazol-3-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B38

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B39

4-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B40

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-metyl-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B41

N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-metyl-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B42

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-metyl-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B43

N-xyclopentyl-5-metyl-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B44

5-metyl-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B45

5-metyl-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B46

5-metyl-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B47

5-metyl-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-

ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B48

5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B49

5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B50

N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-metyl-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B51

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-metyl-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B52

N-xyclopentyl-5-metyl-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B53

N-(4,4-difloxcyclohexyl)-5-metyl-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B54

5-metyl-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B55

5-metyl-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B56

5-metyl-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ B57

5-metyl-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-

yl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ C1

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C2

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C3

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C4

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C5

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-xyclopentylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ C6

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C7

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C8

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C9

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C10

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C11

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C12

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C13

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C14

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C15

N-xyclopentyl-5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C16

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C17

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C18

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C19

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C20

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(oxetan-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C21

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(3,3-difloxyclobutyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C22

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C23

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-2-thienyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C24

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(pyridin-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C25

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(2-metyl-1,3-oxazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C26

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C27

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(3-metyloxetan-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C28

N-xyclopropyl-5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C29

N-xyclopentyl-5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C30

N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C31

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C32

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C33

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C34

N-xyclopentyl-5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C35

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C36

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C37

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C38

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C39

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C40

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C41

N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C42

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C43

N-xyclopentyl-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C44

5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C45

N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C46

N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C47

N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C48

N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C49

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C50

N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C51

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C52

N-xyclopentyl-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C53

N-(4,4-difloxyhexyl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C54

N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C55

N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C56

N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ C57

N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D1

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-metylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D2

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-metylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D3

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-metylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D4

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D5

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-xyclopentyl-2-metylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D6

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxcyclohexyl)-2-metylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D7

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D8

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D9

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D10

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D11

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D12

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-metylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D13

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-metylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D14

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-

methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D15

N-xyclopentyl-5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D16

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D17

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D18

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D19

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D20

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(oxetan-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D21

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(3,3-difloxcyclobutyl)-2-methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D22

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D23

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-2-thienyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D24

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(pyridin-4-yl)thiophen-3-

carboxamit

Ví dụ D25

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(2-metyl-1,3-oxazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D26

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D27

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(3-metyloxetan-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D28

N-xyclopropyl-5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D29

N-xyclopentyl-2-metyl-5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D30

2-metyl-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D31

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D32

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-metylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D33

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-metylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D34

N-xyclopentyl-5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-2-

methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D35

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-2-methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D36

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D37

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D38

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D39

5-(2-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D40

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-metyl-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D41

N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-metyl-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D42

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-metyl-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D43

N-xylopentyl-2-metyl-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D44

2-metyl-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-(2,2,2-

trifloetyl)piperidin-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D45

2-metyl-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-5-(2-(((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D46

2-metyl-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-5-(2-(((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D47

2-metyl-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-(2-(((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D48

2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D49

2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D50

N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-metyl-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D51

N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-metyl-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D52

N-xyclopentyl-2-metyl-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D53

N-(4,4-difloxylohexyl)-2-metyl-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D54

2-metyl-N-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-

yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D55

2-metyl-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D56

2-metyl-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D57

2-metyl-N-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-(2-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D58

5-(2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D59

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D60

2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D61

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-2-metylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ D62

N-(4,4-difloxyclohexyl)-2-metyl-5-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D63

N-(4,4-difloxyclohexyl)-2-metyl-5-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)xyclopropyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ D64

5-(2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-

yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E1

4-(2-((3-aminoxyclobutyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E2

4-(2-((3-aminoxyclobutyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E3

5-(2-((3-aminoxyclobutyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E4

5-(2-((3-aminoxyclobutyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E5

4-(2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E6

4-(2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E7

5-(2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-2-metyl-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E8

5-(2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E9

4-(2-((3-aminoxyclobutyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E10

4-(2-((3-aminoxyclobutyl)amino)xyclopropyl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-

methylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ E11

5-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ E12

5-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E13

4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E14

4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-methylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ E15

5-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ E16

5-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E17

4-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E18

4-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-5-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E19

5-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-2-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E20

5-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-

yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E21

4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E22

4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-5-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E23

5-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-2-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E24

5-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E25

4-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E26

4-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-methylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ E27

5-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ E28

5-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E29

4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E30

4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-

5-methylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ E31

5-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ E32

5-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E33

4-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E34

4-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ E35

5-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ E36

5-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E37

4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E38

4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ E39

5-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ E40

5-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-

yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E41

4-(2-((3-aminoxyclobutyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E42

4-(2-((3-aminoxyclobutyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-methylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ E43

5-(2-((3-aminoxyclobutyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-2-methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ E44

5-(2-((3-aminoxyclobutyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E45

4-(2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E46

4-(2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-methylthiophen-2-carboxamit

Ví dụ E47

5-(2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-2-methylthiophen-3-carboxamit

Ví dụ E48

5-(2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E49

4-(2-((3-aminoxyclobutyl)amino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E50

4-(2-((3-aminoxyclobutyl)amino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-

yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E51

5-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-2-methyl-N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E52

5-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E53

4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E54

4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-5-methyl-N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E55

5-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-2-methyl-N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E56

5-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E57

4-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E58

4-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-5-methyl-N-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E59

5-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-2-methyl-N-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E60

5-(2-((3-aminocyclobutyl)amino)cyclopropyl)-N-(2-methyl-1,3-thiazol-5-

yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E61

4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E62

4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-5-methyl-N-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E63

5-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-2-methyl-N-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E64

5-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E65

4-(2-((4,4-diflorocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E66

4-(2-((4,4-diflorocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-5-methyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E67

5-(2-((4,4-diflorocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-2-methyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E68

5-(2-((4,4-diflorocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E69

4-(2-((4,4-diflorocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E70

4-(2-((4,4-diflorocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-5-methyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-

4-yl)thiophen-2-carboxamit

Ví dụ E71

5-(2-((4,4-difloxyclohexyl)amino)xylopropyl)-2-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ E72

5-(2-((4,4-difloxyclohexyl)amino)xylopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit

Ví dụ thử nghiệm 1

Phương pháp xử lý di truyền được mô tả dưới đây được tiến hành theo phương pháp được mô tả trong tài liệu (Maniatis et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989) hoặc phương pháp được mô tả trong hướng dẫn kèm theo chất phản ứng.

