



(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)



1-0030111

(51)⁷ C07D 213/65; C12N 15/09; A61K 31/4418; A61K 31/505; A61P 1/00; A61P 1/12; A61P 1/16; A61P 1/18; A61P 11/00; A61P 13/12; A61P 15/08; A61P 19/02; A61P 19/10; A61P 21/00; A61P 21/04; A61P 25/02; A61P 25/16; A61P 25/22; A61P 25/28; A61P 27/02; A61P 27/06; A61P 29/00; A61P 3/00; A61P 3/04; A61P 3/06; A61P 35/00; A61P 35/02; A61P 43/00; A61P 5/50; A61P 7/00; A61P 9/04; A61P 9/10; A61P 9/12; C07D 231/12; C07D 231/22; C07D 239/34; C07D 263/38; C07K 14/47; A61K 31/415; A61K 31/421

(21) 1-2017-01914

(22) 22/10/2015

(86) PCT/JP2015/079782 22/10/2015

(87) WO 2016/063933 A1 28/04/2016

(30) 2014-217770 24/10/2014 JP

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/08/2017 353A

(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)

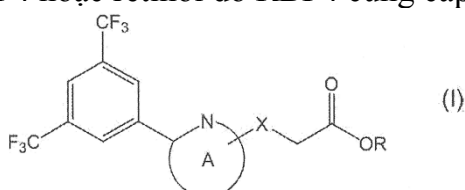
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan

(72) BANNO, Yoshihiro (JP); KAMAURA, Masahiro (JP); TAKAMI, Kazuaki (JP); FUKUDA, Koichiro (JP); SASAKI, Shigekazu (JP).

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

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG VÀ THUỐC CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có hoạt tính làm giảm RBP4 vượt trội và hữu ích làm thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc triệu chứng do trung gian là sự gia tăng RBP4 hoặc retinol do RBP4 cung cấp. Hợp chất có công thức (I):



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong phần mô tả, hoặc muối của nó có hoạt tính làm giảm RBP4 vượt trội, và hữu ích làm thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc triệu chứng do trung gian là sự gia tăng RBP4 hoặc retinol do RBP4 cung cấp. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng hữu ích làm thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do trung gian là sự gia tăng RBP4 hoặc retinol do RBP4 cung cấp như bệnh thoái hoá điểm vàng do tuổi già, bệnh Stargardt và tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein 4 gắn retinol (sau đây còn được gọi tắt là “RBP4”) được xem là protein vận chuyển retinol trong máu duy nhất mà chủ yếu được sản sinh trong gan.

RBP4 tạo thành phức bằng cách gắn với retinol và TTR (transthyretin) và duy trì ổn định trong máu. Nếu RBP4 được phân ly từ TTR và trở nên tự do thì nó bị phân huỷ trong và được bài tiết từ thận tương đối nhanh. Việc liệu rằng sự gắn kết của RBP4 và retinol có thực sự là cần thiết cho sự tạo thành phức với TTR hay không vẫn chưa được biết đến. Tuy nhiên, fenretinide- dẫn xuất retinol, ức chế sự gắn kết của RBP4 và retinol, và do đó ức chế sự tạo thành của phức với TTR. Việc sử dụng fenretinide ở động vật được xem là gây ra sự làm giảm RBP4 máu (tài liệu phi sáng chế 1).

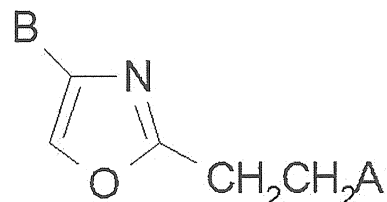
Mối quan hệ giữa retinol do RBP4 cung cấp và các bệnh về mắt đã được báo cáo. Ví dụ, mức vitamin A quá mức trong mắt có thể gây ra nhiều bệnh võng mạc bao gồm bệnh thoái hoá điểm vàng, và việc làm giảm RBP4 có tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh về mắt này (tài liệu sáng chế 1).

Fenretinide đã được nghiên cứu ở người bệnh mắc teo di trú (geographic atrophy- GA), mà là dạng tiến triển nhất của bệnh thoái hoá điểm vàng do tuổi già gây teo (atrophic age-related macular degeneration -AMD). Fenretinide đã được gợi ý là làm gián đoạn sự tích tụ độc tố retinol (vitamin A) qua ái lực với RBP4. Nó được giả định là làm trì hoãn sự tạo thành và tích tụ các sản phẩm phụ có độc tính, ví dụ A2E (bis-retinoid pyridini) được xem là có liên quan đến sự mất thị lực ở các bệnh như GA và tương tự. Sirion Therapeutics, Inc. đã công bố các kết quả chắc chắn về sự phân tích các thí nghiệm hai pha để đánh giá fenretinide để điều trị GA do AMD.

Từ các vấn đề nêu trên, việc sử dụng thuốc có hoạt tính làm giảm chỉ số RBP4 máu (nồng độ) trong phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh về mắt được kỳ vọng. Theo bản mô tả sáng chế này, “hoạt tính làm giảm chỉ số RBP4 máu (nồng

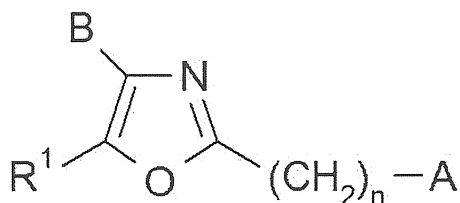
độ)” còn được gọi là “hoạt tính làm giảm RBP4”, và “thuốc có hoạt tính làm giảm chỉ số RBP4 máu (nồng độ)” còn được gọi là “thuốc làm giảm RBP4”.

Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ hợp chất sau đây có tác dụng làm giảm glucoza trong máu và cải thiện sự dung nạp glucoza:



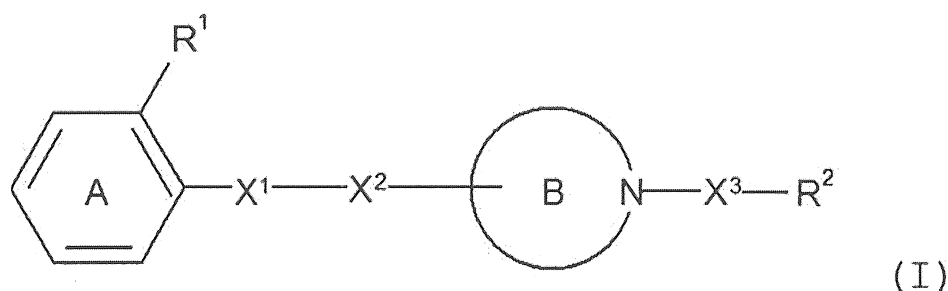
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong bản mô tả sáng chế này.

Tài liệu sáng chế 3 bộc lộ hợp chất sau đây hữu ích làm thuốc điều trị các bệnh chuyển hóa xương:



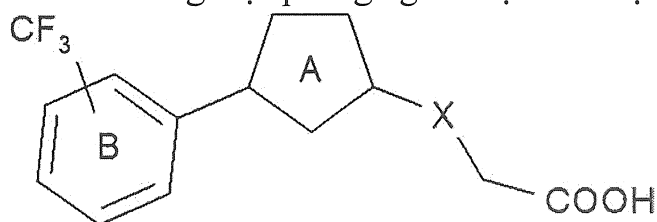
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong bản mô tả sáng chế này.

Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ hợp chất sau đây có hoạt tính làm giảm RBP4 và hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh đái tháo đường, béo phì và tương tự:



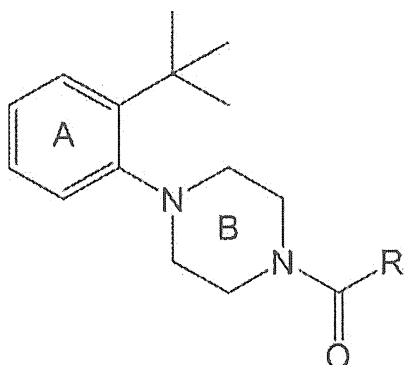
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong bản mô tả sáng chế này.

Tài liệu sáng chế 5 bộc lộ hợp chất sau đây có hoạt tính làm giảm RBP4 và hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh đái tháo đường và tương tự:



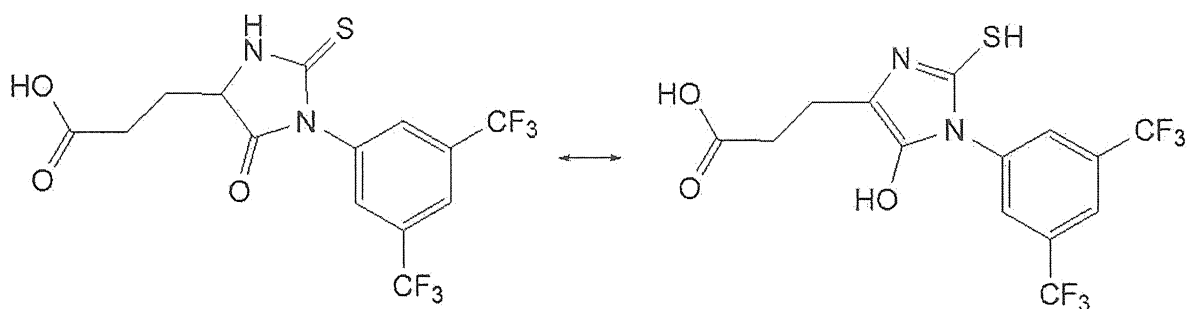
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong bản mô tả sáng chế này.

Tài liệu sáng chế 6 bộc lộ hợp chất sau đây có hoạt tính làm giảm RBP4 và hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh đái tháo đường, bệnh thoái hoá điểm vàng do tuổi già và tương tự:

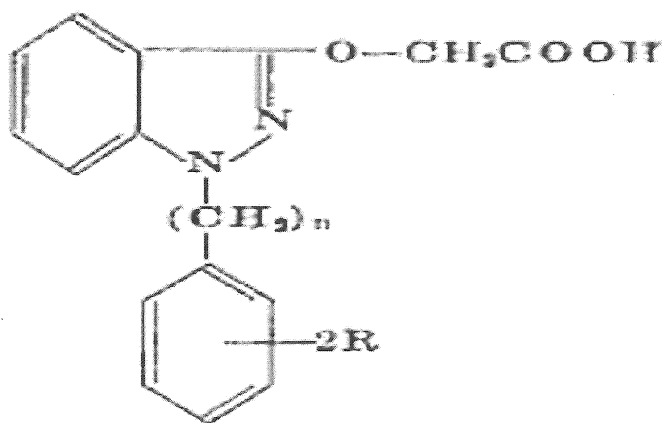


trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong bản mô tả sáng chế này.

Tài liệu sáng chế 7 bộc lộ hợp chất sau đây được sử dụng để phân tích trình tự polypeptit:



Tài liệu sáng chế 8 bộc lộ hợp chất sau đây có hoạt tính làm giảm RBP4:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong bản mô tả sáng chế này.

Danh mục tài liệu

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2009/042444

Tài liệu sáng chế 2: US 5,239,080

Tài liệu sáng chế 3: US 5,371,098

Tài liệu sáng chế 4: WO 2009/051244

Tài liệu sáng chế 5: WO 2009/145286

Tài liệu sáng chế 6: WO 2010/119992

Tài liệu sáng chế 7: WO 2003/031984

Tài liệu sáng chế 8: US 3,625,970

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Biochim. Biophys. Acta, 1294, 48-54 (1996)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

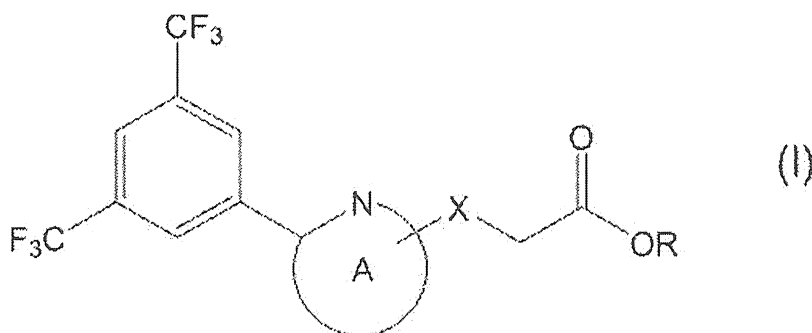
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất dị vòng có hoạt tính làm giảm RBP4 và hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do sự gia tăng RBP4 hoặc retinol do RBP4 cung cấp như bệnh thoái hoá điểm vàng do tuổi già, bệnh Stargardt và tương tự, và thuốc chứa hợp chất này.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu với nỗ lực để giải quyết các vấn đề nêu trên và phát hiện ra rằng hợp chất có công thức (I) sau đây có hoạt tính làm giảm RBP4 vượt trội, điều này dẫn đến hoàn thành sáng chế.

Do đó, sáng chế đề cập đến các khía cạnh sau đây.

[1] Hợp chất có công thức (I):



trong đó

vòng A là dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng tùy ý được thế thêm;

X là CH₂ hoặc O; và

R là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, không bao gồm

axit 3-{4-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-1,3-oxazol-2-yl}propanoic;

metyl este của axit 3-{4-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-1,3-oxazol-2-yl}propanoic;

etyl este của axit 3-{4-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-1,3-oxazol-2-yl}propanoic; và

axit 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propanoic,

hoặc muối của nó (còn được gọi tắt là “hợp chất (I)” trong bản mô tả sáng chế);

[2] hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó R là nguyên tử hydro, hoặc muối của nó;

[3] hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó nếu vòng A tùy ý được thế thêm thì dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng không có nguyên tử khác loại nào khác ngoài nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu tạo vòng, hoặc muối của nó;

[4] hợp chất theo mục [1] hoặc [2] nêu trên, trong đó vòng A là vòng pyrazol, vòng pyridin hoặc vòng pyrimidin, hoặc muối của nó;

[5] axit ((2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetic hoặc muối của nó;

[6] axit ((6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)oxy)axetic hoặc muối của nó;

[7] axit 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoic hoặc muối của nó;

[8] axit ((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)oxy)axetic hoặc muối của nó;

[9] axit ((1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)axetic hoặc muối của nó;

[10] thuốc chứa hợp chất theo mục [1] hoặc [2] hoặc muối của nó;

[11] thuốc theo mục [10], mà là thuốc làm giảm retinol liên kết protein 4;

[12] thuốc theo mục [10], mà là thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng và/hoặc bệnh Stargardt;

[13] hợp chất theo mục [1] hoặc [2], hoặc muối của nó để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng và/hoặc bệnh Stargardt;

[14] hợp chất theo mục [1] hoặc [2], hoặc muối của nó để làm giảm retinol liên kết

protein 4 ở động vật có vú;

[15] hợp chất theo mục [1], trong đó nếu vòng A tùy ý được thế thêm thì dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng không có nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu tạo thành vòng, X là CH_2 hoặc O, và nếu vòng A tùy ý được thế thêm thì dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng chứa nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu tạo vòng, X là O, hoặc muối của nó.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do trung gian là sự gia tăng RBP4 hoặc retinol do RBP4 cung cấp như bệnh thoái hoá điểm vàng do tuổi già, bệnh Stargardt và tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

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

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-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl và 2-ethylbutyl.

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 của chúng bao gồm metyl, clometyl, diflometyl, triclometyl, triflometyl, etyl, 2-brometyl, 2,2,2-trifloetyl, tetrafloetyl, pentafluetyl, 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-pentynyl.

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,

triflomethylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, 4,4,4-triflobutylthio, pentylthio 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-naphthoyl và 2-naphthoyl.

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 heterocyclylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh” bao gồm nicotinoyl, isonicotinoyl, thenoyl và furoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm heterocyclylcarbonyl 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 metylcarbamoyl, etylcarbamoyl, dimetylcarbamoyl, dietylcarbamoyl và N-etyl-N-metylcarbamoyl.

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

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl” bao gồm metylsulfonyl, etylsulfonyl, 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 metylsulfonyl, diflometylsulfonyl, triflometylsulfonyl, etylsulfonyl, 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 hydrocarbon 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 hydrocarbon” của “nhóm hydrocarbon 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 hydrocarbon tùy ý được thế” bao gồm nhóm hydrocarbon tùy ý có (các) phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A dưới đây.

[nhóm phần tử 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, morpholinylloxy, piperidinylloxy),

- (11) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy (chẳng hạn, axetoxy, propanoyloxy),
- (12) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyloxy (chẳng hạn, benzoyloxy, 1-naphthoyloxy, 2-naphthoyloxy),
- (13) nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyloxy (chẳng hạn, metoxycarbonyloxy, etoxycarbonyloxy, propoxycarbonyloxy, butoxycarbonyloxy),
- (14) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyloxy (chẳng hạn, methylcarbamoyloxy, ethylcarbamoyloxy, dimethylcarbamoyloxy, diethylcarbamoyloxy),
- (15) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbamoyloxy (chẳng hạn, phenylcarbamoyloxy, naphthylcarbamoyloxy),
- (16) nhóm heterocyclylcarbonyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoyloxy),
- (17) nhóm heterocyclylcarbonyloxy không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, morpholinylcarbonyloxy, piperidinylcarbonyloxy),
- (18) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyloxy tùy ý được halogen hóa (chẳng hạn, methylsulfonyloxy, triflormethylsulfonyloxy),
- (19) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyloxy tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, phenylsulfonyloxy, toluensulfonyloxy),
- (20) nhóm C₁₋₆ 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 C₁₋₆ alkyl-carbonyl tùy ý được halogen hóa,
- (26) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyl,
- (27) nhóm heterocyclylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh,
- (28) nhóm heterocyclylcarbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh,
- (29) nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl,
- (30) nhóm C₆₋₁₄ 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-metylamino),
- (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-

metylamino),

(52) nhóm C_{6-14} aryl-carbonylamino (chẳng hạn, phenylcarbonylamino, naphthylcarbonylamino),

(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 phần tử thế trong “nhóm hydrocarbon tùy ý được thế” nêu trên là, ví dụ, 1 đến 5, tốt hơn là 1 đến 3. Nếu số phần tử thế là 2 hoặc nhiều hơn, thì các phần 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 trong số đó 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.

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 vòng hoặc ba vòng) ngưng tụ có 8 đến 14 cạnh như benzothiophenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, thienopyridinyl, furopyridinyl, pyrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, imidazopyrazinyl, imidazopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, furopyrimidinyl, pyrolopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrazolotriazinyl, naphtho[2,3-b]thienyl, phenoxathiinyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, purinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolyl, 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, pyrolinyl, 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 vòng hoặc ba vòng) ngưng tụ có 9 đến 14 cạnh như dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzimidazolyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrobenzothiazolyl, dihydrobenzisothiazolyl, dihydronaphtho[2,3-b]thienyl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl, 4H-quinoliziny, indoliny, isoindoliny, tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinyl, tetrahydrobenzazepinyl, tetrahydroquinoxalinyl, tetrahydrophenanthridinyl,

hexahydrophenothiazinyl, hexahydrophenoxazinyl, tetrahydrophthalazinyl, tetrahydronaphthyridinyl, tetrahydroquinazolinyl, tetrahydrocinnolinyl, tetrahydrocarbazolyl, tetrahydro- β -carbolinyl, tetrahydroacridinyl, tetrahydrophenazinyl, tetrahydrothioxanthenyl, 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 phần tử thể A nêu trên.

Số phần tử thể trong “nhóm dị vòng tùy ý được thể” là, ví dụ, 1 đến 3. Nếu số 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 sulfino, 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 hydrocarbon-sulfonyl, nhóm heterocyclylsulfonyl, nhóm hydrocarbon-sulfinyl và nhóm heterocyclylsulfinyl.

