



(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)



1-0031115

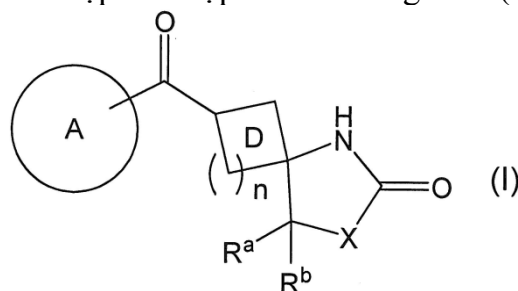
(51)⁸ C07D 401/06; A61K 31/454; A61P 25/00; C07D 413/14; C07D 405/14; C07D 413/06; A61K 31/41; A61P 37/00 (13) B

- (21) 1-2018-04849 (22) 30/03/2017
(86) PCT/JP2017/014597 30/03/2017 (87) WO 2017/171100 A1 05/10/2017
(30) 2016-071181 31/03/2016 JP
(45) 25/02/2022 407 (43) 25/01/2019 370A
(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72) IKEDA, Shuhei (JP); SUGIYAMA, Hideyuki (JP); AIDA, Jumpei (JP);
TOKUHARA, Hidekazu (JP); OKAWA, Tomohiro (JP); OGURO, Yuya (JP);
NAKAMURA, Minoru (JP); MURAKAMI, Masataka (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 HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính ức chế MAGL hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chấn thương sọ não, bệnh tăng nhãn áp, bệnh đa xơ cứng, v.v.), rối loạn lo âu, các chứng đau (ví dụ, chứng đau do viêm, chứng đau do ung thư, chứng đau thần kinh, v.v.), chứng động kinh, bệnh trầm cảm và tương tự.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong phần mô tả, hoặc muối của nó. 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 có hoạt tính ức chế monoacylglycerol lipaza (monoacylglycerol lipase – đôi khi được viết tắt là “MAGL” trong bản mô tả này), được phẩm chứa hợp chất này và tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit arachidonic (đôi khi được viết tắt là “AA” trong bản mô tả này), và eicosanoid, mà là sản phẩm in vivo, đã được báo cáo là gây ra chứng viêm hệ thần kinh trung ương và ngoại vi [tài liệu phi sáng chế 1: Science, vol. 294, các trang 1871-1875, 2001]. Chất ức chế mà kìm hãm đường hướng sản sinh axit arachidonic, và đường hướng sản sinh eicosanoid có triển vọng là được chất điều trị cho các bệnh viêm, và các được chất kháng viêm không steroid như chất ức chế xyclooxygenaza và tương tự được sử dụng làm thuốc điều trị cho chứng đau do viêm. Tuy nhiên, nếu chất ức chế xyclooxygenaza được sử dụng trong thời gian dài, đôi khi xảy ra các rối loạn đường tiêu hóa như là tác dụng phụ, do đó là vấn đề. Ngoài ra, các tác dụng phụ lên hệ tuần hoàn như nhồi máu cơ tim, nhồi máu não và tương tự cũng là các vấn đề trong những năm gần đây.

Viêm dây thần kinh gây bởi sự hoạt hóa tế bào thần kinh đệm đã được đề xuất là sự thay đổi sinh bệnh học đặc trưng của các bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, v.v.) [tài liệu phi sáng chế 2: Molecular Neurobiology (Mol. Neurobiol), vol. 41, các trang 115-128, 2010]. Đã được báo cáo rằng các thuốc kháng viêm kìm hãm sự hoạt hóa tế bào thần kinh đệm và kìm hãm sự tiến triển thoái hóa thần kinh ở mẫu động vật biểu hiện quá mức tau (chuột chuyển gen tau biến thể người, v.v.) mà là đặc trưng sinh bệnh học của bệnh Alzheimer [tài liệu phi sáng chế 3: Neuron, vol. 53, các trang 337-351, 2007]. Ngoài ra, hiệu quả kìm hãm quá trình viêm thần kinh để điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer và tương tự đã được đề xuất [tài liệu phi sáng chế 4: Nature Reviews Neurology (Nat. Rev. Neurol.), vol. 6, các trang 193-201, 2010], và thuốc điều trị mà kìm hãm quá trình viêm thần kinh có triển vọng là thuốc điều trị hoặc dự phòng các bệnh thoái hóa thần kinh.

Monoacylglycerol lipaza (MAGL) là enzyme thủy phân monoacylglycerol thành axit béo và glycerol. Ở hệ thần kinh trung ương, cơ chất của MAGL là 2-arachidonoylglycerol (trong bản mô tả này còn được gọi là 2-AG) mà bị phân hủy thành axit arachidonic và glycerol [tài liệu phi sáng chế 5: Chemistry và Physics of Lipids (Chem phys Lipids) vol. 121, các trang 149-158, 2002]. Trong những năm gần đây, việc kìm hãm sự sản sinh axit arachidonic và eicosanoid, việc kìm hãm sự hoạt hóa tế bào thần kinh đệm, việc kìm hãm sự sản sinh xytokin gây viêm, và giảm hoạt động tích tụ mảng

A β mà là phát hiện sinh bệnh học của bệnh Alzheimer đã được báo cáo đối với động vật lai chéo giữa chuột thiếu hụt MAGL và mẫu động vật biểu hiện quá mức amyloid β (trong bản mô tả này còn được gọi là A β) (chuột chuyển gen kép APP/PS1, v.v.) [tài liệu phi sáng chế 6: Cell Report (Cell Rep.), vol. 1, các trang 617-623, 2012], và chất ức chế, v.v mà ức chế hoạt tính của MAGL có triển vọng làm thuốc điều trị hoặc dự phòng bệnh Alzheimer.

Ngoài ra, thụ thể cannabinoid 1 (còn được gọi là CB1 trong bản mô tả này), và thụ thể cannabinoid 2 (còn được gọi là CB2 trong bản mô tả này) đã được xác định là thụ thể của 2-AG, mà là cơ chất của MAGL [tài liệu phi sáng chế 7: Biochemical Pharmacology (Biochem. Pharmacol.) vol. 50, 83-90, 1995]. CB1 chủ yếu được biểu hiện ở vùng não [tài liệu phi sáng chế 8: Molecular Pharmacology (Mol. Pharmacol.), vol. 34, các trang 605-613, 1988], và CB2 được biểu hiện ở tế bào miễn dịch, và tế bào thần kinh đệm ở vùng não [tài liệu phi sáng chế 9: Neuroscience Letters (Neurosci. Lett.), vol. 396, các trang 113-116, 2006]. Trong những năm gần đây, đã được báo cáo rằng chất chủ vận thụ thể CB1 làm tăng chức năng nhận thức [tài liệu phi sáng chế 10: Journal of Alzheimer's Disease (J. Alzheimers. Dis.), vol. 30, các trang 439-459, 2012], và 2-AG, mà là cơ chất của MAGL, thể hiện tác dụng bảo vệ chống lại sự chết tế bào thần kinh do A β [tài liệu phi sáng chế 11: Neuroscience, vol. 178, các trang 159-168, 2011]. Do đó, chất ức chế MAGL mà ức chế sự phân hủy 2-AG có triển vọng là thuốc điều trị hoặc dự phòng mà ức chế quá trình viêm thần kinh, chết tế bào thần kinh, tích tụ A β và tương tự quan sát được ở bệnh Alzheimer và không chỉ có tác dụng thuyên giảm triệu chứng mà còn có tác dụng cải biến bệnh.

Bệnh Parkinson, mà là một trong các bệnh thoái hóa thần kinh, là bệnh liên quan đến rối loạn vận động do sự thoái hóa tế bào thần kinh dopamin chất xám ở não giữa gây ra, mà sự hoạt hóa tế bào thần kinh đệm đã được báo cáo [tài liệu phi sáng chế 12: Annals of Neurology (Ann. Neurol.) vol. 57, các trang 168-175, 2005]. Trong khi 1-metyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (1-metyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) đã được biết là cảm ứng sự chết tế bào thần kinh dopamin chất xám của não giữa, nó được báo cáo là thể hiện tác dụng bảo vệ chống lại sự chết tế bào thần kinh ở chuột thiếu hụt MAGL [tài liệu phi sáng chế 13: Science, vol. 334, các trang 809-813, 2011]. Do đó, chất ức chế, v.v mà kìm hãm hoạt động của MAGL có triển vọng là thuốc điều trị mới cho bệnh Parkinson.

Bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (Amyotrophic lateral sclerosis - còn được gọi là ALS trong bản mô tả này) là bệnh liên quan đến sự thoái hóa thần kinh vận động, và hiện nay không có phương pháp điều trị hiệu quả. Việc hoạt hóa tế bào thần kinh đệm ở ALS

đã được báo cáo [tài liệu phi sáng chế 14: Neurobiology of Disease (Neurobiol. Dis.) vol. 15, các trang 601-609, 2004]. Cũng đã có báo cáo rằng việc hoạt hóa CB2 ức chế sự tiến triển của bệnh ở chuột đột biến biểu hiện quá mức peoxit dismutaza, mà là mẫu chuột mắc ALS [tài liệu phi sáng chế 15: European Journal of Pharmacology (Eur. J. Pharmacol.), vol. 542, các trang 100-105, 2006]. Ngoài ra, đã có báo cáo rằng sự viêm thần kinh ở chuột thiếu hụt MAGL bị ức chế bởi việc giảm axit arachidonic, mà là sản phẩm của MAGL trong cơ thể sống [tài liệu phi sáng chế 13: Science, vol. 334, các trang 809-813, 2011]. Do đó, chất ức chế MAGL có triển vọng là thuốc điều trị mới cho ALS.

Bệnh Huntington mà là một trong các bệnh thoái hóa thần kinh là bệnh trong đó chức năng thần kinh bị mất do sự chết tế bào thần kinh và sự viêm thần kinh do tích tụ polyglutamine. Đã có báo cáo rằng sự hoạt hóa CB2 kìm hãm quá trình viêm thần kinh và thể hiện tác dụng bảo vệ thần kinh ở chuột R6/2 mà là mẫu động vật mắc bệnh Huntington [tài liệu phi sáng chế 16: Brain, vol. 132, các trang 3152-3164, 2009]. Ngoài ra, đã có báo cáo rằng quá trình viêm thần kinh bị ức chế bởi việc giảm axit arachidonic, mà là sản phẩm thu được của MAGL, ở mẫu chuột thiếu hụt MAGL [tài liệu phi sáng chế 13: Science, vol. 334, các trang 809-813, 2011]. Do đó, chất ức chế MAGL có triển vọng là thuốc điều trị mới cho bệnh Huntington.

2-AG, mà là cơ chất của MAGL, được báo cáo là kìm hãm sự tiến triển tình trạng bệnh ở mẫu bệnh viêm não tủy tự miễn, tức là mẫu động vật mắc bệnh đa xơ cứng mà là một trong các bệnh mất myelin trung ương [tài liệu phi sáng chế 17: Brain Research (Brain Res.), vol. 1390, các trang 126-141, 2011]. Ngoài ra, đã có báo cáo rằng quá trình viêm thần kinh bị kìm hãm ở chuột thiếu hụt MAGL bởi việc giảm axit arachidonic, mà là sản phẩm thu được của MAGL [tài liệu phi sáng chế 13: Science, vol. 334, các trang 809-813, 2011]. Do đó, chất ức chế MAGL có triển vọng là thuốc điều trị mới cho bệnh đa xơ cứng.

Chấn thương sọ não (Traumatic brain injury-TBI) là tình trạng gây ảnh hưởng cực kỳ nghiêm trọng lên tim của đối tượng, và hiện chưa có phương pháp điều trị hiệu quả. 2-AG, mà là cơ chất của MAGL, được báo cáo là có tác dụng bảo vệ chống lại sự chết tế bào thần kinh ở mẫu động vật bị tổn thương gần đầu [tài liệu phi sáng chế 18: Nature, vol. 413, các trang 527-531, 2001]. Do đó, chất ức chế MAGL có triển vọng là thuốc điều trị hoặc dự phòng mới cho tình trạng chấn thương sọ não.

Bệnh tăng nhãn áp thường gây mất thị lực, và được cho là vấn đề xã hội nghiêm trọng. 2-AG, mà là cơ chất của MAGL, được báo cáo là hoạt hóa dòng chảy chứa nước ở mẫu dịch truyền trong mắt [tài liệu phi sáng chế 19: Experimental Eye Research (Exp. Eye Res.), vol. 87, các trang 106-114, 2008]. Do đó, chất ức chế MAGL có triển vọng là

thuốc điều trị hoặc dự phòng mới cho bệnh tăng nhãn áp.

Rối loạn lo âu là bệnh tâm thần mà xảy ra một cách rất thường xuyên, và ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống. 2-AG, mà là cơ chất của MAGL, được báo cáo là thể hiện tác dụng chống lo âu trong thử nghiệm mê lộ chữ thập nâng cao, mà là hệ thống thử nghiệm rối loạn lo âu có hiệu quả [tài liệu phi sáng chế 20: Behavioural Brain Research (Behav. Brain Res.), vol. 252, các trang 10-17, 2013]. Do đó, chất ức chế MAGL có triển vọng là thuốc điều trị mới cho rối loạn lo âu.

2-AG, mà là cơ chất của MAGL, được báo cáo là thể hiện tác dụng chống cảm thụ đau trong thử nghiệm formalin [tài liệu phi sáng chế 21: British Journal of Pharmacology, vol. 150, các trang 693-701, 2007]. Ngoài ra, 2-AG được báo cáo là thể hiện hiệu quả trong thử nghiệm tăng cảm giác đau ở mẫu đau do ung thư biểu bì [tài liệu phi sáng chế 22: Pharmacological Research (Pharmacol. Res.), vol. 64, các trang 60-67, 2011]. Do đó, chất ức chế MAGL có triển vọng là thuốc điều trị mới cho chứng đau do viêm và đau thần kinh.

Chứng động kinh gây ảnh hưởng lớn đến đời sống hằng ngày. Đã biết rằng bệnh viêm thần kinh được cảm ứng ở hồi hải mã của bệnh nhân động kinh thùy thái dương, và bệnh viêm thần kinh đi kèm với sự hoạt hóa tế bào thần kinh đệm liên quan đến cơn co giật [tài liệu phi sáng chế 23: Nature Medicine (Nature Med.), vol. 16, các trang 413-419, 2010]. 2-AG, mà là cơ chất của MAGL, có tác dụng ức chế cơn co giật cảm ứng bởi pentylenetetrazole, mà là mẫu bệnh cơn co giật cấp [tài liệu phi sáng chế 24: Neurochemical Research (Neurochem. Res.), vol. 36, các trang 1520-1525, 2011]. Do đó, chất ức chế MAGL có triển vọng là thuốc điều trị mới cho chứng động kinh.

Trầm cảm là bệnh xuất hiện một cách rất thường xuyên trong xã hội hiện đại, và ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống. 2-AG, mà là cơ chất của MAGL, được báo cáo là thể hiện tác dụng chống trầm cảm trên mẫu trầm cảm mạn tính mà là hệ thống thử nghiệm trầm cảm có hiệu quả [tài liệu phi sáng chế 25: Neuropsychopharmacology, vol. 39, các trang 1763-1776, 2014]. Do đó, chất ức chế MAGL có triển vọng là thuốc điều trị mới cho bệnh trầm cảm.

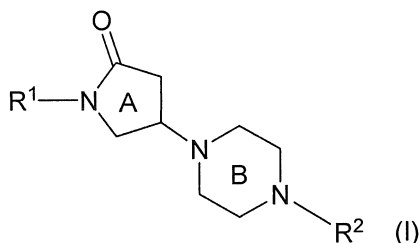
Đau nửa đầu là bệnh thường xuyên xảy ra trong xã hội hiện đại, và ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống. Một trong các yếu tố gây ra đau nửa đầu là bệnh viêm thần kinh. Sự hoạt hóa CB2 được báo cáo là có tác dụng giảm đau ở chuột sử dụng nitroglycerin, mà là hệ thống thử nghiệm đau nửa đầu có hiệu quả [tài liệu phi sáng chế 26: Journal of Headache và Pain, vol. 15, No. 14, 2014]. Do đó, chất ức chế MAGL có triển vọng là thuốc điều trị mới cho chứng đau nửa đầu.

Phù não là bệnh phát triển đi kèm với nhiều bệnh não. Một trong các nguyên

nhân gây phù não là sự xẹp hàng rào máu não. Axit arachidonic và eicosanoids được biết là gây xẹp hàng rào máu não [tài liệu phi sáng chế 27: Brain Research, vol. 1298, các trang 13-23, 2009]. Chất ức chế mà ức chế tác động của MAGL làm giảm sự sản sinh axit arachidonic bởi MAGL. Do đó, chất ức chế MAGL có triển vọng là thuốc điều trị mới cho bệnh phù não.

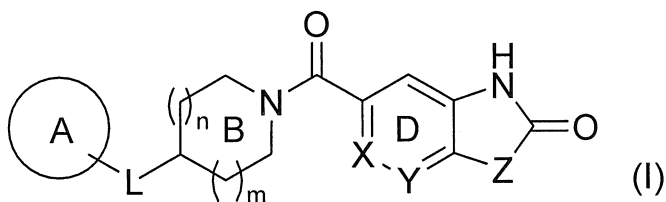
Thiếu máu não cục bộ là một yếu tố gây khởi phát chứng nhồi máu não. 2-AG, mà là cơ chất của MAGL, được báo cáo là có tác dụng bảo vệ não trong hệ thống thử nghiệm có hiệu quả đối với thiếu máu não cục bộ [tài liệu phi sáng chế 28: Brain Research, vol. 1474, các trang 91-99, 2012]. Do đó, chất ức chế MAGL có triển vọng là thuốc điều trị mới cho chứng thiếu máu não cục bộ.

Về hợp chất dị vòng, các hợp chất sau là đã biết. Tài liệu sáng chế 1 mô tả rằng hợp chất có công thức (I) dưới đây:



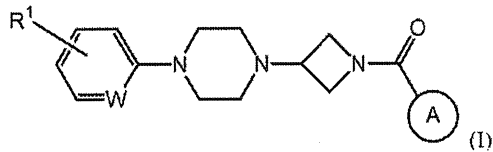
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu sáng chế 1, là chất ức chế MAGL và hữu ích để điều trị, cải thiện hoặc phòng ngừa bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn lo âu, chứng đau hoặc chứng động kinh.

Tài liệu sáng chế 2 mô tả rằng hợp chất có công thức (I) dưới đây:



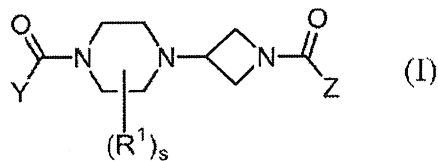
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu sáng chế 2, là chất ức chế MAGL và hữu hiệu để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chấn thương sọ não, bệnh tăng nhãn áp, bệnh đa xơ cứng, v.v.), rối loạn lo âu, các chứng đau (ví dụ, chứng đau do viêm, chứng đau do ung thư, chứng đau thần kinh, v.v.), chứng động kinh, bệnh trầm cảm và tương tự.

Tài liệu sáng chế 3 mô tả rằng hợp chất có công thức (I) dưới đây:



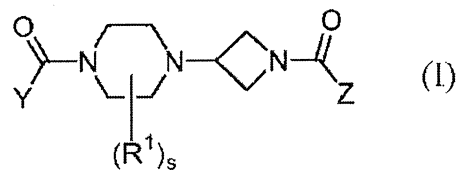
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu sáng chế 3, là chất ức chế MAGL và hữu ích để điều trị chứng đau và tương tự.

Tài liệu sáng chế 4 mô tả rằng hợp chất có công thức (I) dưới đây:



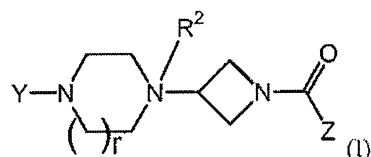
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu sáng chế 4, là chất ức chế MAGL và hữu ích để điều trị chứng đau và tương tự.

Tài liệu sáng chế 5 mô tả rằng hợp chất có công thức (I) dưới đây:



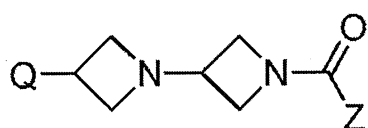
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu sáng chế 5, là chất ức chế MAGL và hữu ích để điều trị chứng đau và tương tự.

Tài liệu sáng chế 6 mô tả rằng hợp chất có công thức (I) dưới đây:



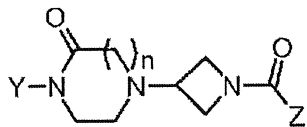
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu sáng chế 6, là chất ức chế MAGL và hữu ích để điều trị chứng đau và tương tự.

Tài liệu sáng chế 7 mô tả rằng hợp chất có công thức sau đây:

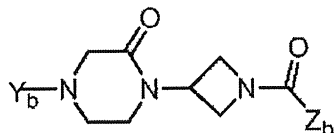


trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu sáng chế 7, là hữu ích làm chất ức chế MAGL.

Tài liệu sáng chế 8 mô tả rằng hợp chất có công thức sau đây:

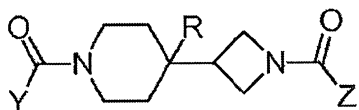


trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu sáng chế 8, và công thức sau đây:



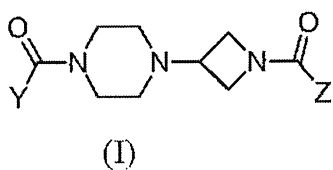
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu sáng chế 8, là hữu ích làm chất ức chế MAGL.

Tài liệu sáng chế 9 mô tả rằng hợp chất có công thức sau đây:



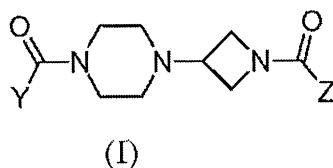
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu sáng chế 9, là hữu ích làm chất ức chế MAGL.

Tài liệu sáng chế 10 mô tả rằng hợp chất có công thức (I) dưới đây:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu sáng chế 10, là chất ức chế MAGL và hữu ích để điều trị, cải thiện hoặc phòng ngừa các bệnh chuyển hóa (bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường).

Tài liệu sáng chế 11 mô tả rằng hợp chất có công thức (I) dưới đây:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu sáng chế 11, là chất ức chế MAGL và hữu ích để điều trị, cải thiện hoặc phòng ngừa các bệnh chuyển hóa (bệnh béo

phì, bệnh đái tháo đường).