(1) Tạo ra vectơ biểu hiện được đánh dấu GST có trình tự cắt proteaza TEV

Vectơ biểu hiện được đánh dấu GST có trình tự cắt proteaza TEV được tạo ra bằng cách thực hiện 2 lần liên tiếp phương pháp PCR. Đầu tiên, PCR được thực hiện bằng cách sử dụng pGEX6P1 (GE Healthcare) làm mẫu, hai đoạn môi:

GST-Sw-F:

5'-AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[SEQ ID NO: 1]

GST-Tv-R1:

5'-CGCCCTGAAAGTACAGGTTCTCATCCGATTTTGGAGGATGGTCG-3'

[SEQ ID NO: 2]

và PrimeStar GXL DNA Polymerase (Takara Bio Inc.). 0,5µl ADN mẫu, 10µl đệm PrimeStar GXL ADN Polymerase, 4µl dung dịch dNTP 2,5mM, 1,5µl mỗi dung dịch môi 10µM, PrimeStar GXL DNA Polymerase 1µl, và 31,5µl nước cất khử trùng được trộn lẫn. Sau khi xử lý ở 98°C trong 1 phút, PCR được bắt đầu bằng 35 chu kỳ lặp lại các phản ứng ở 98°C trong 10 giây, ở 65°C trong 5 giây, và ở 72°C trong 25 giây, tiếp theo là phản ứng ở 72°C trong 1 phút. Tiếp đó, PCR được thực hiện bằng cách sử dụng sản phẩm PCR thu được làm mẫu, hai đoạn môi:

GST-Sw-F:

5'-AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[SEQ ID NO: 1]

GST-Tv-R2:

5'-ATAATAGGATCCGCCCTGAAAGTACAGGTTCTC-3'

[SEQ ID NO: 3]

và PrimeStar GXL DNA Polymerase. 0,5µl ADN mẫu, 10µl đệm PrimeStar GXL DNA Polymerase, 4µl dung dịch dNTP 2,5mM, 1,5µl mỗi dung dịch đoạn mỗi 10µM, 1µl PrimeStar GXL DNA Polymerase, và 31,5µl nước cất khử trùng được trộn lẫn. Sau khi xử lý ở 98°C trong 1 phút, PCR được bắt đầu với 25 chu kỳ lặp lại các phản ứng ở 98°C trong 10 giây, ở 65°C trong 5 giây, và ở 72°C trong 25 giây, tiếp theo là phản ứng ở 72°C trong 1 phút. Sản phẩm PCR thu được được điện di trên gel agarosa (1%), và khoảng 0,3kbp mảnh ADN chứa một phần gen GST được thu hồi từ gel. Mảnh ADN được thu hồi được cắt bằng các enzym giới hạn Sma I (New England Biolabs) và Bam HI (Takara Bio Inc.), và được chèn vào điểm Sma I/Bam HI của pGEX6P1 để tạo cấu trúc vector biểu hiện pGEX7V1.

(2) Nhân dòng vô tính ADN bổ trợ LSD1 (AOF2) của người

LSD1 ADN bổ trợ của người được nhân dòng vô tính bằng phương pháp PCR sử dụng thư viện ADN bổ trợ của não (Takara Bio Inc.) làm mẫu, hai đoạn mỗi:

hLSD1-NheI-ko-F:

5'-TATTATGCTAGCGCCACCATGTTATCTGGGAAGAAGGCGGCAGC-3'

[SEQ ID NO: 4]

hLSD1-St-NotI-R:

5'-TATTATGCGGCCGCTCACATGCTTGGGGACTGCTGTGC-3'

[SEQ ID NO: 5]

và Pyrobest DNA Polymerase (Takara Bio Inc.). 0,5µl ADN mẫu, 5µl đệm Pyrobest DNA Polymerase, 4µl dung dịch dNTP 2,5mM, 2,5µl mỗi dung dịch đoạn mỗi 10µM, 0,5µl Pyrobest DNA Polymerase, và 35µl nước cất khử trùng được trộn lẫn. Sau khi phản ứng ở 98°C trong 1 phút, PCR được bắt đầu với 35 chu kỳ lặp lại các phản ứng ở 98°C trong 10 giây, ở 68°C trong 5 giây, và ở 72°C trong 2,5 phút, tiếp theo là phản ứng ở 72°C trong 1 phút. Sản phẩm PCR thu được được điện di trên gel agarosa (1%), và khoảng 2,5 kbp mảnh ADN chứa ADN bổ trợ LSD1 của người được thu hồi từ gel. Mảnh ADN đã thu hồi được cắt bằng các

enzym giới hạn Nhe I và Not I (Takara Bio Inc.), và được chèn vào điểm Nhe I/Not I của pcDNA3.1(+) (Invitrogen) để tạo cấu trúc plasmid biểu hiện pcDNA3.1/hLSD1.