Ở đây, nhóm hydrocarbon-sulfonyl có nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm hydrocarbon, nhóm heterocyclylsulfonyl 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 hydrocarbon và nhóm heterocyclylsulfinyl 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 heteroxyclylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcarbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-carbonyl (chẳng hạn, phenyloxycarbonyl, naphtyloxycarbonyl), 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, dialylcarbamoyl), 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 heteroxyclylcarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylcarbamoyl), nhóm thiocarbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, metylthiocarbamoyl, N-etyl-N-metylthiocarbamoyl), 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 heteroxyclylthiocarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylthiocarbamoyl), nhóm sulfino, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl (chẳng hạn, metylsulfinyl, etylsulfinyl), nhóm sulfo, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl, nhóm phosphono và nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylphosphono (chẳng hạn, dimetylphosphono, dietylphosphono, 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 heteroxyclylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcarbonyl 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 trong số chúng tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm amino tùy ý được thế bao gồm nhóm amino,

nhóm mono- hoặc di-(tùy ý được halogen hóa C_{1-6} alkyl)amino (chẳng hạn, metylamino, triflometylamino, dimetylamino, etylamino, dietylamino, propylamino, dibutylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} 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-(tùy ý được halogen hóa C_{1-6} alkyl)-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, metylcarbamoylamino), nhóm (mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl)amino (chẳng hạn, benzylcarbamoylamino), nhóm C_{1-6} alkylsulfonylamino (chẳng hạn, metylsulfonylamino, 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 thể” bao gồm nhóm carbamoyl 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 phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm carbamoyl tùy ý được thể 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 trong số chúng tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử 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, metylthiocarbamoyl, etylthiocarbamoyl, dimethylthiocarbamoyl, diethylthiocarbamoyl, N-etyl-N-methylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, dialylthiocarbamoyl), 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, phenetylthiocarbamoyl), 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 “nhóm sulfamoyl 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 phần tử 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, etylsulfamoyl, dimethylsulfamoyl, diethylsulfamoyl, N-etyl-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, axetyl-sulfamoyl, propionylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbonyl-sulfamoyl (chẳng hạn, benzoylsulfamoyl) và nhóm heteroxyclylsulfamoyl 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 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, 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 phần tử 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 heteroxyclylcarbonyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoyloxy), nhóm heteroxyclylcarbonyloxy không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, piperidinylcarbonyloxy), nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyloxy (chẳng hạn, tert-butoxycarbonyloxy), nhóm heteroxyclyloxy 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, metylsulfonyloxy, etylsulfonyloxy) và nhóm C_{6-14} arylsulfonyloxy (chẳng hạn, phenylsulfonyloxy).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm sulfanyl tùy ý được thể” bao gồm nhóm sulfanyl 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 và nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A” và nhóm sulfanyl được halogen hóa.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm sulfanyl tùy ý được thể bao gồm nhóm sulfanyl (-SH), nhóm C_{1-6} alkylthio, nhóm C_{2-6} alkenylthio (chẳng hạn, alylthio, 2-butenylthio, 2-pentenylthio, 3-hexenylthio), nhóm C_{3-10} xycloalkylthio (chẳng hạn, xyclohexylthio), nhóm C_{6-14} arylthio (chẳng hạn, phenylthio, naphtylthio), nhóm C_{7-16} aralkylthio (chẳng hạn, benzylthio, phenetylthio), nhóm C_{1-6} alkyl-carbonylthio (chẳng hạn, axetylthio, propionylthio, butyrylthio, isobutyrylthio, pivaloylthio), nhóm C_{6-14} aryl-carbonylthio (chẳng hạn, benzoylthio), nhóm có 5 đến 14 cạnh heteroxyclylthio thơm (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 thể” bao gồm nhóm silyl tùy ý có “1 đến 3 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 và nhóm C_{7-16} aralkyl, mỗi trong số chúng tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm silyl tùy ý được thể bao gồm nhóm tri- C_{1-6} alkylsilyl (chẳng hạn, trimetylsilyl, tert-butyl(dimetyl)silyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “vòng hydrocarbon” bao gồm vòng C_{6-14} hydrocarbon thơm, C_{3-10} xycloalkan và C_{3-10} xycloalken.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “vòng C_{6-14} hydrocarbon thơm” bao gồm benzen và naphtalen.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “ C_{3-10} xycloalkan” bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan và xyclooctan.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “ C_{3-10} xycloalken” bao gồm xyclopropen, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten và xycloocten.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “dị vòng” bao gồm dị vòng thơm và dị

vòng không thơm, mỗi nhóm 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 tạo vòng, ngoài nguyên tử cacbon.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “dị vòng thơm” bao gồm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là 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 tạo vòng, ngoài nguyên tử cacbon. Các ví dụ ưu tiên về “dị vòng thơm” bao gồm các dị vòng thơm đơn vòng 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, tetrazol, triazin và tương tự; và dị vòng thơm đa vòng (tốt hơn là hai vòng hoặc ba vòng) ngưng tụ có 8 đến 14 cạnh như benzothiophen, benzofuran, benzimidazol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzothiazol, benzoisothiazol, benzotriazol, imidazopyridin, thienopyridin, furopyridin, pyrolopyridin, pyrazolopyridin, oxazolopyridin, thiazolopyridin, imidazopyrazin, imidazopyrimidin, thienopyrimidin, furopyrimidin, pyrolopyrimidin, pyrazolopyrimidin, oxazolopyrimidin, thiazolopyrimidin, pyrazolopyrimidin, pyrazolotriazin, naphtho[2,3-b]thiophen, phenoxathiin, indol, isoindol, 1H-indazol, purin, isoquinolin, quinolin, phthalazin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, cinnolin, carbazol, β -carbolin, phenanthridin, acridin, phenazin, phenothiazin, phenoxathiin và tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “dị vòng không thơm” bao gồm dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là 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 tạo vòng, ngoài nguyên tử cacbon. Các ví dụ ưu tiên về “dị vòng không thơm” bao gồm các dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh như aziridin, oxiran, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, tetrahydrothiophen, tetrahydrofuran, pyrolin, pyrrolidin, imidazolin, imidazolidin, oxazolin, oxazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, thiazolin, thiazolidin, tetrahydroisothiazol, tetrahydrooxazol, tetrahydroisoxazol, piperidin, piperazin, tetrahydropyridin, dihydropyridin, dihydrothiopyran, tetrahydropyrimidin, tetrahydropyridazin, dihydropyran, tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran, morpholin, thiomorpholin, azepanin, diazepan, azepin, azocan, diazocan, oxepan và tương tự; và

các dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai vòng hoặc ba vòng) ngưng tụ có 9 đến 14 cạnh như dihydrobenzofuran, dihydrobenzoimidazol, dihydrobenzooxazol,

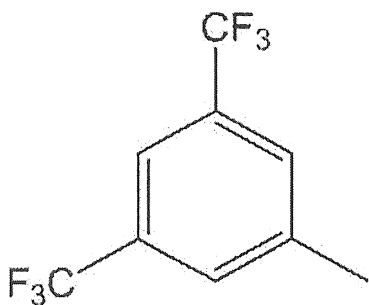
dihydrobenzothiazol, dihydrobenzothiazol, dihydronaphtho[2,3-b]thiophen, tetrahydroisoquinolin, tetrahydroquinolin, 4H-quinolizin, indolin, isoindolin, tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin, tetrahydrobenzazepin, tetrahydroquinoxalin, tetrahydrophenanthridin, hexahydrophenothiazin, hexahydrophenoxazin, tetrahydrophthalazin, tetrahydronaphththyridin, tetrahydroquinazolin, tetrahydrocinnolin, tetrahydrocarbazol, tetrahydro- β -carbolin, tetrahydroacridin, tetrahydrophenazin, tetrahydrothioxanthen, octahydroisoquinolin và tương tự.

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

Trong bản mô tả này, “dị vòng thơm chứa nito đơn vòng” của “dị vòng thơm chứa nito đơn vòng tùy ý được thể thêm” ví dụ là “dị vòng thơm” nêu trên mà là đơn vòng và chứa ít nhất một nguyên tử nito làm nguyên tử cấu tạo vòng, và phần tử thể cho nó bao gồm “phần tử thể” nêu trên.

Mỗi ký hiệu trong công thức (I) được định nghĩa chi tiết dưới đây.

Vòng A thể hiện dị vòng thơm chứa nito đơn vòng tùy ý được thể thêm. Trong công thức (I), nguyên tử trên vòng A mà nhóm được thể hiện bởi



được liên kết không giới hạn với nguyên tử cacbon, và có thể là nguyên tử dị vòng (ví dụ nguyên tử nito).

Các ví dụ về “dị vòng thơm chứa nito đơn vòng” của “dị vòng thơm chứa nito đơn vòng tùy ý được thể thêm” dùng cho vòng A bao gồm dị vòng thơm chứa nito đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như vòng pyrazol, vòng oxazol, vòng pyridin, vòng pyrimidin).

“Dị vòng thơm chứa nito đơn vòng” của “dị vòng thơm chứa nito đơn vòng tùy ý được thể thêm” đối với vòng A tùy ý được thể thêm ở (các) vị trí có thể thể bởi 1 đến 3 (tốt hơn là 1 hoặc 2) phần tử thể ngoài nhóm 3,5-bis(trifluorometyl)phenyl và nhóm $\text{HOOC-CH}_2\text{-X-}$.

Các ví dụ về “phần tử thể” bao gồm nguyên tử halogen (như flo, clo, brom,

iot), nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (như triflometyl), nhóm C_{3-6} xycloalkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, và nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl).

Đối với vòng A, dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng mà không được thể thêm, tức là dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng không được thể bằng phần tử thể ngoài nhóm 3,5-bis(triflometyl)phenyl và nhóm $HOOC-CH_2-X-$ là tốt hơn. Trong bản mô tả sáng chế này, “dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng mà không được thể thêm (không được thể bằng phần tử thể ngoài nhóm 3,5-bis(triflometyl)phenyl và nhóm $HOOC-CH_2-X-$)” dùng cho vòng A còn được gọi tắt là “dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng”.

Trong một phương án khác của sáng chế, tốt hơn là vòng A tùy ý được thể thêm dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng (như vòng pyrazol, vòng pyridin, vòng pyrimidin) mà không có nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu tạo vòng, tốt hơn nữa là vòng pyrazol, vòng pyridin hoặc vòng pyrimidin.

X là CH_2 hoặc O.

R là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl.

Các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkyl” dùng cho R bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl và 2-ethylbutyl.

R tốt hơn là nguyên tử hydro.

Trong một phương án ưu tiên của sáng chế, nếu vòng A tùy ý được thể thêm dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng (như vòng pyrazol, vòng pyridin, vòng pyrimidin) mà không có nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu tạo vòng thì X là CH_2 hoặc O, và nếu vòng A tùy ý được thể thêm dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng (như vòng oxazol) chứa nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu tạo vòng thì X là O.

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

[Hợp chất I-1]

Hợp chất (I) trong đó vòng A là dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thể thêm (như vòng pyrazol, vòng oxazol, vòng pyridin, vòng pyrimidin);

X là CH_2 hoặc O; và

R là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl (như methyl, ethyl).

[Hợp chất I-2]

Hợp chất (I) trong đó vòng A là dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như vòng pyrazol, vòng oxazol, vòng pyridin, vòng pyrimidin);

X là CH₂ hoặc O; và

R là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl (như methyl, ethyl).

[Hợp chất I-3]

Hợp chất (I) trong đó vòng A là vòng pyrazol, vòng oxazol, vòng pyridin hoặc vòng pyrimidin;

X là CH₂ hoặc O; và

R là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl (như methyl, ethyl).

[Hợp chất I-4]

Hợp chất (I) trong đó vòng A tùy ý được thể thêm dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng (như vòng pyrazol, vòng pyridin, vòng pyrimidin) không có nguyên tử khác loại nào ngoài nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu tạo vòng;

X là CH₂ hoặc O; và

R là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl (như methyl, ethyl).

[Hợp chất I-5]

Hợp chất (I) trong đó vòng A là dị vòng thơm chứa nitơ đơn vòng (như vòng pyrazol, vòng pyridin, vòng pyrimidin) không có nguyên tử khác loại nào ngoài nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu tạo vòng;

X là CH₂ hoặc O; và

R là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl (như methyl, ethyl).

[Hợp chất I-6]

Hợp chất (I) trong đó vòng A là vòng pyrazol, vòng pyridin hoặc vòng pyrimidin;

X là CH₂ hoặc O; và

R là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl (như methyl, ethyl).

[Hợp chất I-7]

Hợp chất (I) trong đó vòng A là vòng pyrazol, vòng pyridin hoặc vòng pyrimidin;

X là CH₂ hoặc O; và

R là nguyên tử hydro.

Các ví dụ cụ thể về hợp chất (I) bao gồm các hợp chất theo các ví dụ từ 1 đến 10. Trong số đó, tốt hơn nữa là các hợp chất theo các ví dụ từ 1 đến 5.

Nếu hợp chất (I) là muối, có thể đề cập đến các ví dụ về nó bao gồm các muối kim loại, các muối amoni, các muối của bazơ hữu cơ, các muối của axit vô cơ, các muối của axit hữu cơ, các muối của axit amin có tính kiềm hoặc axit. Đối với các ví dụ ưu tiên về muối kim loại, các muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và tương tự; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie, muối bari và tương tự; muối nhôm. Đối với các ví dụ ưu tiên về các muối của bazơ hữu cơ, các muối của trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, xyclohexylamin, dixyclohexylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin và tương tự có thể được đề cập. Đối với các ví dụ ưu tiên về muối của axit vô cơ, có thể đề cập đến các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự. Đối với các ví dụ ưu tiên về các muối của axit hữu cơ, có thể đề cập đến các muối của axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartric, axit maleic, axit xitric, axit suxinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự. Đối với các ví dụ ưu tiên về các muối của axit amin có tính kiềm, có thể đề cập đến các muối của arginin, lysin, ornithin và tương tự. Đối với các ví dụ ưu tiên về các muối của axit amin có tính axit, có thể đề cập đến các muối của axit aspartic, axit glutamic và tương tự.

Trong số này, các muối được dụng là tốt hơn. Ví dụ, nếu hợp chất có nhóm chức có tính axit trong đó thì có thể đề cập đến các muối vô cơ như các muối kim loại kiềm (như muối natri, muối kali và tương tự), các muối kim loại kiềm thổ (như muối canxi, muối magie và tương tự) và tương tự, muối amoni và tương tự. Nếu hợp chất có nhóm chức có tính kiềm trong đó thì có thể đề cập đến các muối của axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự, và các muối của axit hữu cơ như axit axetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartric, axit maleic, axit xitric, axit suxinic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự.

Trong sáng chế, hợp chất (I), tinh thể của hợp chất (I), tiền dược chất của

hợp chất (I) và tương tự còn được gọi chung là “hợp chất theo sáng chế”.

Phương pháp điều chế

Phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế được giải thích sau đây.

Các nguyên liệu ban đầu và các chất phản ứng được sử dụng trong mỗi bước trong phương pháp điều chế sau đây, và mỗi trong các hợp chất thu được có thể tạo thành muối. Các ví dụ về muối bao gồm các muối tương tự các muối nêu trên của hợp chất theo sáng chế và tương tự.

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

Hợp chất thu được trong mỗi bước cũng có thể được sử dụng cho phản ứng tiếp theo ở dạng hỗn hợp phản ứng của nó hoặc sau khi thu được sản phẩm thô của nó. Ngoài ra, hợp chất thu được trong mỗi bước có thể được tách và/hoặc tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng biện pháp tách như cô, kết tinh, kết tinh lại, chưng cất, chiết dung môi, cất phân đoạn, sắc ký và tương tự theo phương pháp thông thường.

Nếu các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất phản ứng của mỗi bước là có bán sẵn thì có thể sử dụng nguyên trạng các sản phẩm có bán sẵn này.

Trong phản ứng ở mỗi bước, khi thời gian phản ứng thay đổi phụ thuộc vào các chất phản ứng và dung môi được sử dụng thì trừ khi được quy định khác, thời gian phản ứng thường là từ 1 phút đến 48 giờ, tốt hơn là 10 phút đến 8 giờ.

Trong phản ứng ở mỗi bước, khi nhiệt độ phản ứng thay đổi phụ thuộc vào các chất phản ứng và dung môi được sử dụng thì trừ khi được quy định khác, nhiệt độ phản ứng thường là từ -78°C đến 300°C , tốt hơn là từ -78°C đến 150°C .

Trong phản ứng ở mỗi bước, khi áp suất thay đổi phụ thuộc vào các chất phản ứng và dung môi được sử dụng, trừ khi được quy định khác, áp suất thường là từ 1 atm đến 20 atm, tốt hơn là từ 1 atm đến 3 atm.

Trong phản ứng ở mỗi bước, ví dụ, các bộ tổng hợp vi sóng như Initiator do Biotage sản xuất và tương tự cũng được sử dụng. Trong khi nhiệt độ phản ứng thay đổi phụ thuộc vào các chất phản ứng và dung môi được sử dụng, trừ khi được quy định khác, nhiệt độ phản ứng thường là 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 phụ thuộc vào các chất phản ứng và dung môi được sử dụng, trừ khi được quy định khác, thời

gian phản ứng thường là từ 1 phút đến 48 giờ, tốt hơn là từ 1 phút đến 8 giờ.

Trong phản ứng ở mỗi bước, trừ khi được quy định khác, chất phản ứng 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 so với chất nền. Nếu chất phản ứng được sử dụng làm chất xúc tác thì chất phản ứng được sử dụng với lượng từ 0,001 đương lượng đến 1 đương lượng, tốt hơn là từ 0,01 đương lượng đến 0,2 đương lượng so với chất nền. Nếu chất phản ứng cũng là dung môi phản ứng thì chất phản ứng được sử dụng làm dung môi.

Trong phản ứng ở mỗi bước, trừ khi được quy định khác, phản ứng được thực hiện không cần dung môi hoặc bằng cách hòa tan hoặc tạo hỗn dịch 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 như sau.

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

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

hydrocarbon thơm: clobenzen, toluen, dimetylbenzen và tương tự;

hydrocarbon no: xyclohexan, hexan và tương tự;

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

hydrocarbon được halogen hóa: diclometan, cacbon tetraclorea và tương tự;

nitril: axetonitril và tương tự;

sulfoxit: dimetyl sulfoxit và tương tự;

bazo hữu cơ thơm: pyridin và tương tự;

axit anhydrit: axetic anhydrit và tương tự;

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

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

este: etyl axetat và tương tự;

xeton: axeton, metyl etyl xeton và tương tự; và

nước.

Hai hoặc nhiều loại dung môi nêu trên có thể được sử dụng bằng cách trộn theo tỷ lệ thích hợp.

Nếu bazo được sử dụng trong phản ứng ở mỗi bước thì ví dụ như các bazo

được thể hiện dưới đây hoặc các loại được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế được sử dụng.

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

muối bazơ: natri cacbonat, canxi cacbonat, natri hydro cacbonat, kali cacbonat, kali phosphat, xesi cacbonat và tương tự;

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;

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

hydrua kim loại kiềm: natri hydrua và tương tự;

amit kim loại: natri amit, lithi diisopropyl amit, lithi hexametyl disilazit và tương tự; và

lithi hữu cơ: n-butyllithi và tương tự.

Nếu axit hoặc chất xúc tác có tính axit được sử dụng trong phản ứng ở mỗi bước thì ví dụ như các axit và chất xúc tác có tính axit được thể hiện dưới đây hoặc các loại được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế được sử dụng.

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

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

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

Trừ khi được quy định khác, phản ứng ở mỗi bước được thực hiện theo phương pháp đã biết, ví dụ các phương pháp được mô tả trong tài liệu Jikken Kagaku Kouza tái bản lần 5, tập 13 – tập 19 (The Chemical Society of Japan ed.); Shinjikken Kagaku Kouza (Courses in Experimental Chemistry), tập 14 – tập 15 (The Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry rev. tái bản lần 2 (L. F. Fieser, Th. Eicher, NANKODO); rev. Organic Name Reactions, Their Mechanism and Essence (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESIS Collective Tập I - VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory, A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Tập 1 –

Tập 14 (Elsevier Japan KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translation supervisor Kiyoshi Tomioka, KAGAKUDOJIN); 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 khử bảo vệ nhóm chức được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong tài liệu “Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.” (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts) Wiley-Interscience, 2007; “Protecting Groups 3rd Ed.” (P. J. Kocienski) Thieme, 2004 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 của nhóm hydroxyl của rượu và tương tự và nhóm phenolic hydroxyl bao gồm các nhóm bảo vệ ete như metoxymetyl ete, benzyl ete, t-butyldimetylsilyl ete, tetrahydropyranyl ete và tương tự; các nhóm bảo vệ carboxylat như axetat và tương tự; các nhóm bảo vệ este của sulfonat như este của metansulfonat và tương tự; các nhóm bảo vệ este của cacbonat như t-butylcarbonat và tương tự, và tương tự.

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

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

Các ví dụ về nhóm bảo vệ carboxyl bao gồm các nhóm bảo vệ este như methyl este và tương tự; các nhóm bảo vệ amit như N,N-dimetylmit và tương tự, và tương tự.