Danh mục tài liệu

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2015/099196

Tài liệu sáng chế 2: WO 2016/158956

Tài liệu sáng chế 3: WO 2010/124122

Tài liệu sáng chế 4: WO 2010/124082

Tài liệu sáng chế 5: WO 2010/124086

Tài liệu sáng chế 6: WO 2010/124121

Tài liệu sáng chế 7: WO 2012/030907

Tài liệu sáng chế 8: WO 2012/044613

Tài liệu sáng chế 9: WO 2012/054716

Tài liệu sáng chế 10: WO 2013/049289

Tài liệu sáng chế 11: WO 2013/049293

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Science, vol. 294, các trang 1871-1875, 2001

Tài liệu phi sáng chế 2: Molecular Neurobiology (Mol. Neurobiol), vol. 41, các trang 115-128, 2010

Tài liệu phi sáng chế 3: Neuron, vol. 53, các trang 337-351, 2007

Tài liệu phi sáng chế 4: Nature Reviews Neurology (Nat. Rev. Neurol.), vol. 6, các trang 193-201, 2010

Tài liệu phi sáng chế 5: Chemistry và Physics of Lipids (Chem phys Lipids) vol. 121, các trang 149-158, 2002

Tài liệu phi sáng chế 6: Cell Report (Cell Rep.), vol. 1, page 617-623, 2012

Tài liệu phi sáng chế 7: Biochemical Pharmacology (Biochem. Pharmacol.) vol. 50, 83-90, 1995

Tài liệu phi sáng chế 8: Molecular Pharmacology (Mol. Pharmacol.), vol. 34, các trang 605-613, 1988

Tài liệu phi sáng chế 9: Neuroscience Letters (Neurosci. Lett.), vol. 396, các trang 113-116, 2006

Tài liệu phi sáng chế 10: Journal of Alzheimer's disease (J. Alzheimers. Dis.), vol. 30, các trang 439-459, 2012

Tài liệu phi sáng chế 11: Neuroscience, vol. 178, các trang 159-168, 2011

Tài liệu phi sáng chế 12: Annals of Neurology (Ann. Neurol.) vol. 57, các trang 168-175, 2005

Tài liệu phi sáng chế 13: Science, vol. 334, các trang 809-813, 2011

Tài liệu phi sáng chế 14: Neurobiology of Disease (Neurobiol. Dis.) vol. 15, các trang 601-609, 2004

Tài liệu phi sáng chế 15: European Journal of Pharmacology (Eur. J. Pharmacol.), vol. 542, các trang 100-105, 2006

Tài liệu phi sáng chế 16: Brain, vol. 132, các trang 3152-3164, 2009

Tài liệu phi sáng chế 17: Brain Research (Brain Res.), vol. 1390, các trang 126-141, 2011

Tài liệu phi sáng chế 18: Nature, vol. 413, các trang 527-531, 2001

Tài liệu phi sáng chế 19: Experimental Eye Research (Exp. Eye Res.), vol. 87, các trang 106-114, 2008

Tài liệu phi sáng chế 20: Behavioural Brain Research (Behav. Brain Res.), vol. 252, các trang 10-17, 2013

Tài liệu phi sáng chế 21: British Journal of Pharmacology, vol. 150, các trang 693-701, 2007

Tài liệu phi sáng chế 22: Pharmacological Research (Pharmacol. Res.), vol. 64, các trang 60-67, 2011

Tài liệu phi sáng chế 23: Nature Medicine (Nature Med.), vol. 16, các trang 413-419, 2010

Tài liệu phi sáng chế 24: Neurochemical Research (Neurochem. Res.), vol. 36, các trang 1520-1525, 2011

Tài liệu phi sáng chế 25: Neuropsychopharmacology, vol. 39, các trang 1763-1776, 2014

Tài liệu phi sáng chế 26: Journal of Headache and Pain, vol. 15, No. 14, 2014

Tài liệu phi sáng chế 27: Brain Research, vol. 1298, các trang 13-23, 2009

Tài liệu phi sáng chế 28: Brain Research, vol. 1474, các trang 91-99, 2012

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất hợp chất có chất ức chế hoạt tính MAGL, mà được cho là hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chấn thương sọ não, bệnh tăng nhãn áp, bệnh đa xơ cứng, v.v.), rối loạn lo âu, các

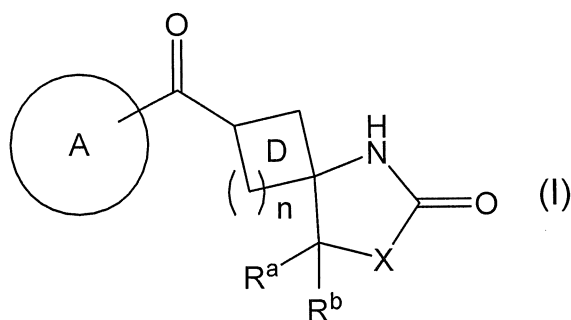
chứng đau (ví dụ, chứng đau do viêm, chứng đau do ung thư, chứng đau thần kinh, v.v.), chứng động kinh, bệnh trầm cảm và tương tự.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu sâu rộng để nỗ lực giải quyết vấn đề nêu trên và đã phát hiện thấy rằng hợp chất có công thức (I) dưới đây có hoạt tính ức chế MAGL, và do đó, được mong đợi là hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chấn thương sọ não, bệnh tăng nhãn áp, bệnh đa xơ cứng, v.v.), rối loạn lo âu, các chứng đau (ví dụ, chứng đau do viêm, chứng đau do ung thư, chứng đau thần kinh, v.v.), chứng động kinh, bệnh trầm cảm và tương tự, điều này dẫn đến hoàn thành sáng chế.

Theo đó, sáng chế đề xuất các giải pháp sau.

[1] Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

vòng A là vòng tùy ý được thế tiếp,

vòng D là vòng tùy ý được thế tiếp,

n là 1 hoặc 2,

X là -O-, -CR¹R²-, -CR¹R²-O-, -O-CR¹R²- hoặc -NR³-,

mỗi nhóm R¹, R² và R³ độc lập là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế, và

mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen,

hoặc muối của nó (sau đây đôi khi còn được gọi là hợp chất (I)).

[2] Hợp chất hoặc muối theo mục [1] nêu trên, trong đó

vòng D là vòng xyclobutan;

n là 1;

X là -O-; và

cả R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

[3] Hợp chất hoặc muối theo mục [1] hoặc [2] nêu trên, trong đó vòng A là dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế tiếp.

[4] Hợp chất hoặc muối theo mục [1] nêu trên, trong đó:

vòng A là dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm C_{7-16} aryloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen,

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa,

(III) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,

(IV) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và

(V) nhóm xyano,

(ii) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen, và

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa,

(iii) nguyên tử halogen, và

(iv) nhóm C_{7-16} aralkyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen, và

(II) nhóm C_{1-6} alkyl,

(b) nhóm C_{7-16} aralkyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen,

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa, và

(iii) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được halogen hóa,

(c) nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen, và

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa, và

(ii) nguyên tử halogen,

(d) nhóm C_{6-14} aryloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và

(e) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần

tử thể được chọn từ

(i) nguyên tử halogen, và

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa;

vòng D là C4-5 xycloalkan;

n là 1 hoặc 2;

X là -O-, -CH₂- hoặc -O-CH₂-; và

R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

[5] Hợp chất hoặc muối theo mục bất kỳ trong số mục [1] nêu trên, trong đó vòng A là

(1) azetidin vòng tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ

(a) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ

(i) nguyên tử halogen, và

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa,

(2) vòng piperidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ

(i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ

(I) nguyên tử halogen,

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa, và

(III) nhóm azetidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(ii) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và

(iii) nguyên tử halogen, và

(b) nhóm dihydrobenzofuryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ

(i) nguyên tử halogen, và

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa, hoặc

(3) vòng 7-azaspiro[3,5]nonan tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ

(a) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen;

vòng D là vòng xyclobutan;

n là 1;

X là -O-; và

cả R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

[6] Hợp chất hoặc muối theo mục bất kỳ trong số mục [1] nêu trên, trong đó

vòng A là

(1) vòng azetidin được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm benzyloxy được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen, và

(ii) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa;

vòng D là vòng xyclobutan;

n là 1;

X là -O-; và

R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

[7] (2s,4s)-2-((3-((2-flu-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on, hoặc muối của nó.

[8] (2s,4s)-2-((3-((2-metyl-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on, hoặc muối của nó.

[9] (2s,4s)-2-((3-((3-clo-4-metylbenzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on, hoặc muối của nó.

[10] Thuốc chứa hợp chất hoặc muối theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9] nêu trên.

[11] Thuốc theo mục [10] nêu trên, mà là chất ức chế monoaxylglyxerol lipaza.

[12] Thuốc theo mục [10] nêu trên, mà là tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh đa xơ cứng, rối loạn lo âu, chứng đau, chứng động kinh hoặc bệnh trầm cảm.

[13] Hợp chất hoặc muối của hợp chất hoặc muối theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9] nêu trên để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh đa xơ cứng, rối loạn lo âu, chứng đau, chứng động kinh hoặc bệnh trầm cảm.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, có thể đề xuất hợp chất có hoạt tính ức chế MAGL vượt trội, mà được cho là hữu hiệu làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chấn thương sọ não, bệnh tăng nhãn áp, bệnh đa xơ cứng, v.v.), rối loạn lo âu, các chứng đau (ví dụ, chứng đau do viêm, chứng đau do ung thư, chứng đau thần kinh, v.v.), chứng động kinh, bệnh trầm cảm và tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây

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 iôt.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkyl” bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-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, pentafloetyl, propyl, 2,2-diflopropyl, 3,3,3-triflopropyl, isopropyl, butyl, 4,4,4-triflobutyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 5,5,5-triflopentyl, hexyl và 6,6,6-triflohexyl.

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

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

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{3-10} xycloalkyl” bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[3.2.1]octyl và adamantyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý có 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm xyclopropyl, 2,2-difloxypropyl, 2,3-difloxypropyl, xyclobutyl, difloxybutyl, 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 C₇₋₁₆ aralkyl” bao gồm benzyl, phenetyl, naphtylmetyl và phenylpropyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ 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 C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ 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-trifloetoxyl, propoxy, isopropoxy, butoxy, 4,4,4-triflobutoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy” bao gồm xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy và xyclooctyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ 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 C₁₋₆ alkylthio tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkylthio tùy ý có 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm metylthio, diflometylthio, triflometylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, 4,4,4-triflobutylthio, pentythio và hexylthio.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl” 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-cacbonyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl 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-cacbonyl” bao gồm metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, propoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, butoxycacbonyl, isobutoxycacbonyl, sec-butoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, pentyloxycacbonyl và hexyloxycacbonyl.

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

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyl” bao gồm

phenylaxetyl và phenylpropionyl.

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

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh” bao gồm morpholinylcacbonyl, piperidinylcacbonyl và pyrrolidinylcacbonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl” bao gồm methylcarbamoyl, etylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl và N-etyl-N-methylcarbamoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl” bao gồm benzylcarbamoyl và phenethylcarbamoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl” bao gồm methylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, sec-butylsulfonyl và tert-butylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm methylsulfonyl, diflomethylsulfonyl, triflomethylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, 4,4,4-triflobutylsulfonyl, pentylsulfonyl và hexylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{6-14} arylsulfonyl” bao gồm phenylsulfonyl, 1-naphtylsulfonyl và 2-naphtylsulfonyl.

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

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydrocacbon” (kể cả “nhóm hydrocacbon” của “nhóm hydrocacbon tùy ý được thế”) bao gồm nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{2-6} alkynyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{3-10} xycloalkenyl, nhóm C_{6-14} aryl và nhóm C_{7-16} aralkyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydrocacbon tùy ý được thế” bao gồm nhóm hydrocacbon tùy ý có (các) phần tử thế được chọn từ nhóm 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 C₆₋₁₄aryloxy (chẳng hạn, phenoxy, naphthoxy),
- (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-cacbonxyloxy (chẳng hạn, axetoxyl, propanoyloxy),
- (12) nhóm C₆₋₁₄aryl-cacbonxyloxy (chẳng hạn, benzoyloxy, 1-naphthoyloxy, 2-naphthoyloxy),
- (13) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonxyloxy (chẳng hạn, metoxycacbonxyloxy, etoxycacbonxyloxy, propoxycacbonxyloxy, butoxycacbonxyloxy),
- (14) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyloxy (chẳng hạn, methylcarbamoyloxy, ethylcarbamoyloxy, dimethylcarbamoyloxy, diethylcarbamoyloxy),
- (15) nhóm C₆₋₁₄aryl-carbamoyloxy (chẳng hạn, phenylcarbamoyloxy, naphthylcarbamoyloxy),
- (16) nhóm heteroxycylcacbonxyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoyloxy),
- (17) nhóm heteroxycylcacbonxyloxy không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, morpholinylcacbonxyloxy, piperidinylcacbonxyloxy),
- (18) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyloxy tùy ý được halogen hóa (chẳng hạn, methylsulfonyloxy, trifluoromethylsulfonyloxy),
- (19) nhóm C₆₋₁₄arylsulfonyloxy nhóm tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, phenylsulfonyloxy, toluenesulfonyloxy),
- (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-cacbonyl tùy ý được halogen hóa,
- (26) nhóm C₆₋₁₄aryl-cacbonyl,

- (27) nhóm heteroxycylcacbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh,
- (28) nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh,
- (29) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl,
- (30) nhóm C₆₋₁₄aryloxy-cacbonyl (chẳng hạn, phenyloxycacbonyl, 1-naphtyloxycacbonyl, 2-naphtyloxycacbonyl),
- (31) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy-cacbonyl (chẳng hạn, benzyloxycacbonyl, phenetyloxycacbonyl),
- (32) nhóm carbamoyl,
- (33) nhóm thiocarbamoyl,
- (34) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl,
- (35) nhóm C₆₋₁₄aryl-carbamoyl (chẳng hạn, phenylcarbamoyl),
- (36) nhóm heteroxycylcarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylcarbamoyl, thienylcarbamoyl),
- (37) nhóm heteroxycylcarbamoyl không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, morpholylcarbamoyl, piperidinylcarbamoyl),
- (38) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý được halogen hóa,
- (39) nhóm C₆₋₁₄arylsulfonyl,
- (40) nhóm heteroxycylsulfonyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylsulfonyl, thienylsulfonyl),
- (41) nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl tùy ý được halogen hóa,
- (42) nhóm C₆₋₁₄arylsulfinyl (chẳng hạn, phenylsulfinyl, 1-naphtylsulfinyl, 2-naphtylsulfinyl),
- (43) nhóm heteroxycylsulfinyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylsulfinyl, thienylsulfinyl),
- (44) nhóm amino,
- (45) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino (chẳng hạn, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, dimetylamino, dietylamino, dipropylamino, dibutylamino, N-etyl-N-metylamino),
- (46) nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄arylamino (chẳng hạn, phenylamino),
- (47) nhóm heteroxycylamino thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylamino),
- (48) nhóm C₇₋₁₆ aralkylamino (chẳng hạn, benzylamino),
- (49) nhóm formylamino,

- (50) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonylamino (chẳng hạn, axetyl-amino, propanoyl-amino, butanoyl-amino),
- (51) nhóm $(C_{1-6} \text{ alkyl})(C_{1-6} \text{ alkyl-cacbonyl})$ amino (chẳng hạn, N-axetyl-N-metyl-amino),
- (52) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonylamino (chẳng hạn, phenylcacbonyl-amino, naphthylcacbonyl-amino),
- (53) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonylamino (chẳng hạn, metoxycacbonyl-amino, etoxycacbonyl-amino, propoxycacbonyl-amino, butoxycacbonyl-amino, tert-butoxycacbonyl-amino),
- (54) nhóm C_{7-16} aralkyloxy-cacbonylamino (chẳng hạn, benzyloxycacbonyl-amino),
- (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 hydrocacbon 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, pyrrolyl, 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, quinoxalyl, 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, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, tetrahydroisothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydroisooxazolyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, dihydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydropyridazinyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, azepanyl, diazepanyl, azepinyl, oxepanyl, azocanyl, diazocanyl và tương tự; và các nhóm dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai 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, indolinyl, isoindolinyl, tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinyl, tetrahydrobenzazepinyl, tetrahydroquinoxalyl, tetrahydrophenanthridinyl, hexahydrophenothiazinyl, hexahydrophenoxazinyl, tetrahydrophthalazinyl, tetrahydronaphthyridinyl, tetrahydroquinazolinyl, tetrahydrocinnolyl, tetrahydrocarbazolyl, tetrahydro- β -carbolinyl, tetrahydroacrydinyl, 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-azabixyclo[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, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl, nhóm C₆₋₁₄aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh và nhóm dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa, nhóm hydroxy, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm amino và nhóm carbamoyl”.

Các ví dụ về “nhóm axyl” còn bao gồm nhóm hydrocacbon-sulfonyl, nhóm heteroxycylsulfonyl, nhóm hydrocacbon-sulfinyl và nhóm heteroxycylsulfinyl.

Ở đây, nhóm hydrocacbon-sulfonyl có nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm hydrocacbon, nhóm heteroxycylsulfonyl có nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm dị vòng, nhóm hydrocacbon-sulfinyl có nghĩa là nhóm sulfinyl được liên kết với nhóm hydrocacbon và nhóm heteroxycylsulfinyl 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-cacbonyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl-cacbonyl (chẳng hạn, crotonoyl), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl (chẳng hạn, xyclobutancacbonyl, xyclopentancacbonyl, xyclohexancacbonyl, xycloheptancacbonyl), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl-cacbonyl (chẳng hạn, nhóm 2-xyclohexencacbonyl), nhóm C₆₋₁₄aryl-cacbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxycylcacbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, nhóm C₆₋₁₄aryloxy-cacbonyl (chẳng hạn, phenyloxycacbonyl, naphtyloxycacbonyl), nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy-cacbonyl (chẳng hạn, benzyloxycacbonyl, phenetyloxycacbonyl), nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₂₋₆ alkenyl-carbamoyl (chẳng hạn, diallylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-

carbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbamoyl (chẳng hạn, phenylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, nhóm heteroxycylcarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylcarbamoyl), nhóm thiocarbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, metylthiocarbamoyl, N-etyl-N-metylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, diallylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylthiocarbamoyl, xyclohexylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, phenylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, benzylthiocarbamoyl, phenetylthiocarbamoyl), nhóm heteroxycylthiocarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylthiocarbamoyl), nhóm sulfin, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl (chẳng hạn, metylsulfinyl, etylsulfinyl), nhóm sulfo, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, nhóm C_{6-14} arylsulfonyl, nhóm phosphono nhóm và nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} 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 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-cacbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxycylcacbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, 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 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, diallylamino), 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)-cacbonylamino (chẳng hạn, axetylamino, propionylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbonylamino (chẳng hạn, benzoylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-cacbonylamino (chẳng hạn, benzylcacbonylamino), nhóm mono- hoặc di- heteroxycylcacbonylamino thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoylamino, isonicotinoylamino), nhóm mono- hoặc di- heteroxycylcacbonylamino không thơm có 3

đến 14 cạnh (chẳng hạn, piperidinylcacbonylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkoxy-cacbonylamino (chẳng hạn, tert-butoxycacbonylamino), nhóm heteroxycylamino thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylamino), nhóm carbamoylamino, nhóm (mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl)amino (chẳng hạn, methylcarbamoylamino), nhóm (mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl)amino (chẳng hạn, benzylcarbamoylamino), nhóm C_{1-6} alkylsulfonylamino (chẳng hạn, methylsulfonylamino, etylsulfonylamino), nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino (chẳng hạn, phenylsulfonylamino), nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{1-6} alkyl-cacbonyl)amino (chẳng hạn, N-axetyl-N-metylamin) và nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{6-14} aryl-cacbonyl)amino (chẳng hạn, N-benzoyl-N-metylamin).

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-cacbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxycylcacbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, 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, diallylcarbamoyl), 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-cacbonyl-carbamoyl (chẳng hạn, axetylcarbamoyl, propionylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbonyl-carbamoyl (chẳng hạn, benzoylcarbamoyl) và nhóm heteroxycylcarbamoyl 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-cacbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxycylcacbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, 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, methylthiocarbamoyl, ethylthiocarbamoyl, dimethylthiocarbamoyl, diethylthiocarbamoyl, N-ethyl-N-methylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, diallylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylthiocarbamoyl, xyclohexylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, phenylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, benzylthiocarbamoyl, phenethylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbonyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, axetylthiocarbamoyl, propionylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbonyl-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-cacbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, 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-ethyl-N-methylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-sulfamoyl (chẳng hạn, diallylsulfamoyl), 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-cacbonyl-sulfamoyl (chẳng hạn, axetyl-sulfamoyl, propionylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbonyl-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-cacbonyl,

nhóm C₆₋₁₄aryl-cacbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, 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 C₆₋₁₄arylsulfonyl, 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 C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₂₋₆ alkenyloxy (chẳng hạn, allyloxy, 2-butenyloxy, 2-pentenylloxy, 3-hexenyloxy), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy (chẳng hạn, xyclohexyloxy), nhóm C₆₋₁₄aryloxy (chẳng hạn, phenoxy, naphtyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy (chẳng hạn, benzyloxy, phenetyloxy), nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyloxy (chẳng hạn, axetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pivaloyloxy), nhóm C₆₋₁₄aryl-cacbonyloxy (chẳng hạn, benzoyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyloxy (chẳng hạn, benzylcabonyloxy), nhóm heteroxyclylcacbonyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoyloxy), nhóm heteroxyclylcacbonyloxy không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, piperidinylcabonyloxy), nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyloxy (chẳng hạn, tert-butoxycacbonyloxy), nhóm heteroxyclyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridyloxy), nhóm carbamoyloxy, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbamoyloxy (chẳng hạn, methylcarbamoyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyloxy (chẳng hạn, benzylcarbamoyloxy), nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyloxy (chẳng hạn, methylsulfonyloxy, etylsulfonyloxy) và nhóm C₆₋₁₄arylsulfonyloxy (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 C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₆₋₁₄aryl-cacbonyl 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 C₁₋₆ alkylthio, nhóm C₂₋₆ alkenylthio (chẳng hạn, allylthio, 2-butenylthio, 2-pentenylthio, 3-hexenylthio), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkylthio (chẳng hạn, xyclohexylthio), nhóm C₆₋₁₄arylthio (chẳng hạn, phenylthio, naphtylthio), nhóm C₇₋₁₆ aralkylthio (chẳng hạn, benzylthio, phenetylthio), nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonylthio (chẳng hạn, axetylthio, propionylthio, butyrylthio, isobutyrylthio, pivaloylthio), nhóm C₆₋₁₄aryl-cacbonylthio (chẳng hạn, benzoylthio), nhóm có 5 đến 14 cạnh aromatic heteroxyclylthio (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 C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄aryl và nhóm C₇₋₁₆ 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-C₁₋₆ alkylsilyl (chẳng hạn, trimethylsilyl, tert-butyl(dimethyl)silyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “vòng hydrocacbon” bao gồm vòng C₆₋₁₄hydrocacbon thơm, C₃₋₁₀ xycloalkan và C₃₋₁₀ xycloalken.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “vòng C₆₋₁₄hydrocacbon thơm” bao gồm benzen và naphtalen.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “C₃₋₁₀ xycloalkan” bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan và xyclooctan.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “C₃₋₁₀ 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, pyrol, 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 các 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, benzisoxazol, benzothiazol, benzisothiazol, 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, phenoxazin 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, azepan, diazepan, azepin, azocan, diazocan, oxepane 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, dihydrobenzimidazol, dihydrobenzoxazol, dihydrobenzothiazol, dihydrobenzisothiazol, dihydronaphtho[2,3-b]thiophen, tetrahydroisoquinolin, tetrahydroquinolin, 4H-quinolizin, indolin, isoindolin, tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin, tetrahydrobenzazepin, tetrahydroquinoxalin, tetrahydrophenanthridin, hexahydrophenothiazin, hexahydrophenoxazin, tetrahydrophthalazin, tetrahydronaphthyridin, 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 nitơ” bao gồm “dị vòng” chứa ít nhất một nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu tạo vòng.