(3) Tạo ra plasmid biểu hiện cho LSD1(172-833) của người ở *Escherichia coli*

Plasmid để biểu hiện LSD1(172-833) của người ở *Escherichia coli* được tạo ra bằng phương pháp PCR sử dụng pcDNA3.1/hLSD1 làm mẫu, hai đoạn môi:

hLSD1-172aa-Bgl2-F:

5'-ATAATAAGATCTTCGGGTGTGGAGGGCGCAGCTT-3'

[SEQ ID NO: 6]

hLSD1-833aa-St-NotI-R:

5'-ATAATAGCGGCCCGCCATGGCCCCCAAAACTGGTCTGCA-3'

[SEQ ID NO: 7]

và PrimeStar MAX DNA Polymerase (Takara Bio Inc.). 1µl ADN mẫu, 25µl PrimeStar MAX DNA Polymerase Enzyme PreMix, 1,5µl mỗi dung dịch đoạn môi 10µM, và 21µl nước cất khử trùng được trộn lẫn. Sau khi phản ứng ở 98°C trong 1 phút, PCR được bắt đầu với 25 chu kỳ lặp lại các phản ứng ở 98°C trong 10 giây và ở 68°C trong 8 giây, tiếp theo là phản ứng ở 72°C trong 1 phút. Sản phẩm PCR thu được được điện di trên gel agarosa (1%), và khoảng 2 kbp mảnh ADN chứa ADN bổ trợ LSD1(172-833) của người được thu hồi từ gel. Mảnh ADN đã thu hồi được cắt bằng các enzym giới hạn Bgl II và Not I (Takara Bio Inc.), và được chèn vào điểm Bam HI/Not I của pGEX7V1 để tạo ra plasmid biểu hiện pGEX7V1/GST-hLSD1(172-833).

(4) Điều chế LSD1

Escherichia coli C43(DE3) pLysS được chuyển nhiễm plasmid biểu hiện pGEX7V1/GST-hLSD1(172-833). *Escherichia coli* tái tổ hợp thu được được cấy vào môi trường TB (1,2% trypton, 2,4% dịch chiết nấm men, 0,4% glyxerol, 17mM kali dihydro phosphat và 72mM dikali hydro phosphat) được bổ sung thêm 100mg/l ampicillin và 35mg/l cloramphenicol, và được nuôi cấy ở 37°C. Khi độ vẩn đục đạt 500 Klett đơn vị, thì nhiệt độ nuôi cấy được thay đổi đến 16°C, IPTG (Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranosit) có nồng độ cuối là 0,5mM được bổ sung vào để gây ra sự biểu hiện, và các tế bào được nuôi cấy tiếp trong 14 giờ. Môi trường nuôi cấy được ly tâm ở 6000g trong 15 phút, và các viên *Escherichia coli*

được thu hồi.

Các viên *Escherichia coli* trong 12L môi trường nuôi cấy được tạo huyền phù trong 1000ml PBS (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.), 0,15M NaCl, 5%(thể tích/thể tích) Glycerol (Buffer A), và 5000 đơn vị Benzonase (Merck), 1000mg Lysozyme, và 10 viên Protease Inhibitor (Roche) được bổ sung. Sử dụng máy gây vỡ siêu âm Branson, huyền phù này được nghiền bằng cách siêu âm trong 3 phút, và được ly tâm ở 33000g trong 60 phút, và phần nổi lên trên bề mặt được thu hồi. Phần nổi lên trên bề mặt được cho vào hai cột GSTrap 4B có dung tích 5ml (GE Healthcare) được làm cân bằng trước bằng 0,1M Tris (pH 8,0), 0,15M NaCl, 5% (thể tích/thể tích) Glycerol (chất đệm B), và mỗi cột này được rửa bằng 30ml chất đệm B. GST-hLSD1(172-833) được rửa giải từ mỗi cột bằng chất đệm B được bổ sung thêm 13ml GSH với nồng độ cuối 20mm, được cho vào hai cột HiLoad 26/60 Superdex 200 pg (GE Healthcare) được làm cân bằng trước bằng chất đệm B, và rửa giải bằng 380ml chất đệm B. Tổng cộng 60ml đoạn chứa GST-hLSD1(172-833) được pha loãng 5 lần bằng 20mm Tris (pH 8,0) (chất đệm C), được nạp vào cột Mono Q 10/100 GL (GE Healthcare) được làm cân bằng trước bằng chất đệm C, và gradien rửa giải 0-500mm NaCl được thực hiện để thu được GST-hLSD1(172-833) đã được tinh chế. 3,4mg His-TEV proteaza được bổ sung vào khoảng 34mg GST-hLSD1(172-833), và hỗn hợp này được xử lý bằng 50mm Tris (pH 8,0), 0,5mm EDTA, 1mm DTT ở 4°C trong 16 giờ để cắt GST tag. Sau phản ứng cắt, hỗn hợp phản ứng được nạp lên hai loạt cột kép bằng 1ml Ni-NTA Superflow Cartridges (QIAGEN), và cột 5ml GSTrap 4B (GE Healthcare) được làm cân bằng trước bằng chất đệm A được bổ sung thêm Imidazol ở nồng độ cuối là 20mm, và phần lưu chuyển chứa hLSD1(172-833) không có GST-tag được thu hồi. Hỗn hợp này được cô đến còn 10ml bằng AmiconUltra 15 (NWC0 30K) (Millipore Japan), và được tinh chế bằng cột HiLoad 26/60 Superdex 200 pg (GE Healthcare) đã được làm cân bằng bằng chất đệm A để thu được sản phẩm tinh chế hLSD1 (8,4mg). Nồng độ protein của hLSD1 được xác định bằng BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific K.K.) bằng cách sử dụng albumin huyết thanh bò làm chuẩn.