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

Các ví dụ về nhóm bảo vệ nhóm amino và vòng dị vòng thơm như imidazol, pyrol, indol và tương tự bao gồm các nhóm bảo vệ carbamat như benzyl carbamat và tương tự; các nhóm bảo vệ amit như axetamit và tương tự; các nhóm bảo vệ alkylamin như N-triphenylmetylamin và tương tự, các nhóm bảo vệ sulfonamit như metansulfonamit và tương tự, và tương tự.

Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng phương pháp đã biết, ví dụ phương pháp sử dụng axit, bazơ, ánh sáng cực tím, hydrazin, phenylhydrazin, natri N-metyldithiocarbamat, tetrabutylamoni florua, paladi axetat, trialkylsilyl halogenua (như trimetylsilyl iodua, trimetylsilyl bromua), phương pháp khử và tương tự.

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

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

Nếu phản ứng vòng hóa gốc được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về 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; trietylbo với sự có mặt của không khí hoặc oxy; benzoyl peroxit và tương tự. Ngoài ra, các ví dụ về tác nhân 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 các ví dụ về chất phản ứng Wittig được sử dụng bao gồm alkylidenphosphoran và tương tự. Alkylidenphosphoran có thể được điều chế bằng 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 các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm este của axit phosphonoaxetic như methyl dimethylphosphonoaxetat, ethyl diethylphosphonoaxetat và tương tự; và các bazơ như hydrua kim loại kiềm, lithi hữu cơ và tương tự.

Nếu phản ứng Friedel-Crafts được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm hỗn hợp gồm axit Lewis và axit clorua hoặc hỗn hợp gồm axit Lewis và các chất alkyl hóa (như alkyl halogenua, rượu, olefin và tương tự). Ngoài ra, axit hữu cơ và axit vô cơ cũng có thể được sử dụng thay vì axit Lewis, và axit anhydrit như axetic anhydrit và tương tự cũng có thể được sử dụng thay vì axit clorua.

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

Nếu phản ứng cộng ái nhân với cacbanion, phản ứng cộng ái nhân ở vị trí 1,4 với cacbanion (phản ứng cộng Michael) hoặc phản ứng thế ái nhân với cacbanion được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về bazơ được sử dụng để phát triển cacbanion bao gồm lithi hữu cơ, alkoxit kim loại, bazơ vô cơ, bazơ hữu cơ và tương tự.

Nếu phản ứng Grignard được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về chất phản ứng Grignard bao gồm aryl magie halogenua như phenyl magie bromua và tương tự; và alkyl magie halogenua như methyl magie bromua và tương tự. Chất phản ứng Grignard có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết, ví dụ bằng cách cho alkyl halogenua hoặc 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 hợp chất metylen hoạt tính được giữ ở giữa hai nhóm khử electron (như axit malonic, diethyl malonat, malononitril và tương tự) và bazơ (như bazơ hữu cơ, alkoxit kim loại, bazơ vô cơ) 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 (như N,N-dimetylformamit và tương tự) được sử dụng làm các chất phản ứng.

Nếu phản ứng azit hóa của rượu, alkyl halogenua hoặc este của sulfonat được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về tác nhân azit hóa được sử dụng bao gồm diphenylphosphoryl azit (DPPA), trimethylsilylazit, natri azit và tương tự. Ví

dụ, nếu rượu được azit hóa thì có thể sử dụng phương pháp sử dụng diphenylphosphoryl azit và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), phương pháp sử dụng trimethylsilylazit và axit Lewis và tương tự.

Nếu phản ứng amin hóa khử được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về tác nhân khử được sử dụng bao gồm natri triaxetoxybôhydrua, natri xyanobôhydrua, hydro, axit formic và tương tự. Nếu chất nền là hợp chất amin thì các ví dụ về hợp chất carbonyl được sử dụng ngoài para-formaldehyt bao gồm các aldehyt như axetaldehyt và tương tự, keton như xyclohexanon và tương tự. Nếu chất nền là hợp chất carbonyl thì các ví dụ về amin được sử dụng bao gồm amoniac, amin bậc một như metylamin và tương tự; amin bậc hai như dimetylamin và tương tự, và tương tự.

Nếu phản ứng Mitsunobu được thực hiện trong mỗi bước thì este của azodicarboxylat (như diethyl 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 các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm các dạng axyl được halogen hóa như axit cloric, axit bromic và tương tự; và các axit carboxylic được hoạt hóa như axit anhydrit, dạng este hoạt tính, dạng este của axit sulfuric và tương tự. Các ví dụ về chất hoạt hóa axit carboxylic bao gồm các chất ngưng tụ carbodiimide như 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (WSCD) và tương tự; các chất ngưng tụ triazin như 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua-n-hydrat (DMT-MM) và tương tự; các chất ngưng tụ este cacbonat 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; haloformat alkyl thấp như etyl cloroformat và tương tự; O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU); axit sulfuric; hỗn hợp của chúng và tương tự. Nếu tác nhân ngưng tụ carbodiimide được sử dụng thì các phụ gia như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), N-hydroxysuxinimide (HOSu), dimetylaminopyridin (DMAP) và tương tự cũng có thể được thêm vào phản ứng.

Nếu phản ứng ghép cặp được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về 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(trietylphosphin)paladi(II), tris(dibenzylidenaxeton)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 rodi như tris(triphenylphosphin)rodi(III) clorua và tương tự; hợp chất coban; hợp chất đồng như đồng oxit, đồng(I) iodua và tương tự; hợp chất platin và tương tự. Bazơ có thể được bổ sung thêm vào phản ứng và các ví dụ về bazơ như vậy bao gồm bazơ vô cơ, muối bazơ và tương tự.

Nếu phản ứng thiocarbonyl hóa được thực hiện trong mỗi bước thì diphospho pentasulfua được sử dụng cụ thể làm tác nhân thiocarbonyl hóa. Ngoài diphospho pentasulfua, chất phản ứng có cấu tạo 1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfua như 2,4-bis(4-metoxyphenyl-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfua (chất phản ứng Lawesson) và tương tự cũng có thể được sử dụng.

Nếu phản ứng Wohl-Ziegler được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về tác nhân halogen hóa được sử dụng bao gồm N-iodosuxinimit, N-bromosuxinimit (NBS), N-closuxinimit (NCS), brom, sulfonyl clorua và tương tự. Hơn nữa, phản ứng có thể được đẩy nhanh bằng cách thêm vào phản ứng các chất khơi mào nhiệt lượng, ánh sáng, gốc như benzoyl peroxit, azobisisobutyronitril và tương tự.

Nếu phản ứng halogen hóa của nhóm hydroxy được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về tác nhân halogen hóa được sử dụng bao gồm axit halogenua của axit hydrohalic và axit vô cơ; cụ thể là axit clohydric, thionyl clorua, phospho oxycloclorua và tương tự dùng cho sự clo hóa, và 48% axit bromhydric và tương tự dùng cho sự brom hóa. Ngoài ra, phương pháp thu được dạng alkyl được halogen hóa từ rượu bằng cách cho phản ứng với triphenylphosphin và cacbon tetracloclorua hoặc cacbon tetrabromua, và tương tự có thể được sử dụng. Ngoài ra, phương pháp tổng hợp dạng alkyl được halogen hóa qua phản ứng hai bước bao gồm sự chuyển hóa của rượu thành este của axit sulfonic, và cho phản ứng tương tự với lithi bromua, lithi clorua hoặc natri iodua cũng có thể được sử dụng.

Nếu phản ứng Arbuzov được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm alkyl halogenua như etyl bromaxetat và tương tự; và phosphit như trietyl phosphit, tri(isopropyl)phosphit và tương tự.

Nếu phản ứng sulfonat hóa được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về tác nhân sulfonat hóa được sử dụng bao gồm metansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua, metansulfonic anhydrit, p-toluensulfonic anhydrit và tương tự.

Nếu phản ứng thủy phân được thực hiện trong mỗi bước thì axit hoặc bazơ được sử dụng làm chất phản ứng. Ngoài ra, nếu phản ứng thủy phân axit của este của t-butyl được thực hiện thì axit formic, triethylsilan và tương tự cũng được thêm vào để giữ cation t-butyl sản phẩm phụ để khử.

Nếu phản ứng khử nước được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về tác nhân khử nước được sử dụng bao gồm axit sulfuric, phospho pentaoxit, phospho oxyclorea, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, nhôm oxit, axit polyphosphoric và tương tự.

Nếu phản ứng nitro hóa được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về tác nhân nitro hóa được sử dụng bao gồm axit nitric, axit nitric bốc khói, và đồng nitrat. Phản ứng này được hoạt hóa bằng axit sulfuric đặc, axetic anhydrit và tương tự.

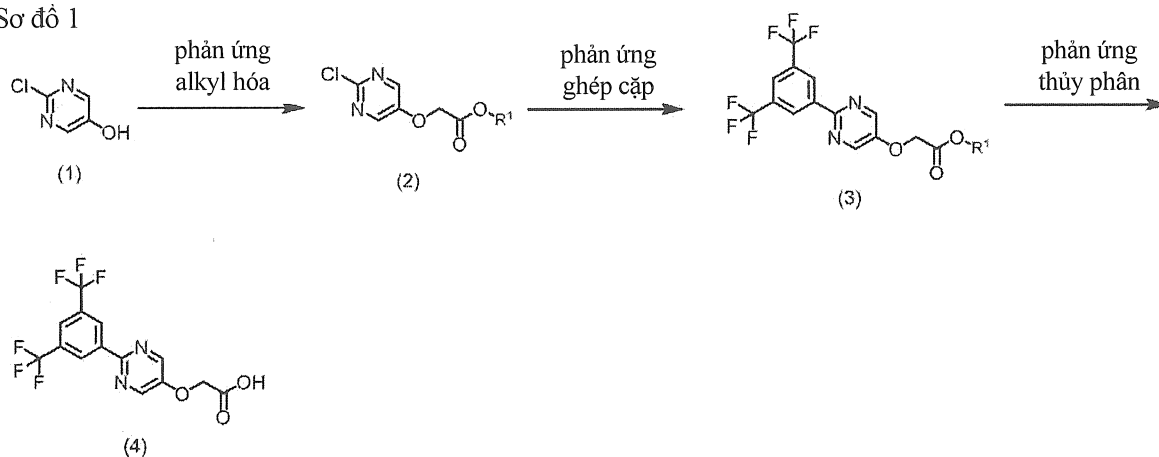
Nếu phản ứng halogen hóa được thực hiện trong mỗi bước thì các ví dụ về tác nhân halogen hóa được sử dụng bao gồm N-iodosuccinimide, N-bromosuccinimide (NBS), N-chlorosuccinimide (NCS), iot monoclorua, iot, brom, sulfonyl clorua và tương tự có thể được đề cập. Trong phản ứng này, chất phụ gia như axit trifluoroacetic và tương tự có thể được sử dụng cho sự hoạt hóa tác nhân halogen hóa.

Nếu phản ứng axyl hóa được thực hiện trong mỗi bước thì phản ứng amit hóa, phản ứng ure hóa, phản ứng carbamat hóa, phản ứng thiocarbamat hóa và tương tự được thực hiện. Nếu phản ứng carbamat hóa hoặc phản ứng thiocarbamat hóa được thực hiện thì các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm triphosgen, các chất ngưng tụ cacbonat như 1,1-carbonyldiimidazol (CDI) và tương tự, clocacbonat, thio este của axit clocarbonic, isothioxyanat và tương tự.

Nếu phản ứng vòng hóa được thực hiện trong mỗi bước thì nó được thực hiện bằng phản ứng Mitsunobu hoặc phản ứng alkyl hóa. Nếu phản ứng alkyl hóa được thực hiện thì bazơ được sử dụng làm chất phản ứng.

Hợp chất (4) có thể được điều chế từ hợp chất (1) bằng phương pháp được thể hiện trong sơ đồ 1 hoặc phương pháp tương tự phương pháp đó hoặc phương pháp được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Trong công thức, R¹ thể hiện nhóm hydrocarbon tùy ý được thể.

Sơ đồ 1



Hợp chất (2) có thể được điều chế bằng phản ứng alkyl hóa của hợp chất (1), tert-butyl 2-bromaxetat và bazơ. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm N,N-dimetylformamit và tương tự.

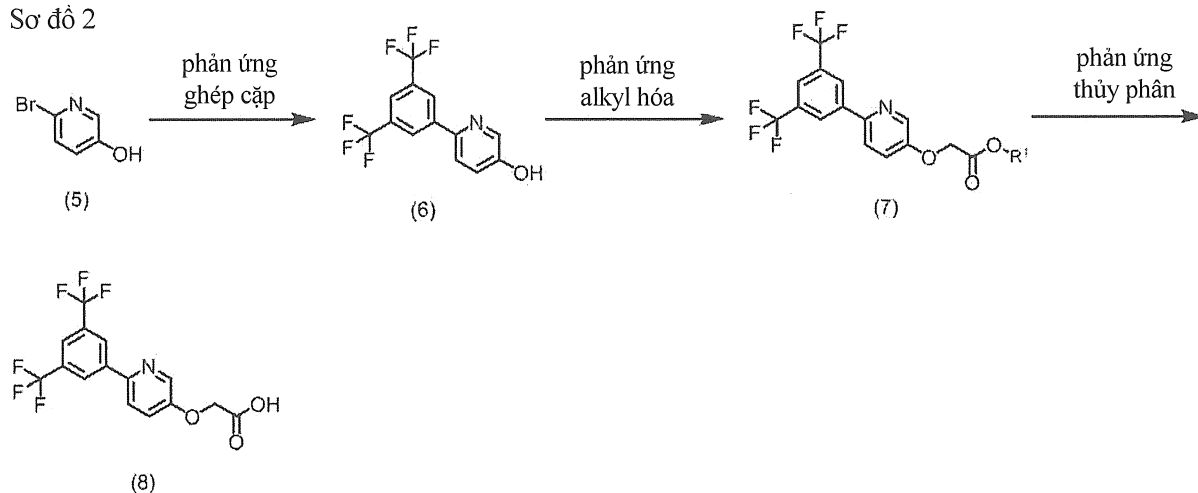
Sản phẩm có bán sẵn có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (1), hoặc hợp chất (1) có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

Hợp chất (3) có thể được điều chế bằng phản ứng ghép cặp của hợp chất (2), axit (3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)boronic, chất xúc tác paladi và bazơ. Các ví dụ về chất xúc tác được sử dụng bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) và tương tự, và các ví dụ về dung môi bao gồm 1,2-dimetoxyetan và nước và tương tự.

Hợp chất (4) có thể được điều chế bằng sự thủy phân của hợp chất (3) và axit trifloaxetic.

Hợp chất (8) có thể được điều chế từ hợp chất (5) bằng phương pháp được thể hiện trong sơ đồ 2 hoặc phương pháp tương tự hoặc phương pháp được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Trong công thức này, R¹ thể hiện nhóm hydrocarbon tùy ý được thể.

Sơ đồ 2



Hợp chất (6) có thể được điều chế bằng phản ứng ghép cặp của hợp chất (5), axit (3,5-bis(triflometyl)phenyl)boronic, chất xúc tác paladi và bazơ. Các ví dụ của chất xúc tác paladi được sử dụng bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) và tương tự, và các ví dụ về dung môi bao gồm 1,2-dimetoxyetan, nước và tương tự.

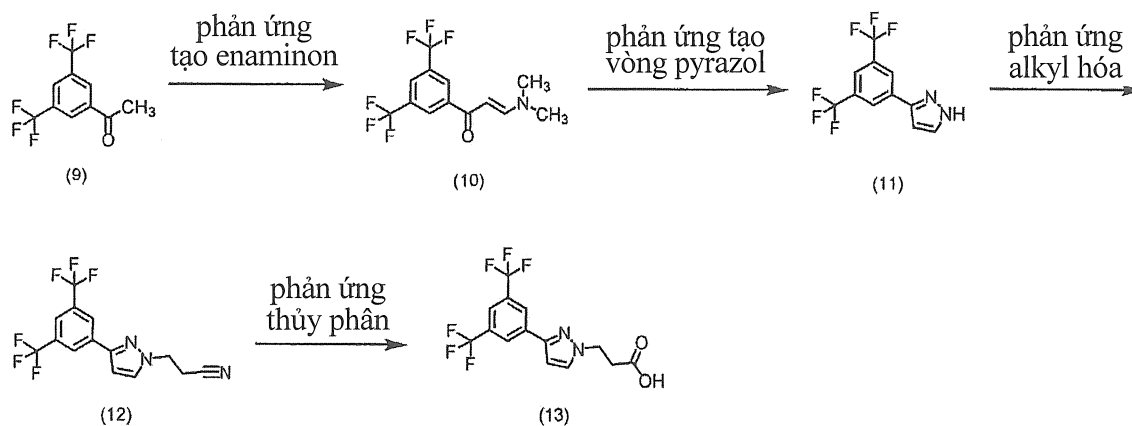
Sản phẩm có bán sẵn có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (5), hoặc hợp chất (5) có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

Hợp chất (7) có thể được điều chế bằng phản ứng alkyl hóa của hợp chất (6), tert-butyl 2-bromaxetat và bazơ. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm N,N-dimetylformamit và tương tự.

Hợp chất (8) có thể được điều chế bằng sự thủy phân của hợp chất (7) và bazơ. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm nước, etanol, tetrahydrofuran và tương tự.

Hợp chất (13) có thể được điều chế từ hợp chất (9) bằng phương pháp được thể hiện trong sơ đồ 3 hoặc phương pháp tương tự hoặc phương pháp được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Sơ đồ 3



Hợp chất (10) có thể được điều chế bằng phản ứng tạo enaminon của hợp chất (9) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal.

Sản phẩm có bán sẵn có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (9), hoặc hợp chất (9) có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

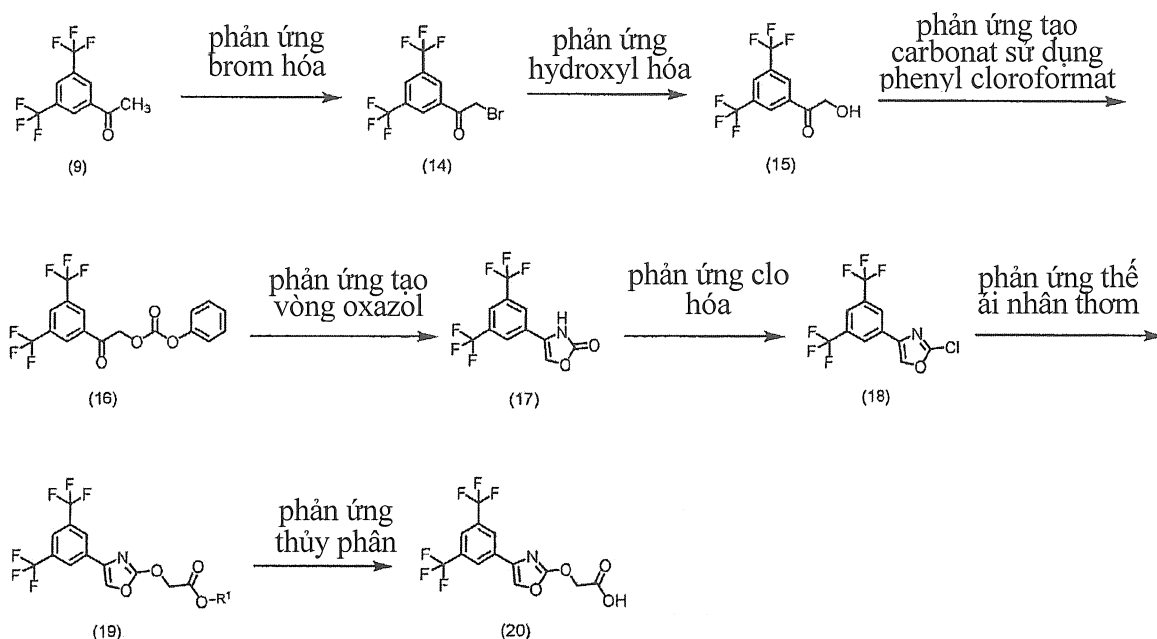
Hợp chất (11) có thể được điều chế bằng phản ứng tạo vòng pyrazol của hợp chất (10) và hydrazin monohydrat. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm axit axetic và tương tự.

Hợp chất (12) có thể được điều chế bằng phản ứng alkyl hóa của hợp chất (11), 3-brompropionitril và bazơ. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm N,N-dimetylformamit và tương tự.

Hợp chất (13) có thể được điều chế bằng sự thủy phân của hợp chất (12) và axit clohydric. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm nước và tương tự.