Định nghĩa của mỗi ký hiệu trong công thức (I) được giải thích chi tiết dưới đây.

Vòng A là vòng tùy ý được thế tiếp.

Các ví dụ về “vòng” của “vòng tùy ý được thế tiếp” đối với vòng A bao gồm vòng hydrocacbon và dị vòng.

“Vòng” của “vòng tùy ý được thế tiếp” đối với vòng A là tùy ý được thế tiếp, ví dụ, bằng (các) phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A nêu trên. Số lượng các phần tử thế là, ví dụ, 1 đến 3. Nếu số lượng các phần tử thế là 2 hoặc nhiều hơn, các phần tử thế tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Tốt hơn là, vòng A là dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế tiếp, tốt hơn nữa là dị vòng không thơm chứa nitơ có 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế tiếp, còn tốt hơn nữa là dị vòng không thơm đơn vòng chứa nitơ có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế tiếp (tốt hơn là piperidin, azetidin) hoặc dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ chứa nitơ có 9 đến 14 cạnh tùy ý được thế tiếp (tốt hơn là 7-azaspiro[3,5]nonan). Được đặc biệt ưu tiên là vòng azetidin.

Cụ thể, tốt hơn là, vòng A là dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là dị vòng không thơm chứa nitơ có 3 đến 14 cạnh, tốt hơn nữa là dị vòng không thơm đơn vòng chứa nitơ có 3 đến 8 cạnh (ví dụ, piperidin, azetidin) hoặc dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ chứa nitơ có 9 đến 14 cạnh (ví dụ, 7-azaspiro[3,5]nonan)) tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl, ethyl, propyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm C_{6-14} aryloxy (ví dụ, phenoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom),

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, ethyl, triflometyl, 2-floetyl),

(III) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), và

(IV) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (ví dụ, azetidiny)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(ii) nhóm C_{6-14} aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, triflometyl), và

(iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(b) nhóm C_{7-16} aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, triflometyl), và

(iii) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflomethoxy),

(c) nhóm C_{2-6} alkenyl (ví dụ, vinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm C_{6-14} aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometyl), và

(ii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(d) nhóm C_{6-14} aryloxy (ví dụ, phenoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(e) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là nhóm dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ có 9 đến 14 cạnh (ví dụ, dihydrobenzofuryl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl).

Tốt hơn nữa nếu vòng A là

(1) vòng piperidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, propyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl, 2-floetyl),

(III) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), và

(IV) nhóm azetidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(ii) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(b) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), và

(c) nhóm dihydrobenzofuryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl),

(2) vòng azetidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom),

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, etyl, triflometyl),
và

- (III) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl),
- (ii) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl), và
- (iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl), và
- (iii) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflomethoxy), và
- (c) nhóm C_{2-6} alkenyl (ví dụ, vinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometyl), và
- (ii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc
- (3) vòng 7-azaspiro[3,5]nonan tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo).

Còn tốt hơn nữa nếu vòng A là

- (1) vòng piperidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, 2-floetyl), và
- (III) nhóm azetidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

Vẫn tốt hơn nữa nếu vòng A là

- (1) vòng piperidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, 2-floetyl), và
- (III) nhóm azetidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

Theo một phương án khác, tốt hơn là, vòng A là dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là dị vòng không thơm chứa nitơ có 3 đến 14 cạnh, tốt hơn nữa là dị vòng không thơm đơn vòng chứa nitơ có 3 đến 8 cạnh (ví dụ, piperidin, azetidin, pyrrolidin) hoặc dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ chứa nitơ có 9 đến 14 cạnh (ví dụ, 7-azaspiro[3,5]nonan)) tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, propyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm C_{6-14} aryloxy (ví dụ, phenoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom),
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, etyl, triflometyl, 2-floetyl),
- (III) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl),
- (IV) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (ví dụ, azetidinyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
- (V) nhóm xyano,

(ii) nhóm C_{6-14} aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl),
- (iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
- (iv) nhóm C_{7-16} aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), và
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),

(b) nhóm C_{7-16} aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
 - (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl), và
 - (iii) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometoxy),
- (c) nhóm C_{2-6} alkenyl (ví dụ, vinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nhóm C_{6-14} aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometyl), và
 - (ii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (d) nhóm C_{6-14} aryloxy (ví dụ, phenoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
- (e) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là nhóm dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ có 9 đến 14 cạnh (ví dụ, dihydrobenzofuryl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl).
- Theo phương án này, tốt hơn nữa nếu vòng A là

- (1) vòng azetidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom),
 - (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, etyl, triflometyl), và
 - (III) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl),
 - (ii) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl),
 - (iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
 - (iv) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), và

- (II) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),
- (b) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
 - (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl), và
 - (iii) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflomethoxy), và
- (c) nhóm C_{2-6} alkenyl (ví dụ, vinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometyl), và
 - (ii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (2) vòng piperidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl, propyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
 - (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl, 2-floetyl),
 - (III) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl),
 - (IV) nhóm azetidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
 - (V) nhóm xyano,
 - (ii) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
- (c) nhóm dihydrobenzofuryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl),
- (3) vòng 7-azaspiro[3,5]nonan tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử

flo, nguyên tử clo), hoặc

- (4) vòng pyrrolidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (b) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo).

Theo phương án này, còn tốt hơn nữa nếu vòng A là

- (1) vòng azetidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl),
- (2) vòng piperidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
 - (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, 2-floetyl), và
 - (III) nhóm azetidinyll tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
 - (ii) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
 - (b) nhóm dihydrobenzofuryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
 - (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl), hoặc
- (3) vòng 7-azaspiro[3,5]nonan tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo).

Theo phương án này, vẫn tốt hơn nữa nếu vòng A là

- (1) vòng azetidin được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm benzyloxy được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
- (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl).

Vòng D là vòng tùy ý được thế tiếp.

Các ví dụ về “vòng” của “vòng tùy ý được thế tiếp” đối với vòng D bao gồm vòng hydrocacbon.

“vòng” tốt hơn là C_{4-5} xycloalkan, tốt hơn nữa là xyclobutan.

“vòng” của “vòng tùy ý được thế tiếp” đối với vòng D là tùy ý được thế tiếp, ví dụ, bằng (các)phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A nêu trên. Số lượng các phần tử thế là, ví dụ, 1 đến 3. Nếu số lượng các phần tử thế là 2 hoặc nhiều hơn, các phần tử thế tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Vòng D tốt hơn là C_{4-5} xycloalkan (tốt hơn là xyclobutan) tùy ý được thế tiếp.

Vòng D tốt hơn nữa là C_{4-5} xycloalkan (tốt hơn là xyclobutan).

n là 1 hoặc 2.

n tốt hơn là 1.

X là -O-, $-CR^1R^2-$, $-CR^1R^2-O-$, $-O-CR^1R^2-$ hoặc $-NR^3-$.

mỗi nhóm R^1 , R^2 và R^3 độc lập là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế.

Các ví dụ về phần tử thế bao gồm phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A.

Nếu X là $-CR^1R^2-O-$, thì nguyên tử cacbon trong $-CR^1R^2-O-$ được liên kết với nguyên tử cacbon liền kề mà R^a và R^b liên kết với, và nguyên tử oxy trong $-CR^1R^2-O-$ được liên kết với nguyên tử cacbon liền kề của nhóm cacbonyl.

Nếu X là $-O-CR^1R^2-$, thì nguyên tử oxy trong $-O-CR^1R^2-$ được liên kết với nguyên tử cacbon liền kề mà R^a và R^b liên kết với, và nguyên tử cacbon trong $-O-CR^1R^2-$ được liên kết với nguyên tử cacbon liền kề của nhóm cacbonyl.

X tốt hơn là -O-, $-CR^1R^2-$ hoặc $-O-CR^1R^2-$.

R^1 và R^2 tốt hơn là đều là các nguyên tử hydro.

X tốt hơn nữa là -O-, $-CH_2-$ hoặc $-O-CH_2-$.

X còn tốt hơn nữa là -O-.

mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen.

R^a và R^b tốt hơn là đều là các nguyên tử hydro.

Tổ hợp của vòng D, n, X, R^a và R^b

tốt hơn là

Vòng D là C₄₋₅ xycloalkan (tốt hơn là xyclobutan);

n là 1 hoặc 2;

X là -O-, -CH₂- hoặc -O-CH₂-; và

R^a và R^b đều là nguyên tử hydro,

tốt hơn nữa là

Vòng D là vòng xyclobutan;

n là 1;

X là -O-; và

R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

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

[Hợp chất A-1]

Hợp chất (I) trong đó

Vòng A là dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế tiếp (tốt hơn là dị vòng không thơm chứa nitơ có 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế tiếp, tốt hơn nữa là dị vòng không thơm đơn vòng chứa nitơ có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế tiếp (tốt hơn là piperidin, azetidin) hoặc dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ chứa nitơ có 9 đến 14 cạnh (tốt hơn là 7-azaspiro[3,5]nonan)) tùy ý được thế tiếp;

Vòng D là C₄₋₅ xycloalkan (tốt hơn là xyclobutan) tùy ý được thế tiếp;

n là 1 hoặc 2;

X là -O-, -CR¹R²- hoặc -O-CR¹R²-;

mỗi nhóm R¹ và R² độc lập là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế; và

mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen.

[Hợp chất B-1]

Hợp chất (I) trong đó

Vòng A là dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là dị vòng không thơm chứa nitơ có 3 đến 14 cạnh, tốt hơn nữa là dị vòng không thơm đơn vòng chứa nitơ có 3 đến 8 cạnh (ví dụ, piperidin, azetidin) hoặc dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ chứa nitơ có 9 đến 14 cạnh (ví dụ, 7-azaspiro[3,5]nonan)) tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl, propyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm C₆₋₁₄aryloxy (ví dụ, phenoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế

được chọn từ

- (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom),
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, etyl, triflometyl, 2-floetyl),
- (III) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), và
- (IV) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (ví dụ, azetidiny)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (ii) nhóm C_{6-14} aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl), và
- (iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(b) nhóm C_{7-16} aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl), và
- (iii) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometoxy),

(c) nhóm C_{2-6} alkenyl (ví dụ, vinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm C_{6-14} aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometyl), và
- (ii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(d) nhóm C_{6-14} aryloxy (ví dụ, phenoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(e) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là nhóm dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ có 9 đến 14 cạnh (ví dụ, dihydrobenzofuryl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
- (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl);

Vòng D là C_{4-5} xycloalkan (tốt hơn là xyclobutan);

n là 1 hoặc 2;

X là -O-, -CH₂- hoặc -O-CH₂-; và

Cả R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

[Hợp chất C-1]

Hợp chất (I) trong đó

Vòng A là

(1) vòng piperidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl, ethyl, propyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(II) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, triflometyl, 2-floetyl),

(III) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), và

(IV) nhóm azetidinyt tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(ii) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(b) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), và

(c) nhóm dihydrobenzofuryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(ii) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, triflometyl),

(2) vòng azetidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl, ethyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom),

(II) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, ethyl, triflometyl), và

(III) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl),

- (ii) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (II) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl), và
 - (iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
 - (ii) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl), và
 - (iii) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometoxy), và
- (c) nhóm C₂₋₆ alkenyl (ví dụ, vinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (II) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometyl), và
 - (ii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc
- (3) vòng 7-azaspiro[3,5]nonan tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo);

Vòng D là C4-5 xycloalkan (tốt hơn là xyclobutan);

n là 1 hoặc 2;

X là -O-, -CH₂- hoặc -O-CH₂-; và

Cả R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

[Hợp chất D-1]

Hợp chất (I) trong đó

Vòng A là

- (1) vòng piperidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
 - (II) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, 2-floetyl), và
 - (III) nhóm azetidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo);

Vòng D là vòng xyclobutan;

n là 1;

X là -O-; và

R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

[Hợp chất E-1]

Hợp chất (I) trong đó

Vòng A là

(1) vòng piperidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(II) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, 2-floetyl), và

(III) nhóm azetidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo);

Vòng D là vòng xyclobutan;

n là 1;

X là -O-; và

R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

[Hợp chất B-2]

Hợp chất (I) trong đó

Vòng A là dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là dị vòng không thơm chứa nitơ có 3 đến 14 cạnh, tốt hơn nữa là dị vòng không thơm đơn vòng chứa nitơ có 3 đến 8 cạnh (ví dụ, piperidin, azetidin, pyrrolidin) hoặc dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ chứa nitơ có 9 đến 14 cạnh (ví dụ, 7-azaspiro[3,5]nonan)) tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl, propyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm C₆₋₁₄aryloxy (ví dụ, phenoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom),

(II) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, etyl, triflometyl, 2-

floetyl),

(III) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl),

(IV) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (ví dụ, azetidiny)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(V) nhóm xyano,

(ii) nhóm C_{6-14} aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl),

(iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(iv) nhóm C_{7-16} aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), và

(II) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),

(b) nhóm C_{7-16} aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl), và

(iii) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometoxy),

(c) nhóm C_{2-6} alkenyl (ví dụ, vinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm C_{6-14} aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometyl), và

(ii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(d) nhóm C_{6-14} aryloxy (ví dụ, phenoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(e) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là nhóm dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ có 9 đến 14 cạnh (ví dụ, dihydrobenzofuryl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, triflometyl);

Vòng D là C4-5 xycloalkan (tốt hơn là xyclobutan);

n là 1 hoặc 2;

X là -O-, -CH₂- hoặc -O-CH₂-; và

Cả R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

[Hợp chất C-2]

Hợp chất (I) trong đó

Vòng A là

(1) vòng azetidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl, ethyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom),

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, ethyl, triflometyl),
và

(III) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl),

(ii) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, triflometyl),

(iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(iv) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo), và

(II) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl),

(b) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, triflometyl), và

(iii) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometoxy), và

(c) nhóm C_{2-6} alkenyl (ví dụ, vinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, triflometyl), và

- (ii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (2) vòng piperidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl, ethyl, propyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
 - (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, triflometyl, 2-floetyl),
 - (III) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl),
 - (IV) nhóm azetidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
 - (V) nhóm xyano,
 - (ii) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
 - (b) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (c) nhóm dihydrobenzofuryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, triflometyl),
- (3) vòng 7-azaspiro[3,5]nonan tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (a) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc
- (4) vòng pyrrolidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (b) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo);

Vòng D là C_{4-5} xycloalkan (tốt hơn là xyclobutan);

n là 1 hoặc 2;

X là -O-, -CH₂- hoặc -O-CH₂-; và

Cả R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

[Hợp chất D-2]

Hợp chất (I) trong đó

Vòng A là

(1) vòng azetidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, triflometyl),

(2) vòng piperidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl, etyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, 2-floetyl), và

(III) nhóm azetidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(ii) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(b) nhóm dihydrobenzofuryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, triflometyl), hoặc

(3) vòng 7-azaspiro[3,5]nonan tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo);

Vòng D là vòng xyclobutan;

n là 1;

X là -O-; và

R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

[Hợp chất E-2]

Hợp chất (I) trong đó

Vòng A là

(1) vòng azetidin được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm benzyloxy được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, triflometyl);

Vòng D là vòng xyclobutan;

n là 1;

X là -O-; và

R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

[Hợp chất F]

(2s,4s)-2-((3-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on, hoặc muối của nó.

[Hợp chất G]

(2s,4s)-2-((3-((2-metyl-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on, hoặc muối của nó.

[Hợp chất H]

(2s,4s)-2-((3-((3-clo-4-metylbenzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on, hoặc muối của nó.

Các ví dụ cụ thể về hợp chất (I) bao gồm các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 130.

Nếu hợp chất (I) là muối, các ví dụ về muối này bao gồm các muối kim loại, các muối amoni, các muối với bazơ hữu cơ, các muối với axit vô cơ, các muối với axit hữu cơ, và các muối với axit amin bazơ hoặc axit. Các ví dụ được ưu tiên về muối kim loại bao gồm các muối kim loại kiềm như natri, các muối kali và tương tự; các muối kim loại kiềm thổ như canxi, các muối magiê, các muối bari và tương tự; và các muối nhôm. Các ví dụ được ưu tiên về muối với bazơ hữu cơ bao gồm các muối với trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, xyclohexylamin, dixyclohexylamin, N,N'-dibenzyletylenediamin và tương tự. Các ví dụ được ưu tiên về muối với axit vô cơ bao gồm các muối với axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự. Các ví dụ được ưu tiên về muối với axit hữu cơ bao gồm các muối với axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic axit và tương tự. Các ví dụ được ưu tiên về các muối với axit amin bazơ bao gồm các muối với arginin, lysin, ornithin và tương tự. Các ví dụ được ưu tiên về muối với axit amin axit bao gồm các muối với axit asparti, axit glutamic và tương tự.

Trong số chúng, muối được dụng là được ưu tiên. Ví dụ, nếu hợp chất có nhóm chức axit, các ví dụ về muối bao gồm các muối vô cơ như các muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri, muối kali, v.v.), các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi, muối magiê, v.v.) và tương tự, muối amoni, v.v., và nếu hợp chất có nhóm chức axit, các ví dụ về muối bao gồm các muối với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự, và các muối với axit hữu cơ như axit axetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự.

Nếu hợp chất (I) chứa các chất đồng phân như các chất đồng phân, các chất đồng phân quang học, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân vị trí và các chất đồng phân quay, thì chất đồng phân bất kỳ trong số các chất đồng phân hoặc hỗn hợp đều được bao hàm trong hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, nếu hợp chất (I) chứa chất đồng phân quang, thì chất đồng phân quang được tách ra từ raxemat là được bao hàm trong hợp chất (I).

Hợp chất (I) có thể thu được ở dạng tinh thể. Dạng tinh thể đơn hoặc hỗn hợp tinh thể có thể được bao hàm trong hợp chất (I).

Hợp chất (I) có thể là đồng tinh thể được dụng hoặc muối đồng tinh thể. Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể như được sử dụng ở đây có nghĩa là chất kết tinh chứa hai hoặc nhiều chất rắn đồng nhất ở nhiệt độ trong phòng, mỗi trong số chúng có các tính chất vật lý khác biệt như cấu trúc, điểm nóng chảy và nhiệt nóng chảy, độ ẩm, độ tan và độ ổn định. Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có thể được điều chế theo chính phương pháp đồng kết tinh đã biết.

Hợp chất (I) có thể là solvat (ví dụ, hydrat) hoặc không phải solvat và cả hai dạng này đều được bao hàm trong hợp chất (I).

Các hợp chất được đánh dấu bằng hoặc được thể bằng các chất đồng vị (ví dụ, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I , v.v.) là cũng được bao hàm trong hợp chất (I). Hợp chất được đánh dấu bằng hoặc được thể bằng các chất đồng vị có thể được sử dụng làm, ví dụ, chất đánh dấu sử dụng cho kỹ thuật chụp xạ hình cắt lớp positron (Positron Emission Tomography-PET) (chất đánh dấu PET), và được cho là hữu ích trong lĩnh vực chẩn đoán y tế và tương tự.

Phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Mỗi hợp chất thô và chất phản ứng được sử dụng và hợp chất thu được ở mỗi bước trong phương pháp điều chế dưới đây có thể là ở dạng muối, và các ví dụ về muối như vậy bao gồm các muối tương tự như các muối chứa hợp chất theo sáng chế và tương tự.

Nếu hợp chất thu được ở mỗi bước là ở dạng tự do, thì nó có thể được chuyển hóa thành muối mục tiêu theo chính phương pháp đã biết. Nếu hợp chất thu được ở mỗi bước là muối, thì nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do mục tiêu hoặc muối khác theo chính phương pháp đã biết.

Hợp chất thu được ở mỗi bước có thể được sử dụng một cách trực tiếp ở dạng hỗn hợp phản ứng hoặc ở dạng sản phẩm thô cho phản ứng tiếp theo. Theo cách khác, hợp chất thu được ở mỗi bước có thể được tách và được tinh chế từ hỗn hợp phản ứng theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, kỹ thuật tách như cô, kết tinh, kết tinh lại, chưng cất, chiết dung môi, chưng cất phân đoạn, sắc ký cột và tương tự.

Nếu hợp chất thô và chất phản ứng được sử dụng ở mỗi bước có bán trên thị trường, sản phẩm có bán trên thị trường cũng có thể được sử dụng một cách trực tiếp.

Đối với phản ứng ở mỗi bước, trong khi thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi được sử dụng, nó thường nằm trong khoảng 1 phút - 48 giờ, tốt hơn là 10 phút - 8 giờ, trừ phi có quy định khác.

Đối với phản ứng ở mỗi bước, trong khi nhiệt độ phản ứng thay đổi tùy thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi được sử dụng, nó thường nằm trong khoảng -78°C - 300°C , tốt hơn là -78°C - 150°C , trừ phi có quy định khác.

Đối với phản ứng ở mỗi bước, trong khi áp suất thay đổi tùy thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi được sử dụng, nó thường nằm trong khoảng 1 atm – 20 atm, tốt hơn là 1 atm – 3 atm, trừ phi có quy định khác.

Thiết bị tổng hợp vi sóng như Initiator do Biotage sản xuất và tương tự có thể được sử dụng cho phản ứng ở mỗi bước. Trong khi nhiệt độ phản ứng thay đổi tùy thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi được sử dụng, nó thường nằm trong khoảng nhiệt độ trong phòng - 300°C , tốt hơn là 50°C - 250°C , trừ phi có quy định khác. Trong khi thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi được sử dụng, nó thường nằm trong khoảng 1 phút - 48 giờ, tốt hơn là 1 phút - 8 giờ, trừ phi có quy định khác.

Đối với phản ứng ở mỗi bước, chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đương lượng – 20 đương lượng, tốt hơn là 0,8 đương lượng – 5 đương lượng, tính theo cơ chất, trừ phi có quy định khác. Nếu chất phản ứng được sử dụng ở dạng chất xúc tác, thì chất phản ứng được sử dụng với lượng 0,001 đương lượng – 1 đương lượng, tốt hơn là 0,01 đương lượng - 0.2 đương lượng, tính theo cơ chất. Nếu chất phản ứng được sử dụng ở dạng dung môi phản ứng, thì chất phản ứng được sử dụng với lượng dung môi.

Trừ phi có quy định khác, phản ứng ở mỗi bước được thực hiện mà không có dung môi, hoặc bằng cách pha loãng hoặc tạo huyền phù hợp chất thô trong dung môi thích hợp. Các ví dụ về dung môi bao gồm dung môi được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế và các dung môi sau đây.

các rượu: metanol, etanol, tert-butyl alcohol, 2-methoxyetanol và tương tự;

các ete: diethyl ete, diphenyl ete, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyetan và tương tự;

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

các hydrocacbon no: xyclohexan, hexan và tương tự;

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

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

các nitrile: acetonitrile và tương tự;

các sulfoxit: dimetyl sulfoxit và tương tự;

các bazơ hữu cơ thơm: pyridin và tương tự;

các anhydrit: anhydrite axetic và tương tự;

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

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

các este: etyl axetat và tương tự;

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

nước.