(5) Đánh giá hoạt tính chất ức chế LSD1

Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO được bổ sung vào dung dịch phản ứng (50mm Tris-HCl (pH 8,0), 0,1% BSA, 1mm DTT) chứa enzym LSD1, và hỗn hợp này được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Dung dịch peptit K4 đã được mono metyl hóa bằng Biotin-histon H3 (NH₂-ART(me-

K)QTARKSTGGKAPRKQLAGGK(Biotin)-CONH₂) được bổ sung để bắt đầu phản ứng. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, dung dịch 2-PCPA được bổ sung để dừng phản ứng. Dung dịch dò (kali florua 800mM, BSA 0,1%) chứa kháng thể kháng histon H3 được đánh dấu bằng europi (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và Streptavidin-XL665 (Cisbio) được bổ sung tiếp vào, và hỗn hợp này được để yên trong 60 phút. Mật độ huỳnh quang được phân giải theo thời gian (kích thích 320nm, bức xạ 615nm, 665nm) được xác định bằng máy Envision (PerkinElmer). Tỷ lệ ức chế LSD1 (%) của hợp chất thử nghiệm được tính theo công thức sau.

$$\text{Tỷ lệ ức chế (\%)} = (1 - (\text{trị số của mẫu chứa hợp chất thử nghiệm} - \text{mẫu trống}) \div (\text{mẫu đối chứng} - \text{mẫu trống})) \times 100$$

Trị số của hỗn hợp phản ứng enzym LSD1 trong điều kiện không bổ sung hợp chất được biểu thị là mẫu đối chứng, và trị số trong điều kiện không bổ sung hợp chất và không bổ sung enzym LSD1 được biểu thị là mẫu trống. Nồng độ cần thiết để đạt được tỷ lệ ức chế 50% được lấy làm trị số IC₅₀. Các kết quả được thể hiện ở bảng 2.

Ví dụ thử nghiệm 2

(1) Đánh giá hoạt tính ức chế MAO-A

Việc đánh giá hoạt tính ức chế MAO-A được mô tả dưới đây theo quy trình của thử nghiệm MAO-Glo (nhãn hiệu đã đăng ký) của Promega KK.

Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO được bổ sung vào dung dịch phản ứng (HEPES 100mM (pH 7,5), glyxerol 5%) chứa enzym MAO-A (Sigma-Aldrich Co. LLC.), và hỗn hợp này được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Cơ chất MAO (Promega KK) được bổ sung vào để bắt đầu phản ứng. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút, thuốc thử dò Luciferine (Promega KK) được bổ sung vào để dừng phản ứng. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút trong điều kiện khuấy, sự phát huỳnh quang được xác định bằng máy Envision (PerkinElmer). Tỷ lệ ức chế (%) MAO-A của hợp chất thử nghiệm được tính theo công thức sau.

$$\text{Tỷ lệ ức chế (\%)} = (1 - (\text{trị số của mẫu chứa hợp chất thử nghiệm} - \text{mẫu trống}) \div (\text{mẫu đối chứng} - \text{mẫu trống})) \times 100$$

Trị số của hỗn hợp phản ứng enzym MAO-A trong điều kiện không bổ sung hợp chất được biểu thị là mẫu đối chứng, và trị số trong điều kiện không bổ

sung hợp chất và điều kiện không bổ sung enzym MAO-A được biểu thị là mẫu trống. Nồng độ cần thiết để đạt được tỷ lệ ức chế 50% được lấy làm trị số IC₅₀. Các kết quả được thể hiện ở bảng 2.

(2) Đánh giá hoạt tính ức chế MAO-B

Việc đánh giá hoạt tính ức chế được mô tả dưới đây theo quy trình của thử nghiệm MAO-Glo (nhãn hiệu đã đăng ký) của Promega KK.

Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO được bổ sung vào dung dịch phản ứng (HEPES 100mM (pH 7,5), glyxerol 5%, DMSO 10%) chứa enzym MAO-B (Sigma-Aldrich Co. LLC.), và hỗn hợp này được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Cơ chất MAO (Promega KK) được bổ sung vào để bắt đầu phản ứng. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút, thuốc thử dò Luciferine (Promega KK) (50μl) được bổ sung vào để dừng phản ứng. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút trong điều kiện khuấy, mức phát huỳnh quang được xác định bằng máy Envision (PerkinElmer). Tỷ lệ ức chế MAO-B (%) của hợp chất thử nghiệm được tính theo công thức sau.

$$\text{Tỷ lệ ức chế (\%)} = (1 - (\text{trị số của mẫu chứa hợp chất thử nghiệm} - \text{mẫu trống}) \div (\text{mẫu đối chứng} - \text{mẫu trống})) \times 100$$

Trị số của hỗn hợp phản ứng enzym MAO-B trong điều kiện không bổ sung hợp chất được biểu thị là mẫu đối chứng, và trị số trong điều kiện không bổ sung hợp chất và điều kiện không bổ sung enzym MAO-B được biểu thị là mẫu trống. Nồng độ cần thiết để đạt được tỷ lệ ức chế 50% được lấy làm trị số IC₅₀. Các kết quả được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2-1

Ví dụ số	LSD1 Trị số IC ₅₀ (μM)	MAO-A Trị số IC ₅₀ (μM)	MAO-B Trị số IC ₅₀ (μM)
1	1,3	>100	>100
2	0,33	>100	>100
3	0,29	>100	>100
4	1,7	>100	>100
5	4,6	>100	>100
6	0,11	>100	>100
7	0,26	82	>100
8	0,25	>100	>100
9	3,0	>100	>100
10	0,23	>100	>100
11	0,18	>100	>100
12	<0,1	>100	>100
13	12	>100	93
14	2,4	>100	28
15	0,73	89	66
16	<0,1	>100	>100
17	0,22	>100	>100
18	0,26	>100	>100
19	0,65	>100	>100
20	<0,1	>100	>100
21	0,23	>100	88
22	0,14	>100	>100
23	<0,1	>100	>100
24	<0,1	>100	>100
25	3,0	>100	>100
26	0,50	>100	>100
27	0,33	>100	>100
28	<0,1	>100	>100
29	0,40	>100	>100
30	<0,1	>100	>100