Hợp chất (20) có thể được điều chế từ hợp chất (9) bằng phương pháp được thể hiện trong sơ đồ 4 hoặc phương pháp tương tự hoặc phương pháp được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Trong công thức này, R¹ thể hiện nhóm hydrocarbon tùy ý được thế.

Sơ đồ 4



Hợp chất (14) có thể được điều chế bằng phản ứng brom hóa của hợp chất (9) và brom. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm axit axetic và tương tự.

Hợp chất (15) có thể được điều chế bằng phản ứng hydroxyl hóa của hợp chất (14) và natri format. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm metanol và tương tự.

Hợp chất (16) có thể được điều chế bằng phản ứng tạo cacbonat của hợp chất (15), phenyl cloroformat và bazơ. Các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm pyridin và tương tự, và các ví dụ về dung môi bao gồm tetrahydrofuran và tương tự.

Hợp chất (17) có thể được điều chế bằng phản ứng tạo vòng oxazol của hợp chất (16) và amoni axetat. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm axit axetic và tương tự.

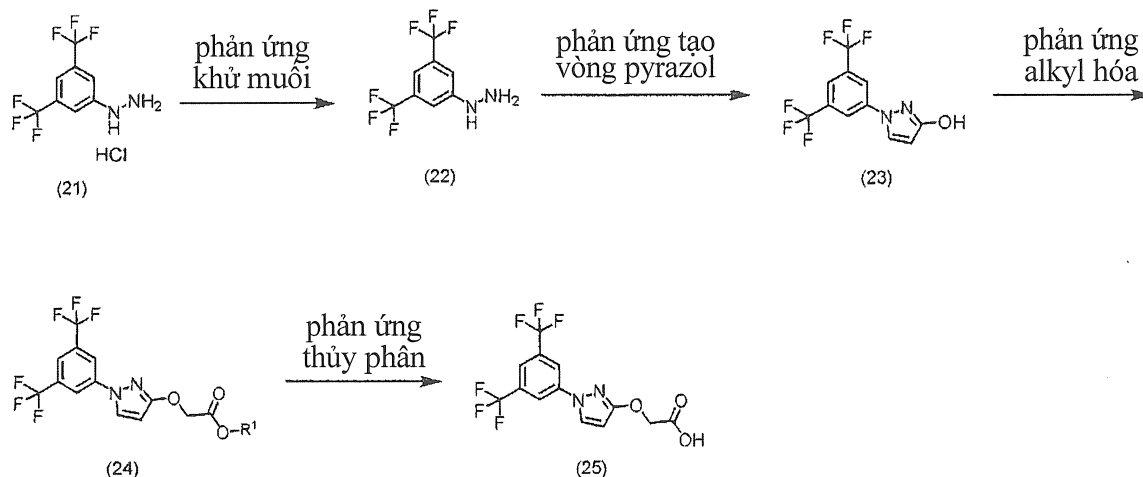
Hợp chất (18) có thể được điều chế bằng phản ứng clo hóa của hợp chất (17), phosphoryl clorua và N,N-dietylanilin.

Hợp chất (19) có thể được điều chế bằng phản ứng thế ái nhân thơm của hợp chất (18), tert-butyl 2-hydroxyaxetat và natri hydrua. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm tetrahydrofuran và tương tự.

Hợp chất (20) có thể được điều chế bằng sự thủy phân của hợp chất (19) và bazơ. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm nước, metanol, tetrahydrofuran và tương tự.

Hợp chất (25) có thể được điều chế từ hợp chất (21) bằng phương pháp trong sơ đồ 5 hoặc phương pháp tương tự hoặc phương pháp được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Trong công thức này, R¹ thể hiện nhóm hydrocarbon tùy ý được thế.

Sơ đồ 5



Hợp chất (22) có thể được điều chế bằng phản ứng khử muối của hợp chất (21) và natri hydroxit. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm nước, etyl axetat và tương tự.

Sản phẩm có bán sẵn có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (21), hoặc hợp chất (21) có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

Hợp chất (23) có thể được điều chế bằng phản ứng tạo vòng pyrazol của hợp chất (22), etyl propiolat và bazơ. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm tert-butanol và tương tự.

Hợp chất (24) có thể được điều chế bằng phản ứng alkyl hóa của hợp chất (23), tert-butyl 2-bromaxetat và bazơ. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm N,N-dimetylformamit và tương tự.

Hợp chất (25) có thể được điều chế bằng sự thủy phân của hợp chất (24) và bazơ. Các ví dụ về dung môi được sử dụng bao gồm nước, metanol, tetrahydrofuran và tương tự.

Nếu hợp chất (I) chứa chất đồng phân quang học, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân vị trí, hoặc chất đồng phân quay thì các chất này cũng được bao gồm trong hợp chất (I), và có thể thu được ở dạng sản phẩm đơn bằng các phương pháp tổng hợp và các phương pháp tách đã biết (như cô, chiết dung môi, sắc ký cột,

kết tinh lại, v.v.). Ví dụ, nếu hợp chất (I) chứa chất đồng phân quang học, chất đồng phân quang học phân giải từ hợp chất cũng được bao gồm trong hợp chất (I).

Chất đồng phân quang học có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Cụ thể là thu được chất đồng phân quang học sử dụng chất trung gian tổng hợp hoạt tính quang, hoặc bằng sự phân giải quang học của raxemat của sản phẩm cuối cùng bằng phương pháp đã biết.

Phương pháp phân giải quang học có thể là phương pháp đã biết, như phương pháp kết tinh lại phân đoạn, phương pháp cột bất đối, phương pháp đồng phân phi đối hình, v.v..

Hợp chất (I) có thể là tinh thể.

Tinh thể của hợp chất (I) có thể được điều chế bằng sự kết tinh của hợp chất (I) bằng cách áp dụng phương pháp kết tinh đã biết.

Các ví dụ về phương pháp kết tinh bao gồm phương pháp kết tinh từ dung dịch, phương pháp kết tinh từ hơi nước, và phương pháp kết tinh từ dạng nóng chảy.

Đối với phương pháp phân tích tinh thể thu được thì phương pháp phân tích tinh thể bằng nhiễu xạ bột tia X là phổ biến. Hơn nữa, đối với phương pháp xác định hướng tinh thể, cũng có thể đề cập đến phương pháp cơ học, phương pháp quang học và tương tự.

Tinh thể của hợp chất (I) thu được bằng phương pháp điều chế nêu trên có độ tinh khiết cao, chất lượng cao, và độ hút ẩm thấp, không bị biến tính ngay cả sau khi bảo quản dưới các điều kiện thông thường trong thời gian dài, và cực kỳ vượt trội về độ ổn định. Nó cũng vượt trội về các đặc tính sinh học (như dược động học (sự hấp thụ, phân phối, chuyển hóa, bài tiết), sự biểu hiện hiệu quả), và do vậy cực kỳ hữu ích làm thuốc.

Tiền dược chất của hợp chất (I) là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) bằng phản ứng do enzym, axit gastric, v.v. dưới điều kiện sinh lý trong cơ thể sống, tức là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) bằng sự oxy hóa, khử, thủy phân, v.v. theo enzym; hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) bằng sự thủy phân, v.v. do axit gastric, v.v. 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 axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (như hợp chất thu được bằng cách cho nhóm amino trong hợp chất (I) tham gia 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 axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc bo hóa [như hợp chất thu được bằng cách cho nhóm hydroxy trong hợp chất (I) tham gia axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, suxinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa, dimethylaminometylcarbonyl hóa, v.v.]; hợp chất thu được bằng cách cho nhóm carboxyl trong hợp chất (I) tham gia este hóa hoặc amit hóa [như hợp chất thu được bằng cách cho nhóm carboxyl trong hợp chất (I) tham gia etyl este hóa, phenyl este hóa, carboxymetyl este hóa, dimethylaminometyl este hóa, pivaloyloxymetyl este hóa, etoxycarbonyloxyetyl este hóa, phtalidyl este hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este hóa, xyclohexyloxycarbonyl etyl este hóa và metylamit hóa, v.v.] và tương tự. Bất kỳ một trong các hợp chất này có thể được điều chế từ hợp chất (I) bằng phương pháp đã biết.

Tiền dược chất của hợp chất (I) cũng có thể là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) dưới các điều kiện sinh lý, như các loại được mô tả trong tài liệu "Development of Pharmaceutical Product", Vol. 7, Design of Molecules, trang 163-198, do HIROKAWA SHOTEN (1990) xuất bản.

Hợp chất (I) có thể là bất kỳ một trong số hydrat, phi hydrat, solvat và phi solvat.

Hợp chất (I) cũng bao gồm hợp chất được dán nhãn đồng vị (như ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , v.v.) và tương tự.

Hợp chất (I) cũng bao gồm dạng chuyển hóa đơteri trong đó ^1H được chuyển hóa thành $^2\text{H(D)}$.

Hợp chất (I) cũng bao gồm chất hỗn biến.

Hợp chất (I) có thể là đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể được dùng. Trong bản mô tả này, đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể là chất dạng tinh thể bao gồm hai hoặc nhiều chất cụ thể mà là các chất rắn ở nhiệt độ trong phòng, mỗi loại có các đặc tính vật lý khác nhau (như cấu trúc, điểm chảy, nhiệt nóng chảy, độ hút ẩm, độ tan, độ ổn định, v.v.). Đồng tinh thể và muối đồng tinh thể có thể được điều chế bằng phương pháp kết tinh đồng tinh thể đã biết.

Hợp chất (I) cũng có thể được sử dụng làm chất đánh dấu PET.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính làm giảm protein 4 liên kết retinol vượt

trội. Hợp chất theo sáng chế cũng có hoạt tính ức chế liên kết protein 4 liên kết retinol vượt trội (hoạt tính ức chế liên kết protein 4-TTR (transthyretin) liên kết retinol).

Vì vậy, hợp chất theo sáng chế hữu ích làm thuốc an toàn dựa trên các hoạt tính này. Ví dụ, thuốc theo sáng chế chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến protein 4 liên kết retinol ở động vật có vú (như chuột nhắt, chuột, chuột đồng, thỏ, mèo, chó, bò, cừu, khỉ, người, v.v.).

Nếu được sử dụng trong bản mô tả này thì việc điều trị còn bao gồm việc ngăn sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do trung gian là sự gia tăng RBP4 hoặc retinol do RBP4 cung cấp, ví dụ như bệnh thoái hóa điểm vàng (như bệnh thoái hóa khô điểm vàng do tuổi già (teo hoặc không thuộc mạch máu), bệnh thoái hóa điểm vàng tiết dịch do tuổi già (ứ đọng hoặc tạo mạch mới)), teo di trú và/hoặc biến tính của cơ quan nhận kích thích ánh sáng, loạn dưỡng đốm trắng giác mạc và loạn dưỡng võng mạc, bệnh võng mạc (như bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh võng mạc do sinh non), viêm võng mạc sắc tố, tắc tĩnh mạch võng mạc, tắc động mạch võng mạc, bệnh tăng nhãn áp, hoặc bệnh Stargardt (bệnh Stargardt).

Hợp chất theo sáng chế còn được sử dụng làm thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh béo phì, máu nhiễm mỡ (như tăng triglycerit huyết, tăng cholesterol huyết, cholesterol LDL cao, cholesterol HDL thấp, tăng đường huyết sau ăn), tăng huyết áp, suy tim, các biến chứng đái tháo đường [như bệnh thần kinh, bệnh thận, bệnh võng mạc, bệnh cơ tim do đái tháo đường, bệnh đục thủy tinh thể, bệnh mao mạch, thiếu xương, hôn mê đái tháo đường tăng nồng độ osmol, nhiễm trùng (như nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng ống tiết niệu, nhiễm trùng đường ruột-dạ dày, nhiễm trùng da mô mềm, nhiễm trùng chi dưới), hoại tử do đái tháo đường, chứng khô miệng, chứng giãn lực, rối loạn mạch máu não, rối loạn tuần hoàn máu ngoại vi], hội chứng chuyển hóa, teo cơ người già và tương tự.

Hợp chất theo sáng chế còn được sử dụng làm thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị, ví dụ như chứng loãng xương, chứng suy mòn (như chứng suy mòn do ung thư, chứng suy mòn do lao, chứng suy mòn do đái tháo đường, chứng suy mòn do bệnh về máu, chứng suy mòn do bệnh nội tiết, chứng suy mòn do nhiễm trùng hoặc chứng suy mòn gây ra bởi hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải), gan

nhễm mỡ, hội chứng buồng trứng đa nang, bệnh thận (như bệnh thận đái tháo đường, viêm thận tiểu cầu, xơ cứng tiểu cầu thận, hội chứng hư thận, xơ cứng thận do cao huyết áp, rối loạn thận giai đoạn cuối), bệnh loạn dưỡng cơ, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, rối loạn mạch máu não (như nhồi máu não, ngập máu não), bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, lo âu, chứng mất trí, hội chứng kháng insulin, hội chứng X, tăng insulin huyết, rối loạn nhận thức trong tăng insulin huyết, u (như bệnh bạch cầu, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư da), hội chứng ruột kích thích, tiêu chảy cấp tính hoặc mạn tính, bệnh viêm (như viêm khớp dạng thấp mạn tính, viêm đốt sống dạng thấp, thoái hóa khớp, chứng đau lưng, bệnh thống phong, viêm hậu phẫu hoặc sau chấn thương, sung tẩy, chứng đau dây thần kinh, viêm họng thanh quản, viêm bàng quang, bệnh viêm gan (bao gồm bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu), viêm phổi, viêm tụy, viêm ruột, viêm loét đại tràng (bao gồm viêm ruột kết), viêm loét đại tràng, tổn thương niêm mạc dạ dày (bao gồm tổn thương niêm mạc dạ dày do thuốc an thần gây ra)), tổn thương niêm mạc ruột non, chứng kém hấp thu, rối loạn chức năng tinh hoàn, hội chứng béo phì nội tạng, và teo cơ.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm thuốc để làm giảm mức độ huyết thanh retinol, huyết thanh RBP (protein liên kết retinol) và/hoặc huyết thanh TTR (transthyretin) và còn được sử dụng làm, ví dụ như thuốc phòng ngừa hoặc điều trị chứng giảm protein huyết (mức độ huyết thanh retinol vượt quá).

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng cho việc dự phòng bậc hai hoặc phòng ngừa sự tiến triển của các bệnh nêu trên (như các hiện tượng tim mạch như nhồi máu cơ tim và tương tự).

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trực tiếp làm thuốc theo sáng chế, hoặc làm dược phẩm được tạo thành bằng cách trộn với chất mang dược lý dụng bằng phương pháp đã biết mà thường được dùng làm phương pháp điều chế dược phẩm.

Thuốc theo sáng chế có thể được dùng an toàn qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa ở động vật có vú (như người, khỉ, bò, ngựa, lợn, chuột nhắt, chuột, chuột đồng, thỏ, mèo, chó, cừu, dê, v.v.).

Đối với thuốc chứa hợp chất theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng dược phẩm được trộn với các chất mang dược dụng, theo phương pháp đã biết như phương pháp điều chế dược phẩm (như các phương pháp được mô tả trong dược điển thư Nhật Bản, v.v.). Thuốc chứa hợp

chất theo sáng chế có thể được dùng an toàn ở dạng, ví dụ như viên nén (bao gồm viên nén bọc đường, viên nén bao phim, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên nén gây rã qua đường miệng, viên ngậm và tương tự), viên tròn, bột, hạt, viên nang (bao gồm viên nang mềm, vi nang), viên ngậm dẹp, xiro, chất lỏng, nhũ tương, hỗn dịch, chế phẩm kiểm soát kéo dài (như chế phẩm giải phóng trực tiếp, chế phẩm giải phóng kéo dài, vi nang giải phóng kéo dài), sol khí, màng (như màng gây rã qua đường miệng, màng dính vào niêm mạc miệng), thuốc tiêm (như thuốc tiêm dưới da, thuốc tiêm qua tĩnh mạch, thuốc tiêm trong cơ, thuốc tiêm trong bụng), thuốc truyền nhỏ giọt, chế phẩm loại hấp phụ qua da, kem, thuốc mỡ, thuốc xức, chế phẩm dính, thuốc đạn (như thuốc đạn dùng qua trực tràng, thuốc đạn dùng qua âm đạo), viên nhỏ, chế phẩm dùng qua mũi, chế phẩm dùng qua phổi (xông hít), thuốc nhỏ mắt và tương tự, dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (như dùng qua tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong cơ quan, trong mũi, trong da, truyền, trong não, trong trực tràng, trong âm đạo, trong bụng và trong khối u, dùng ở vùng lân cận khối u, và dùng ở vùng thương tổn).

Hàm lượng cụ thể của hợp chất theo sáng chế trong thuốc theo sáng chế là khoảng từ 0,01% trọng lượng đến khoảng 100% trọng lượng của toàn bộ thuốc.

Trong khi liều dùng của hợp chất theo sáng chế thay đổi phụ thuộc vào đối tượng dùng, đường dùng, bệnh đích, triệu chứng và tương tự, liều dùng đơn thường là khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là từ 0,05 đến 30 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là từ 0,1 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, để dùng qua đường miệng cho người trưởng thành mắc bệnh thoái hóa điểm vàng, và liều dùng được sử dụng theo cách mong muốn là từ 1 đến 3 lần mỗi ngày.

Đối với chất mang dược lý dụng nêu trên mà có thể được dùng để sản xuất thuốc theo sáng chế, các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ thường được sử dụng làm vật liệu điều chế có thể được đề cập. Ví dụ, tá dược, chất bôi trơn, chất liên kết và chất gây rã dùng cho các chế phẩm rắn; dung môi, các chất hòa tan, chất tạo hỗn dịch, chất đẳng trương, và chất đệm và chất làm dịu dùng cho các chế phẩm lỏng có thể được đề cập. Nếu cần, các phụ gia thông thường như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt, chất hấp thụ, chất làm ướt và tương tự có thể được sử dụng một cách thích hợp theo lượng thích hợp.

Đối với tá dược có thể đề cập đến ví dụ như lactoza, sucroza, D-manitol, tinh bột, tinh bột ngô, xenluloza tinh thể, axit silixic khan nhẹ.

Đối với chất bôi trơn, có thể đề cập đến ví dụ như magie stearat, canxi

stearat, đá talc, silica dạng keo.

Đối với chất liên kết, có thể đề cập đến ví dụ như xenluloza tinh thể, sucroza, D-manitol, dextrin, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, tinh bột, sacaroza, gelatin, methylxenluloza, carboxymethylxenluloza natri.

Đối với chất gây rã, có thể đề cập đến ví dụ như tinh bột, carboxymethylxenluloza, carboxymethylxenluloza canxi, tinh bột carboxymetyl natri, L-hydroxypropylxenluloza.

Đối với dung môi, ví dụ có thể đề cập đến nước dùng để tiêm, rượu, propylen glycol, macrogol, dầu vừng, dầu ngô, dầu oliu.

Đối với chất hòa tan, ví dụ có thể đề cập đến polyetylen glycol, propylen glycol, D-manitol, benzyl benzoat, etanol, trisaminometan, cholesterol, trietanolamin, natri cacbonat, natri xitrat.

Đối với chất tạo hỗn dịch, có thể đề cập đến ví dụ như chất hoạt động bề mặt như stearyltriethanolamin, natri lauryl sulfat, lauryl aminopropionat, lexithin, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, glyxerol monostearat và tương tự; polyme ưa nước như rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, carboxymethylxenluloza natri, methylxenluloza, hydroxymethylxenluloza, hydroxyethylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và tương tự.

Đối với chất đẳng trương, có thể đề cập đến ví dụ như glucoza, D-sorbitol, natri clorua, glyxerin, D-manitol.

Đối với chất đệm, có thể đề cập đến ví dụ như phosphat, axetat, cacbonat, xitrat và tương tự.

Đối với chất làm dịu, có thể đề cập đến ví dụ như rượu benzylic.

Đối với chất bảo quản, có thể đề cập đến ví dụ như paraoxybenzoat, clobutanol, rượu benzylic, rượu phenyletyl, axit dehydroaxetic, axit sorbic.

Đối với chất chống oxy hóa, có thể đề cập đến ví dụ như sulfit, axit ascorbic, α -tocopherol.