Dung môi nêu trên có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều loại trong số đó theo tỷ lệ thích hợp.

Nếu bazơ được sử dụng cho phản ứng ở mỗi bước, các ví dụ về chúng bao gồm các bazơ được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế và các bazơ sau đây.

các bazơ vô cơ: natri hydroxit, magiê hydroxit, natri cacbonat, canxi cacbonat, natri hydro cacbonat và tương tự;

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

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

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

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

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

Nếu axit hoặc chất xúc tác axit được sử dụng cho phản ứng ở mỗi bước, các ví dụ về chúng bao gồm các axit hoặc chất xúc tác axit được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế và các axit và chất xúc tác axit sau đây.

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

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

Axit Lewis: phức chất boron triflorua diethyl eter, kẽm iodua, nhôm clorua anhydrit, kẽm clorua anhydrit, iron clorua anhydrit và tương tự.

Trừ phi có quy định khác, phản ứng ở mỗi bước được thực hiện theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol.13-19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol.14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Fieser, Th. Fieser, Nankodo); Organic Name Reactions, Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 -Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (được dịch bởi Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, hoặc tương tự, hoặc phương pháp được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

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

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl của rượu và tương tự và nhóm phenol hydroxy bao gồm các nhóm bảo vệ loại ete như metoxymetyl ete, benzyl ete, tert-butyldimethylsilyl ete, tetrahydropyranyl ete và tương tự; các nhóm bảo vệ loại este carboxylat như este axetat và tương tự; các nhóm bảo vệ loại este sulfonat như este metansulfonat và tương tự; các nhóm bảo vệ loại este cacbonat như tert-butylcacbonat và tương tự, và tương tự.

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

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

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

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

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm amino và dị vòng thơm như imidazole, pyrrole, indole và tương tự bao gồm các nhóm bảo vệ loại carbamat như benzyl carbamat và tương tự; các nhóm bảo vệ loại amit như axetamit và tương tự; các nhóm bảo vệ loại alkyl amin như N-triphenylmetylamín và tương tự; các nhóm bảo vệ loại sulfonamit như metansulfonamit và tương tự, và tương tự.

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

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

Nếu phản ứng oxy hóa được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất oxy hóa được sử dụng bao gồm các peroxit như axit m-cloperbenzoic (mCPBA), hydro peroxit, tert-butylhydroperoxit và tương tự; các peclorat như tetrabutylamoni peclorat và tương tự; các clorat như natri clorat và tương tự; các clorit như natri clorit và tương tự; các

periodate như natri periodat và tương tự; các chất phản ứng iôt siêu hóa trị như iodosylbenzen và tương tự; các chất phản ứng chứa mangan như mangan dioxit, kali permanganat và tương tự; các hợp chất chì như chì tetraacetat và tương tự; các chất phản ứng chứa crom như pyridin clocromat (PCC), pyridin dicromat (PDC), thuốc thử Jones và tương tự; các hợp chất halogen như N-bromsuccinimit (NBS) và tương tự; oxy; ozon; phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin; osimi tetroxit; selen dioxit; 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) và tương tự.

Nếu phản ứng vòng hóa gốc được thực hiện ở mỗi bước, thì các ví dụ về chất khơi mào gốc được sử dụng bao gồm các hợp chất azo như azobisisobutyronitrile (AIBN) và tương tự; các chất khơi mào gốc tan trong nước như axit 4-4'-azobis-4-xyanopentanoic (ACPA) và tương tự; trietylbon trong sự có mặt của không khí hoặc oxy; benzoyl peroxit và tương tự. Các ví dụ về chất phản ứng gốc được sử dụng bao gồm tributylstannan, tris(trimetyl)silylsilan, 1,1,2,2-tetraphenyldisilan, diphenylsilan, selen iodua và tương tự.

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

Nếu phản ứng Horner-Emmons được thực hiện ở mỗi bước, thì các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm các phosphonoacetat như metyl dimetylphosphonoacetat, etyl dietylphosphonoacetat và tương tự; và các bazơ như các kim loại kiềm hydrua, các lithi hữu cơ và tương tự.

Nếu phản ứng Friedel-Crafts được thực hiện ở mỗi bước, thì hỗn hợp axit Lewis và clorua axit hoặc hỗn hợp axit Lewis và chất alkyl hóa (ví dụ, alkyl halogenua, rượu, olefin, v.v.) được sử dụng làm chất phản ứng. Theo cách khác, axit hữu cơ hoặc axit vô cơ cũng có thể được sử dụng thay cho axit Lewis, và anhydrua như anhydrua axetic và tương tự cũng có thể được sử dụng thay cho axit clorua.

Nếu phản ứng thế ái nhân thơm được thực hiện ở mỗi bước, chất ái nhân (ví dụ, amin, imidazole, v.v.) và bazơ (ví dụ, bazơ vô cơ, bazơ hữu cơ, v.v.) được sử dụng làm chất phản ứng.

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

Nếu thuốc thử Grignard được thực hiện ở mỗi bước, thì các ví dụ về thuốc thử Grignard được sử dụng bao gồm các arylmagiê halogenua như phenylmagiê bromua và tương tự; và các alkylmagiê halogenua như metylmagiê bromua và tương tự. Thuốc thử Grignard có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách cho alkyl halogenua hoặc aryl halogenua phản ứng với magiê kim loại trong ete hoặc tetrahydrofuran dưới dạng dung môi.

Nếu phản ứng ngưng tụ Knoevenagel được thực hiện ở mỗi bước, thì hợp chất có nhóm metylen hoạt hóa với hai nhóm hút điện tử (ví dụ, axit malonic, dietyl malonat, malononitril, v.v.) và bazơ (ví dụ, bazơ hữu cơ, etal alkoxit, bazơ vô cơ) được sử dụng làm chất phản ứng.

Nếu phản ứng Vilsmeier-Haack được thực hiện ở mỗi bước, thì phosphoryl clorua và dẫn xuất amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, v.v.) được sử dụng làm chất phản ứng.

Nếu phản ứng azit hóa của rượu, alkyl halogenua hoặc sulfonat được thực hiện ở mỗi bước, thì các ví dụ về chất azit hóa được sử dụng bao gồm diphenylphosphorylazide (DPPA), trimetylsilylazit, natri azit và tương tự. Ví dụ, đối với phản ứng azit hóa rượu, phương pháp sử dụng diphenylphosphorylazit và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU), phương pháp sử dụng trimetylsilylazit và axit Lewis, và tương tự được sử dụng.

Nếu phản ứng amin hóa khử được thực hiện ở mỗi bước, thì các ví dụ về chất khử được sử dụng bao gồm natri triaxetoxibohydura, natri xyanobohydura, hydro, axit formic và tương tự. Nếu cơ chất là hợp chất amin, thì các ví dụ về hợp chất cacbonyl được sử dụng bao gồm paraformaldehyt, các aldehyt như axetaldehyt và tương tự, và các keton như xyclohexanon và tương tự. Nếu cơ chất là nhóm cacbonyl, thì các ví dụ về amin được sử dụng bao gồm amoniac, các amin bậc một như metylamin và tương tự; các amin bậc hai như dimetylamin và tương tự, và tương tự.

Nếu phản ứng Mitsunobu được thực hiện ở mỗi bước, thì azodicarboxylat (ví dụ, dietyl azodicarboxylat (DEAD), diisopropyl azodicarboxylat (DIAD), v.v.) và phosphin như triphenylphosphin, tri-n-butylphosphin và tương tự được sử dụng làm chất phản ứng.

Nếu phản ứng este hóa, phản ứng amit hóa hoặc phản ứng tạo ure được thực hiện ở mỗi bước, thì các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm các axyl halogenua như các axit clorua, axit bromua và tương tự; các axit carboxylic hoạt hóa như các anhydrit, các este hoạt hóa, các sulfat và tương tự. Các ví dụ về chất hoạt hóa của axit carboxylic bao gồm các chất ngưng tụ carbodiimit như 1-etyl-3-(3-

dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI) và tương tự; các chất ngưng tụ triazin như 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholine hydrochloride (DMT-MM) và tương tự; các chất ngưng tụ cacbonat như 1,1-carbonyldiimidazole (CDI) và tương tự; diphenylphosphoryl azide (DPPA); muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimethylaminophosphonium (thuốc thử BOP); 2-chloro-1-methyl-pyridinium hexafluorophosphate (HATU); axit sulfuric; các hỗn hợp của chúng và tương tự. Nếu chất ngưng tụ carbodiimide được sử dụng, chất cộng như 1-hydroxybenzotriazole (HOBt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), dimethylaminopyridine (DMAP) và tương tự có thể được bổ sung vào hệ phản ứng.

Nếu phản ứng kết hợp được thực hiện ở 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(triphenylphosphine)paladi(0), diclobis(triphenylphosphine)paladi(II), diclobis(triethylphosphine)paladi(II), tris(dibenzylideneacetone)dipaladi(0), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene paladi(II) chloride, paladi(II) axetat và tương tự; các hợp chất niken như tetrakis(triphenylphosphine)niken(0) và tương tự; các hợp chất rodi như tris(triphenylphosphine)rodi(III) chloride và tương tự; các hợp chất coban; các hợp chất đồng như đồng oxit, đồng(I) iodua và tương tự; các hợp chất platin và tương tự. Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung vào hệ phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm các bazơ vô cơ, các alkoxide kim loại và tương tự.

Nếu phản ứng thiocarbonyl hóa được thực hiện ở mỗi bước, thì phospho pentasulfite thường được sử dụng làm chất thiocarbonyl hóa. Theo cách khác, chất phản ứng có cấu trúc 1,3,2,4-dithiadiphosphetane-2,4-disulfide (ví dụ, 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane-2,4-disulfide (thuốc thử Lawesson), v.v.) cũng có thể được sử dụng thay cho phospho pentasulfite.

Nếu phản ứng Wohl-Ziegler được thực hiện ở mỗi bước, thì các ví dụ về chất halogen hóa được sử dụng bao gồm N-iodosuccinimide, N-bromosuccinimide (NBS), N-chlorosuccinimide (NCS), bromine, lưu huỳnh chloride và tương tự. Ngoài ra, phản ứng có thể được đẩy nhanh bằng cách sử dụng tác nhân khơi mào gốc như nhiệt, ánh sáng, benzoyl peroxide, azobisisobutyronitrile và tương tự cho hệ phản ứng.

Nếu phản ứng halogen hóa nhóm hydroxy được thực hiện ở mỗi bước, thì các ví dụ về chất halogen hóa được sử dụng bao gồm các axit halohydric và các axit halogen của các axit vô cơ, cụ thể, axit clohydric, thionyl chloride, phospho oxychloride và tương tự đối với phản ứng clo hóa, 48% axit bromhydric và tương tự đối với phản

ứng brom hóa. Ngoài ra, phương pháp điều chế alkyl halogenua bằng cách cho rượu phản ứng với triphenylphosphin và cacbon tetraclorea hoặc cacbon tetrabromua hoặc tương tự có thể được sử dụng. Theo cách khác, phương pháp điều chế alkyl halogenua qua hai bước bao gồm chuyển hóa rượu thành sulfonat tương ứng, và tiếp đó cho sulfonat phản ứng với lithi bromua, lithi clorua hoặc natri iodua cũng có thể được sử dụng.

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

Nếu phản ứng sulfonat este hóa được thực hiện ở mỗi bước, thì các ví dụ về chất sulfonat hóa được sử dụng bao gồm metansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua, metansulfonic anhydrua, p-toluensulfonic anhydrua và tương tự.

Nếu phản ứng thủy phân được thực hiện ở mỗi bước, thì axit hoặc bazơ được sử dụng làm chất phản ứng. Đối với phản ứng thủy phân axit của tert-butyl este, axit formic, triethylsilan và tương tự có thể được bổ sung vào cation tert-butyl bẫy khử mà là sản phẩm phụ.

Nếu phản ứng khử nước được thực hiện ở mỗi bước, thì các ví dụ về chất khử nước được sử dụng bao gồm axit sulfuric, diphospho pentaoxit, phospho oxyclorea, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, alumin, axit polyphosphoric và tương tự.

Nếu phản ứng alkyl hóa được thực hiện ở mỗi bước, thì các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm kali cacbonat, trikali phosphat, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, pyridin, natri ethoxit, kali tert-butoxit, natri hydrua, lithihexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, n-butyllithi và tương tự.

Nếu phản ứng deoxofluorin hóa được thực hiện ở mỗi bước, thì các ví dụ về chất khử flo được sử dụng bao gồm bis(2-metoxyletyl)aminosulfur triflorua, dietylaminosulfur triflorua, 4-tert-butyl-2,6-dimetylphenylsulfur triflorua, N,N-dietyl-S,S-diflosulfilimin tetraflorurat, diflo-4-morpholinylnsulfoni tetraflorurat và tương tự.

Hợp chất (I), đặt tên các cấu trúc được thể hiện bởi các hợp chất (7), (12), (18), (23), (28a) hoặc (28b) là vòng A, có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế A đến E được mô tả dưới đây.

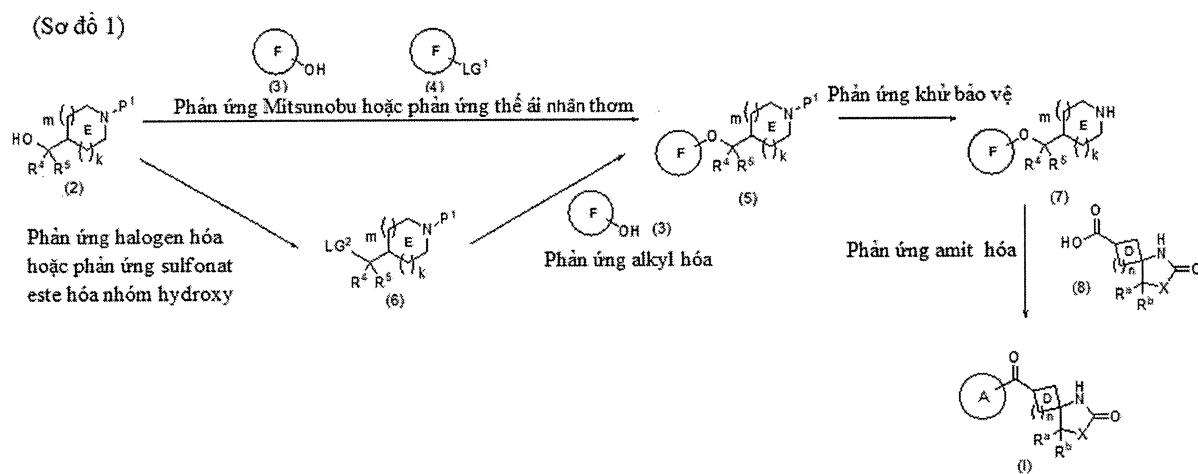
Mỗi ký hiệu trong các công thức của các sơ đồ là như được định nghĩa ở trên, trừ phi có quy định khác. Trong các công thức, mỗi m và k độc lập là 0 hoặc 1. Mỗi R⁴ đến R⁸ độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế (ví dụ, metyl, v.v.). Mỗi R⁹ và R¹⁰ là nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế (ví dụ, metyl, v.v.). Mỗi vòng E, F, G, H, J, L, W, Y, Z₁ và Z₂ là vòng tùy ý được thế tiếp. Mỗi trong số P¹ đến P⁵ là “nhóm bảo vệ

cho nhóm amino”. Các ví dụ về “nhóm bảo vệ cho nhóm amino” bao gồm tert- nhóm butoxycarbonyl và tương tự, ngoài các nhóm được minh họa là nhóm bảo vệ cho nhóm amino nêu trên. Mỗi LG^1 đến LG^5 là “nhóm rời chuyển”. Các ví dụ về “nhóm rời chuyển” bao gồm nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iốt, v.v.), nhóm C_{1-6} alkylsulfonyloxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metansulfonyloxy, etansulfonyloxy, triflometansulfonyloxy, v.v.), nhóm C_{6-14} arylsulfonyloxy tùy ý được thế [ví dụ, nhóm C_{6-14} arylsulfonyloxy tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl, v.v.), nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy, v.v.) và nhóm nitro, và tương tự, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm benzensulfonyloxy, m-nitrobenzensulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy, naphthylsulfonyloxy và tương tự] và tương tự.

$R^4 - R^8$ và các vòng E, G, H, J, L, W, Y, Z_1 và Z_2 là các cấu trúc thành phần của vòng A, và do đó các định nghĩa về mỗi cấu trúc thành phần không vượt khỏi toàn bộ định nghĩa của vòng A. Nói cách khác, các hợp chất (7), (12), (18), (23), (28a) và (28b) là được bao hàm trong phạm vi của vòng A.

[Phương pháp điều chế A]

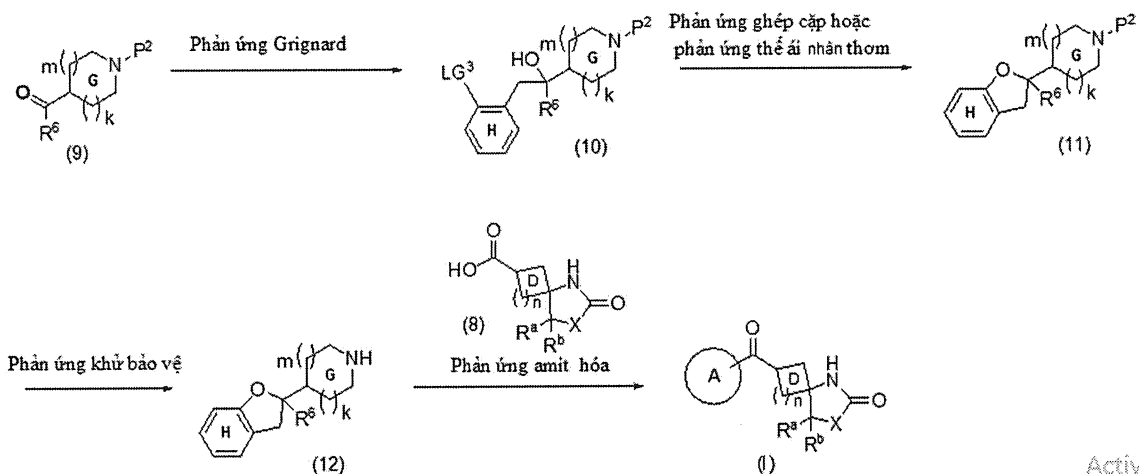
Hợp chất (I) có thể được điều chế từ hợp chất (2) theo phương pháp sau đây.



[Phương pháp điều chế B]

Hợp chất (I) cũng có thể được điều chế từ hợp chất (9) theo phương pháp sau đây.

(Sơ đồ 2)

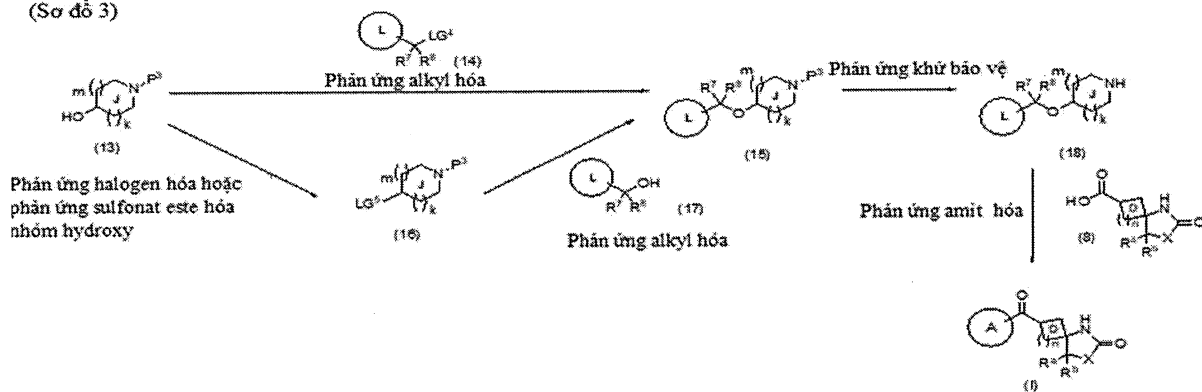


Activate \n Go to Settings

[Phương pháp điều chế C]

Hợp chất (I) cũng có thể được điều chế từ hợp chất (13) theo phương pháp sau đây.

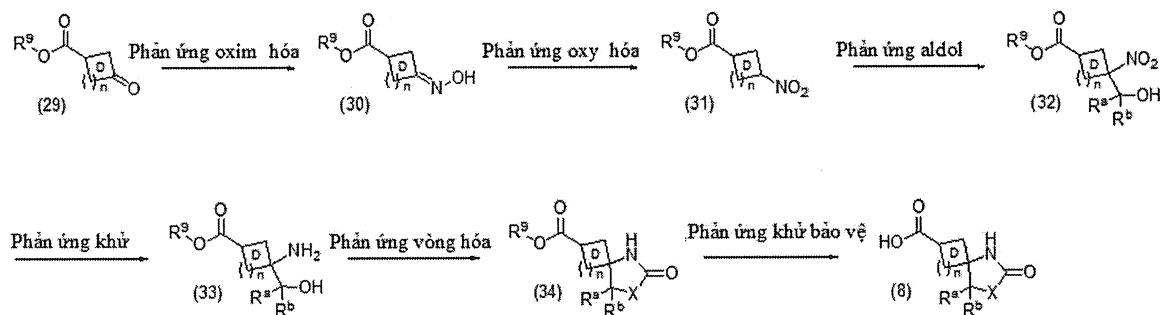
(Sơ đồ 3)



[Phương pháp điều chế D]

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

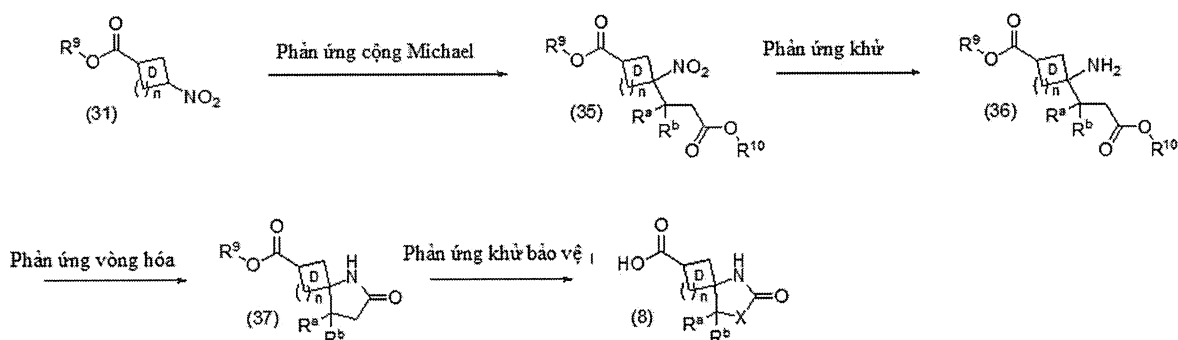
(Sơ đồ 6)



Hợp chất (30) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (29) tham gia phản ứng oxim hóa. Các ví dụ về chất oxim hóa bao gồm hydroxylamin, hydroxylamin hydroclorua và tương tự. Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung vào hệ phản ứng, và các ví dụ về bazơ bao gồm natri axetat và tương tự. Hợp chất (32) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (31) tham gia phản ứng aldol trong sự có mặt của bazơ. Các ví dụ về chất ái điện tử bao gồm formalin, axetaldehyt và tương tự, và các ví dụ về bazơ bao gồm trietylamin và tương tự. Hợp chất (34) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (33) tham gia phản ứng vòng hóa trong sự có mặt của bazơ. Các ví dụ về chất vòng hóa bao gồm triphosgene, cloaxetyl clorua và tương tự, và các ví dụ về bazơ bao gồm trietylamin và tương tự.