Bảng 2-2

Ví dụ số	LSD1 Trị số IC ₅₀ (μM)	MAO-A Trị số IC ₅₀ (μM)	MAO-B Trị số IC ₅₀ (μM)
31	<0,1	>100	>100
32	<0,1	>100	>100
33	<0,1	>100	>100
34	<0,1	>100	>100
35	0,68	>100	>100
36	3,8	22	6,0
37	99	85	90
38	<0,1	>100	>100
39	<0,1	23	>100
40	<0,1	>100	>100
41	<0,1	67	>100
42	<0,1	>100	>100
43	0,13	>100	>100
44	<0,1	>100	100
45	<0,1	>100	>100
46	<0,1	>100	>100
47	<0,1	>100	>100
48	<0,1	31	>100
49	<0,1	>100	>100
50	<0,1	>100	>100
51	<0,1	>100	>100
52	<0,1	>100	>100
53	<0,1	61	96
54	<0,1	>100	>100
55	<0,1	>100	>100
56	<0,1	>100	>100
57	0,44	>100	>100
58	<0,1	>100	>100
59	<0,1	>100	>100
60	<0,1	>100	>100

Bảng 2-3

Ví dụ số	LSD1 Trị số IC ₅₀ (μM)	MAO-A Trị số IC ₅₀ (μM)	MAO-B Trị số IC ₅₀ (μM)
61	<0,1	>100	>100
62	<0,1	>100	>100
63	0,32	>100	>100
64	0,30	>100	>100
65	<0,1	25	>100
66	<0,1	98	>100
67	0,10	76	>100
68	0,14	>100	>100
69	<0,1	33	>100
70	<0,1	10	23
71	<0,1	>100	>100
72	<0,1	>100	>100
73	0,58	>100	>100
74	<0,1	>100	>100
75	0,34	>100	>100
76	0,20	>100	>100
77	0,36	>100	>100
78	<0,1	>100	>100
79	0,27	>100	>100
80	<0,1	>100	>100
81	<0,1	36	>100
82	0,24	>100	>100
83	0,28	>100	>100
84	0,23	>100	>100
85	0,81	>100	>100
86	<0,1	87	>100
87	0,18	>100	>100
88	<0,1	>100	>100
89	<0,1	>100	>100
90	0,10	>100	>100

Bảng 2-4

Ví dụ số	LSD1 Trị số IC ₅₀ (μM)	MAO-A Trị số IC ₅₀ (μM)	MAO-B Trị số IC ₅₀ (μM)
91	<0,1	>100	>100
92	<0,1	>100	>100
93	0,16	>100	>100
94	0,21	>100	>100
95	0,18	>100	>100
96	0,59	>100	>100
97	<0,1	>100	>100
98	0,27	>100	>100
99	<0,1	>100	>100
100	0,82	>100	>100
101	<0,1	>100	>100
102	0,21	>100	>100
103	0,15	>100	>100
104	<0,1	>100	>100
105	0,21	>100	>100
106	0,44	>100	>100
107	1,40	>100	>100
108	0,34	>100	>100
109	2,30	>100	>100
110	<0,1	49	>100
111	0,10	61	>100
112	<0,1	>100	>100
113	<0,1	>100	>100
114	<0,1	>100	>100
115	<0,1	>100	>100
116	0,29	>100	>100
117	0,26	>100	>100
118	0,24	>100	>100
119	0,19	>100	>100
120	<0,1	>100	>100

Bảng 2-5

Ví dụ số	LSD1 Trị số IC ₅₀ (μM)	MAO-A Trị số IC ₅₀ (μM)	MAO-B Trị số IC ₅₀ (μM)
121	0,12	>100	>100
122	0,17	>100	>100
123	0,10	>100	>100
124	1,90	>100	>100
125	<0,1	>100	>100

Như được thể hiện ở bảng 2, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế LSD1 vượt trội. Ngoài ra, hoạt tính ức chế MAO-A và hoạt tính ức chế MAO-B của hợp chất theo sáng chế là thấp, và hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế LSD1 chọn lọc.

Ví dụ thử nghiệm 3

Hoạt tính cảm ứng methyl hóa Gad1 H3K4 ở tế bào thần kinh chuột nuôi cấy sơ cấp

Phương pháp thử nghiệm

Hồi hải mã và vỏ não được tách từ phôi thai chuột SD vào ngày phôi thai thứ 19, huyền phù tế bào được điều chế bằng cách sử dụng môi trường Nerve Cell Dissociation Medium (SUMITOMO BAKELITE, MS-0006L), và được cho vào đĩa loại 6 lỗ được phủ poly L-lyzin (SUMITOMO BAKELITE, MS-0006L) với mật độ 900000 tế bào/lỗ. Dưới điều kiện 37°C và 5% CO₂, tế bào được nuôi cấy trong môi trường cơ sở (Invitrogen, #211103049) chứa chất bổ sung B27 (Invitrogen, #17504044, dịch pha loãng theo tỷ lệ 1:50), 2mm L-glutamin (Lonza, #B76053), 100 U/ml penixilin/100μg/ml streptomycin (Lonza, #17-602E), và 20μg/ml gentamixin sulfat (Lonza, #17-519Z) trong 10 ngày.