Đối với chất tạo màu, có thể đề cập đến ví dụ như chất tạo màu hắc ín ăn được tan trong nước (như các chất tạo màu thực phẩm như màu đỏ thực phẩm số 2 và 3, màu vàng thực phẩm số 4 và 5, màu xanh thực phẩm số 1 và 2 và tương tự), chất tạo màu đỏ tía không tan (như muối nhôm của chất tạo màu hắc ín ăn được tan

trong nước nêu trên và tương tự), các chất tạo màu tự nhiên (như β -caroten, chlorophyl, sắt oxit đỏ v.v.).

Đối với chất tạo ngọt, có thể đề cập đến ví dụ sacarin natri, dikali glyxyrizinat, aspartam, stevia.

Đối với chất hấp thụ, có thể kể đến tinh bột xốp, canxi silicat (nhãn hiệu: Florite RE), magie aluminometasilicat (nhãn hiệu: Neusilin), axit silixic khan nhẹ (nhãn hiệu: Syllysia).

Đối với chất làm ướt, có thể kể đến propylen glycol monostearat, sorbitan monooleat, dietylen glycol monolaurat, polyoxyetylen lauryl etc.

Nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm thuốc mỡ thì nó được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với thuốc mỡ thông thường ở nồng độ khoảng từ 0,001 đến 3% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn là khoảng từ 0,01 đến 1% (trọng lượng/ trọng lượng). Việc bào chế thuốc mỡ tốt hơn là bao gồm bước nghiền thành bột hợp chất theo sáng chế hoặc bước khử trùng chế phẩm. Thuốc mỡ được sử dụng từ 1 đến 4 lần mỗi ngày theo tình trạng của người bệnh.

Đối với chất nền thuốc mỡ, có thể đề cập đến mỡ lông cừu được tinh chế, vazolin trắng, macrogol, Plastibase, parafin lỏng.

Với mục đích tăng cường hoạt tính của hợp chất theo sáng chế hoặc làm giảm liều dùng hợp chất và tương tự, hợp chất có thể được dùng kết hợp với các thuốc như thuốc điều trị đái tháo đường, thuốc điều trị các biến chứng đái tháo đường, thuốc điều trị máu nhiễm mỡ, chất chống tăng huyết áp, chất chống béo phì, chất lợi tiểu, thuốc điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng, chất chống oxy hóa, chất cảm ứng oxit nitric, chất ức chế men tiêu hủy cấu trúc nền (matrix metalloproteinaza- MMPs), chất chống sự hình thành mạch, hóa trị liệu, miễn dịch trị liệu, thuốc chống huyết khối, thuốc điều trị chứng loãng xương, thuốc chống mất trí, thuốc cải thiện rối loạn cương dương, thuốc điều trị chứng mất kiểm soát tiết niệu, tiểu thường xuyên, thuốc điều trị chứng khó đái và tương tự (sau đây được gọi tắt thuốc kết hợp). Các thuốc đồng phát này có thể là các hợp chất phân tử thấp, hoặc protein phân tử cao, polypeptit, kháng thể, vacxin hoặc tương tự.

Thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế và thời gian sử dụng thuốc kết hợp không bị giới hạn, và chúng có thể được dùng đồng thời hoặc đan xen ở đối tượng dùng.

Dạng sử dụng không bị giới hạn cụ thể, và hợp chất theo sáng chế và thuốc

đồng phát chỉ cần được kết hợp. Các ví dụ về cách thức sử dụng như vậy bao gồm như sau:

- (1) sử dụng chế phẩm đơn lẻ thu được bằng cách xử lý đồng thời hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp,
- (2) sử dụng đồng thời hai loại chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp theo cùng một đường dùng, mà được bào chế riêng biệt,
- (3) sử dụng hai loại chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp, mà được bào chế một cách riêng biệt, theo cùng một đường dùng theo cách thức đan xen,
- (4) sử dụng đồng thời hai loại chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp, mà được bào chế riêng biệt, theo các đường dùng khác nhau,
- (5) sử dụng hai loại chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp, mà được bào chế riêng biệt, theo các đường dùng khác nhau theo cách thức đan xen (như sử dụng theo trình tự hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp, hoặc theo trình tự ngược lại).

Liều dùng thuốc kết hợp có thể được xác định một cách thích hợp bằng liều dùng được sử dụng trong lâm sàng theo tiêu chuẩn. Ngoài ra, tỷ lệ trộn hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp có thể được xác định một cách thích hợp theo đối tượng dùng, đường dùng, bệnh đích, triệu chứng, cách kết hợp và tương tự. Ví dụ, nếu đối tượng dùng là người thì 0,01 đến 100 phần trọng lượng của thuốc kết hợp có thể được sử dụng cho mỗi 1 phần trọng lượng của hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất có thể được dùng kết hợp với cách thức tạo ra cho người bệnh hiệu quả bổ sung hoặc đồng vận, ví dụ như sử dụng phương pháp huyết lưu biến học ngoài cơ thể, sử dụng kính viễn vọng thu gọn cây ghép được, ngưng kết quang học laze của chất lắng cặn màu vàng (drusen), liệu pháp kích thích vi mô và tương tự.

Các ví dụ về “thuốc điều trị bệnh đái tháo đường” nêu trên bao gồm các chế phẩm insulin (như các chế phẩm insulin động vật được chiết từ tuyến tụy của bò hoặc lợn; các chế phẩm insulin người được tổng hợp về mặt di truyền học sử dụng khuẩn *Escherichia coli* hoặc nấm men; kẽm insulin; protamin kẽm insulin; phân đoạn hoặc dẫn xuất của insulin (như INS-1), chế phẩm insulin dùng qua đường miệng), các chất làm nhạy insulin (như pioglitazon hoặc muối của nó (tốt hơn là hydroclorua), rosiglitazon hoặc muối của nó (tốt hơn là maleat),

Netoglitazone (MCC-555), Rivoglitazone (CS-011), FK-614, hợp chất được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 01/38325, Tesaglitazar (AZ-242), Ragaglitazar (NN-622), Muraglitazar (BMS-298585), Edaglitazone (BM-13-1258), Metaglidasen (MBX-102), Naveglitazar (LY-519818), MX-6054, LY-510929, AMG131 (T-131) hoặc muối của nó, THR-0921), các chất ức chế α -glucosidaza (như vogliboza, acarboza, miglitol, emiglitat), biguanit (như phenformin, metformin, buformin hoặc muối của nó (như hydroclorua, fumarat, suxinat)), các chất kích thích bài tiết insulin [sulfonylure (như tolbutamit, glibenclamit, gliclazit, chlorpropamit, tolazamit, axetohexamit, glycopyramit, glimepirit, glipizit, glybuzol), repaglinit, nateglinit, mitiglinit hoặc muối canxi hydrat của chúng], các chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (như Vildagliptin (LAF237), P32/98, Sitagliptin (MK-431), alogliptin, Trelagliptin, P93/01, PT-100, Saxagliptin (BMS-477118), BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, T-6666, TS-021, KRP-104), các chất chủ vận β_3 (như AJ-9677), chất chủ vận GPR40, các chất chủ vận thụ thể GLP-1 [như GLP-1, chất GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendin-4)), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], chất chủ vận amylin (như pramlintit), các chất ức chế phosphotyrosin phosphatase (như natri vanadat), các chất ức chế sự tân tạo glucoza (như các chất ức chế glucogen phosphorylase, các chất ức chế glucoza-6-phosphatase, các chất đối kháng glucagon), các chất ức chế SGLUT (chất đồng vận chuyển natri-glucoza) (như T-1095, dapagliflozin, remogliflozin), các chất ức chế 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (như BVT-3498), adiponectin hoặc chất chủ vận của nó, các chất ức chế IKK (như AS-2868), thuốc cải thiện tình trạng kháng leptin, các chất chủ vận thụ thể somatostatin (như các hợp chất được mô tả trong các công bố đơn quốc tế số WO 01/25228, WO 03/42204, WO 98/44921, WO 98/45285, WO 99/22735 v.v.), các chất hoạt hóa glucokinase (như Ro-28-1675), và chất ức chế ACC2 (acetyl-CoA carboxylase 2).

Các ví dụ về “thuốc điều trị các biến chứng đái tháo đường” bao gồm các chất ức chế andoza reductase (như Tolrestat, Epalrestat, zenarestat, Zopolrestat, minalrestat, Fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201)), các yếu tố dinh dưỡng thần kinh và các thuốc gia tăng yếu tố này (như NGF, NT-3, BDNF, các chất hoạt hóa sự sản sinh-bài tiết neurotrophin được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO01/14372 (như 4-(4-clophenyl)-2-(2-metyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-metylphenoxy)propyl]oxazol)), các chất ức chế PKC (như ruboxistaurin mesylat), các chất ức chế AGE (như ALT946, pimagedin, N-phenaxylthiazoli bromua

(ALT766), EXO-226, Pyridorin, Pyridoxamin), các chất khử oxy hoạt tính (như axit thiocetic), các chất gây giãn mạch não (như tiapirit, mexiletin), các chất đối kháng thụ thể somatostatin (BIM23190), và các chất ức kinase-1 điều chỉnh tín hiệu cơ chế gây chết tế bào theo chương trình (ASK-1).

Các ví dụ về “thuốc điều trị máu nhiễm mỡ” bao gồm các hợp chất statin như các chất ức chế tổng hợp cholesterol (như cerivastatin, pravastatin, simvastatin, lovastatin, rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin hoặc muối của chúng (như muối natri, v.v.) v.v.), các chất ức chế squalen synthetaza hoặc các hợp chất fibrat với hoạt tính triglycerit thấp (như bezafibrat, clofibrat, simfibrat, clinofibrat, v.v.), các chất ức chế hấp thụ cholesterol (như zetia), nhựa trao đổi anion (như cholestyramin), probucol, thuốc nicotinic (như nicomol, niceritrol), phytosterol (như soysterol, γ -oryzanol)), các chế phẩm dầu cá (như EPA, DHA, omacor), chất chủ vận PPAR α , chất chủ vận PPAR γ , chất chủ vận PPAR δ , chất chủ vận LXR, chất đối kháng FXR, chất chủ vận FXR, chất ức chế DGAT, chất ức chế MGAT, chất ức chế MTP (như lomitapit), và các thuốc axit nucleic chứa ApoB đối mã (như mipomersen) hoặc oligonucleotit PCSK9 siRNA đối mã.

Các ví dụ về thuốc chống tăng huyết áp bao gồm các chất ức chế enzym chuyển hóa thành angiotensin (như captopril, enalapril, delapril và tương tự), các chất đối kháng angiotensin II (như candesartan cilexetil, candesartan, azilsartan, azilsartan medoxomil, losartan, losartan kali, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan, olmesartan medoxomil v.v.), chất đối kháng canxi (như manidipin, nifedipin, amlodipin, efonidipin, nicardipin v.v.), chất chặn β (như propranolol, nadolol, timolol, nipradilol, bunitrolol, indenolol, Penbutolol, carteolol, carvedilol, pindolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, labetalol, amosulalol, arotinolol v.v.), và clonidin.

Các ví dụ về “thuốc chống béo phì” bao gồm các chất ức chế hấp thụ monoamin (như phentermin, sibutramin, mazindol, fluoxetin, tesofensin), các chất đối kháng thụ thể serotonin 2C (như lorcaserin), các chất đối kháng thụ thể serotonin 6, thụ thể histamin H3, chất điều biến GABA (như topiramet), các chất đối kháng neuropeptit Y (như velneperit), các chất đối kháng thụ thể cannabinoid (như rimonabant, taranabant), các chất đối kháng ghrelin, các chất đối kháng thụ thể ghrelin, các chất ức chế enzym ghrelin axyl hóa, các chất đối kháng thụ thể opioit (như GSK-1521498), các chất đối kháng thụ thể orexin, các chất chủ vận thụ thể melanocortin 4, các chất ức chế 11 β -hydroxysteroid dehydroaza (như AZD-4017), các chất ức chế lipaza tuyến tụy (như orlistat, cetilistat), các chất chủ vận β 3

(như N-5984), các chất ức chế diacylglycerol acyltransferase 1 (DGAT1), các chất ức chế acetylCoA carboxylase (ACC), các chất ức chế stearoyl CoA desaturase, các chất ức chế protein vận chuyển triglycerit vi lập thể (như R-256918), các chất ức chế đồng vận chuyển Na-glucose (như JNJ-28431754, remogliflozin), các chất ức chế NF κ (như HE-3286), các chất chủ vận PPAR (như GFT-505, DRF-11605), các chất ức chế phosphotyrosine phosphatase (như natri vanadat, Trodusquemine), các chất chủ vận GPR119 (như PSN-821), các chất hoạt hóa glucokinase (như AZD-1656), leptin, các dẫn xuất leptin (như metreleptin), CNTF (yếu tố dinh dưỡng tế bào thần kinh ở thể mi), BDNF (yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não), các chất chủ vận cholecystokinin, các chế phẩm peptide-1 tương tự glucagon (GLP-1) (như các chế phẩm GLP-1 động vật được chiết từ tuyến tụy của bò hoặc lợn; các chế phẩm được tổng hợp từ gen người sử dụng khuẩn *Escherichia coli* hoặc nấm men; các phân đoạn hoặc dẫn xuất của GLP-1 (như exenatide, liraglutide)), các chế phẩm amylin (như pramlintide, AC-2307), các chất chủ vận neuropeptide Y (như PYY3-36, các dẫn xuất của PYY3-36, obineltipir, TM-30339, TM-30335), các chế phẩm oxyntomodulin: các chế phẩm FGF21 (như các chế phẩm FGF21 động vật được chiết từ tuyến tụy của bò hoặc lợn; các chế phẩm FGF21 được tổng hợp từ gen người sử dụng khuẩn *Escherichia coli* hoặc nấm men; các phân đoạn hoặc dẫn xuất của FGF21), và các chất gây chán ăn (như P-57).

Các ví dụ về “chất lợi tiểu” bao gồm các dẫn xuất xantin (như natri salicylat và theobromin, canxi salicylat và theobromin), các chế phẩm thiazit (như ethiazit, xyclopenthiazit, trichlormethiazit, hydrochlorothiazit, hydroflumethiazit, benzylhydrochlorothiazit, penflutizit, polythiazit, metyclothiazit), các chế phẩm antialdosteron (như spironolacton, eplerenon, triamteren), các chất ức chế cacbonat dehydratase (như acetazolamit), các chế phẩm clobenzensulfonamid (như chlortalidon, mefrusid, indapamid), azosemide, isosorbide, axit etacrynic, piretanide, bumetanide, và furosemide.

Các ví dụ về thuốc điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng bao gồm fenretinide (4-hydroxy(phenyl)retinamid), hợp chất được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2009/042444, phospholipid điện tích âm, chất khoáng cụ thể (như chất khoáng chứa đồng như đồng oxit và tương tự, và chất khoáng chứa kẽm như kẽm oxit và tương tự, hợp chất chứa selen).

Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm vitamin C, vitamin E, β -caroten và carotenoid khác, coenzyme Q, 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-N-oxyl (còn được gọi là Tempol), lutein, hydroxytoluen butyl hóa, resveratrol, chất tương tự

trolox (PNU-83836-E), và dịch chiết cây việt quất.

Các ví dụ về chất cảm ứng oxit nitric bao gồm L-arginin, L-homoarginin và N-hydroxy-L-arginin (như L-arginin nitro hóa, L-arginin nitrosyl hóa, N-hydroxy-L-arginin nitro hóa, N-hydroxy-L-arginin nitrosyl hóa, L-homoarginin nitro hóa, L-homoarginin nitrosyl hóa), chất tiền L-arginin và/hoặc muối được lý dụng của chúng (như xitruilin, ornithin, glutamin, lysin), polypeptit chứa ít nhất một trong các axit amin nêu trên, chất ức chế enzym arginaza (như N-hydroxy-L-arginin và axit 2(S)-amino-6-bohexanoic), và chất nền dùng cho nitric oxit hoặc dẫn xuất gần tương tự của chúng.

Các ví dụ về chất ức chế men tiêu hủy cấu trúc nền (MMPs) bao gồm các chất ức chế mô của metalloproteinaza (TIMPs) (như TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4), α 2-macroglobulin, tetracyclin (như tetracyclin, minoxycyclin, doxycyclin), hydroxamat (như batimastat, MARIMISTAT, TROCADE), chất chelat hóa (như EDTA, xystein, axetylxcystein, D-penicilamin, muối vàng), phân đoạn MMP tổng hợp, suxinylmercaptapurin, phosphoramidat, và axit hydroxamic (axit hydroxaminic).

Các ví dụ về chất kháng sự hình thành mạch hoặc chất kháng VEGF bao gồm Rhufab V2 (Lucentis), tryptophanyl-tRNA synthetaza (TrpRS), Eye 001 (aptame pegyl hóa kháng VEGF), squalamin, Retaane 15mg (anecortave axetat dùng cho sản phẩm được tạo hỗn dịch sẵn; Alcon, Inc.), tiền dược chất Combretastain A4 (CA4P), Macugen, Mifeprex (mifepristone-ru486), sub-tenon triamxinolon axetonit, triamxinolon axetonit tinh thể intravitreal, prinomastat (AG3340), fluoxinolon axetonit (bao gồm mô cấy fluoxinolon trong mắt), chất ức chế VEGFR, và chất giữ VEGF.

Các ví dụ về chất hóa học trị liệu bao gồm các chất alkyl hóa (như xyclophosphamit, ifosfamid), các chất đối kháng sự chuyển hóa (như methotrexat, 5-fluoraxil và dẫn xuất của nó), chất kháng sinh kháng khối u (như mitomycin, Adriamycin, v.v.), các chất kháng khối u có nguồn gốc từ thực vật (như vincristine, vindesine, Taxol), cisplatin, carboplatin, etoposide và tương tự. Trong số này, tốt hơn là Furtulon hoặc NeoFurtulon, mà là các dẫn xuất 5-fluoraxil, và tương tự.

Các ví dụ về “chất miễn dịch trị liệu” nêu trên bao gồm các thành phần vi sinh vật hoặc vi khuẩn (như các dẫn xuất muramyl dipeptit, Picibanil, v.v.), polysacarit có hoạt tính miễn dịch tiềm tàng (như lentinan, schizophyllan, krestin, etc.), xytokin thu được bằng công nghệ gen (như interferon, interleukin (IL), v.v.),

các yếu tố kích thích quần thể (như yếu tố kích thích quần thể bạch cầu hạt, erythropoietin, v.v.) và tương tự, với sự ưu tiên cho các interleukin như IL-1, IL-2, IL-12 và tương tự.

Các ví dụ về thuốc chống huyết khối bao gồm heparin (như heparin natri, heparin canxi, dalteparin natri), warfarin (như warfarin kali), thuốc kháng thrombin (như aragatroban, dabigatran), thuốc tan huyết cục (như urokinaza), tisokinaza, alteplaza, nateplaza, monteplaza, pamiteplaza), chất ức chế sự kết tụ tiểu cầu (như ticlopidin hydroclorua, cilostazol), etyl icosapentat, beraprost natri, sarpogrelat hydroclorua, prasugrel, E5555, SHC530348), chất ức chế FXa (như 1-(1-((2S)-3-[(6-clonaphtalen-2-yl)sulfonyl]-2-hydroxypropanoyl)piperidin-4-yl)tetrahydropyrimidin-2(1H)-on, rivaroxaban, apixaban, DU-156, YM150).

Các ví dụ về “thuốc điều trị chứng loãng xương” bao gồm alfacalcidol, calcitriol, elcaltonin, calcitonin salmon, estriol, ipriflavon, pamidronat dinatri, alendronat natri hydrat, và incadronat dinatri.

Các ví dụ về “thuốc chống mất trí” bao gồm tacrin, donepezil, rivastigmin, và galanthamin.

Các ví dụ về thuốc cải thiện rối loạn cương dương bao gồm apomorphin, sildenafil xitrat.

Các ví dụ về thuốc điều trị chứng són tiểu cấp kỳ hoặc chứng đái rắt bao gồm flavoxat hydroclorua, oxybutynin hydroclorua, propiverin hydroclorua.

Các ví dụ về thuốc điều trị chứng khó đái bao gồm các chất ức chế axetylcholin esteraza (như distigmin).

Ngoài ra, các ví dụ về thuốc kết hợp bao gồm các thuốc có hoạt tính cải thiện chứng suy mòn được tạo ra trong mẫu động vật và các trạng thái lâm sàng, như các chất ức chế xycloxygenaza (như indomethaxin), các dẫn xuất progesteron (như megestrol axetat), glucosteroid (như dexamethason), các chất metoclopramit, các chất tetrahydrocannabinol, các chất cải thiện sự chuyển hóa chất béo (như axit eicosapentanoic), các hoocmon tăng trưởng, IGF-1, hoặc các kháng thể đối với yếu tố gây ra chứng suy mòn như TNF- α , LIF, IL-6, oncostatin M.