Axit carboxylic (8) được sử dụng trong mỗi phương pháp điều chế cũng có thể được điều chế từ hợp chất (31) theo phương pháp sau đây.

(Sơ đồ 7)



Hợp chất (37) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (35) tham gia phản ứng khử, tiếp theo là phản ứng vòng hòa. Các ví dụ về chất khử bao gồm hỗn hợp natri bohuydura và niken(II) clorua hexahydrat; Raney niken trong môi trường hydro; và tương tự. Phản ứng vòng hóa diễn ra trong sự có mặt của bazơ. Các ví dụ về bazơ bao gồm kali cacbonat và tương tự.

Hợp chất bắt đầu và/hoặc hợp chất điều chế trung gian cho hợp chất (I) có thể tạo

thành muối. Trong khi muối là không bị giới hạn cụ thể miễn là phản ứng có thể được thực hiện, các ví dụ về chúng bao gồm các muối tương tự như các muối tùy ý tạo thành bởi hợp chất (I) và tương tự, và tương tự.

Đối với các chất đồng phân cấu hình (dạng E, Z) của hợp chất (I), chúng có thể được tách và được tinh chế nếu phản ứng đồng phân hóa xảy ra, ví dụ, bằng kỹ thuật tách thông thường như chiết, kết tinh lại, chưng cất, sắc ký và tương tự để thu được hợp chất tinh khiết. Ngoài ra, chất đồng phân tinh khiết tương ứng cũng có thể thu được bằng cách đồng phân hóa liên kết đôi bằng cách gia nhiệt, sử dụng chất xúc tác axit, phức chất kim loại chuyển tiếp, chất xúc tác kim loại, chất xúc tác gốc, chiếu xạ ánh sáng, chất xúc tác bazơ mạnh và tương tự, theo phương pháp được mô tả trong Shin Jikken Kagaku Kouza 14 (The Chemical Society of Japan ed.), các trang từ 251 đến 253, 4th Edition Jikken Kagaku Kouza 19 (The Chemical Society of Japan ed.), các trang 273 đến 274 hoặc phương pháp tương tự với phương pháp này.

Hợp chất (I) chứa chất đồng phân lập thể tùy thuộc vào loại phân tử thể, và mỗi chất đồng phân lập thể và hỗn hợp của nó đều được bao hàm trong sáng chế.

Hợp chất (I) có thể là hydrat hoặc không phải hydrat.

Nếu muốn, hợp chất (I) có thể được tổng hợp bằng cách tiến hành phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng khử nước, phản ứng oxy hóa, phản ứng khử, phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng halogen hóa, phản ứng phân tử thể trao đổi, phản ứng kết hợp, phản ứng cộng ái nhân bởi anion carbo, thuốc thử Grignard và phản ứng deoxoflo riêng rẽ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều phản ứng này.

Nếu sản phẩm mục tiêu thu được ở dạng tự do bằng phản ứng nêu trên, nó có thể được chuyển hóa thành muối theo phương pháp thông thường, hoặc nếu sản phẩm mục tiêu thu được ở dạng muối, nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do hoặc muối khác theo phương pháp thông thường. Hợp chất (I) thu được như vậy cũng có thể được tách và được tinh chế từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp đã biết như chuyển hóa pha, cô, chiết dung môi, chưng cất, kết tinh, kết tinh lại, sắc ký và tương tự.

Nếu hợp chất (I) chứa chất đồng phân cấu hình, chất đồng phân phi đối ảnh, chất đồng phân cấu hình riêng và tương tự, mỗi chất đồng phân này có thể được tách theo các phương pháp tách và tinh chế nêu trên, nếu muốn. Ngoài ra, nếu hợp chất (I) là raxemic, dạng d và dạng l có thể được tách theo phương pháp phân giải quang thông thường.

Hợp chất (I) thu được như vậy, chất trung gian phản ứng khác của nó và các hợp chất bắt đầu của nó có thể được tách và được tinh chế từ hỗn hợp phản ứng theo chính phương pháp đã biết, ví dụ, chiết, cô, trung tính hóa, lọc, chưng cất, kết tinh lại, sắc ký cột, sắc ký lớp mỏng, sắc ký lỏng điều chế hiệu năng cao (preparative HPLC), sắc ký lỏng

điều chế áp suất trung bình (moderate-pressure preparative LC) và tương tự.

Muối của hợp chất (I) có thể được điều chế theo chính phương pháp đã biết. Ví dụ, nếu hợp chất (I) là hợp chất bazơ, nó có thể được điều chế bằng cách bổ sung axit vô cơ hoặc axit hữu cơ, hoặc nếu hợp chất (I) là hợp chất axit, bằng cách bổ sung bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ.

Nếu hợp chất (I) chứa chất đồng phân quang, mỗi chất đồng phân quang và hỗn hợp của nó được bao hàm trong phạm vi của sáng chế, và các chất đồng phân này có thể được trải qua quá trình phân giải quang hoặc có thể được điều chế một cách tương ứng, theo chính phương pháp đã biết, nếu muốn.

Nếu hợp chất (I) chứa chất đồng phân cấu hình, chất đồng phân phi đối ảnh, chất đồng phân cấu hình riêng và tương tự, mỗi chất này có thể được tách theo các phương pháp tách và tinh chế nêu trên, nếu muốn. Ngoài ra, nếu hợp chất (I) là raxemic, dạng S- và dạng R có thể được tách theo phương pháp phân giải quang thông thường.

Nếu hợp chất (I) chứa chất đồng phân lập thể, mỗi chất đồng phân và hỗn hợp của nó đều được bao hàm trong sáng chế.

r và s có nghĩa là cấu hình lập thể trên cơ sở tâm giả bất đối, mà được xác định theo danh pháp IUPAC, không có nghĩa là cấu hình lập thể R và S trên cơ sở tâm bất đối.

Hợp chất theo sáng chế được cho là hữu ích đối với các động vật có vú (ví dụ, chuột nhắt, chuột, chuột đồng, thỏ, mèo, chó, bò, cừu, khỉ, người, v.v.) làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị bệnh, ví dụ,

(1) các bệnh tâm thần [chẳng hạn, trầm cảm, trầm cảm chính, trầm cảm lưỡng cực, rối loạn tính khí, rối loạn cảm xúc (rối loạn cảm xúc theo mùa và tương tự), trầm cảm tái diễn, trầm cảm sau sinh, rối loạn căng thẳng, hội chứng trầm cảm, hưng cảm, lo âu, rối loạn lo âu lan tỏa, hội chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ, ám ảnh, ám ảnh xã hội, rối loạn lo âu xã hội, rối loạn ám ảnh, hội chứng căng thẳng sau chấn thương, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, hội chứng Tourette, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy (fragile X), hội chứng Rett, rối loạn điều chỉnh, rối loạn lưỡng cực, rối loạn thần kinh chức năng, tâm thần phân liệt (chẳng hạn hội chứng dương tính, hội chứng dương tính, suy giảm nhận thức), hội chứng mệt mỏi mãn tính, loạn thần kinh lo âu, loạn thần kinh cường bách, rối loạn lo âu, chẳng động kinh, rối loạn lo âu, lo âu, trạng thái thần kinh lo âu, bất thường cảm xúc, rối loạn tâm thần chu kỳ, trạng thái kích thích thần kinh, ngất, nghiện, ham muốn tình dục thấp, rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm chính loạn tâm thần, trầm cảm chính kháng trị, trầm cảm kháng trị, rối loạn trầm cảm, chứng giữ nguyên thể, tâm thần phân liệt thể thanh xuân, tâm thần phân liệt thể hoang tưởng],

(2) bệnh thoái hóa thần kinh [chẳng hạn, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ lão khoa thể

Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, sa sút trí tuệ nhồi máu đa ổ, sa sút trí tuệ thùy trán thái dương, sa sút trí tuệ thể Parkinson, liệt trên nhân tiền triền, hội chứng Pick, hội chứng Niemann-Pick, thoái hóa hạch nền vỏ não, bệnh Down, sa sút trí tuệ mạch, bệnh Parkinson sau viêm não, sa sút trí tuệ thể Lewy, sa sút trí tuệ HIV, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), bệnh thần kinh vận động (MND), bệnh Creutzfeldt-Jakob hoặc bệnh prion, bại não, bại não trên nhân tiền triền, chấn thương sọ não, tăng nhãn áp, đa xơ cứng, viêm tủy-thị thần kinh (NMO), rối loạn chức năng nhận thức sau phẫu thuật (POCD), mê sảng sau phẫu thuật (POD), mê sảng],

(3) rối loạn trí nhớ nhận thức liên quan đến tuổi tác [chẳng hạn rối loạn trí nhớ liên quan đến tuổi tác, sa sút trí tuệ tuổi già],

(4) rối loạn giấc ngủ [chẳng hạn rối loạn giấc ngủ nội tại (chẳng hạn mất ngủ do rối loạn tâm sinh lý và tương tự), rối loạn giấc ngủ do tác động bên ngoài, rối loạn giấc ngủ nhịp sinh học (chẳng hạn hội chứng thay đổi múi giờ (hội chứng thay đổi nhịp sinh học do bay đường dài), rối loạn giấc ngủ do đổi ca, hội chứng chu kỳ thức-ngủ không đều, hội chứng giấc ngủ đến muộn, hội chứng giấc ngủ đến sớm, hội chứng thức ngủ không 24 giờ và tương tự), chứng cận giấc ngủ, rối loạn giấc ngủ liên quan đến rối loạn tâm thần hoặc nội khoa (chẳng hạn bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, sa sút trí tuệ mạch não, bệnh tâm thần phân liệt, trầm cảm, rối loạn thần kinh lo âu), chứng mất ngủ căng thẳng, chứng mất ngủ, loạn thần kinh mất ngủ, hội chứng ngưng thở khi ngủ],

(5) suy hô hấp do gây mê, bệnh chấn thương hoặc bệnh thoái hóa thần kinh hoặc và tương tự,

(6) chấn thương sọ não, ngập máu não, chứng chán ăn do rối loạn thần kinh, rối loạn ăn uống, chán ăn tâm thần, chứng ăn vô độ, rối loạn ăn uống khác, nghiện rượu, lạm dụng rượu, chứng mất trí do rượu, hoang tưởng do rượu, hội chứng cai rượu, tình trạng say rượu, ngộ độc rượu, ghen tuông do rượu, hưng cảm do rượu, rối loạn tâm thần phụ thuộc rượu, mất trí do rượu, chứng ưa thuốc, chứng sợ thuốc, chứng ám ảnh dùng thuốc, hội chứng cai thuốc, đau đầu căng thẳng, đau đầu giảm trương lực, thần kinh tiểu đường, béo phì, tiểu đường, co thắt cơ, bệnh Meniere, mất điều hòa tự trị, hói tóc, tăng nhãn áp, bệnh tim, chứng tim đập nhanh, suy tim sung huyết, chứng thở quá nhanh, hen phế quản, ngưng thở, hội chứng trẻ sơ sinh chết đột ngột, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh liệt dương, rối loạn tất dục, vô sinh, ung thư (chẳng hạn ung thư, ung thư gan, ung thư đại tràng, ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến, u nguyên bào thần kinh, ung thư xương, ung thư miệng, u tế bào nón, ung thư đường mật, ung thư phổi Lewis, v.v), hội chứng suy giảm miễn dịch do nhiễm HIV, hội chứng suy giảm miễn dịch do căng thẳng, viêm màng não tủy, bệnh to đầu chi, tiểu tiện không kiểm soát, hội chứng chuyển hóa, chứng loãng xương, loét dạ dày,

hội chứng ruột kích thích, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, rối loạn dạ dày ruột non do căng thẳng, nôn do căng thẳng, tiêu chảy, táo bón, tắc ruột sau phẫu thuật, viêm khớp dạng thấp, thoái hóa khớp, rối loạn tiêu hóa chức năng, chứng tăng cảm giác đau, kháng insulin, chấn thương não sa sút trí tuệ, nôn, nôn mửa, di căn ung thư, chấn thương não, co giật, thay đổi trọng lượng cơ thể, tăng cân, giảm cân, đại tràng, nghiện rượu, hạ thân nhiệt, gan nhiễm mỡ, xơ vữa động mạch, lây nhiễm, căng cứng cơ, tăng huyết áp, đột quỵ, co giật cơn cục bộ di căn ác tính ở trẻ sơ sinh, tiểu đường, tiểu đường tuýp 2, rối loạn mỡ máu, béo phì nội tạng, tăng huyết áp mắt, chứng chán ăn, xơ hóa phổi, nhồi máu cơ tim, suy mòn, rối loạn tâm thần cảm ứng, mất điều hòa, hội chứng duy mòn do AIDS, cơ tim do xơ gan, ngứa do urê huyết, biểu hiện hành vi thần kinh, hội chứng viêm thận và viêm màng bồ đào Tubulointerstitial, viêm bàng quang kẽ, viêm sắc tố võng mạc, bệnh tự miễn, bệnh động mạch vành, hen suyễn do aspirin, thiếu hụt tích trữ tiểu cầu, tiểu đường thai kỳ, mày đay tuýp Arthus, hen suyễn, hội chứng ngộ độc dầu, viêm tai và tương tự.

(7) đau (chẳng hạn đau do viêm, đau do ung thư, đau do thần kinh, đau cấp tính, đau liên quan đến bệnh lý thần kinh ngoại vi, đau trung tâm thần kinh, rối loạn gây đau cơ và khớp, bệnh khủng hoảng cơn đau tắc mạnh tế bào lưỡi liềm, cơn đau hoặc co cứng trung gian do đa xơ cứng, cơn đau ngực chức năng, hội chứng đau vùng phức tạp, v.v.),

(8) chứng đau nửa đầu,

(9) chứng phù não,

(10) thiếu máu não cục bộ, thiếu máu cục bộ và tương tự.

Vì hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế MAGL vượt trội, có thể cho rằng có hiệu quả phòng ngừa hoặc điều trị vượt trội cho các bệnh nêu trên.

Vì hợp chất theo sáng chế có hiệu quả ức chế MAGL vượt trội, có thể cho rằng có hiệu quả phòng ngừa hoặc điều trị vượt trội đối với các bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chấn thương sọ não, bệnh tăng nhãn áp, bệnh đa xơ cứng, v.v.), rối loạn lo âu, các chứng đau (ví dụ, chứng đau do viêm, chứng đau do ung thư, chứng đau thần kinh, v.v.), chứng động kinh, bệnh trầm cảm và tương tự, particularly bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh đa xơ cứng, rối loạn lo âu, chứng đau, chứng động kinh hoặc bệnh trầm cảm.

Hợp chất (I) có thể được sử dụng ở dạng tiền dược chất.

Tiền dược chất của hợp chất (I) có nghĩa là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) bằng phản ứng nhờ enzym, axit dạ dày, v.v. dưới điều kiện sinh lý trong cơ thể sống, tức là, hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) bằng phản ứng oxy hóa,

khử, thủy phân, v.v. nhờ enzym; hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) bằng cách thủy phân, v.v. nhờ axit dạ dày, 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 phản ứng axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách cho nhóm amino trong hợp chất (I) tham gia phản ứng eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa hoặc tert-butyl hóa,, v.v.); hợp chất thu được bằng cách cho nhóm hydroxy trong hợp chất (I) tham gia phản ứng axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc bo hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách cho nhóm hydroxy trong hợp chất (I) tham gia phản ứng axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa hoặc dimethylaminomethylcarbonyl hóa, v.v.); hợp chất thu được bằng cách cho nhóm carboxyl trong hợp chất (I) tham gia phản ứng este hóa hoặc amit hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách cho nhóm carboxyl trong hợp chất (I) tham gia phản ứng etyl este hóa, phenyl este hóa, carboxymetyl este hóa, dimethylaminometyl este hóa, pivaloyloxymetyl este hóa, etoxycarbonyloxyetyl este hóa, phthalidyl este hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este hóa, xyclohexyloxycarbonyl etyl este hóa hoặc metylamit hóa, v.v.) và tương tự. Hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này có thể được điều chế từ hợp chất (I) bằng chính phương pháp đã biết. Tiền dược chất của hợp chất (I) có thể là hợp chất mà chuyển hóa thành hợp chất (I) dưới các điều kiện sinh lý như được mô tả trong Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

Hợp chất theo sáng chế là vượt trội về động lực học in vivo (ví dụ, thời gian bán thải dược chất trong huyết tương, khả năng vận chuyển trong não, độ ổn định trao đổi chất), thể hiện độc tố thấp (ví dụ, vượt trội hơn dưới dạng thuốc về độc tính cấp tính, độc tính mãn tính, độc tính gen, độc tính sao chép, độc tính với hệ tim mạch, tương tác thuốc, khả năng sinh ung thư, v.v.). Hợp chất theo sáng chế được sử dụng một cách trực tiếp làm thuốc hoặc được phẩm kết hợp với chất mang dược dụng hoặc tương tự để sử dụng theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa cho động vật có vú (ví dụ, người, khỉ, bò, ngựa, lợn, chuột nhắt, chuột, chuột đồng, thỏ, mèo, chó, cừu và dê) một cách an toàn. Các ví dụ về “ngoài đường tiêu hóa” bao gồm sử dụng trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong cơ quan, trong mũi, trong chân bì, truyền dịch, trong não, trong trực tràng, trong âm đạo, trong màng bụng và trong khối u, sử dụng xung quanh khối u, v.v. và sử dụng trực tiếp vào vùng thương tổn.

Trong khi liều lượng của hợp chất theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào đường sử

dụng, triệu chứng và tương tự, nếu, ví dụ, hợp chất được sử dụng theo đường miệng cho bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer (người lớn, thể trọng 40 – 80kg, ví dụ, 60kg), liều lượng là, ví dụ, 0,001 – 1000 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn là 0,01 – 100 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn nữa là 0,1 – 10 mg/kg thể trọng/ngày. Lượng này có thể được sử dụng thành 1 đến 3 phần mỗi ngày.

Thuốc chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc ở dạng được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang được dụng theo chính phương pháp đã biết như phương pháp điều chế dược phẩm (ví dụ, phương pháp được mô tả trong được điển Nhật bản, v.v.). Thuốc chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một cách an toàn ở dạng, ví dụ, viên nén (bao gồm viên nén bao đường, viên nén bao phim, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên nén phân rã trong miệng, trong má và tương tự), viên tròn, bột, hạt, viên nang (bao gồm viên nang mềm, vi nang), viên ngậm dẹt, xi rô, thuốc lỏng, nhũ tương, hỗn dịch, chế phẩm giải phóng có kiểm soát (ví dụ, chế phẩm giải phóng ngay tức thì, chế phẩm giải phóng chậm, vi nang giải phóng chậm), sol khí, màng (ví dụ, màng phân rã qua đường miệng, màng dán niêm mạc miệng), thuốc tiêm (ví dụ, thuốc tiêm dưới da, thuốc tiêm trong tĩnh mạch, thuốc tiêm trong cơ, thuốc tiêm trong màng bụng), dịch truyền nhỏ giọt, chế phẩm loại hấp phụ qua da, thuốc mỡ, thuốc xức, chế phẩm dán, thuốc đạn (ví dụ, thuốc đặt trực tràng, thuốc đặt âm đạo), viên nhỏ, chế phẩm dùng trong mũi, chế phẩm dùng cho phổi (xông hít), thuốc nhỏ mắt và tương tự, thuốc dùng theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, sử dụng trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong cơ qua, trong mũi, trong da, tiêm truyền, trong não, trong trực tràng, trong âm đạo, trong màng bụng và sử dụng cho vết thương).

Về “chất mang được dụng” nêu trên, các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ thông thường được sử dụng làm vật liệu bào chế (các chất ban đầu) có thể được sử dụng. Ví dụ, tá dược, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây rã và tương tự được sử dụng cho các chế phẩm rắn, và dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm, chất làm mượt và tương tự được sử dụng cho các chế phẩm lỏng. Nếu cần, các chất phụ gia bào chế như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt và tương tự cũng có thể được sử dụng.

Các ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, D-mannitol, tinh bột, tinh bột ngô, xenluloza tinh thể, axit silic khan yếu và tương tự.

Các ví dụ về chất làm trơn bao gồm magiê stearat, canxi stearat, bột talc, silic dioxid dính và tương tự.

Các ví dụ về chất kết dính bao gồm xenluloza tinh thể, đường kính, D-mannitol, dextrin, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, tinh

bột, sucroza, gelatin, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và tương tự.

Các ví dụ về chất gây rắn bao gồm tinh bột, carboxymetylxenluloza, carboxymetylxenluloza canxi, natri carboxymetyl tinh bột, L-hydroxypropylxenluloza và tương tự.

Các ví dụ về dung môi bao gồm nước dùng để tiêm, rượu, propylen glycol, Macrogol, dầu vừng, dầu ngô, dầu oliu và tương tự.

Các ví dụ về chất hòa tan bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, D-mannitol, benzyl benzoat, etanol, trisaminometan, cholesterol, trietanolamin, natri cacbonat, natri xitrat và tương tự. Các ví dụ về chất tạo huyền phù bao gồm các chất hoạt động bề mặt như stearyl trietanolamin, natri lauryl sulfat, axit laurylaminopropionic, lecithin, benzalkonium clorua, benzetonium clorua, glyxerin monostearat và tương tự; các polymer ưa nước như rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, natri carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về chất đẳng trương bao gồm glucoza, D-sorbitol, natri clorua, glyxerin, D-mannitol và tương tự.

Các ví dụ về chất đệm bao gồm các dung dịch đệm như các phosphat, axetat, cacbonat, xitrat và tương tự.

Các ví dụ về chất làm mượt bao gồm rượu benzyl và tương tự.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm các p-oxybenzoat, clobutanol, rượu benzyl, rượu phenyletyl, axit dehydroaxetic, axit sorbic và tương tự.

Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm sulfit, axit ascorbic, α -tocopherol và tương tự.

Trong khi được phẩm thay đổi theo dạng liều lượng, phương pháp sử dụng, chất mang và tương tự, nó có thể được điều chế theo phương pháp thông thường bằng cách bổ sung hợp chất theo sáng chế theo tỷ lệ thông thường là 0,01 - 100% (trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn là 0,1 - 95% (trọng lượng/trọng lượng), của tổng lượng chế phẩm.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các hoạt chất khác (sau đây được gọi tắt là các thuốc đi kèm).