Sau đó, hợp chất được bổ sung vào các nồng độ cuối là 10μM, tế bào được nuôi cấy tiếp trong 3 ngày, và quá trình kết tủa miễn dịch chất nhiễm sắc được thực hiện. Quá trình kết tủa miễn dịch chất nhiễm sắc được thực hiện bằng cách sử dụng ChIP-IT Express Enzymatic (Active Motif, #53009) và kháng thể H3K4me2 (Millipore, #07-030). Dịch nổi nuôi cấy được hút ra, PBS được làm lạnh bằng nước đá được bổ sung vào, và huyền phù thể bào được gom lại trên nước đá bằng cách sử dụng CELL SCRAPER (IWAKI). Dịch nổi được loại bỏ bằng cách li tâm với tốc độ 3000 vòng trên phút, 4°C trong 5 phút. Chất đệm phân giải tế bào

(500 μ l) được bổ sung vào chất kết tủa, và tế bào được phân giải bằng cách ủ trong 30 phút trên nước đá. Sau đó, huyền phù được li tâm ở 2400 g, 4°C trong 10 phút, dịch nổi được loại bỏ, viên tế bào được tạo huyền phù trong chất đệm phân giải tế bào [60mM KCl, 15mM NaCl, 5mM MgCl₂, 0,1mM EGTA, 15mM Tris-HCl (pH 7,6), 1,2M sucroza, 0,5mM DTT, chất ức chế proteaza (Roche, #4693132)] (500 μ l), và huyền phù được li tâm ở 10000 g, 4°C trong 10 phút. Dịch nổi được loại bỏ, và viên tế bào được tạo huyền phù trong chất đệm Digestion (120 μ l) và được ủ sơ bộ ở 37°C trong 5 phút. Dung dịch cắt được bổ sung vào, và hỗn hợp này được ủ ở 37°C trong 20 phút. 0,5 M EDTA (2,4 μ l) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được ủ trong 10 phút trên nước đá và được li tâm ở 18000 vòng trên phút, 4°C trong 10 phút. Phần nổi lên trên bề mặt được thu gom dưới dạng mảnh chất nhiễm sắc và được đem đi kết tủa miễn dịch.

Sử dụng ADN thu được bằng phép kết tủa miễn dịch chất nhiễm sắc làm mẫu, PCR định lượng của vùng hệ gen ngược hướng của gen Gad1 được thực hiện, và trị số xác định được lấy làm mức Gad1 H3K4me2. PCR định lượng được thực hiện bằng hệ thống dò trình tự ABI PRISM 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems) sử dụng đoạn mỗi thuận: 5'-TGATCTTTTCCCTGCTGTCA-3' (SEQ ID NO: 8), đoạn mỗi ngược: 5'-TCCCATGAGTAATCCAGAACG-3' (SEQ ID NO: 9), và SYBR Green Realtime PCR Master Mix-Plus- (TOYOBO, #QPK-212). Mức cảm ứng Gad1 H3K4me2 bởi hợp chất được thể hiện là mức H3K4me2 nếu hợp chất được bổ sung vào, so với mức H3K4me2 của mẫu đối chứng (mà không bổ sung hợp chất) là 100%.

Hoạt tính cảm ứng Gad1 H3K4me2 (%) (mức cảm ứng H3K4me2 được thể hiện là phân trăm của mẫu đối chứng) = (mức H3K4me2 có bổ sung hợp chất ÷ mức H3K4me2 mà không bổ sung hợp chất) $\times$ 100

Hoạt tính cảm ứng Gad1 H3K4me2 bởi mỗi hợp chất được xác định theo phương pháp nêu trên được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3

Ví dụ số	Hoạt tính cảm ứng Gad1 H3K4me2 (%)
	10 μ M
102	153
82	115
123	143
99	146
97	184
71	182
118	233

Từ các kết quả ở bảng 3, rõ ràng là hợp chất theo sáng chế có hiệu quả cảm ứng methyl hóa H3K4.

Ví dụ thử nghiệm 4

Đánh giá số tế bào máu ở chuột

Phương pháp thử nghiệm

Chuột đực ICR (sau đây gọi là chuột) được làm cho thích nghi với môi trường trong ít nhất một tuần trong chuồng nuôi. Các con chuột này được cho vào phòng nuôi có nhiệt độ và độ ẩm được điều chỉnh theo chu kỳ 12:12 giờ sáng-tối, và được cho ăn tự do thức ăn và nước.

Các hợp chất được tạo huyền phù trong 0,5% methylxenluloza/0,5% axit xitric/nước cất và được sử dụng theo đường miệng. Tất cả các hợp chất được sử dụng lặp lại cho chuột với liều lượng 1mg/kg, 10mg/kg hoặc 100mg/kg (trọng lượng cơ thể) trong 7 hoặc 9 ngày. Một ngày sau khi sử dụng hợp chất cuối cùng, toàn bộ máu được gom lại.

Sử dụng XT-1800i (Sysmex Corporation), số lượng tế bào máu trắng, số lượng tế bào máu đỏ, và số lượng tiểu huyết cầu trong toàn bộ máu thu gom được trên một đơn vị thể tích được xác định. Mức ảnh hưởng của mỗi hợp chất lên mỗi loại số lượng tế bào máu được xác định bằng cách tính số lượng này với trị số trung bình của số lượng mỗi loại tế bào máu của chuột mà không sử dụng hợp chất (0mg/kg nhóm), và trị số trung bình của số lượng mỗi loại tế bào máu trong toàn bộ máu của chuột có sử dụng hợp chất. Các trị số của các số lượng tế bào máu xác định được theo phương pháp nêu trên được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4-1

Ví dụ số	Tế bào máu trắng (10 tế bào)							
	0mg/kg		1mg/kg		10mg/kg		100mg/kg	
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn
102	457	71	335	40	425	34	361	50
99	340	30	399	46	378	40	347	28
97	397	59	377	43	366	44	332	34
71	275	15	275	29	276	20	323	16
82	322	17	403	47	424	51	329	21
84	312	44	370	30	339	41	313	38
118	275	15	299	51	312	34	245	12
123	389	42	390	47	368	22	380	24
104	375	22	373	44	397	28	-	-
95	375	22	422	46	408	27	-	-

Bảng 4-2

Ví dụ số	Tế bào máu đỏ (10^4 tế bào)							
	0mg/kg		1mg/kg		10mg/kg		100mg/kg	
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn
102	888	16	903	12	929	18	929	16
99	863	17	892	17	915	20	876	19
97	902	12	902	12	890	25	929	18
71	830	32	873	23	817	20	853	8
82	872	11	899	20	926	21	903	19
84	884	25	910	18	880	24	900	12
118	830	32	853	17	907	19	881	13
123	829	13	846	14	854	13	866	7
104	883	8	870	16	872	16	-	-
95	883	8	888	15	898	12	-	-