Hơn nữa, các ví dụ về thuốc kết hợp bao gồm các thuốc cải thiện sự phục hồi dây thần kinh (như Y-128, VX-853, prosaptit), thuốc chống suy nhược (như desipramin, amitriptylin, imipramin), thuốc chống động kinh (như lamotrigin), các thuốc chống lại chứng loạn nhịp tim (như mexiletin), phối tử thụ thể axetylcholin

(như ABT-594), chất đối kháng thụ thể endothelin (như ABT-627), các chất ức chế hấp thụ monoamin (như tramadol), các chất giảm đau narcotic (như morphin), chất đối kháng thụ thể GABA (như gabapentin), chất đối kháng thụ thể α_2 (như clonidin), chất giảm đau cục bộ (như capsaicin), thuốc chống lo âu (như benzodiazepin), chất chủ vận dopamin (như apomorphin), midazolam, ketoconazol và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết sau đây bằng cách viện dẫn đến các ví dụ, ví dụ thử nghiệm và ví dụ bào chế. Tuy nhiên, các ví dụ này không làm giới hạn sáng chế và sáng chế có thể được cải biến trong phạm vi của sáng chế.

“Nhiệt độ trong phòng” trong các ví dụ sau đây thường là khoảng từ 10°C đến khoảng 35°C. Tỷ lệ dùng cho dung môi hỗn hợp, trừ khi được quy định cụ thể khác là tỷ lệ trộn theo thể tích và % là % trọng lượng trừ khi được quy định cụ thể khác.

Trong phép sắc ký cột silica gel, chỉ dẫn NH nghĩa là sử dụng silica gel liên kết aminopropylsilan và chỉ dẫn Diol nghĩa là silica gel liên kết 3-(2,3-dihydroxypropoxy)propylsilan. Trong HPLC (phép sắc ký lỏng hiệu năng cao), chỉ dẫn C18 nghĩa là sử dụng silica gel liên kết octadecyl. Tỷ lệ của dung môi rửa giải, trừ khi được quy định cụ thể khác, là tỷ lệ trộn theo thể tích.

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

mp: điểm nóng chảy

MS: phổ khối

M: nồng độ mol

CDCl₃: cloroform được đơteri hóa

DMSO: dimetyl sulfoxit

DMSO-d₆: dimetyl sulfoxit được đơteri hóa

¹H NMR: cộng hưởng từ hạt nhân proton

LC/MS: khối phổ kế sắc ký lỏng

ESI: ion hóa tia điện

APCI: Ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển

DME: 1,2-dimetoxyetan

DMA: N,N-dimethylaxetamit

HATU: 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflorophosphat

HOBt: 1-hydroxybenzotriazol

THF: tetrahydrofuran

DMF: N,N-dimethylformamit

TFA: axit trifloaxetic

LHMDS: hexametyldisilazan lithi

n-: thông thường

s-: bậc hai

t-: bậc ba

^1H NMR được đo bằng NMR kiểu biến đổi Fourier. Đối với việc phân tích, ACD/SpecManager (nhãn hiệu) và tương tự được sử dụng. Các đỉnh không rõ ràng của các proton của nhóm hydroxyl, nhóm amino và tương tự không được mô tả.

MS được đo bằng LC/MS. Đối với phương pháp ion hóa, phương pháp ESI, hoặc phương pháp APCI được sử dụng. Dữ liệu chỉ dẫn các hợp chất được phát hiện. Thông thường, các đỉnh ion phân tử ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}-\text{H}]^-$ và tương tự) được quan sát; tuy nhiên, nếu hợp chất có nhóm tert-butoxycarbonyl, đỉnh sau khi loại bỏ nhóm tert-butoxycarbonyl hoặc nhóm tert-butyl có thể được quan sát ở dạng ion phân đoạn. Nếu hợp chất có nhóm hydroxyl, đỉnh sau khi loại bỏ H_2O có thể được quan sát ở dạng ion phân đoạn. Trong trường hợp của muối, đỉnh ion phân tử hoặc đỉnh ion phân đoạn của dạng tự do thường được quan sát.

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

Trị số phân tích nguyên tố (Anal.) thể hiện trị số đo được (Calcd) và trị số phát hiện (Found).

Ví dụ 1

Axit ((2-(3,5-bis(triflormetyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetic

A) tert-butyl 2-((2-clopyrimidin-5-yl)oxy)axetat

Hỗn hợp gồm 2-clopyrimidin-5-ol (5,7g), tert-butyl 2-bromaxetat (9,80g) và DMF (75ml) được thêm kali phosphat (14,83g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước ở nhiệt độ trong phòng, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được

rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (ethyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10,57g).

MS: $[M+H]^+$ 245,0.

B) tert-butyl 2-((2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetat

Hỗn hợp gồm tert-butyl 2-((2-clopyrimidin-5-yl)oxy)axetat (10,5g), axit (3,5-bis(triflometyl)phenyl)boronic (16,60g), kali cacbonat (11,86g), nước (30ml) và DME (150ml) được thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (2,479g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy dưới khí nitơ ở 100°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước ở nhiệt độ trong phòng, và được chiết với ethyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, ethyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,35g).

MS: $[M+H]^+$ 423,1.

C) axit ((2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetic

Tert-butyl 2-((2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetat (7,3g) được thêm TFA (25ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi từ hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được kết tinh lại từ ethyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,5g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,01 (2H, s), 8,26 (1H, s), 8,76 (2H, s), 8,82 (2H, s), 13,34 (1H, brs).

Ví dụ 2

Axit ((6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)oxy)axetic

A) 6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-ol

Hỗn hợp gồm 6-bromopyridin-3-ol (32g), axit (3,5-bis(triflometyl)phenyl)boronic (61,7g), kali cacbonat (76g), nước (100ml) và DME (500ml) được thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (8,50g) dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy dưới khí nitơ ở 100°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm axit clohydric 2N (555ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được chiết với ethyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão

hòa, được làm khô qua magie sulfat, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50g).

MS: $[M+H]^+$ 308,0.

B) tert-butyl 2-((6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)oxy)axetat

Hỗn hợp gồm 6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-ol (40g), tert-butyl 2-bromaxetat (30,5g) và DMF (100ml) được thêm kali cacbonat (36,0g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước ở nhiệt độ trong phòng, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (47,8g).

MS: $[M+H]^+$ 422,1.

C) Axit ((6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)oxy)axetic

Hỗn hợp gồm tert-butyl 2-((6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)oxy)axetat (0,999g), THF (5ml) và etanol (10ml) được thêm dung dịch nước natri hydroxit 1N (10ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được thêm nhỏ giọt ở 0°C axit clohydric 1N (10ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được hòa tan trong etanol (8,0ml)/nước (0,9ml) ở 75°C, nước (7,6ml) được thêm nhỏ giọt ở 75°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 75°C trong 0,5 giờ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc, được rửa bằng etanol/nước (= 1/ 1) và nước, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,7758g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,88 (2H, s), 7,55 (1H, dd, $J = 9,1, 3,0$ Hz), 8,11 (1H, s), 8,27 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,68 (2H, s), 13,20 (1 H, brs).

Ví dụ 3

Axit 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoic

A) (E)-1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on

Hỗn hợp gồm 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)etanon (100g) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (259ml) được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và được rót vào nước đá. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước lạnh như đá và ete dầu mỏ, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200g).

MS: $[M+H]^+$ 312,2.

B) 3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol

Hỗn hợp gồm (E)-1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-(dimetylamino)prop-2-en-1-on (100g) và axit axetic (1000ml) được thêm hydrazin monohydrat (40,2g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và được rót vào nước đá. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, và được rửa bằng nước lạnh. Chất rắn thu được được hòa tan trong etyl axetat, và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô qua natri sulfat khan. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (70g).

MS: $[M+H]^+$ 281,1.

C) 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril

Hỗn hợp gồm 3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol (140g) và DMF (1680ml) được thêm xesi cacbonat (243,7g) ở 0°C, sau đó 3-bromopropionitril (83,73g) được thêm ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và được rót vào nước đá. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, và được rửa bằng nước. Chất rắn thu được được hòa tan trong etyl axetat, được rửa bằng nước muối bão hòa và nước, được làm khô qua natri sulfat khan, và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được thêm dietyl ete, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút và được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (113,2g).

MS: $[M+H]^+$ 334,2.

D) Axit 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoic

Axit clohydric 6N (150ml) được thêm 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril (2,8g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước ở

nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được kết tinh lại từ etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,60g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,87 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,40 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,00 (1H, s), 8,40 (2H, s), 12,43 (1H, s).

Ví dụ 4

Axit ((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)oxy)axetic

A) 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-brometanon

Hỗn hợp gồm 3',5'-bis(triflometyl)axetophenon (100g) và axit axetic (400ml) được gia nhiệt đến 90°C , lượng xúc tác brom được thêm vào, và bồn dầu được loại bỏ. Brom còn lại (20ml) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước đá. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước lạnh như đá, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (110g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,46 (2H, d, $J=1,4$ Hz), 8,12 (1H, s), 8,43 (2H, s).

B) 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-hydroxyetanon

Hỗn hợp gồm 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-brometanon (90g) và metanol (450ml) được thêm natri format (91,34g) ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở 50 đến 55°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng với etyl axetat, được lọc để loại bỏ chất rắn tạo thành, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35g).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^+$ 271,2.

C) 2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl phenyl cacbonat

Hỗn hợp gồm 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-hydroxyetanon (35g) và THF (350ml) được thêm pyridin (15,68ml) ở 0°C , phenyl cloroformat (30,4g) được thêm ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng được hoàn thành. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với etyl axetat dưới khí nitơ, và chất rắn được lọc và được rửa bằng

ethyl axetat. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45g).

MS: $[M+H]^+$ 393,2.

D) 4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)oxazol-2(3H)-on

Hỗn hợp gồm 2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-oxoethyl phenyl cacbonat (45g) và axit axetic (450ml) được thêm amoni axetat (34,7g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước đá, và được chiết với ethyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô qua natri sulfat khan. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (ethyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (14g).

MS: $[M+H]^+$ 298,2.

E) 4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-clooxazol

Hỗn hợp gồm 4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)oxazol-2(3H)-on (27g) và phosphoryl clorua (37,48ml) được thêm N,N-dietylanilin (13,56g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước đá, và được chiết với ethyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và nước và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (ethyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20g).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,14 (2H, s).

F) tert-butyl 2-((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)oxazol-2-yl)oxy)axetat

Hỗn hợp gồm natri hydrua (5,07g, 60% trong dầu) và THF (50ml) được thêm hỗn hợp gồm tert-butyl 2-hydroxyaxetat (8,368g) và THF (50ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp gồm 4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-clooxazol (20g) và THF (100ml) được thêm vào ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước đá, và được chiết với ethyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô qua natri sulfat khan. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (ethyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18,2g).

MS: $[M+H]^+$ 412,1.

G) Axit ((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)oxy)axetic

Hỗn hợp gồm tert-butyl 2-((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)oxazol-2-yl)oxy)axetat (0,2g), THF (1,0ml) và metanol (1,0ml) được thêm dung dịch nước natri hydroxit 2N (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được thêm axit clohydric 1N (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được rót vào nước muối bão hòa, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được làm khô qua natri sulfat khan và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được pha loãng với etyl axetat (0,2ml) và được gia nhiệt đến 50°C. Heptan (1,0ml) được thêm nhỏ giọt ở 50°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 0,5 giờ, và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat/heptan (= 1/10) và heptan, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,12g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,04 (2H, s), 8,06 (1H, s), 8,32 (2H, s), 8,61 (1H, s), 13,42 (1H, brs).

Ví dụ 5

Axit ((1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)axetic

A) (3,5-bis(triflometyl)phenyl)hydrazin

Hỗn hợp gồm (3,5-bis(triflometyl)phenyl)hydrazin hydroclorua (300g), nước (1500ml) và etyl axetat (1500ml) được làm mát từ 10 đến 15°C, được kiềm hóa bằng cách thêm natri hydroxit (70g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và nước, được làm khô qua natri sulfat khan. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200,2g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245,0.

B) 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-ol

Hỗn hợp gồm (3,5-bis(triflometyl)phenyl)hydrazin (100g) và tert-butanol (1000ml) được khuấy ở 30°C, và etyl propiolat (46,25g) được thêm vào. Sau khi làm mát đến 0°C, kali tert-butoxit (92g) được thêm vào từ từ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước đá, etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và được chiết với etyl

axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (64,2g).

MS: $[M+H]^+$ 297,1.

C) tert-butyl 2-((1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)axetat

Hỗn hợp gồm 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-ol (128g) và DMF (2400ml) được thêm kali cacbonat (119,35g) ở 0°C, và sau đó tert-butyl 2-bromaxetat (92,78g) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, được rửa bằng n-pentan, và việc xử lý với cacbon được hoạt hóa và dịch rửa dạng bùn với ete dầu mỏ được thực hiện để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (108,6g).

MS: $[M+H]^+$ 411,1.

D) Axit ((1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)axetic

Hỗn hợp gồm tert-butyl 2-((1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)axetat (0,2g), THF (2,0ml) và metanol (1,0ml) được thêm dung dịch nước natri hydroxit 2N (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được thêm axit clohydric 1N (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được rót vào nước muối bão hòa, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được pha loãng với etyl axetat (0,3ml) và được gia nhiệt đến 50°C. Heptan (1,5ml) được thêm nhỏ giọt ở 50°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 0,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat/heptan (= 1/10) và heptan, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,137g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,78 (2H, s), 6,21 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,92 (1H, s), 8,35 (2H, s), 8,71 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 13,12 (1H, s).

Ví dụ 6

Etyl 2-((2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetat

A) tert-butyl 2-((2-clopyrimidin-5-yl)oxy)axetat

Hỗn hợp gồm 2-clopyrimidin-5-ol (5,7g), tert-butyl 2-bromaxetat (9,80g) và DMF (75ml) được thêm kali phosphat (14,83g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước ở nhiệt độ trong phòng, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10,57g).

MS: $[M+H]^+$ 245,0.

B) tert-butyl 2-((2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetat

Hỗn hợp gồm tert-butyl 2-((2-clopyrimidin-5-yl)oxy)axetat (10,5g), axit (3,5-bis(triflometyl)phenyl)boronic (16,60g), kali cacbonat (11,86g), nước (30ml) và DME (150ml) được thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (2,479g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy dưới khí nitơ ở 100°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước ở nhiệt độ trong phòng, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,35g).

MS: $[M+H]^+$ 423,1.

C) Axit ((2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetic

Tert-butyl 2-((2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetat (7,3g) được thêm TFA (25ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dưới áp suất giảm, dung môi này được làm bay hơi từ hỗn hợp phản ứng này. Chất rắn thu được được kết tinh lại từ etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,5g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,01 (2H, s), 8,26 (1H, s), 8,76 (2H, s), 8,82 (2H, s), 13,34 (1H, brs).

D) etyl 2-((2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetat

Hỗn hợp gồm axit ((2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetic (100mg) và etanol (2,0ml) được thêm axit sulfuric đậm đặc (2 μ l) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với etyl axetat, được thêm vào dung dịch nước natri hydro bão hòa ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết

với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (104mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,32 (2 H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,78 (2 H, s), 7,94 (1 H, s), 8,53 (2 H, s), 8,87 (2 H, s).

Ví dụ 7

Metyl 2-((6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)oxy)axetat

A) 6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-ol

Hỗn hợp gồm 6-bromopyridin-3-ol (32g), axit (3,5-bis(triflometyl)phenyl)boronic (61,7g), kali cacbonat (76g), nước (100ml) và DME (500ml) được thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (8,50 g) dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy dưới khí nitơ ở 100°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được thêm ở 0°C axit clohydric 2N (555ml), và hỗn hợp này được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308,0.

B) metyl 2-((6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)oxy)axetat

Hỗn hợp gồm 6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-ol (7,31g), metyl 2-bromaxetat (4,73g) và DMF (75ml) được thêm kali cacbonat (6,58g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước ở nhiệt độ trong phòng, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,46g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (3H, s), 4,76 (2H, s), 7,33 (1H, dd, $J = 8,7, 3,0$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,87 (1H, s), 8,41 (2H, s), 8,43-8,49 (1H, m).

Ví dụ 8

Etyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoat

A) (E)-1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on

Hỗn hợp gồm 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)etanon (100g) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (259ml) được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và được rót vào nước đá. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước lạnh như đá và ete dầu mỏ, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200g).

MS: $[M+H]^+$ 312,2.

B) 3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol

Hỗn hợp gồm (E)-1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-(dimetylamino)prop-2-en-1-on (100g) và axit axetic (1000ml) được thêm hydrazin monohydrat (40,2g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và được rót vào nước đá. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, và được rửa bằng nước lạnh. Chất rắn thu được được hòa tan trong etyl axetat, và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô qua natri sulfat khan. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (70 g).

MS: $[M+H]^+$ 281,1.

C) 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril

Hỗn hợp gồm 3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol (140g) và DMF (1680ml) được thêm xesi cacbonat (243,7g) ở 0°C, 3-bromopropionitril (83,73g) được thêm vào ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và được rót vào nước đá. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, và được rửa bằng nước. Chất rắn thu được được hòa tan trong etyl axetat, và được rửa bằng nước muối bão hòa và nước, và được làm khô qua natri sulfat khan. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được thêm dietyl ete, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút và được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (113,2g).

MS: $[M+H]^+$ 334,2.

D) Axit 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoic

Axit clohydric 6N (150ml) được thêm 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril (2,8g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được

khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước ở nhiệt độ trong phòng, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được kết tinh lại từ etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,60g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,87 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,40 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,00 (1H, s), 8,40 (2H, s), 12,43 (1H, s).

E) etyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoat

Hỗn hợp gồm axit 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoic (301mg) và etanol (6,0ml) được thêm axit sulfuric đậm đặc (3 μ l) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 19 giờ. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần cặn được pha loãng với etyl axetat. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (319mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,96 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,16 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,48 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 6,60 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,77 (1H, s), 8,21 (2H, s).

Ví dụ 9

Metyl 2-((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)oxy)axetat

A) 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-brometanon

Hỗn hợp gồm 3',5'-bis(triflometyl)axetophenon (100g) và axit axetic (400ml) được gia nhiệt trong bồn dầu đến 90°C. Lượng xúc tác brom được thêm vào và bồn dầu được loại bỏ. Brom còn lại (20ml) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước đá. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước lạnh như đá, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (110g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,46 (2H, d, $J = 1,4$ Hz), 8,12 (1H, s), 8,43 (2H, s).

B) 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-hydroxyetanon

Hỗn hợp gồm 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-brometanon (90g) và metanol (450ml) được thêm natri format (91,34g) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 50 đến 55°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng với etyl axetat, và được lọc để loại bỏ chất rắn tạo thành. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35g).

MS: $[M-H]^+$ 271,2.

C) 2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl phenyl cacbonat

Hỗn hợp gồm 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-hydroxyetanon (35g) và THF (350ml) được thêm pyridin (15,68ml) ở 0°C, phenyl cloroformat (30,4g) được thêm vào ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng được hoàn thành. Sau khi hoàn thành phản ứng, dưới khí nitơ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với etyl axetat, và chất rắn được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45g).

MS: $[M+H]^+$ 393,2.

D) 4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,3-oxazol-2(3H)-on

Hỗn hợp gồm 2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl phenyl cacbonat (45g) và axit axetic (450ml) được thêm amoni axetat (34,7g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước đá, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô qua natri sulfat khan. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (14g).

MS: $[M+H]^+$ 298,2.

E) 4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-chloro-1,3-oxazol

Hỗn hợp gồm 4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,3-oxazol-2(3H)-on (27g) và phosphoryl clorua (37,48ml) được thêm N,N-dietylanilin (13,56g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước đá, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và nước, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica

gel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,14 (2H, s).

F) metyl 2-((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)oxy)axetat

Hỗn hợp gồm natri hydrua (124mg, 60% trong dầu) và THF (10ml) được thêm hỗn hợp gồm metyl 2-hydroxyaxetat (186mg) và THF (3ml) ở 0°C , sau đó hỗn hợp gồm 4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-clo-1,3-oxazol (650mg) và THF (3ml) được thêm vào ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước lạnh như đá, và hỗn hợp này được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,69 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,06 (2H, d, $J = 1,7$ Hz).