Các ví dụ về thuốc đi kèm bao gồm các thuốc sau đây. benzodiazepin (chlordiazepoxit, diazepam, kali clorazepat, lorazepam, clonazepam, alprazolam, v.v.), chất ức chế kênh canxi tuýp L (pregabalin, v.v.), thuốc chống suy nhược trixyclic hoặc tetraxyclic (imipramin hydroclorua, amitriptylin hydroclorua, desipramin hydroclorua, clomipramin hydroclorua, v.v.), thuốc ức chế sự tái hấp thu chọn lọc serotonin

(fluvoxamin maleat, fluoxetin hydroclorua, xitalopram hydrobromua, sertralin hydroclorua, paroxetin hydroclorua, esxitalopram oxalat, v.v.), thuốc ức chế tái hấp thụ serotonin-noradrenalin (venlafaxin hydroclorua, duloxetine hydroclorua, desvenlafaxin hydroclorua, v.v.), thuốc ức chế tái hấp thụ noradrenalin (reboxetin mesylat, v.v.), thuốc ức chế tái hấp thụ noradrenalin-dopamin (bupropion hydroclorua, v.v.), mirtazapin, trazodon hydroclorua, nefazodon hydroclorua, bupropion hydroclorua, setiptilin maleat, chất chủ vận 5-HT_{1A} (buspirone hydroclorua, tandospiron xitrat, osemozotan hydroclorua, v.v.), chất đối kháng 5-HT₃ (xyamemazin, v.v.), chất ức chế β tim không chọn lọc (propranolol hydroclorua, oxprenolol hydroclorua, v.v.), chất đối kháng histamin H₁ (hydroxyzin hydroclorua, v.v.), thuốc điều trị bệnh tâm thần phân liệt (chlorpromazin, haloperidol, sulpiride, clozapin, trifluoperazin hydroclorua, fluphenazin hydroclorua, olanzapin, quetiapin fumarat, risperidon, aripiprazol, v.v.), chất đối kháng CRF, thuốc an thần khác (meprobamat, v.v.), chất đối kháng tachykinin (MK-869, saredutant, v.v.), thuốc tác dụng trên thụ thể metabotropic glutamat, chất đối kháng CCK, chất đối kháng β_3 adrenalin (amibegron hydroclorua, v.v.), thuốc ức chế GAT-1 (tiagabin hydroclorua, v.v.), thuốc ức chế kênh canxi tuýp N, thuốc ức chế cacbonic anhydrase II, chất chủ vận gốc NMDA glyxin, chất đối kháng NMDA (memantin, v.v.), chất chủ vận thụ thể peripheral benzodiazepin, chất đối kháng vasopressin, chất đối kháng vasopressin V1b, chất đối kháng vasopressin V1a, thuốc ức chế phosphodiesteraza, chất đối kháng opioid, chất chủ vận opioid, uridin, chất chủ vận thụ thể axit nicotinic, hormone thyroid (T₃, T₄), thuốc ức chế TSH, TRH, MAO (phenelzine sulfat, tranlyxypromin sulfat, moclobemid, v.v.), chất đối kháng 5-HT_{2A}, chất chủ vận ngược 5-HT_{2A}, thuốc ức chế COMT (entacapon, v.v.), thuốc điều trị rối loạn lưỡng cực (lithi cacbonat, natri valproat, lamotrigin, riluzol, felbamat, v.v.), chất đối kháng cannabinoid CB1 (rimonabant, v.v.), thuốc ức chế FAAH, thuốc ức chế kênh natri, thuốc kháng ADHD (methylphenidat hydroclorua, methamphetamine hydroclorua, v.v.), thuốc điều trị nghiện rượu, thuốc điều trị bệnh tự kỷ, thuốc điều trị hội chứng mệt mỏi mãn tính, thuốc điều trị co thắt, thuốc điều trị hội chứng rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp, thuốc điều trị đau đầu, thuốc điều trị chứng mất ngủ (etizolam, zopiclon, triazolam, zolpidem, ramelteon, indiplon, v.v.), thuốc điều trị cai thuốc, thuốc điều trị nhược cơ, thuốc điều trị nhồi máu não, thuốc điều trị hưng cảm, thuốc điều trị chứng ngủ lịm, thuốc điều trị chứng đau, thuốc điều trị trầm cảm mãn tính, thuốc điều trị mất điều hòa tự trị, thuốc điều trị rối loạn chức năng tình dục nam và nữ, thuốc điều trị chứng đau nửa đầu, thuốc điều trị cờ bạc bệnh lý, thuốc điều trị hội chứng chân không yên, thuốc điều trị nghiện chất, thuốc điều trị hội chứng liên quan đến rượu, thuốc điều trị hội chứng ruột kích thích, thuốc điều trị bệnh Alzheimer (donepezil, galanthamin, memantin, rivastigmin, v.v.), thuốc điều trị bệnh Parkinson (levodopa,

carbidopa, benserazid, selegilin, zonisamit, entacapon, amantadin, talipexole, pramipexol, apomorphin, cabergolin, bromcriptin, istradefyllin, trihexyphenidyl, promethazin, pergolide,, v.v.), thuốc điều trị bệnh Huntington (chlorpromazin hydroclorua, haloperidol, reserpin, v.v.), thuốc điều trị ALS (riluzol, v.v., yếu tố dinh dưỡng thần kinh, v.v.), thuốc điều trị bệnh đa xơ cứng (thuốc hướng đích phân tử như fingolimod, interferon beta 1b, natalizumab và tương tự,, v.v.), thuốc chống động kinh (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon, zonisamit, natri valproat, ethosuximit, diazepam, nitrazepam, clonazepam, clobazam, gabapentin, topiramat, lamotrigin, levetiracetam, stiripentol, rufinamit,, v.v.), thuốc điều trị bất thường lipid như thuốc làm hạ cholesterol (loạt statin (pravastatin natri, atrovastatin, simvastatin, rosuvastatin, v.v.), fibrat (clofibrat, v.v.), thuốc ức chế squalen synthetaza), thuốc điều trị hành vi bất thường hoặc ức chế mệt mỏi do mất trí nhớ (sedatives, thuốc an thần, v.v.), thuốc ức chế apoptosis, thuốc chống bệnh béo phì, thuốc điều trị bệnh đái tháo đường, thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc điều trị hạ huyết áp, thuốc điều trị thấp khớp (DMARD), thuốc chống ung thư, thuốc điều trị tuyến cận giáp (PTH), chất đối kháng thụ thể canxi, hormone giới tính hoặc dẫn xuất của nó (progesteron, estradiol, estradiol benzoat, v.v.), chất tăng cường biệt hóa thần kinh, chất tăng cường tái tạo thần kinh, thuốc kháng viêm không steroid, (meloxicam, tenoxicam, indomethaxin, ibuprofen, celecoxib, rofecoxib, aspirin, v.v.), steroid (dexametason, cortison axetat, v.v.), thuốc kháng xytokin (thuốc ức chế TNF, thuốc ức chế MAP kinaza, v.v.), thuốc kháng thể, dẫn xuất axit nucleic hoặc axit nucleic, thuốc aptame và tương tự.

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

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

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

Nếu sử dụng hỗn hợp thuốc theo sáng chế, thì thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm là không bị giới hạn, và hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa nó và thuốc đi kèm hoặc được phẩm chứa nó có thể được sử dụng cho đối tượng sử dụng một cách đồng thời, hoặc có thể được sử dụng ở các thời điểm khác nhau. Liều lượng của thuốc đi kèm có thể được xác định theo liều lượng được sử dụng trong lâm sàng, và có thể được lựa chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh, sự kết hợp và tương tự.

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

(1) sử dụng chế phẩm riêng rẽ thu được bằng cách bào chế một cách đồng thời hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, (2) sử dụng đồng thời hai loại chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, mà đã được bào chế một cách riêng rẽ, theo cùng đường sử dụng, (3) sử dụng hai loại chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, mà đã được bào chế một cách riêng rẽ, theo cùng đường sử dụng theo cách thức so le, (4) sử dụng đồng thời hai loại chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, mà đã được bào chế một cách riêng rẽ, theo các đường sử dụng khác nhau, (5) sử dụng hai loại chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, mà đã được bào chế một cách riêng rẽ, theo các đường sử dụng khác nhau theo cách thức so le (ví dụ, sử dụng theo thứ tự hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, hoặc theo thứ tự ngược lại) và tương tự.

Hỗn hợp thuốc theo sáng chế thể hiện độc tính thấp. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế hoặc (và) thuốc đi kèm nêu trên có thể được kết hợp với tá dược được dụng theo phương pháp đã biết để điều chế được phẩm như viên nén (bao gồm viên nén bao đường và viên nén bao phim), bột, hạt, viên nang (bao gồm viên nang mềm), dung dịch, thuốc tiêm, thuốc đạn, thuốc giải phóng chậm, v.v. Các dược phẩm này có thể được sử dụng theo đường miệng hoặc không theo đường miệng một cách an toàn (ví dụ, sử dụng khu trú, qua trực tràng, trong tĩnh mạch, v.v.). Thuốc tiêm có thể được sử dụng trong tĩnh mạch, dưới da, hoặc sử dụng trong cơ quan hoặc một cách trực tiếp vào thương tổn.

Các ví dụ về các tá dược được dụng có thể sử dụng để sản xuất hỗn hợp thuốc theo sáng chế, các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ được sử dụng một cách thông thường như các chất dùng trong bào chế có thể được đề cập. Đối với các chế phẩm rắn, ví dụ, tá dược, chất làm trơn, chất kết dính và chất gây rã có thể được sử dụng. Đối với các chế phẩm lỏng, ví dụ, dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm, chất làm ngọt và tương tự có thể được sử dụng. Nếu cần, lượng thích hợp chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất hấp phụ, chất tạo ẩm thông thường

và tương tự có thể được sử dụng nếu thích hợp.

Các ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, D-mannitol, tinh bột, tinh bột ngô, xenluloza tinh thể, axit silic khan yếu và tương tự.

Các ví dụ về chất làm trơn bao gồm magiê stearat, canxi stearat, bột talc, silic dioxid dính và tương tự.

Các ví dụ về chất kết dính bao gồm xenluloza tinh thể, đường kính, D-mannitol, dextrin, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, tinh bột, sucroza, gelatin, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri và tương tự.

Các ví dụ về chất gây rã bao gồm tinh bột, carboxymetylxenluloza, carboxymetylxenluloza canxi, natri carboxymetyl tinh bột, L-hydroxypropylxenluloza và tương tự.

Các ví dụ về dung môi bao gồm nước dùng để tiêm, rượu, propylen glycol, Macrogol, dầu vừng, dầu ngô, dầu ô liu và tương tự.

Các ví dụ về chất hòa tan bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, D-mannitol, benzyl benzoat, etanol, trisaminometan, cholesterol, trietanolamin, natri cacbonat, natri xitrat và tương tự.

Các ví dụ về chất tạo huyền phù bao gồm các chất hoạt động bề mặt như stearyl trietanolamin, natri lauryl sulfat, axit laurylaminopropionic, lecithin, benzalkonium clorua, benzetonium clorua, glycerin monostearat và tương tự; các polyme kị nước như polyvinyl rượu, polyvinylpyrrolidon, natri carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về chất đẳng trương bao gồm glucoza, D-sorbitol, natri clorua, glycerin, D-mannitol và tương tự.

Các ví dụ về chất đệm bao gồm các dung dịch đệm như các phosphat, axetat, cacbonat, xitrat và tương tự.

Các ví dụ về chất làm trơn bao gồm benzyl rượu và tương tự.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm các p-oxybenzoat, clobutanol, rượu benzyl, phenyletyl rượu, axit dehydroaxetic, axit sorbic và tương tự.

Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm sulfit, axit ascorbic, α -tocopherol và tương tự.

Tỷ lệ hỗn hợp giữa hợp chất theo sáng chế với thuốc đi kèm trong hỗn hợp thuốc theo sáng chế có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh và tương tự.

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

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

Hàm lượng of additives như a carrier và tương tự trong hỗn hợp thuốc theo sáng chế khác nhau tùy thuộc vào dạng chế phẩm, và thông thường từ khoảng 1 đến khoảng 99,99% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 10 đến khoảng 90% trọng lượng, tính theo chế phẩm.

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

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết trong phần dưới đây bằng cách đề cập đến các ví dụ, ví dụ thực nghiệm và ví dụ bào chế, mà không được hiểu là nhằm giới hạn, sáng chế có thể được thay đổi trong phạm vi của sáng chế.

Trong các ví dụ dưới đây, “nhiệt độ trong phòng” nói chung có nghĩa là khoảng 10°C đến khoảng 35°C. Các tỷ lệ được chỉ ra đối với các dung môi hỗn hợp là các tỷ lệ hỗn hợp thể tích, trừ phi có quy định khác. % có nghĩa là % trọng lượng, trừ phi có quy định khác.

Trong phép sắc ký cột silica gel, NH có nghĩa là sử dụng silica gel liên kết với aminopropylsilan. Đối với HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao), C18 có nghĩa là sử dụng silica gel liên kết với octadecyl.

Các tỷ lệ của các dung môi rửa giải là các tỷ lệ hỗn hợp thể tích, trừ phi có quy định khác.

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

mp: điểm nóng chảy

MS: phổ khối

M: nồng độ mol

N: trạng thái chuẩn

CDCl₃: đotorocloform

DMSO-d₆: đotorodimetyl sulfoxit

^1H NMR: cộng hưởng từ hạt nhân proton

LC/MS: sắc ký lỏng kết hợp khối phổ

ESI: ion hóa điện tử phun

APCI: ion hóa hóa học áp suất khí quyển

ADDP: 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin

DIPEA: N,N-diisopropyletylamin

DMF: N,N-dimetylformamit

DMA: N,N-dimetylxetamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

EDCI: 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua

HATU: 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat

HOBt: 1-hydroxybenzotriazole

HOBt-H₂O: 1-hydroxybenzotriazole monohydrat

IPA: 2-propanol

IPE: diisopropyl ete

p-TsOH-H₂O: p-toluensulfonic axit monohydrat

TEA: trietylamin

THF: tetrahydrofuran

^1H NMR được xác định bằng NMR loại truyền Fourier. Để phân tích, ACD/SpecManager (tên thương mại) và tương tự được sử dụng. Các đỉnh cực đại với các proton rất nhẹ như nhóm hydroxy, nhóm amino và tương tự không được mô tả.

MS được xác định bằng LC/MS. Phương pháp ion hóa, phương pháp ESI hoặc phương pháp APCI được sử dụng. Dữ liệu biểu thị giá trị đo được (thực nghiệm). Nói chung, các đỉnh cực đại ion phân tử ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}-\text{H}]^-$ và tương tự) được quan sát. Ví dụ, trong trường hợp hợp chất có nhóm tert-butoxycarbonyl, đỉnh cực đại sau khi loại nhóm tert-butoxycarbonyl hoặc nhóm tert-butyl có thể được quan sát dưới dạng mảnh ion. Trong trường hợp hợp chất có nhóm hydroxy, đỉnh cực đại sau khi loại H₂O có thể được quan sát dưới dạng mảnh. Trong trường hợp muối, nói chung đỉnh cực đại ion phân tử hoặc đỉnh cực đại mảnh ion ở dạng tự do được quan sát.

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

Trị số phân tích nguyên tử (Anal.) được mô tả dưới dạng trị số theo tính toán (theo lý thuyết) và trị số xác định được thực tế (thực nghiệm).

Mẫu nhiều xạ bột tia X được xác định bằng cách sử dụng tia X đặc trưng Cu-K α

của Rigaku Ultima IV, và đỉnh cực đại đặc trưng được mô tả.

Ví dụ 1

(2s,4r)-2-((4-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

A) tert-butyl 4-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (2,50g), 2-clo-4-flophenol (1,49ml) và tri-n-butylphosphin (3,47ml) trong THF (50ml) được bổ sung thêm ADDP (3,52g) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho đi qua đệm silica gel/NH silica gel, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,81g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21-1,38 (2H, m), 1,42-1,51 (9H, m), 1,78-2.11 (3H, m), 2,64-2,85 (2H, m), 3,75-3,97 (2H, m), 4,04-4,37 (2H, m), 6,80-7,00 (2H, m), 7,05-7.16 (1H, m).

B) 4-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)piperidin hydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (3,81g) trong etyl axetat (30ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4N (22,2ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Chất kết tủa thu được được gom lại, rửa bằng etyl axetat, và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,09g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,43-1,62 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 2,01-2.17 (1H, m), 2,83-2,97 (2H, m), 3,23-3,36 (2H, m), 3,93 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,13-7,26 (2H, m), 7,39-7,48 (1H, m), 8,81 (2H, brs).

C) etyl 3-(hydroxyimino)xyclobutancarboxylat

Hỗn hợp gồm etyl 3-oxoxyclobutancarboxylat (25,6g), hydroxylamin hydroclorua (15,0g), natri axetat (17,7g) và etanol (200ml) được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được pha loãng bằng etyl axetat/nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cho đi qua đệm silica gel, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,1g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,04-3,32 (5H, m), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,73 (1H, s).

D) etyl 3-nitroxyclobutancarboxylat

Hỗn hợp gồm etyl 3-(hydroxyimino)xyclbutancarboxylat (5,00g), dinatri hydrophosphat (45,2g), urea hydro peroxit (8,98g) và acetonitrile (60ml) được bổ sung thêm từng giọt dung dịch chứa trifloaxetic anhydrua (27,0ml) trong acetonitrile (40ml) trong 20 phút ở 80°C, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1,8 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat/nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cho đi qua đệm silica gel, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,38g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,72-3,04 (5H, m), 4,19 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,77-4,92 (1H, m).

E) etyl trans-3-(3-metoxi-3-oxopropyl)-3-nitroxyclobutancarboxylat

Dung dịch chứa etyl 3-nitroxyclobutancarboxylat (0,560g) và metyl acrylat (0,349ml) trong acetonitrile (5ml) được bổ sung thêm 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0,242ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước amoni clorua, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,180g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,24-2,33 (2H, m), 2,41-2,50 (2H, m), 2,56-2,66 (2H, m), 2,99-3,11 (2H, m), 3,15-3,29 (1H, m), 3,68 (3H, s), 4,18 (2H, q, $J = 7,2$ Hz).

F) (2s,4r)-2-((4-((2-clo-4-flophenoxi)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

Hỗn hợp gồm etyl trans-3-(3-metoxi-3-oxopropyl)-3-nitroxyclobutancarboxylat (0,195g), niken(II) clorua hexahydrat (0,179g) và metanol (2ml) được bổ sung thêm natri bohdyura (0,142g) ở -10°C trong 3 phần. Hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước kali cacbonat (0,416g/1ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, và tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và được đi qua đệm Celite. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được hòa tan trong THF (2ml)/metanol (2ml)/nước (1ml). Dung dịch này được bổ sung thêm dung dịch nước natri hydroxit 2M (0,752ml), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được axit hóa bằng axit clohydric 6M (độ pH 4), và cô dưới áp suất giảm để thu được axit cacboxylic thô.

Hỗn hợp thu được gồm axit carboxylic, 4-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)piperidin hydroclorua (0,210g), HOBt-H₂O (0,138g), EDCI (0,173g), DIPEA (0,654ml) và DMF (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cho đi qua đệm NH silica gel, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (NH, etyl axetat/hexan và metanol/etyl axetat), và tinh thể thô thu được được kết tinh lại từ etyl axetat/IPA/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,165g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06-1,31 (2H, m), 1,71-1,86 (2H, m), 1,91-2,15 (5H, m), 2,25-2,40 (4H, m), 2,54-2,67 (1H, m), 2,91-3,07 (1H, m), 3,12-3,26 (1H, m), 3,60-3,73 (1H, m), 3,83-3,99 (2H, m), 4,34-4,48 (1H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 7,38-7,48 (1H, m), 8,12 (1H, s).

Ví dụ 4

(2s,4s)-2-((4-(5-flo-2-metyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)

A) tert-butyl 3-oxoxyclobutancarboxylat

Dung dịch chứa 3-oxoxyclobutanaxit carboxylic (250g) trong THF (1,5 L) được bổ sung thêm tert-butanol (228g) và 4-dimetylaminopyridin (148g) ở nhiệt độ trong phòng, và dung dịch chứa N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (497g) trong THF (0,5 L) được bổ sung từng giọt vào đó trong 30 phút, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được pha loãng bằng etyl axetat, và hỗn hợp này được rửa bằng axit clohydric 1M, dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được pha loãng bằng ete dầu mỏ, hỗn hợp này được lọc qua Celite, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (250g).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,12-3,14 (1H, m), 3,21-3,27 (2H, m), 3,33-3,35 (2H, m).

B) tert-butyl 3-(hydroxyimino)xyclobutancarboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 3-oxoxyclobutancarboxylat (500g) trong etanol (9l) được bổ sung thêm natri axetat (976g) và hydroxylamin hydroclorua (409g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được rót vào trong nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm để thu

được hợp chất nêu ở đề mục (500g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (9H, s), 3,09-3,16 (5H, m), 6,83 (1H, brs).

C) (1s,3s)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)-3-nitroxyclobutancarboxylat

Hỗn hợp gồm urea hydro peroxit (305g) và acetonitrile (2l) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa trifloaxetic anhydrua (454ml) trong acetonitrile (1l) trong 1 giờ ở -10°C , và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt to dung dịch chứa tert-butyl 3-

(hydroxyimino)xcyclobutancarboxylat (200g) và dinatri hydrophosphat (1080g) trong acetonitrile (2l) trong 30 phút ở 80°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite. Chất lọc được rót vào trong nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/petroleum ete) to give tert-butyl 3-nitroxyclobutancarboxylat (140g).

Dung dịch chứa tert-butyl 3-nitroxyclobutancarboxylat (300g) thu được trong acetonitrile (4l) được bổ sung thêm formaldehyt (dung dịch nước 37%, 243ml) ở nhiệt độ trong phòng, và TEA (211ml) được bổ sung từng giọt vào đó ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/petroleum ete) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (180g).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (9H, s), 2,57-2,62 (m, 3H), 2,79-2,86 (1H, m), 2,92-2,96 (2H, m), 4,02 (2H, d, $J = 4,5$ Hz).

D) (1s,3s)-tert-butyl 3-amino-3-(hydroxymetyl)xcyclobutancarboxylat

Hỗn hợp gồm (1s,3s)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)-3-nitroxyclobutancarboxylat (210g), Raney niken (20,0g) và IPA (2l) được trải qua quá trình hydro hóa ở 70°C ở 50 bar trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được rửa bằng n-pentan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (150g).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (9H, s), 1,99-2,03 (2H, m), 2,27-2,32 (2H, m), 2,68 (1H, quin, $J = 8,6$ Hz), 3,48 (2H, d, $J = 4,5$ Hz).

E) (2s,4s)-tert-butyl 6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-carboxylat

Dung dịch chứa (1s,3s)-tert-butyl 3-amino-3-(hydroxymetyl)xcyclobutancarboxylat (120g) trong THF (3,0l) được bổ sung TEA (177ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là bổ sung từng giọt dung dịch chứa triphosgene (62,0g) trong THF (0,5l) ở -10°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -10°C

trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (110g).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (9H, s), 2,46-2,53 (4H, m), 2,72 (1H, quin, $J = 8,0$ Hz), 4,34 (2H, s), 5,80 (1H, brs).