Bảng 4-3

Ví dụ số	Tiểu huyết cầu (10^3 tế bào)							
	0mg/kg		1mg/kg		10mg/kg		100mg/kg	
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn
102	1401	53	1387	56	1499	43	1417	61
99	1468	71	1442	65	1380	49	1519	99
97	1466	22	1462	65	1483	78	1533	55
71	1148	63	1178	76	1197	67	1322	91
82	1389	35	1399	44	1445	38	1411	58
84	1515	60	1533	43	1627	58	1665	107
118	1148	63	1051	71	1158	66	1176	60
123	1130	58	1086	79	1234	68	1333	75
104	1345	33	1370	32	1404	77	-	-
95	1345	33	1352	66	1482	66	-	-

Từ các kết quả của bảng 4, rõ ràng là hợp chất theo sáng chế làm giảm sự ảnh hưởng đến số lượng tế bào máu trắng, số lượng tế bào máu đỏ và số lượng tiểu huyết cầu.

Ví dụ thử nghiệm 5

Đánh giá mức phân bố ở hồi hải mã ở chuột

Phương pháp thử nghiệm

Chuột đực ICR (sau đây gọi là chuột) được làm cho thích nghi với môi trường trong ít nhất một tuần trong chuồng nuôi. Các con chuột này được cho vào phòng nuôi có nhiệt độ và độ ẩm được điều chỉnh theo chu trình 12:12 giờ sáng-tối, và được cho ăn tự do thức ăn và nước.

Các hợp chất được tạo huyền phù trong 0,5% methylxenluloza/0,5% axit xitric/ nước cất và được sử dụng qua đường miệng. Tất cả các hợp chất được sử dụng cho chuột với liều lượng 10mg/kg (trọng lượng cơ thể).

Các mẫu máu được thu gom vào lúc 0,5 giờ hoặc 1 giờ từ khi sử dụng hợp chất, và hồi hải mã được tách ra một cách đồng thời. Nồng độ huyết tương và nồng độ ở hồi hải mã của mỗi hợp chất thử nghiệm được xác định bằng phương pháp LC/MS/MS, tỷ lệ (tỷ lệ nồng độ ở hồi hải mã/huyết tương) được tính, và mức phân

bổ vào hồi hải mã được đánh giá. Các kết quả được thể hiện ở bảng 5.

Bảng 5

Ví dụ số	Thời gian sau khi sử dụng (giờ)	Nồng độ ($\mu\text{g/ml}$ hoặc $\mu\text{g/g}$)				Tỷ lệ (hồi hải mã/ huyết tương)	
		Huyết tương		Hồi hải mã			
		Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn
102	1	0,348	0,008	0,104	0,021	0,298	0,062
99	1	2,948	0,934	0,640	0,168	0,223	0,047
97	1	0,978	0,182	0,194	0,012	0,205	0,051
71	1	0,229	0,027	0,082	0,015	0,358	0,063
82	1	1,327	0,115	0,170	0,021	0,128	0,015
84	1	0,523	0,120	0,177	0,040	0,339	0,014
118	1	0,405	0,113	0,151	0,022	0,384	0,061
123	0,5	1,107	0,123	0,369	0,089	0,333	0,070

Như được thể hiện ở bảng 5, tất cả các hợp chất theo sáng chế đều được xác định là đã phân bố vào hồi hải mã.

Ví dụ bào chế 1

Thuốc chứa hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất có thể được điều chế, ví dụ, theo công thức phối chế sau.

1. Viên nang

(1) hợp chất thu được ở ví dụ 1	10mg
(2) lactoza	90mg
(3) xenluloza tinh thể	70mg
(4) magie stearat	10mg

1 viên nang 180mg

Tổng lượng của các thành phần (1), (2) và (3) và 5mg thành phần (4) được trộn, và hỗn hợp này được nghiền. Bổ sung 5mg còn lại của thành phần (4) vào, và

toàn bộ các thành phần này được nạp vào viên nang gelatin.

2. Viên nén

(1) hợp chất thu được ở ví dụ 1	10mg
(2) lactoza	35mg
(3) tinh bột ngô	150mg
(4) xenluloza tinh thể	30mg
<u>(5) magie stearat</u>	<u>5mg</u>
1 viên nén	230mg

Tổng lượng của các thành phần (1), (2) và (3), 20mg thành phần (4) và 2,5mg thành phần (5) được trộn, và hỗn hợp này được nghiền hạt. Bổ sung 10mg còn lại của thành phần (4) và 2,5mg thành phần (5) vào, và hỗn hợp này được đúc nén để thu được viên nén.

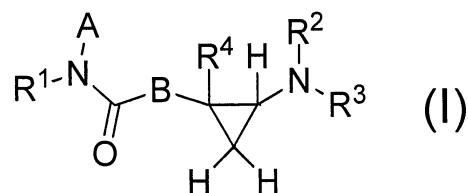
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế LSD1 tuyệt vời, và là hữu ích làm thuốc như thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh tâm thần phân liệt, các rối loạn phát triển, đặc biệt là các bệnh có khuyết tật trí tuệ (chẳng hạn, các rối loạn phổ tự kỷ, hội chứng Rett, hội chứng Down, hội chứng Kabuki, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng Kleeftstra, bệnh u xơ thần kinh typ 1, hội chứng Noonan, bệnh xơ cứng củ), các bệnh thoái hóa thần kinh (chẳng hạn, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh thoái hóa dây sống tiểu não (chẳng hạn, bệnh teo răng cưa nhân đỏ đồi thị) và bệnh Huntington (múa giật Huntington)), bệnh động kinh (chẳng hạn, hội chứng Dravet) hoặc chứng nghiện thuốc, và tương tự.