Ví dụ 10

Metyl 2-((1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)axetat

A) (3,5-bis(triflometyl)phenyl)hydrazin

Hỗn hợp gồm (3,5-bis(triflometyl)phenyl)hydrazin hydroclorua (300g), nước (1500ml) và etyl axetat (1500ml) được làm mát từ 10 đến 15°C , được kiềm hóa bằng cách thêm natri hydroxit (70g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và nước, được làm khô qua natri sulfat khan và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200,2g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245,0.

B) 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-ol

Hỗn hợp gồm (3,5-bis(triflometyl)phenyl)hydrazin (100g) và tert-butanol (1000ml) được khuấy ở 30°C , và etyl propiolat (46,25g) được thêm vào. Sau khi làm mát đến 0°C , kali tert-butoxit (92g) được thêm từ từ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước đá, etyl axetat được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và được chiết với etyl

axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (64,2g).

MS: $[M+H]^+$ 297,1.

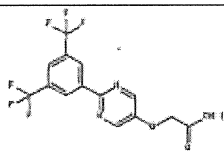
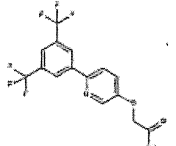
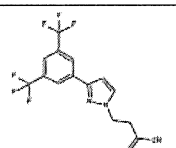
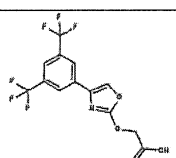
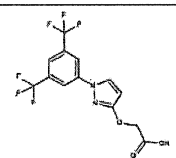
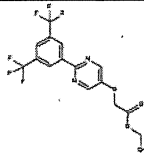
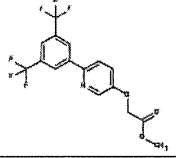
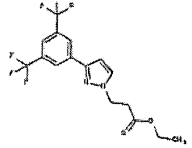
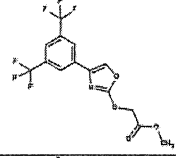
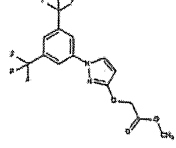
C) metyl 2-((1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)axetat

Hỗn hợp gồm 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-ol (800mg) và DMF (10ml) được thêm kali cacbonat (745mg) ở 0°C, sau đó metyl 2-bromaxetat (454mg) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước lạnh như đá. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, và được rửa bằng n-pentan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (730mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,71 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,26 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,93 (1H, s), 8,35 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,72 (2H, d, $J = 2,8$ Hz).

Theo các phương pháp được thể hiện trong các ví dụ nêu trên và các phương pháp tương tự chúng, các hợp chất ví dụ trong các bảng sau đây được điều chế. Các hợp chất ví dụ được thể hiện trong các bảng sau đây. Trong các bảng này, MS thể hiện các trị số đo được.

Bảng 1

Ví dụ số	Tên IUPAC	công thức cấu tạo	muối	MS
1	axit ((2-(3,5-bis(triflometyl)-phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetic			364,9
2	axit ((6-(3,5-bis(triflometyl)-phenyl)pyridin-3-yl)oxy)axetic			366,0
3	axit 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoic			350,9
4	axit ((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)oxy)axetic			353,8
5	axit ((1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)axetic			352,9
6	etyl 2-((2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)axetat			395,1
7	metyl 2-((6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)oxy)axetat			380,2
8	etyl (3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoat			381,1
9	metyl 2-((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)oxy)axetat			370,2
10	metyl 2-((1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)axetat			369,0

Ví dụ tham khảo 1

etyl ((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)sulfanyl)axetat

Hỗn hợp gồm THF (6ml) và natri hydrua (114mg, 60% trong dầu) được thêm hỗn hợp gồm etyl thioglycolat (571mg) và THF (2ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp gồm 4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-clo-1,3-oxazol (1g) và THF (2ml) được thêm vào ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước được làm lạnh như đá, và hỗn hợp này được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1g).

MS: $[M+H]^+$ 400,1.

Ví dụ tham khảo 2

Axit ((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)sulfanyl)axetic

Hỗn hợp gồm etyl ((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)sulfanyl)axetat (100mg) và THF (2ml) được thêm hỗn hợp gồm lithi hydroxit (31,5mg) và nước (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được pha loãng với nước, được axit hóa với axit clohydric đậm đặc ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Kết tủa được gom bằng cách lọc, được làm khô dưới áp suất giảm, và được rửa bằng ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (66mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,10 (2H, s), 8,07 (1H, s), 8,39 (2H, s), 9,01 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 3

etyl ((6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)sulfanyl)axetat

A) 2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-5-flopyridin

Hỗn hợp gồm 2-bromo-5-flopyridin (1g), toluen (10ml) và etanol (2ml) được thêm axit (3,5-bis(triflometyl)phenyl)boronic (1,759g) và kali phosphat (1,8g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khử khí bằng agon trong 20 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (33mg) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, và dịch lọc được pha loãng với nước, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế

bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,6g).

MS: $[M+H]^+$ 310,1.

B) etyl ((6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)sulfanyl)axetat

Hỗn hợp gồm 2-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-5-flopyridin (1g), DMF (5ml) và DMSO (5ml) được thêm natri hydro sulfua monohydrat (900mg), natri sulfua 9 hydrat (3,88g) và diazabixycloundexen (1g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, tributylphosphin (dung dịch etyl axetat 50%, 10ml) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DMF (5ml), kali cacbonat (535mg) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Etyl 2-bromaxetat (309mg) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước đá, và được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (152mg).

MS: $[M+H]^+$ 410,1.

Ví dụ tham khảo 4

Axit ((6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)sulfanyl)axetic

Hỗn hợp gồm etyl ((6-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)sulfanyl)axetat (100mg), THF (2ml) và nước (0,5ml) được thêm lithi hydroxit monohydrat (30mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước, và được rửa bằng etyl axetat. Lớp nước được axit hóa với axit clohydric 3M ở 0°C. Kết tủa được gom bằng cách lọc, được làm khô dưới áp suất giảm, và được rửa bằng pentan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,97 (2H, s), 7,95 (1H, dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz), 8,16 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,73 (2H, s), 12,99 (1H,

brs).

Ví dụ tham khảo 5

Axit 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butanoic

A) 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butannitril

Hỗn hợp gồm 3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol (300mg) và DMF (5ml) được thêm xesi cacbonat (872mg), và hỗn hợp này được làm mát đến 0°C. 3-Bromobutannitril (0,129ml) được thêm vào ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước đá ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (300mg).

MS: $[M+H]^+$ 348,2.

B) Axit 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butanoic

Hỗn hợp gồm 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butannitril (300mg) và axit axetic (5ml) được thêm axit clohydric 6N (5ml), và hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, nước được thêm vào phần cặn thu được, và hỗn hợp này được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC (C18, pha di động: nước/axetonitril (0,1% hệ chứa HCO₂H)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (110mg).

MS: $[M+H]^+$ 367,0.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,75-2,87 (1H, m), 2,89-3,00 (1H, m), 4,74-4,88 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,00 (1H, s), 8,40 (2H, s), 12,35 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 6

Axit 1-((3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)xylopropanecarboxylic

A) 1-((3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)xylopropanecarbonitril

Hỗn hợp gồm 3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol (300mg), xesi cacbonat (872mg) và DMF (5ml) được thêm nhỏ giọt 1-(brommetyl)xylopropanecarbonitril (205mg) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước đá ở nhiệt độ

trong phòng. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (310mg).

MS: $[M+H]^+$ 360,1.

B) Axit 1-((3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)xyclopropancarboxylic

Hỗn hợp gồm 1-((3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)xyclopropancarbonitril (310mg) và axit axetic (5ml) được thêm axit clohydric 6N (5ml), và hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, nước được thêm vào phần cặn thu được, và hỗn hợp này được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC (C18, pha di động: nước/axetonitril (hệ chứa HCO_2H 0,1%)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (180mg).

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,07-1,16 (2H, m), 1,16-1,26 (2H, m), 4,41 (2H, s), 7,07 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,00 (1H, s), 8,40 (2H, s), 12,56 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 7

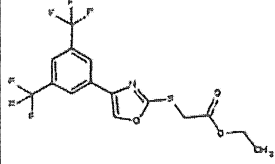
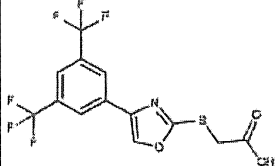
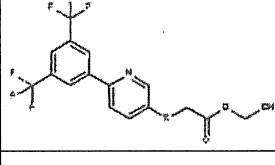
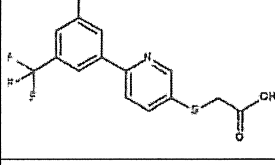
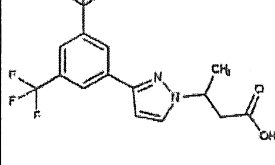
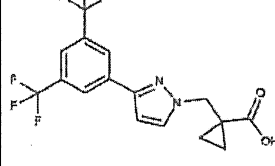
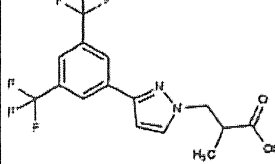
Axit 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoic

Hỗn hợp gồm 3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazol (500 mg), xesi cacbonat (1,45g) và DMF (10ml) được thêm nhỏ giọt axit 3-bromo-2-metylpropanoic (357mg) ở $0^\circ C$, và hỗn hợp này được khuấy ở $70^\circ C$ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được thêm nước, và hỗn hợp này được chiết với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC (C18, pha di động: nước/axetonitril (hệ chứa 0,1%)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45mg).

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,06 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,94-3,08 (1H, m), 4,23 (1H, dd, $J = 13,6, 6,8$ Hz), 4,43 (1H, dd, $J = 13,6, 6,8$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,01 (1H, s), 8,40 (2H, s), 12,53 (1H, brs).

Theo các phương pháp được thể hiện trong các ví dụ tham khảo nêu trên hoặc các phương pháp tương tự chúng, các hợp chất ví dụ tham khảo trong các bảng sau đây được điều chế. Các hợp chất ví dụ tham khảo được thể hiện trong các bảng sau đây. Trong các bảng này, MS thể hiện các trị số đo được.

Bảng 2

Ví dụ tham khảo số	Tên IUPAC	công thức cấu tạo	muối	MS
1	ethyl ((4-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)sulfanyl)acetat			400,1
2	axit ((4-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)sulfanyl)acetic			369,9
3	ethyl ((6-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-pyridin-3-yl)sulfanyl)acetat			410,1
4	axit ((6-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-pyridin-3-yl)sulfanyl)acetic			382,0
5	axit 3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)butanoic			364,9
6	axit 1-((3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)xyclopropanecarboxylic			376,9
7	axit 3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-methylpropanoic			364,9

Ví dụ thử nghiệm 1

Sử dụng hệ Retinol-RBP4-TTR ELISA được thể hiện dưới đây, hoạt tính của hợp chất theo sáng chế để ức chế sự liên kết của RBP4 và retinol và TTR được đánh giá.

1A: sinh sản vô tính của gen RBP4 người và gen TTR người

Gen RBP4 người được sinh sản vô tính bằng PCR sử dụng Universal cDNA người (Clontech, QUICK-Clone cDNA) làm mẫu, và các bộ đoạn môi là như sau.

RBPU:

5'-ATATGGATCCACCATGAAGTGGGTGTGGGCGCTC-3' (SEQ ID NO: 1)

RBPL:

5'-ATATGCGGCCGCCTACAAAAGGTTTCTTTCTGATCTGC-3' (SEQ ID NO: 2)

Phản ứng PCR được thực hiện theo giao thức đi kèm với Pyrobest polymeraza (TAKARA BIO INC., LTD.). Sản phẩm PCR thu được được cho tham gia điện di gel agarosa (1%), phân đoạn ADN khoảng 0,6kb chứa gen RBP4 được phục hồi từ gel này, tiêu hóa được bằng các enzym kìm hãm BamHI và NotI. Phân đoạn ADN sau khi xử lý bằng enzym kìm hãm được cho tham gia điện di gel agarosa (1%), phân đoạn ADN khoảng 0,6kb được phục hồi, và được buộc vào plasmit pcDNA3.1(+) (Invitrogen) được tiêu hóa bằng các enzym kìm hãm BamHI và NotI để tạo ra plasmit biểu hiện pcDNA3.1(+)/hRBP4. Trình tự ADN của phân đoạn được lồng vào được xác nhận là phù hợp với trình tự mục tiêu.

Gen TTR người được nhân bản vô tính bằng phản ứng PCR sử dụng cDNA ruột non người (Clontech, QUICK-Clone cDNA) làm mẫu, và có bộ đoạn môi như sau.

TTRU:

5'-ATATGGATCCACCATGGCTTCTCATCGTCTGCTCC-3' (SEQ ID NO: 3)

TTRL:

5'-ATATGCGGCCGCTCATTCCTTGGGATTGGTGACGA-3' (SEQ ID NO: 4)

Phản ứng PCR được thực hiện theo giao thức đi kèm với Pyrobest polymeraza (TAKARA BIO INC., LTD.). Sản phẩm PCR thu được được cho tham gia điện di gel agarosa (1%), phân đoạn ADN 0,5kb chứa gen TTR được phục hồi từ gel này, được tiêu hóa bằng enzym kìm hãm BamHI và NotI. Phân đoạn ADN sau khi xử lý enzym kìm hãm được cho tham gia điện di gel agarosa (1%), phân đoạn ADN 0,5kb được phục hồi, và được buộc vào plasmit pcDNA3.1(+) (Invitrogen) được tiêu hóa bằng các enzym kìm hãm BamHI và NotI để tạo ra

plasmid biểu hiện pcDNA3.1(+)/hTTR. Trình tự ADN của phân đoạn lồng vào được xác nhận là phù hợp với trình tự mục tiêu.

1B: cấu trúc của plasmid biểu hiện RBP4-His người

Vị trí EcoRI được cung cấp đầu 3' của gen hRBP4 bằng PCR sử dụng plasmid biểu hiện pcDNA3.1(+)/hRBP4 được sản xuất trong 1A nêu trên làm mẫu và các bộ đoạn môi như sau.

CMVP:

5'-TGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCG-3' (SEQ ID NO: 5)

RBPECO:

5'-ATATGAATTCTTCCTTGGGATTGGTGAC-3' (SEQ ID NO: 6)

PCR được thực hiện theo giao thức đi kèm với Z-Taq polymeraza (TAKARA BIO INC., LTD.). Sản phẩm PCR thu được được tinh chế bằng kit tinh chế QIAquick PCR (QIAGEN), và được tiêu hóa bằng enzym kìm hãm BamHI và EcoRI. Phân đoạn ADN sau khi xử lý enzym kìm hãm này được cho tham gia điện di gel agarosa (1%), phân đoạn ADN thu được khoảng 0,6kb được phục hồi, và được buộc vào plasmid pcDNA3.1(+) (Invitrogen) được tiêu hóa bằng enzym kìm hãm BamHI và EcoRI để tạo ra pcDNA3.1(+)/hRBP4-Eco có vị trí EcoRI ở đầu 3' của gen hRBP4.

Vị trí EcoRI được cung cấp đầu 3' của gen hTTR bằng PCR sử dụng plasmid biểu hiện pcDNA3.1(+)/hTTR được sản xuất trong 1A nêu trên làm mẫu và các bộ đoạn môi CMVP và TTRECO.

TTRECO:

5'-ATATGAATTCCAAAAGGTTTCTTTCTGATC-3' (SEQ ID NO: 7)

Phản ứng PCR được thực hiện theo giao thức đi kèm với Z-Taq polymeraza (TAKARA BIO INC., LTD.). Sản phẩm PCR thu được được tinh chế bằng kit tinh chế QIAquick PCR (QIAGEN), và được tiêu hóa bằng enzym kìm hãm BamHI và EcoRI. Phân đoạn ADN sau khi xử lý enzym kìm hãm được cho tham gia điện di gel agarosa (1%), phân đoạn ADN thu được khoảng 0,6kb được phục hồi, và được buộc vào plasmid pcDNA3.1(+) (Invitrogen) được tiêu hóa bằng enzym kìm hãm BamHI và EcoRI để tạo ra pcDNA3.1(+)/hTTR-Eco có vị trí EcoRI ở đầu 3' của gen hTTR.

TTR-His plasmid biểu hiện pcDNA3.1(+)/hTTR-His trong đó nhãn His

được thêm vào đầu C của TTR người được sản xuất bằng cách lồng phân đoạn ADN tổng hợp chứa trình tự nhãn His được sản xuất bằng cách xử lý nhiệt oligoDNA sau đây ở vị trí EcoRI và vị trí NotI của pcDNA3.1(+)/hTTR-Eco được sản xuất như đề cập nêu trên.

HISENU:

5'-AATTCCATCATCATCATCACTAGGC-3' (SEQ ID NO: 8)

HISENL:

5'-GGCCGCCTAGTGATGATGATGATGG-3' (SEQ ID NO: 9)

Mỗi HISENU và HISENL được hòa tan ở nồng độ 25 pmol/μl, được gia nhiệt ở 94°C trong 5 phút, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng để cho phép sự xử lý nhiệt, nhờ đó thu được phân đoạn ADN tổng hợp chứa trình tự nhãn His. pcDNA3.1(+)/hTTR-Eco được tiêu hóa bằng EcoRI và NotI, phân đoạn ADN sau khi xử lý enzym kìm hãm được cho tham gia điện di gel agarosa (1%), phân đoạn ADN thu được khoảng 5,9kb được phục hồi, và phân đoạn ADN tổng hợp chứa trình tự nhãn His được buộc vào đó để tạo ra plasmit TTR-His biểu hiện pcDNA3.1(+)/hTTR-His trong đó nhãn His được thêm vào đầu C của TTR người.

Plasmit RBP4-His biểu hiện pcDNA3.1(+)/hRBP4-His trong đó nhãn His được thêm vào đầu C của RBP4 người được sản xuất như sau. pcDNA3.1(+)/hRBP4-Eco được tiêu hóa bằng enzym kìm hãm EcoRI và DraIII, được cho tham gia điện di gel agarosa (1%), và phân đoạn ADN thu được khoảng 6,0kb được phục hồi. pcDNA3.1(+)/hTTR-His được tiêu hóa bằng enzym kìm hãm EcoRI và DraIII, được cho tham gia điện di gel agarosa (1%), và phân đoạn ADN thu được khoảng 6,0kb được phục hồi. Cả hai phân đoạn được buộc vào để tạo ra plasmit RBP4-His biểu hiện pcDNA3.1(+)/hRBP4-His trong đó nhãn His được thêm vào đầu C của RBP4 người.

1C: sản xuất RBP4-His người

RBP4-His người được biểu hiện sử dụng hệ biểu hiện FreeStyle 293 (Invitrogen) và plasmit biểu hiện pcDNA3.1(+)/hRBP4-His được sản xuất 1B nêu trên. Theo giao thức đi kèm với hệ biểu hiện FreeStyle 293, 600ml môi trường nuôi cấy được sử dụng để biểu hiện. Sau khi chuyển nạp và 3 ngày nuôi cấy, dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy chứa hRBP4-His bài tiết được phục hồi. Dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy được cô lại sử dụng VIVACELL 250 (giảm trọng lượng phân tử 10K, VIVASCIENCE), và được pha loãng với 20mM Tris (pH 8), nhờ đó chất

đệm được thể. Chất lỏng được hấp thụ bằng cách đi qua cột TOYOPEARL DEAE-650 M (1 cm IDx10 cm, Tosoh Corporation) được cân bằng với chất đệm Tris 20mM (pH 8) ở tốc độ dòng 2,5ml/phút, và được rửa giải ở 0 đến 0,35M NaCl gradien để tạo ra các phân đoạn RBP4-His người. Các phân đoạn này được cô đến khoảng 5ml sử dụng Vivaspin 20 (giảm trọng lượng phân tử 10K, VIVASCIENCE). Dung dịch đã cô được đưa qua cột HiLoad 26/60 Superdex 200 pg (2,6cm IDx60cm, GE Healthcare) được cân bằng với TBS (pH 7,4), và được rửa giải với TBS (pH 7,4). Phân đoạn chứa RBP4-His người được phục hồi, và được cô đến khoảng 8ml sử dụng Vivaspin 20 (giảm trọng lượng phân tử 10K, VIVASCIENCE). Khoảng 8mg RBP4-His người thu được từ 600ml môi trường nuôi cấy.