F) axit (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2- carboxylic

(2s,4s)-tert-butyl 6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-carboxylat (110g) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (11) được làm lạnh trước ở 0°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được làm đông sôi với toluene ba lần. Chất cặn được khuấy trong n-pentan, thu gom bằng cách lọc, và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (76,0g).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,33-2,39 (4H, m), 2,73 (1H, quin, $J = 9,1$ Hz), 4,34 (2H, s), 8,09 (1H, s), 12,24 (1H, brs).

G) tert-butyl 4-(5-flo-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm 2-brom-5-flobenzyl bromua (23,1g), iôt (10mg), magiê (4,81g) và dietyl ete (150ml) được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu cho đến khi mất màu iôt, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl 4-acetyl-piperidin-1-carboxylat (9,78g) trong dietyl ete (30ml) ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước amoni clorua, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan). Hỗn hợp đã khử khí gồm chất cặn thu được, paladi axetat (0,406g), raxemic 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (1,13g), kali cacbonat (8,33g) và toluen (100ml) được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và lọc qua đệm NH silica gel giòn. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,63g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,14-1,33 (2H, m), 1,36 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,64-1,86 (3H, m), 2,57-2,73 (2H, m), 2,80 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 3,13 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 4,06-4,33 (2H, m), 6,61 (1H, dd, $J = 8,6, 4,2$ Hz), 6,73-6,87 (2H, m).

H) 4-(5-flo-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin hydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-flo-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin-1-carboxylat (6,60g) trong metanol (50ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua-metanol 2N (98ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tán bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,02g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,31 (3H, s), 1,38-1,61 (2H, m), 1,72-1,99 (3H, m), 2,71-2,96 (3H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 3,25-3,34 (2H, m), 6,68 (1H, dd, $J = 8,7, 4,2$ Hz), 6,84-6,94 (1H, m), 7,06 (1H, dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz), 8,59 (1H, brs), 8,86 (1H, brs).

I) 4-(5-flo-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin

Huyền phù chứa 4-(5-flo-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin hydroclorua (3,00g) trong THF (30ml) được bổ sung thêm dung dịch nước natri hydroxit 2M (6,62ml) ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc qua đệm NH silica gel, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,35g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,17-1,34 (2H, m), 1,36 (3H, s), 1,57 (1H, brs), 1,65-1,83 (3H, m), 2,51-2,66 (2H, m), 2,78 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 3,07-3,22 (3H, m), 6,60 (1H, dd, $J = 8,6, 4,2$ Hz), 6,72-6,87 (2H, m).

J) 4-(5-flo-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin (chất đồng phân quang)

Raxemat (3,40g) của 4-(5-flo-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin được phân giải bằng HPLC (column: CHIRALPAK AD (tên thương mại), 50mm I.D. x 500mm L, do Daicel Chemical Industries sản xuất, pha động: hexan/etanol/dietylamin = 850/150/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,45g) có thời gian lưu dài hơn.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,16-1,39 (5H, m), 1,56 (1H, s), 1,65-1,84 (3H, m), 2,53-2,66 (2H, m), 2,78 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 3,07-3,22 (3H, m), 6,60 (1H, dd, $J = 8,6, 4,2$ Hz), 6,72-6,86 (2H, m).

K) (2s,4s)-2-((4-(5-flo-2-metyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)

Hỗn hợp gồm axit (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-carboxylic (43mg), 4-(5-flo-2-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)piperidin (chất đồng phân quang) (59,1mg), HOBt- H_2O (46,2mg), EDCI (57,8mg), DIPEA (0,158ml) và DMF (1,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng etyl axetat/IPA. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng

silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan và metanol/etyl axetat), và được kết tinh lại từ etyl axetat/IPA/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (57mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95-1,18 (2H, m), 1,28 (3H, s), 1,61-1,91 (3H, m), 2,23-2,43 (5H, m), 2,77-3,06 (3H, m), 3,16 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 3,76-3,89 (1H, m), 4,35 (2H, d, $J = 2,6$ Hz), 4,39-4,51 (1H, m), 6,66 (1H, dd, $J = 8,7, 4,3$ Hz), 6,81-6,91 (1H, m), 7,01 (1H, dd, $J = 8,3, 2,8$ Hz), 8,01 (1H, s).

Ví dụ 49

(2s,4s)-2-((4-((2-clo-4-(3-floazetidin-1-yl)phenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

A) tert-butyl 4-((4-brom-2-clophenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Huyền phù chứa 60% natri hydura (0,223g) trong DMA (10ml) được bổ sung tert-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (1,00g) ở 0°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung thêm 4-brom-2-clo-1-flobenzen (0,679ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở 60°C . Hỗn hợp được rót vào trong nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,78g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11-1,26 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,68-1,81 (2H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,62-2,89 (2H, m), 3,89-4,03 (4H, m), 7,08-7,15 (1H, m), 7,44-7,51 (1H, m), 7,64-7,68 (1H, m).

B) tert-butyl 4-((2-clo-4-(3-floazetidin-1-yl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((4-brom-2-clophenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (665mg), 3-floazetidin hydroclorua (238mg), kali cacbonat (908mg) và L-proline (76mg) trong DMSO (5ml) được bổ sung thêm đồng(I) iodua (62,6mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước ở nhiệt độ trong phòng, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (248mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,07-1,26 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,68-1,97 (3H, m), 2,64-2,86 (2H, m), 3,72-3,88 (4H, m), 3,90-4,16 (4H, m), 5,29-5,61 (1H, m), 6,36-6,43 (1H, m), 6,53-6,58 (1H, m), 6,96-7,04 (1H, m).

C) (2s,4s)-2-((4-((2-clo-4-(3-floazetidin-1-yl)phenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-

oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-((2-clo-4-(3-floazetidin-1-yl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (248mg) và axit trifloaxetic (2ml) được khuấy ở 0°C for 30 phút dưới khí quyển khô bằng cách sử dụng ống canxi clorua. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cặn thu được, axit (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-carboxylic (106mg), HATU (354mg), TEA (0,864ml) và DMF (5ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được rót vào trong nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (metanol/etyl axetat), và được kết tinh lại từ DMSO/etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (191mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98-1,25 (2H, m), 1,69-1,86 (2H, m), 1,88-2,05 (1H, m), 2,22-2,45 (4H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,89-3,09 (2H, m), 3,70-3,90 (5H, m), 4,02-4,17 (2H, m), 4,30-4,43 (3H, m), 5,28-5,60 (1H, m), 6,37-6,44 (1H, m), 6,54-6,59 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 8,04 (1H, s).

Ví dụ 51

(2s,4s)-2-((4-(1,1-diphenyletyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on
A) tert-butyl 4-(hydroxydiphenylmetyl)piperidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm diphenyl(piperidin-4-yl)metanol (10,0g), TEA (6,76ml) và THF (100ml) được bổ sung thêm di-tert-butylidicacbonat (9,46ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tán bằng heated etyl axetat/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,1g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,24-1,55 (13H, m), 2,05 (1H, s), 2,48-2,81 (3H, m), 3,98-4,30 (2H, m), 7,16-7,23 (2H, m), 7,24-7,35 (4H, m), 7,42-7,50 (4H, m).

B) tert-butyl 4-(flodiphenylmetyl)piperidin-1-carboxylat

Huyền phù chứa tert-butyl 4-(hydroxydiphenylmetyl)piperidin-1-carboxylat (5,00g) trong toluen (50ml) được bổ sung thêm bis(2-metoxetyl)aminosulfur triflorua (3,26ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,80g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37-1,51 (13H, m), 2,34-2,77 (3H, m), 3,99-4,25 (2H, m),

7,17-7,48 (10H, m).

C) tert-butyl 4-(1,1-diphenylethyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(1,1-diphenylethyl)piperidin-1-carboxylat (1,69g) trong toluen (15ml) được bổ sung trimethylalumin (dung dịch toluene 1,8M, 5,08ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng metanol và dung dịch nước muối Rochelle ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfate khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (ethyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (565mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02-1,22 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,49-1,61 (2H, m), 1,64 (3H, s), 2,30-2,44 (1H, m), 2,60-2,81 (2H, m), 3,98-4,24 (2H, m), 7,09-7,32 (10H, m).

D) 4-(1,1-diphenylethyl)piperidin hydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(1,1-diphenylethyl)piperidin-1-carboxylat (560mg) trong ethyl axetat (7ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua-ethyl axetat 4N (3,83ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Chất kết tủa tạo thành được gom lại, rửa bằng ethyl axetat, và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (411mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24-1,43 (2H, m), 1,48-1,66 (5H, m), 2,66-2,79 (1H, m), 2,87-3,02 (2H, m), 3,17-3,28 (2H, m), 7,10-7,38 (10H, m), 8,49 (2H, brs).

E) (2s,4s)-2-((4-(1,1-diphenylethyl)piperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

Hỗn hợp gồm axit (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-carboxylic (198mg), 4-(1,1-diphenylethyl)piperidin hydroclorua (350mg), HOBt-H₂O (213mg), EDCI (267mg), DIPEA (0,727ml) và DMF (7ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Nước được bổ sung vào, và chất kết tủa tạo thành được gom lại, rửa bằng nước, và làm khô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được tán bằng ethanol nóng/nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (423mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,82-1,08 (2H, m), 1,34-1,66 (5H, m), 2,17-2,69 (6H, m), 2,85-3,04 (2H, m), 3,68-3,82 (1H, m), 4,26-4,42 (3H, m), 7,05-7,37 (10H, m), 7,99 (1H, s).

Ví dụ 57

(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-trifluorophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)

A) 4-(1-(2,3,6-triflophenoxy)ethyl)piperidin

Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-(1-((metylsulfonyl)oxy)ethyl)piperidin-1-carboxylat (1,82g), 2,3,6-triflophenol (0,877g), xeri cacbonat (5,79g) và DMF (10ml) được khuấy qua đêm ở 60°C. Hỗn hợp này được rót vào trong nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan). Chất cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat (10ml), và dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4N (10ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (NH, metanol/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,800g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09-1,33 (5H, m), 1,53-2,03 (4H, m), 2,36-2,48 (2H, m), 2,89-3,03 (2H, m), 4,05-4,19 (1H, m), 7,10-7,29 (2H, m).

B) (2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-triflophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

Hỗn hợp gồm axit 4-(1-(2,3,6-triflophenoxy)ethyl)piperidin (167mg), (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2- carboxylic (110mg), EDCI (185mg), HOBt (104mg), TEA (0,448ml) và DMF (5ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (NH, metanol/etyl axetat), và được kết tinh lại từ etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (188mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,06-1,34 (5H, m), 1,63-1,95 (3H, m), 2,22-2,59 (5H, m), 2,86-3,11 (2H, m), 3,76-3,92 (1H, m), 4,10-4,23 (1H, m), 4,32-4,51 (3H, m), 7,12-7,30 (2H, m), 8,03 (1H, s).

C) (2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-triflophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)

Raxemat (800mg) của (2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-triflophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on được phân giải bằng HPLC (cột: CHIRALPAK AD (tên thương mại), 50 mm I.D. x 500 mmL, do Daicel Chemical Industries sản xuất, pha động: hexan/etanol = 350/650), và hợp chất có thời gian lưu dài hơn được kết tinh lại từ etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (394mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,06-1,34 (5H, m), 1,63-1,95 (3H, m), 2,22-2,59 (5H, m), 2,86-3,11 (2H, m), 3,76-3,92 (1H, m), 4,10-4,23 (1H, m), 4,32-4,51 (3H, m), 7,12-7,30 (2H, m), 8,03 (1H, s).

Ví dụ 58

(2s,4s)-2-((4-(5-flo-2-(triflometyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

A) tert-butyl 4-((2-brom-5-flophenyl)acetyl)piperidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm magiê (0,134g), iôt (0,019g) và dietyl ete (15ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa 1-brom-2-(brommetyl)-4-flobenzen (1,18g) trong dietyl ete (15ml) trong 30 min, trong khi khuấy mạnh liệt và duy trì nhiệt độ bên trong ở 25 đến 28°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút nữa. Hỗn hợp này làm lạnh xuống 0°C, và dung dịch chứa tert-butyl 4-(metoxy(metyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (1g) trong dietyl ete (15ml) được bổ sung từ từ từng giọt vào ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,977g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27-1,38 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,77-1,94 (2H, m), 2,65-2,93 (3H, m), 3,84-4,00 (2H, m), 4,05 (2H, s), 7,10 (1H, td, J = 8,6, 3,2 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9,6, 3,2 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,9, 5,5 Hz).

B) tert-butyl 4-(3-(2-brom-5-flophenyl)-1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-((2-brom-5-flophenyl)acetyl)piperidin-1-carboxylat (977mg), (triflometyl)trimetylsilan (0,397ml) và THF (10ml) được bổ sung tetra-n-butylamoni florua (dung dịch THF 1M, 0,244ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. (triflometyl)trimetylsilan bổ sung (0,397ml) và tetra-n-butylamoni florua (dung dịch THF 1M, 2,44ml) được bổ sung thêm vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng hết tuần. Hỗn hợp này được rót vào trong dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (245mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20-1,33 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,73-1,93 (3H, m), 2,53-2,69 (2H, m), 3,11 (2H, s), 4,03 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,14 (1H, s), 7,08 (1H, td, J = 8,5, 3,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 10,5, 3,1 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,9, 5,7 Hz).

C) tert-butyl 4-(5-flo-2-(triflometyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-(3-(2-brom-5-flophenyl)-1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-carboxylat (245mg), raxemic 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (64,9mg), kali cacbonat (216mg) và toluen (15ml) được bổ sung paladi axetat (23,4mg) trong môi trường argon. Hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở 120°C trong 3 ngày. Hỗn hợp này được rót vào trong dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50,0mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-1,29 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,55-1,75 (2H, m), 2,12-2,31 (1H, m), 2,73 (2H, brs), 3,26-3,36 (1H, m), 3,45-3,59 (1H, m), 3,91-4,07 (2H, m), 6,83-6,92 (1H, m), 6,93-7,03 (1H, m), 7,10 (1H, dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz).

D) (2s,4s)-2-((4-(5-flo-2-(triflometyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

tert-Butyl 4-(5-flo-2-(triflometyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-carboxylat (50,0mg) được hòa tan trong dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4N (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong DMF (5ml), và axit (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-carboxylic (22,0mg), HOBt- H_2O (23,6mg), EDCI (29,5mg) và DIPEA (0,081ml) được bổ sung thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (metanol/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (42,0mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09-1,32 (2H, m), 1,55-1,80 (2H, m), 2,18-2,45 (6H, m), 2,86-3,06 (2H, m), 3,25-3,37 (1H, m), 3,45-3,56 (1H, m), 3,83 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,27-4,48 (3H, m), 6,84-6,91 (1H, m), 6,93-7,03 (1H, m), 7,07-7,15 (1H, m), 8,02 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

Ví dụ 62

(2s,4s)-2-((2-(2-clo-4-flophenoxy)-7-azaspiro[3,5]non-7-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

A) benzyl 2-(2-clo-4-flophenoxy)-7-azaspiro[3,5]nonan-7-carboxylat

Dung dịch chứa 2-clo-4-flophenol (0,456g) và benzyl 2-((metylsulfonyl)oxy)-7-azaspiro[3,5]nonan-7-carboxylat (1g) trong DMA (20ml) được bổ sung thêm kali cacbonat (0,587g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở 80°C.

Hỗn hợp này được rót vào trong dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (806mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47-1,60 (4H, m), 1,76-1,89 (2H, m), 2,37-2,47 (2H, m), 3,23-3,45 (4H, m), 4,80 (1H, quin, $J = 6,7$ Hz), 5,06 (2H, s), 6,98 (1H, dd, $J = 9,2, 5,0$ Hz), 7,07-7,20 (1H, m), 7,27-7,45 (6H, m).

B) 2-(2-clo-4-flophenoxy)-7-azaspiro[3,5]nonan hydroclorua

Hỗn hợp gồm benzyl 2-(2-clo-4-flophenoxy)-7-azaspiro[3,5]nonan-7-carboxylat (806mg) và thioanisole (1ml) được bổ sung axit trifloaxetic (9ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được pha loãng bằng etyl axetat, và dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4N (0,998ml) được bổ sung thereto. Hỗn hợp này được tán bằng etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (400mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,68-1,81 (4H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,38-2,49 (2H, m), 2,97 (4H, d, $J = 18,5$ Hz), 4,79 (1H, quin, $J = 6,8$ Hz), 6,99 (1H, dd, $J = 9,2, 5,0$ Hz), 7,16 (1H, ddd, $J = 9,1, 8,2, 3,1$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 8,3, 3,0$ Hz), 8,65 (2H, brs).

C) (2s,4s)-2-((2-(2-clo-4-flophenoxy)-7-azaspiro[3,5]non-7-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

Hỗn hợp gồm axit (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-carboxylic (55,9mg), 2-(2-clo-4-flophenoxy)-7-azaspiro[3,5]nonan hydroclorua (100mg), HOBt- H_2O (60,0mg), EDCI (75mg), DIPEA (0,205ml) và DMF (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong natri hydrocacbonat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tán bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (105mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,38-1,60 (4H, m), 1,75-1,93 (2H, m), 2,18-2,44 (6H, m), 2,90-3,09 (1H, m), 3,20-3,48 (4H, m), 4,36 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 4,80 (1H, quin, $J = 6,7$ Hz), 6,99 (1H, dd, $J = 9,3, 5,1$ Hz), 7,14 (1H, td, $J = 8,6, 3,1$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 8,3, 3,0$ Hz), 8,02 (1H, s).

Ví dụ 64

(2s,4s)-2-((4-((2-flo-4-(2-floetyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

A) metyl 2-(3-flo-4-hydroxyphenyl)axetat

Hỗn hợp gồm 2-(3-flo-4-hydroxyphenyl)axit axetic (2,2g), axit sulfuric đậm đặc (3ml) và metanol (20ml) được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 2 ngày. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được bazơ hóa bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,31g).

MS: $[M-H]^-$ 182,9.

B) tert-butyl 4-((2-flo-4-(2-metoxi-2-oxoetyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (2,46g), metyl 2-(3-flo-4-hydroxyphenyl)axetat (2,31g) và tri-n-butylphosphin (3,41ml) trong THF (50ml) được bổ sung ADDP (3,45g) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm NH silica gel, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,51g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,06-1,25 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,66-1,82 (2H, m), 1,85-2,03 (1H, m), 2,63-2,86 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,84-3,91 (2H, m), 3,92-4,04 (2H, m), 6,94-7,03 (1H, m), 7,05-7,16 (2H, m).

C) 2-(4-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)-3-flophenyl)axit axetic

Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-((2-flo-4-(2-metoxi-2-oxoetyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (1000mg), dung dịch nước natri hydroxit 2M (2,62ml) và metanol (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được trung hòa bằng axit clohydric 1M ở 0°C, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (885mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05-1,23 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,67-1,80 (2H, m), 1,86-2,01 (1H, m), 2,59-2,94 (2H, m), 3,51 (2H, s), 3,86-3,91 (2H, m), 3,92-4,04 (2H, m), 6,94-7,02 (1H, m), 7,04-7,15 (2H, m), 12,32 (1H, brs).

D) tert-butyl 4-((2-flo-4-(2-hydroxyetyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm axit 2-(4-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)-3-flophenyl) axetic (885mg), phức chất boran-THF (dung dịch THF 1M, 5,06ml) và THF (20ml) được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng axit clohydric 1M, và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C for 1 giờ. The THF was evaporated dưới áp suất giảm. Chất cặn được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước

muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (734mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05-1,23 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,67-1,79 (2H, m), 1,84-1,97 (1H, m), 2,59-2,85 (4H, m), 3,49-3,60 (2H, m), 3,82-3,90 (2H, m), 3,91-4,03 (2H, m), 4,60 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 6,90-6,98 (1H, m), 6,99-7,12 (2H, m).

E) (2s,4s)-2-((4-((2-flo-4-(2-floetyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((2-flo-4-(2-hydroxyetyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (684mg) trong acetonitrile (20ml) được bổ sung diethylaminosulfur triflorua (0,772ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ trong khí quyển khô bằng cách sử dụng ống canxi clorua. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa ở 0°C, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan). Hỗn hợp gồm chất cặn thu được và axit trifloaxetic (10ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút trong khí quyển khô bằng cách sử dụng ống canxi clorua. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa chất cặn thu được, TEA (1,35ml) và axit (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-carboxylic (331mg) trong DMF (10ml) được bổ sung HATU (883mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển khô bằng cách sử dụng ống canxi clorua. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước ở nhiệt độ trong phòng, và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (metanol/etyl axetat). Chất rắn thu được được kết tinh lại từ etyl axetat/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (90mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99-1,22 (2H, m), 1,69-1,84 (2H, m), 1,93-2,09 (1H, m), 2,25-2,43 (4H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,82-2,89 (1H, m), 2,90-3,09 (3H, m), 3,74-3,85 (1H, m), 3,86-3,91 (2H, m), 4,31-4,42 (3H, m), 4,51 (1H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,67 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,96-7,19 (3H, m), 8,04 (1H, s).

Ví dụ 95

(2s,4s)-2-((3-((3-clo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

A) (3-clo-4-(triflometyl)phenyl)metanol

Dung dịch chứa axit 3-clo-4-(triflometyl)benzoic (1,97g) trong THF (29,2ml) được làm lạnh xuống 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp này được bổ sung thêm từng

giọt phức boran-THF (dung dịch THF 1M, 17,6ml) trong 10 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng metanol ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và hỗn hợp này được phân bố vào trong nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và lọc qua đệm silica gel/NH silica gel giòn, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,84g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,52-4,68 (2H, m), 5,52 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 7,43-7,53 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,82 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

B) 3-clo-4-(triflometyl)benzyl metansulfonat

Dung dịch chứa (3-clo-4-(triflometyl)phenyl)metanol (1,84g) và TEA (2,82ml) trong THF (30,7ml) được bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (1,43ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được phân bố vào trong nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc qua đệm silica gel giòn, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,53g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,31 (3H, s), 5,37 (2H, s), 7,63 (1H, dd, $J = 8,1, 0,8$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,93 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

C) tert-butyl 3-((3-clo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat (1,45g) trong DMF (15,7ml) được bổ sung natri hydura 60% (0,402g) trong môi trường argon ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm từng giọt dung dịch chứa 3-clo-4-(triflometyl)benzyl metansulfonat (2,53g) trong DMF (5,23ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp này được phân bố vào trong nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,66g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,38 (9H, s), 3,73 (2H, dd, $J = 9,4, 3,4$ Hz), 3,94-4,10 (2H, m), 4,30-4,41 (1H, m), 4,53 (2H, s), 7,52 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,85 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

D) 3-((3-clo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin tosylat

Dung dịch chứa tert-butyl 3-((3-clo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-carboxylat (340mg) và p-TsOH- H_2O (194mg) trong etyl axetat (4,65ml) được gia nhiệt

dưới điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và chất rắn thu được được gom lại bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat, và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (351mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,29 (3H, s), 3,89 (2H, dd, $J = 12,1, 4,9$ Hz), 4,10-4,22 (2H, m), 4,38-4,52 (1H, m), 4,58 (2H, s), 7,11 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,42-7,49 (2H, m), 7,53 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,73 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,58 (2H, brs).