Đơn này được nộp trên cơ sở đơn đăng ký sáng chế số 2014-82057 nộp tại Nhật Bản, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



trong đó:

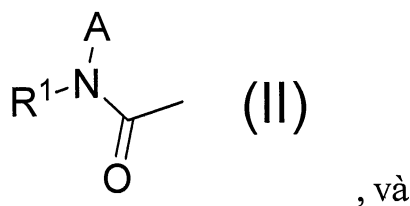
A là nhóm dị vòng tùy ý được thế, hoặc nhóm hydrocacbon tùy ý được thế;

B là vòng được chọn từ:

(1) dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, và

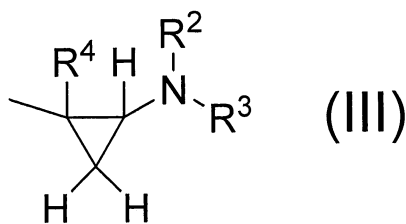
(2) vòng benzen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế,

trong đó vòng này được thể hiện bởi B tùy ý được thế, và liên kết, qua hai nguyên tử cacbon liền kề với một nguyên tử ở giữa, với nhóm có công thức:



, và

nhóm có công thức:



;

mỗi R¹, R², R³ và R⁴ độc lập là nguyên tử hydro, nhóm hydrocacbon tùy ý được thế hoặc nhóm dị vòng tùy ý được thế;

A và R¹ tùy ý được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử nitơ liền kề, để tạo thành

nhóm vòng tùy ý được thế; và

R^2 và R^3 tùy ý được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử nitơ liền kề, để tạo thành nhóm vòng tùy ý được thế,

hoặc muối của nó, trong đó A là:

(1) nhóm piperidiny, nhóm isoxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm oxetanyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm thienyl, nhóm pyridyl hoặc nhóm oxazolyl, mỗi nhóm trong số các nhóm nêu trên tùy ý được thế bởi (các) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen, hoặc,

(2) nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen;

B là vòng được chọn từ:

thiophen, thiazol, pyrazol, pyridin, naphtalen và 2,3-dihydrobenzofuran, trong đó vòng này tùy ý được thế bởi (các) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^1 là nguyên tử hydro;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bởi (các) phần tử thế được chọn từ:

(a) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,

(b) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bởi (các) nhóm carboxy,

(c) nhóm tetrahydropyranyl hoặc nhóm piperidiny mà mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi (các) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bởi (các) phần tử thế được chọn từ nhóm carboxy, và nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bởi (các) nhóm carboxy, và

(d) nhóm oxadiazolyl tùy ý được thế bởi nhóm amino,

(3) nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bởi (các) phần tử thế được chọn từ nhóm amino và nguyên tử halogen hoặc,

(4) nhóm tetrahydropyranyl hoặc nhóm piperidiny mà mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi (các) phần tử thế được chọn từ:

(a) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bởi (các) nguyên tử halogen,

(b) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl,

(c) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, và

(d) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-carbonyl; và

R⁴ là nguyên tử hydro.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là:

(1) nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi (các) nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc

(2) nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bởi (các) nguyên tử halogen;

B là:

vòng thiophen, mà vòng này tùy ý được thế bởi (các) nhóm C₁₋₆ alkyl;

R¹ là nguyên tử hydro;

R² là nguyên tử hydro;

R³ là nhóm xyclopropylmetyl, nhóm tetrahydropyranylmetyl, nhóm xyclobutylmetyl, nhóm xyclobutyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl; và

R⁴ là nguyên tử hydro,

hoặc muối của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là:

nhóm pyrazolyl, nhóm thiadiazolyl hoặc nhóm tetrahydropyranyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bởi (các) nhóm C₁₋₆ alkyl,

B là:

vòng thiophen, mà vòng này tùy ý được thế bởi (các) nhóm C₁₋₆ alkyl;

R¹ là nguyên tử hydro;

R² là nguyên tử hydro;

R³ là nhóm xyclopropylmetyl hoặc nhóm xyclobutyl; và

R⁴ là nguyên tử hydro,

hoặc muối của nó.

4. Hợp chất 5-((1R,2R)-2-((xyclopropylmetyl)amino)xyclopropyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiophen-3-carboxamit hoặc muối của nó.

5. Hợp chất 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-N-(5-metyl-1,3,4-

thiadiazol-2-yl)thiophen-2-carboxamit hoặc muối của nó.

6. Hợp chất 4-((1S,2R)-2-(xyclobutylamino)xyclopropyl)-5-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiophen-2-carboxamit hoặc muối của nó.

7. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
 <120> HỢP CHẤT XYCLOPROPANAMIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
 <130> 092297
 <150> JP 2014-082057
 <151> 2014-04-11
 <160> 9
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> đoạn mỗi
 <400> 1
 agaatcattt aaatggtgat catgtaaccc atcct
 35
 <210> 2
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> đoạn mỗi
 <400> 2
 cgccctgaaa gtacaggttc tcatccgatt ttggaggatg gtcg
 44
 <210> 3
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> đoạn mỗi
 <400> 3
 ataataggat ccgccctgaa agtacagggtt ctc
 33

<210> 4
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> đoạn mỗi

<400> 4
 tattatgcta gcgccaccat gttatctggg aagaaggcgg cagc
 44

<210> 5
 <211> 38
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> đoạn mỗi

<400> 5
 tattatgcgg ccgctcacat gcttggggac tgctgtgc
 38

<210> 6
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> đoạn mỗi

<400> 6
 ataataagat cttcgggtgt ggagggcgca gctt
 34

<210> 7
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> đoạn mỗi

<400> 7
 ataatagcgg ccgccatggc ccccaaaaac tggctctgca
 39

<210> 8
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> đoạn mỗi

<400> 8
tgatcttttc cctgctgtca
20

<210> 9
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> đoạn mỗi

<400> 9
tcccatgagt aatccagaac g
21