1D: sản xuất TTR người

TTR người được biểu hiện sử dụng hệ biểu hiện FreeStyle 293 (Invitrogen) và plasmit biểu hiện pcDNA3.1(+)/hTTR được sản xuất trong 1A nêu trên. Theo giao thức đính kèm hệ biểu hiện FreeStyle 293, 600ml môi trường nuôi cấy được sử dụng để biểu hiện. Sau khi chuyển nạp và 3 ngày nuôi cấy, dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy chứa TTR người đã bài tiết được phục hồi. Dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy được cô lại sử dụng VIVACELL 250 (giảm trọng lượng phân tử 10K, VIVASCIENCE), và được pha loãng với 20mM Tris (pH 8), nhờ đó chất đệm được thể. Chất lỏng được hấp thụ bằng cách đi qua cột TOYOPEARL DEAE-650 M (1cm IDx10cm, Tosoh Corporation) được cân bằng với chất đệm Tris 20mM (pH 8) ở tốc độ dòng 2,5ml/phút, và được rửa giải ở 0 đến 0,55M NaCl gradien để tạo ra các phân đoạn TTR người. Các phân đoạn này được cô lại sử dụng Vivaspin 20 (giảm trọng lượng phân tử 10K, VIVASCIENCE), và được pha loãng với 20mM Tris (pH 8), nhờ đó chất đệm được thể. Chất lỏng được hấp thụ bằng cách đi qua cột HiLoad Q Sepharose HP (1,6cm IDx10cm, GE Healthcare) được cân bằng với chất đệm Tris 20mM (pH 8) ở tốc độ dòng 1,0ml/phút, và được rửa giải ở 0 đến 0,4 M NaCl gradien để tạo ra các phân đoạn TTR người. Các phân đoạn này được cô đến khoảng 5ml sử dụng Vivaspin 20 (giảm trọng lượng phân tử 10K, VIVASCIENCE). Dung dịch đã cô được đưa qua cột HiLoad 26/60 Superdex 75 pg (2,6cm IDx60cm, GE Healthcare) được cân bằng với PBS (pH 7,4), và được rửa giải với TBS (pH 7,4). Phân đoạn chứa TTR người được phục hồi, và được cô đến khoảng 5ml sử dụng Vivaspin 20 (giảm trọng lượng phân tử 10K, VIVASCIENCE). Khoảng 6mg TTR người thu được từ 600ml môi trường nuôi cấy.

1E: sản xuất TTR-biotin người

TTR người được điều chế trong 1D nêu trên được dán nhãn biotin sử dụng Biotinylation Kit (Sulfo-Osu) (DOJINDO LABORATORIES) theo giao thức đính kèm để sản xuất TTR-biotin người. TTR người (5,0mg) được cô lại sử dụng Vivaspın 6 (giảm trọng lượng phân tử 10K, VIVASCIENCE) và được pha loãng với 50mM NaHCO₃, nhờ đó chất đệm được thể. Dung dịch này được pha loãng với 50mM NaHCO₃ để tạo nồng độ của TTR người đến 2,0mg/ml, và dung dịch nước Biotin-(AC5)2 Sulfo-OSu (10mg/ml) (9,9μl) được thêm vào và hỗn hợp này được cho phản ứng ở 25°C trong 2 giờ. Dung dịch này sau khi phản ứng được đưa qua cột NAP-25 (GE Healthcare) được cân bằng với PBS (pH 7,4), được rửa giải với PBS (pH 7,4) và nước rửa giải (3,5ml) chứa TTR-biotin người được phục hồi.

1F: thử nghiệm liên kết bằng retinol-RBP4-TTR ELISA

Hệ ELISA này phát hiện phức của RBP4 và TTR dựa trên sự liên kết phụ thuộc retinol của RBP4 vào TTR.

RBP4 người được dán nhãn His đã sử dụng được sản xuất trong 1C nêu trên.

TTR người biotinyl hóa đã sử dụng được điều chế trong 1E nêu trên.

Streptavidin (20μl) (10μg/ml Streptavidin loại II (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 10mM Tris-HCl (pH 7,5), 10mM NaCl) được thêm vào đĩa đen 384 lỗ (Nunc MaxiSorp, Thermo Fisher Scientific Inc.), và đĩa này được quay ly tâm (1000 vòng/phút, 1 phút) và được phủ ở 4°C qua đêm. Đĩa này được rửa hai lần với PBST (PBS, 0,05% Tween 20, 100μl/lỗ), và được phong bế bằng 25% Block Ace (Snow Brand Milk Products Co., Ltd., PBS, 100μl/lỗ). Đĩa này được cho quay ly tâm (1000 vòng/phút, 1 phút), và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ hoặc 4°C qua đêm. Đĩa này được rửa hai lần bằng PBST (PBS, 0,05% Tween 20, 100μl/lỗ), và TTR người biotinyl hóa (nồng độ dung dịch gốc 1,0mg/ml) được pha loãng 750 lần bằng PBST được thêm vào ở mức 20μl/lỗ. Đĩa này được cho tham gia quay ly tâm (1000 vòng/phút, 1 phút), và được giữ thêm ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ hoặc 4°C qua đêm. Đĩa này được rửa 3 lần bằng PBST (100μl/lỗ), và RBP4 người được dán nhãn His (nồng độ dung dịch gốc 1,28mg/ml) được pha loãng 4000 lần bằng chất đệm phản ứng (50mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 0,005% Tween 20, 1mM DTT, 0,1% BSA) được thêm vào ở mức 10μl/lỗ. Sự pha loãng của hợp chất (nồng độ gấp 200 lần) được điều chế với DMSO, và mỗi 1,6μl được thêm vào chất đệm phản ứng (320μl) chứa retinol (50nM) (Sigma-Aldrich

Co.). Chất đệm phản ứng (320µl) chứa retinol và được thêm với DMSO được sử dụng làm mẫu đối chứng dương, và chất đệm phản ứng (320µl) không chứa retinol và được rửa với DMSO được sử dụng làm mẫu đối chứng âm. Dung dịch hỗn hợp gồm retinol và hợp chất được thêm vào đĩa ở mức 15µl/lỗ. Đĩa này được khuấy trong máy trộn đĩa, được quay ly tâm (1000 vòng/phút, 1 phút), và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch kháng thể liên hợp HRP kháng His (QIAGEN) được pha loãng với chất đệm phản ứng được thêm vào ở mức 10µl/lỗ, được quay ly tâm (1000 vòng/phút, 1 phút), và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Đĩa này được rửa 3 lần với PBST (100µl/lỗ), chất phản ứng SuperSignal ELISA Femto Maximum Sensitivity Substrate (PIERCE, Thermo Fisher Scientific Inc.) được thêm vào ở mức 30µl/lỗ, và sự phát quang được đo bằng máy đọc đĩa (Envision).

Hoạt tính ức chế sự liên kết của hợp chất được xác định bằng $100 \times (\text{trị số kiểm soát dương} - \text{trị số hợp chất thử nghiệm}) / (\text{trị số kiểm soát dương} - \text{trị số kiểm soát âm})$. Các kết quả được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế liên kết RBP4 người (% ở mức 10µM)
Ví dụ 1	98
Ví dụ 2	99
Ví dụ 3	100
Ví dụ 4	100
Ví dụ 5	100

Từ các kết quả nêu trên, rõ ràng là hợp chất theo sáng chế ức chế sự liên kết của RBP4, và retinol và TTR.

Ví dụ thử nghiệm 2

Hoạt tính làm giảm RBP4 trong máu của hợp chất theo sáng chế được đánh giá sử dụng chuột C57BL/6J.

Chuột đực C57BL/6J 7 đến 10 tuần tuổi (Japan Charles River) được nuôi để thích nghi với môi trường dưới các điều kiện ăn thực phẩm tự do- đồ ăn rắn CE-2 (CLEA Japan, Inc.) trong 4 đến 6 ngày, và được nhóm lại một cách ngẫu nhiên (4 hoặc 5 con mỗi nhóm). Vào ngày thử nghiệm, các mẫu máu được gom từ tĩnh mạch đuôi, và huyết tương được tách (trị số lúc 0 giờ). Sau đó, hợp chất thử

nghiệm (ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8) được dùng qua đường miệng ở liều dùng 3mg/kg hoặc 10mg/kg (dung môi: dung dịch 0,5% methylxenluloza (10mL/kg)). Ở 8 và 24 giờ sau khi hợp chất được dùng, các mẫu máu được gom từ tĩnh mạch đuôi và huyết tương được tách. Dung dịch methylxenluloza 0,5% (10ml/kg) được dùng qua đường miệng ở nhóm đối chứng.

Lượng RBP4 trong huyết tương được gom được đo bằng phương pháp ELISA. Sử dụng kháng thể RBP4 polyclonal thử kháng chuột (Hokudo Co., Ltd.), RBP4 được định lượng bằng quy trình sau đây. Đĩa ELISA 96 lỗ được phủ kháng thể 50µg/ml (100µl), và được giữ ở 4°C qua đêm hoặc ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi phong bế bằng BlockAce (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 100µl RBP4 chuột hoặc mẫu được thêm vào và đĩa được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, được rửa bằng PBS-0,5% Tween20, được thêm kháng thể kháng RBP4 được dán nhãn HRP (được điều chế bằng cách dán nhãn kháng thể RBP4 polyclonal (Hokudo Co., Ltd.) với HRP (DOJINDO LABORATORIES)) (100µl), và được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi rửa, TMB (Sigma) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút để cho phát triển màu. Phản ứng này được làm ngưng bằng axit sulfuric 2N và sự bức xạ ở A450 nm được đo bằng máy đọc đĩa. Thay đổi từ trị số ban đầu của mỗi cá thể được lấy làm trị số tương đối so với nhóm đối chứng (trị số ban đầu/trị số đối chứng, %) mỗi thời điểm. Các kết quả được thể hiện dưới đây theo giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (n=4 hoặc 5).

Bảng 4

Ví dụ số	Liều dùng	RBP4 (trị số ban đầu/trị số đối chứng %)	
		8 giờ sau	24 giờ sau
1	10 mg/kg	37,25 $\pm$ 11,45	61,81 $\pm$ 14,79
2	10 mg/kg	23,93 $\pm$ 5,84	64,87 $\pm$ 16,79
3	10 mg/kg	20,70 $\pm$ 1,55	49,64 $\pm$ 10,48
4	3 mg/kg	19,86 $\pm$ 11,85	54,29 $\pm$ 19,15
5	3 mg/kg	32,14 $\pm$ 6,82	36,20 $\pm$ 1,87
6	10 mg/kg	58,17 $\pm$ 8,61	79,70 $\pm$ 5,22
7	10 mg/kg	43,66 $\pm$ 4,92	71,75 $\pm$ 8,77

Tất cả các hợp chất thể hiện trị số thấp hơn so với nhóm đối chứng 8 giờ sau khi sử dụng khi dùng riêng qua đường miệng. Các kết quả này thể hiện hợp chất theo sáng chế có hoạt tính làm giảm RBP4 máu.

Ví dụ thử nghiệm 3

Hoạt tính ngăn sự kết tụ chất chuyển hóa retinoid bis-retinoid N-retinyliden-N-retinyletanolamin (A2E) trong nhãn cầu của hợp chất theo sáng chế, được đánh giá sử dụng chuột bị bất hoạt A4 cassette liên kết ATP (ABCA4 KO). A2E là thành phần cấu tạo chính của Lipofuscin trong nhãn cầu, và liên quan đến sự khởi phát và tiến triển bệnh lý trong bệnh thoái hoá điểm vàng do tuổi già gây teo và bệnh Stargardt. Chuột ABCA4 KO được xác nhận là thể hiện sự kết tụ đáng kể A2E, Lipofuscin cùng với sự lão hóa, và được xem là mẫu động vật bệnh thoái hoá điểm vàng do tuổi già gây teo và bệnh Stargardt.

Chuột đực ABCA4 KO 8 tuần tuổi được nhóm một cách ngẫu nhiên, và dung dịch metylxenluloza 0,5% được dùng qua đường miệng ở nhóm đối chứng, và hỗn dịch metylxenluloza 0,5% của hợp chất ở liều dùng được thể hiện trong bảng sau đây được cho nhóm hợp chất thí nghiệm dùng qua đường miệng, một lần mỗi ngày ở mức 10ml/kg. Mỗi nhóm gồm 6 hoặc 7 con chuột. Sau khi dùng lặp lại trong 8 hoặc 12 tuần, nhãn cầu được tách trong điều kiện gây mê.

Trong nhãn cầu, A2E được đo bằng phương pháp HPLC. Tiêu chuẩn tham khảo A2E được tổng hợp từ all-trans retinal, etanolamin trong etanol được bổ sung axit axetic. Đầu tiên, 0,3ml các hạt PBS và zirconia được thêm vào nhãn cầu, và dịch treo mô đồng thể được bào chế sử dụng Mixer Mill MM 300 (QIAGEN). Dung dịch clorofom:metanol (2:1) (0,8ml) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Lớp dưới được lấy riêng ra một ống khác, dung dịch clorofom:metanol (2:1) (0,6ml) được bổ sung thêm và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Lớp dưới được kết hợp với một lớp được tách trước đó, và được làm khô cho đến khi thành thể rắn bằng cách thổi khí nitơ. 0,05ml dung dịch axetonitril 85% được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy để tạo ra mẫu đo. Đối với HPLC, Alliance e2695 và Photo diode array 2998 (PDA) (Waters) được sử dụng, và Empower 2 được sử dụng làm phần mềm phân tích. Cột được sử dụng là Atlantis dC18 (3µm, 3,9x150mm) (Waters), và nhiệt độ cột được đặt đến 40°C. Đối với pha di động, dung dịch hỗn hợp chứa axetonitril và nước cất (chứa 0,1% axit trifloaxetic) được sử dụng ở mức 1ml/phút và, đối với các điều kiện gradien, nồng độ axetonitril được tăng từ 85% đến 100% hơn 15 phút, và sau đó được làm giảm ngay lập tức đến 85% và một mẫu được kiểm soát trong 20 phút. Sự định lượng được thực hiện ở khả năng bức xạ tia cực tím ở 440nm bằng PDA.

Bảng 5

Ví dụ số	Liều dùng	A2E (% trị số đối chứng)
2	10 mg/kg	77,63±9,06
3	10 mg/kg	73,90±15,58
4	1 mg/kg	79,47±14,53
5	3 mg/kg	59,10±10,33

Việc sử dụng lặp lại tất cả các hợp chất nêu trên đã ngăn sự kết tụ chất chuyển hóa retinoid A2E trong nhãn cầu của chuột ABCA4 KO.

Ví dụ bào chế 1 (bào chế viên nang)

1) hợp chất của ví dụ 1	30mg
2) xenluloza vi tinh thể	10mg
3) lactoza	19mg
4) magie stearat	1mg
Tổng	60mg

1), 2), 3) và 4) được trộn và nhồi vào viên nang gelatin.

Ví dụ bào chế 2 (bào chế viên nén)

1) hợp chất của ví dụ 1	30g
2) lactoza	50g
3) tinh bột ngô	15g
4) canxi carboxymetylxenluloza	44g
5) magie stearat	1g
1000 viên nén	140g tổng

Tổng lượng 1), 2), 3) và 30g của 4) được nhào với nước, được làm khô trong chân không và được rây. Bột được rây được trộn với 14g của 4) và 1g của 5), và hỗn hợp này được đột bằng máy đúc viên nén. Theo cách này thu được 1000 viên nén chứa 30mg hợp chất theo ví dụ 1 mỗi viên nén.

Ví dụ bào chế 3 (bào chế thuốc mỡ)

1) hợp chất của ví dụ 1	0,5g
2) parafin lỏng	1g
3) vazolin trắng	98,5g

Tổng 100g

1), 2) được trộn đều trong máy nghiền, 3) được thêm từ từ cùng với nhào đến tổng lượng 100g. Hỗn hợp thu được được chia ra và nạp vào tuýp để tạo ra thuốc mỡ.

Ví dụ bào chế 4 (bào chế thuốc nhỏ mắt)

1) hợp chất của ví dụ 1	0,05g
2) axit boric	1,2g
3) L-natri glutamat	0,2g
4) natri edetat	0,005g
5) dibutylhydroxytoluen	0,005g
6) clobutanol	0,1g
7) benzalkoni clorua (10% trọng lượng/thể tích)	0,05ml
8) l-mentol	0,008g
9) macrogol 4000	0,4g
10) natri hydroxit	q.s.
11) nước tinh khiết khử trùng	được thêm đến 100ml

Các thành phần nêu trên được trộn để tạo ra thuốc nhỏ mắt.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính làm giảm RBP4 vượt trội, và hữu ích làm thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do trung gian là sự gia tăng RBP4 hoặc retinol do RBP4 cung cấp như bệnh thoái hoá điểm vàng do tuổi già, bệnh Stargardt và tương tự.

Đơn sáng chế này dựa trên đơn sáng chế số 2014-217770 nộp tại Nhật Bản, nội dung của đơn được kết hợp đầy đủ trong bản mô tả sáng chế này bằng cách viện dẫn.

Đoạn mỗi SEQ ID NO: 1: PCR (RBPU)

Đoạn mỗi SEQ ID NO: 2: PCR (RBPL)

Đoạn mỗi SEQ ID NO: 3: PCR (TTRU)

Đoạn mỗi SEQ ID NO: 4: PCR (TTRL)

Đoạn mồi SEQ ID NO: 5: PCR (CMVP)

Đoạn mồi SEQ ID NO: 6: PCR (RBPECO)

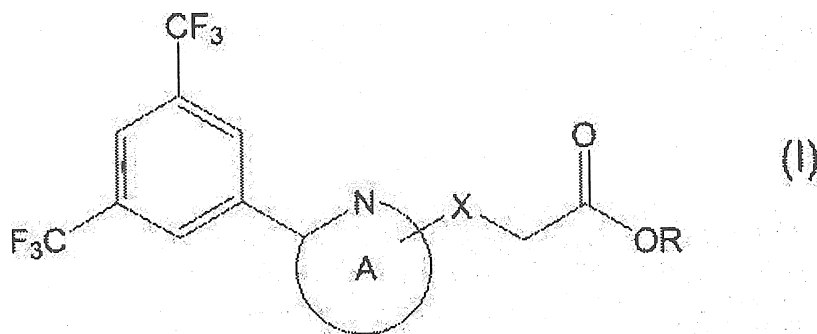
Đoạn mồi SEQ ID NO: 7: PCR (TTRECO)

SEQ ID NO: 8: oligonucleotit (HISENU) để tạo ra đoạn gen tổng hợp chứa trình tự nhân His

SEQ ID NO: 9: oligonucleotit (HISENL) để tạo ra đoạn gen tổng hợp chứa trình tự nhân His

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó

vòng A là vòng pyrazol, vòng pyridin hoặc vòng pyrimidin;

X là CH₂ hoặc O; và

R là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất axit ((2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)acetic hoặc muối của nó.

3. Hợp chất axit ((6-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-yl)oxy)acetic hoặc muối của nó.

4. Hợp chất axit 3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoic hoặc muối của nó.

5. Hợp chất axit ((4-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-oxazol-2-yl)oxy)acetic hoặc muối của nó.

6. Hợp chất axit ((1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)acetic hoặc muối của nó.

7. Thuốc chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> Hợp chất dị vòng và thuốc chứa nó

<130> 092364

<150> JP2014-217770

<151> 2014-10-24

<160> 9

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 34

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi PCR (RBPU)

<400> 1

atatggatcc accatgaagt ggggtgtgggc gctc
34

<210> 2

<211> 38

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi PCR (RBPL)

<400> 2

atatgcggcc gcctacaaaa gggtttctttc tgatctgc
38

<210> 3

<211> 35

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi PCR (TTRU)

<400> 3

atatggatcc accatggctt ctcacgtct gctcc
35

<210> 4
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mồi PCR (TTRL)

<400> 4
 atatgcggcc gctcattcct tgggattggt gacga
 35

<210> 5
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mồi PCR (CMVP)

<400> 5
 tgggaggtct atataagcag agctcg
 26

<210> 6
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mồi PCR (RBPECO)

<400> 6
 atatgaattc ttccttggga ttggtgac
 28

<210> 7
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mồi PCR (TTRECO)

<400> 7
 atatgaattc caaaaggttt ctttctgac
 30

<210> 8
<211> 28
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> oligonucleotit để tạo ra đoạn gen tổng hợp chứa trình tự đuôi
His (HISENU)

<400> 8
aattccatca tcatcatcat cactaggc
28

<210> 9
<211> 28
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> oligonucleotit để tạo ra đoạn gen tổng hợp chứa trình tự đuôi
His (HISENL)

<400> 9
ggccgcctag tgatgatgat gatgatgg
28