E) (2s,4s)-2-((3-((3-clo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

Hỗn hợp gồm axit 3-((3-clo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin tosylate (351mg), (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2- carboxylic (137mg), EDCI (169mg), HOBT- H_2O (135mg), DIPEA (0,42ml) và DMF (2,67ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được phân bố vào trong etyl axetat và nước. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và lọc qua đệm NH silica gel giòn, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được rửa bằng IPE/etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (149mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,20-2,39 (4H, m), 2,69-2,79 (1H, m), 3,71 (1H, dd, $J = 10,5, 3,7$ Hz), 3,95 (1H, dd, $J = 9,7, 3,7$ Hz), 3,99-4,08 (1H, m), 4,21-4,30 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,38-4,46 (1H, m), 4,55 (2H, s), 7,52 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,86 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,09 (1H, s).

Ví dụ 112

(2s,4s)-2-((4-((2-clo-4-flophenyl)(diflo)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

A) tert-butyl 4-(2-clo-4-flobenzoyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa 2-clo-4-floiodobenzen (11,6g) trong THF (80ml) được bổ sung thêm từng giọt phức chất isopropylmagiê clorua-lithi clorua (dung dịch THF 1,3M, 34,8ml) trong 20 phút ở -78°C , và hỗn hợp này được khuấy ở -15°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung tert-butyl 4-(metoxy(metyl)carbamoil)piperidin-1-carboxylat (6,16g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước amoni clorua ở 0°C , và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,41g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (9H, s), 1,54-1,71 (2H, m), 1,79-1,94 (2H, m), 2,72-2,94 (2H, m), 3,17-3,31 (1H, m), 4,01-4,19 (2H, m), 7,01-7,09 (1H, m), 7,17 (1H, dd, $J =$

8,5, 2,5 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,6, 5,9 Hz).

B) tert-butyl 4-((2-clo-4-flophenyl)diflometyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(2-clo-4-flobenzoyl)piperidin-1-carboxylat (1,95g) trong toluen (6ml) được bổ sung bis(2-metoxymetyl)aminosulfur triflorua (15,8ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat ở 0°C, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc qua đệm NH silica gel/silica gel, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,63g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ1,36-1,67 (13H, m), 2,41-2,75 (3H, m), 4,07-4,28 (2H, m), 6,99-7,08 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,9, 6,0 Hz).

C) 4-((2-clo-4-flophenyl)diflometyl)piperidin hydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((2-clo-4-flophenyl)diflometyl)piperidin-1-carboxylat (1,63g) trong etyl axetat (8ml) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua-etyl axetat 4N (11,2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất kết tủa tạo thành được gom lại, rửa bằng etyl axetat, và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,18g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ1,57-1,76 (4H, m), 2,67-2,97 (3H, m), 3,23-3,34 (2H, m), 7,34-7,44 (1H, m), 7,59-7,70 (2H, m), 8,93 (2H, brs).

D) (2s,4s)-2-((4-((2-clo-4-flophenyl)(diflo)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

Hỗn hợp gồm axit (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-carboxylic (0,570g), 4-((2-clo-4-flophenyl)diflometyl)piperidin hydroclorua (1,00g), HOBt-H₂O (0,612g), EDCI (0,766g), DIPEA (2,09ml) và DMF (7ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng etyl axetat/IPA. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc qua đệm NH silica gel/silica gel, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được kết tinh lại từ ethanol/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,920g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ1,11-1,38 (2H, m), 1,48-1,64 (2H, m), 2,21-2,58 (5H, m), 2,61-2,82 (1H, m), 2,86-3,09 (2H, m), 3,75-3,89 (1H, m), 4,32-4,46 (3H, m), 7,31-7,43 (1H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 8,03 (1H, s).

Ví dụ 97

(2s,4s)-2-((3-((3-clo-4-metylbenzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

A) tert-butyl 3-((3-clo-4-metylbenzyl)oxy)azetidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa 3-clo-4-metylbenzoic axit (1,50g) trong THF (29ml) được bổ sung từng giọt boran-THF complex (dung dịch THF 1M, 17,6ml) trong 10 phút trong môi trường argon ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng metanol ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi hữu cơ được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được phân bố vào trong nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và lọc qua đệm silica gel và NH silica gel. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được (3-clo-4-metylphenyl)methanol thô (1,39g).

Dung dịch chứa (3-clo-4-metylphenyl)methanol thu được (1,39g) và TEA (2,72ml) trong THF (30ml) được bổ sung thêm từng giọt metansulfonyl clorua (1,37ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và được phân bố vào trong nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và lọc qua đệm silica gel. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được crude 3-clo-4-metylbenzyl metansulfonat (2,23g).

Dung dịch chứa tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat (1,40g) trong DMF (15ml) được bổ sung thêm natri hydrua (60%, 387mg) trong môi trường argon ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm từng giọt dung dịch chứa 3-clo-4-metylbenzyl metansulfonat thô đã thu được (2,08g) trong DMF (5,0ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp này được phân bố vào trong etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,12g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ1,37 (9H, s), 2,32 (3H, s), 3,68 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,93-4,06 (2H, m), 4,26-4,34 (1H, m), 4,39 (2H, s), 7,21 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,5 Hz).

B) 3-((3-clo-4-metylbenzyl)oxy)azetidin 4-metylbenzensulfonat

Dung dịch chứa tert-butyl 3-((3-clo-4-metylbenzyl)oxy)azetidin-1-carboxylat (2,12g) và p-TsOH-H₂O (1,42g) trong etyl axetat (34ml) được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất rắn được gom lại và rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,32g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,29 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,84 (2H, dd, J = 12,1, 5,1 Hz), 4,06-4,17 (2H, m), 4,36-4,47 (3H, m), 7,06-7,15 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J = 7,6, 1,6

Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,44-7,50 (2H, m), 8,58 (2H, brs).
 C) (2s,4s)-2-((3-((3-clo-4-metylbenzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

Dung dịch chứa 3-((3-clo-4-metylbenzyl)oxy)azetidin 4-metylbenzensulfonat (400mg), axit (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2- carboxylic (196mg) và HOBt-H₂O (183mg) trong DMF (5,0ml) được bổ sung thêm EDCI (260mg) và TEA (0,218ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng axit clohydric 1M, dung dịch nước kali cacbonat 10% và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung dịch này được lọc qua NH silica gel, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được kết tinh từ etanol/nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (290mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,19-2,41 (7H, m), 2,64-2,80 (1H, m), 3,60-3,69 (1H, m), 3,85-4,05 (2H, m), 4,17-4,28 (1H, m), 4,31-4,43 (5H, m), 7,21 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,30-7,36 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,09 (1H, s).

Điểm nóng chảy 118°C

Mẫu nhiễu xạ tinh thể bột tia X (góc nhiễu xạ 2θ): 5,3°, 10,6°, 15,5°, 16,5°, 17,9°, 18,3°, 21,3°, 22,0°, 22,9°

Ví dụ 6

(2s,4s)-2-((3-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

A) (2-flo-4-(triflometyl)phenyl)metanol

Dung dịch chứa axit 2-flo-4-(triflometyl)benzoic (2,00g) và 4-metylmorpholin (1,59ml) trong THF (20ml) được bổ sung cloetyl format (1,20ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm từng giọt dung dịch chứa natri bohydura (1,27g) trong nước (10ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,26g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ4,62 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,49 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,54-7,64 (2H, m), 7,66-7,78 (1H, m).

B) 2-flo-4-(triflometyl)benzyl metansulfonat

Dung dịch chứa (2-flo-4-(triflometyl)phenyl)metanol (1,26g) và TEA (1,09ml)

trong THF (30ml) được bổ sung thêm metansulfonyl clorua (0,553ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,77g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ3,30 (3H, s), 5,41 (2H, s), 7,64-7,72 (1H, m), 7,75-7,86 (2H, m).

C) tert-butyl 3-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat (1,12g) trong DMF (20ml) được bổ sung thêm natri hydura (60%, 311mg) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm dung dịch chứa 2-flo-4-(triflometyl)benzyl metansulfonat (1,77g) trong DMF (10ml), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,73g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ1,37 (9H, s), 3,71 (2H, dd, J = 9,1, 3,4 Hz), 3,98-4,09 (2H, m), 4,38 (1H, tt, J = 6,4, 4,0 Hz), 4,57 (2H, s), 7,57-7,77 (3H, m).

D) 3-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin 4-metylbenzensulfonat

Hỗn hợp gồm tert-butyl 3-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-carboxylat (1,73g), p-TsOH-H₂O (1,04g) và etyl axetat (30ml) được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 1,5 giờ. Chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,93g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,29 (3H, s), 3,82-3,93 (2H, m), 4,11-4,22 (2H, m), 4,43-4,55 (1H, m), 4,63 (2H, s), 7,06-7,16 (2H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 7,60-7,77 (3H, m), 8,62 (2H, brs).

E) (2s,4s)-2-((3-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

Hỗn hợp gồm axit 3-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin 4-metylbenzensulfonat (1,00g), (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-carboxylic (406mg), HOBt-H₂O (436mg), EDCI (546mg) và DMF (10ml) được bổ sung TEA (1,32ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và được chiết bằng

etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan và metanol/etyl axetat), và được kết tinh từ etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (498mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,18-2,38 (4H, m), 2,65-2,79 (1H, m), 3,68 (1H, dd, J = 10,7, 3,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 8,9, 3,6 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 10,1, 6,7 Hz), 4,20-4,30 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,39-4,48 (1H, m), 4,59 (2H, s), 7,57-7,65 (1H, m), 7,66-7,76 (2H, m), 8,08 (1H, s).

điểm nóng chảy 157°C

mẫu nhiễu xạ tinh thể bột tia X (góc nhiễu xạ 2θ): $4,8^\circ$, $14,5^\circ$, $16,6^\circ$, $17,4^\circ$, $19,9^\circ$, $22,6^\circ$, $26,0^\circ$, $26,5^\circ$.

Ví dụ 93

(2s,4s)-2-((3-((2-metyl-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

A) 1-(brommetyl)-2-metyl-4-(triflometyl)benzen

Dung dịch chứa axit 2-metyl-4-(triflometyl)benzoic (879mg) trong THF (7,0ml) được bổ sung thêm từng giọt phức chất boran-THF (dung dịch THF 1M, 10,8ml) trong 30 phút ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C , và phản ứng được làm dừng bằng metanol. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được phân bố vào trong nước muối bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cho đi qua đệm silica gel. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được (2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)methanol thô (895mg).

Dung dịch chứa (2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)methanol (865mg) trong 1,2-dimetoxyetan (12ml) được bổ sung thêm từng giọt phospho tribromua (0,257ml) ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước đá, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat/hexan. Chất chiết được rửa bằng nước, dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc qua đệm silica gel và NH silica gel. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (932mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,47 (3H, s), 4,50 (2H, s), 7,37-7,59 (3H, m).

B) tert-butyl 3-((2-metyl-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat (633mg) trong DMF (9,0ml) được bổ sung thêm natri hydura (60%, 190mg) ở 0°C , và hỗn hợp này được

khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung thêm từng giọt dung dịch chứa 1-(brommetyl)-2-metyl-4-(triflometyl)benzen (924mg) trong DMF (3,0ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước đá, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước (hai lần) và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,15g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ1,44 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,88 (2H, dd, J = 10,2, 4,1 Hz), 4,05-4,17 (2H, m), 4,34 (1H, tt, J = 6,4, 4,3 Hz), 4,47 (2H, s), 7,40-7,48 (3H, m).

C) 3-((2-metyl-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin 4-metylbenzensulfonat

Hỗn hợp gồm tert-butyl 3-((2-metyl-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-carboxylat (1,15g), p-TsOH-H₂O (662mg) và etyl axetat (10ml) được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 2 giờ, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,27g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,29 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,87 (2H, dd, J = 12,1, 5,3 Hz), 4,17 (2H, dd, J = 12,1, 6,4 Hz), 4,41-4,53 (1H, m), 4,57 (2H, s), 7,11 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,41-7,52 (2H, m), 7,52-7,64 (3H, m), 8,61 (2H, brs).

D) (2s,4s)-2-((3-((2-metyl-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on

Dung dịch chứa 3-((2-metyl-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin 4-metylbenzensulfonat (250mg), axit (2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-carboxylic (102mg), EDCI (138mg) và HOBt-H₂O (92,0mg) trong acetonitrile (3,0ml) được bổ sung từng giọt TEA (0,200ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa/nước (1:1), và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng silica gel sắc ký cột (metanol/etyl axetat), và được kết tinh từ etyl axetat/IPE để thu được hợp chất nêu ở đề mục (173mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ2,17-2,43 (7H, m), 2,66-2,83 (1H, m), 3,70 (1H, dd, J = 10,5, 3,8 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 9,0, 3,4 Hz), 4,00-4,12 (1H, m), 4,21-4,31 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,39-4,48 (1H, m), 4,53 (2H, s), 7,44-7,71 (3H, m), 8,10 (1H, s).

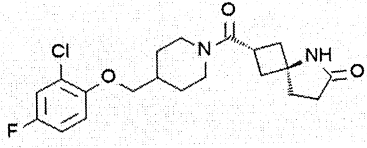
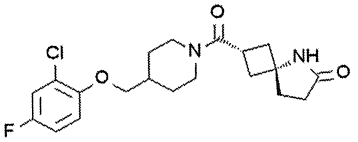
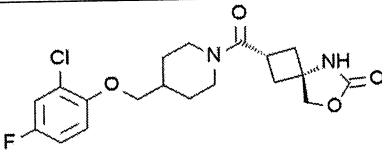
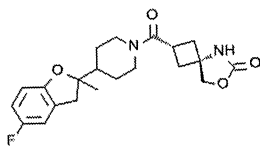
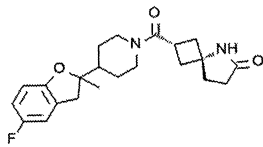
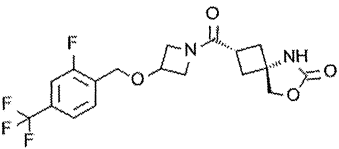
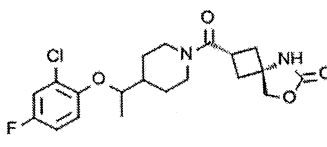
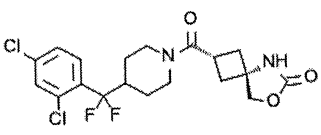
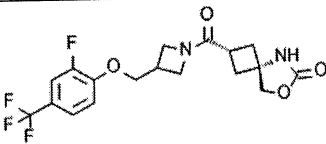
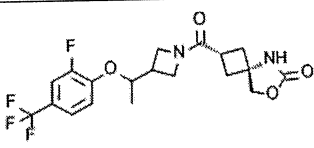
điểm nóng chảy 129°C

mẫu nhiễu xạ tinh thể bột tia X (góc nhiễu xạ 2θ): 6,8°, 13,7°, 15,9°, 19,9°, 20,2°, 20,5°,

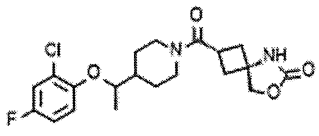
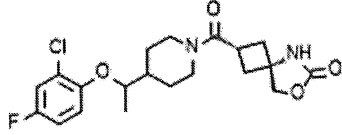
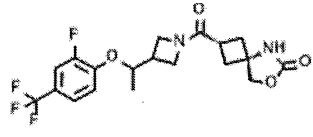
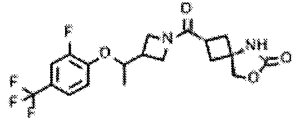
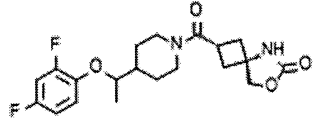
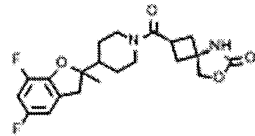
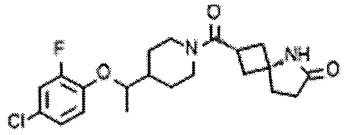
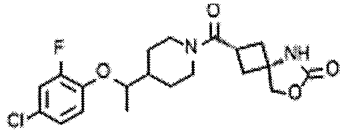
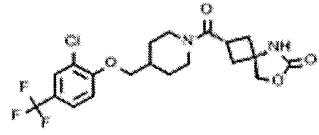
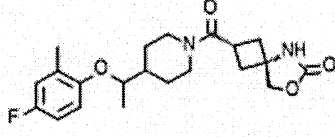
21,7°, 23,4°, 25,1°

Các hợp chất của các ví dụ 2, 3, 5, 7 đến 48, 50, 52 đến 56, 59 đến 61, 63, 65 đến 92, 94, 96, 98 đến 111 và 113 đến 130 trong các bảng dưới đây được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong các ví dụ nêu trên, hoặc các phương pháp tương tự với các phương pháp này. Các hợp chất của các ví dụ được thể hiện trong các bảng 1-1 đến 1-13 dưới đây. MS trong các bảng là trị số thực tế xác định được (trang sau).

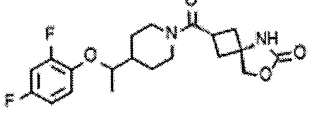
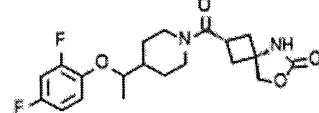
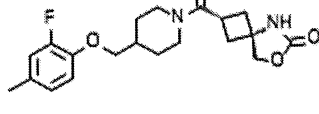
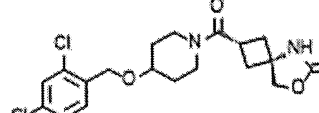
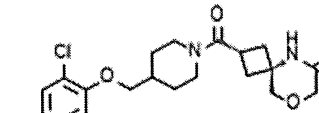
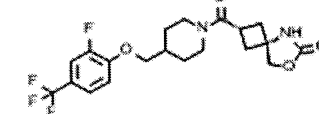
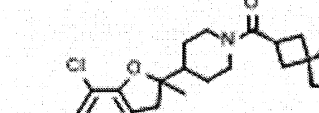
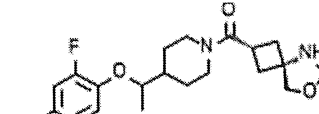
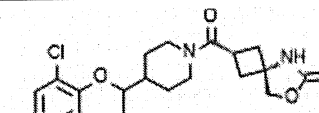
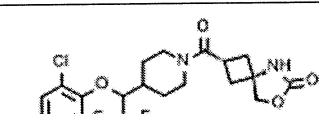
Bảng 1-1

Ví dụ	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
1	(2s,4r)-2-((4-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		395,2
2	(2r,4s)-2-((4-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		395,2
3	(2s,4s)-2-((4-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		397,1
4	(2s,4s)-2-((4-(5-flo-2-metyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		398,2
5	(2r,4s)-2-((4-(5-flo-2-metyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		387,4
6	(2s,4s)-2-((3-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		403,3
7	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-clo-4-flophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		411,3
8	(2s,4s)-2-((4-((2,4-diclophenyl)(diflo)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		433,1
9	(2s,4s)-2-((3-((2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)metyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		403,1
10	(2s,4s)-2-((3-(1-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		417,1

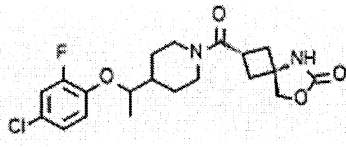
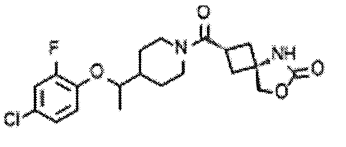
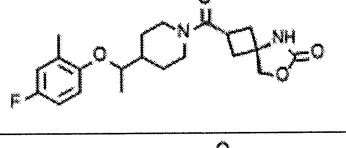
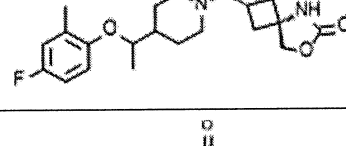
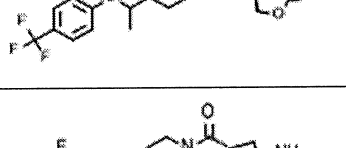
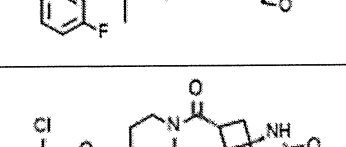
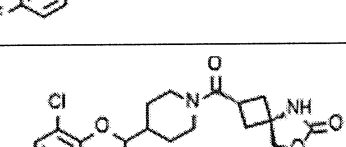
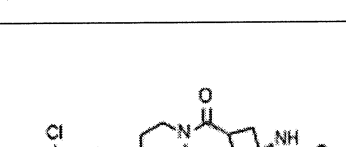
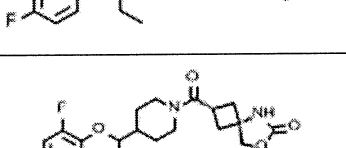
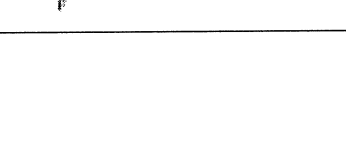
Bảng 1-2

11	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-clo-4-flophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		411,2
12	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-clo-4-flophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		411,2
13	(2s,4s)-2-((3-(1-(2-flo-4-triflometyl)phenoxy)etyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		417,1
14	(2s,4s)-2-((3-(1-(2-flo-4-triflometyl)phenoxy)etyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		417,1
15	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4-diflophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		395,2
16	(2s,4s)-2-((4-(5,7-diflo-2-metyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		407,2
17	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-clo-2-flophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		409,2
18	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-clo-2-flophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		411,1
19	(2s,4s)-2-((4-((2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		4471,1
20	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-flo-2-metylphenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		391,2

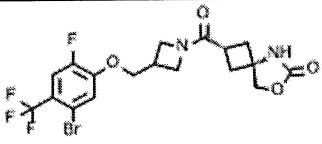
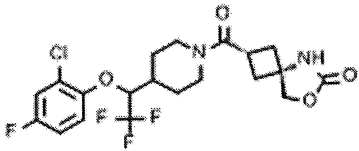
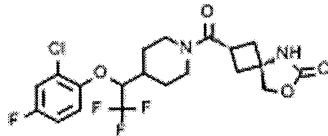
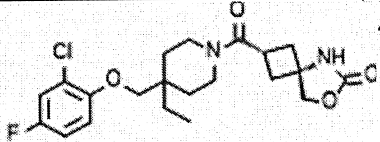
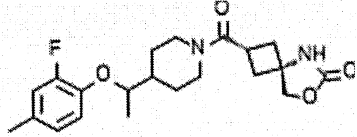
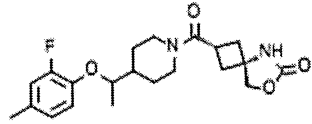
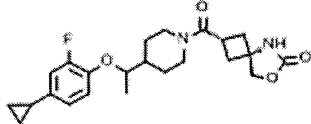
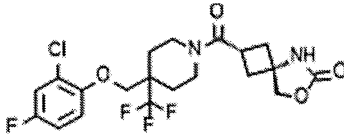
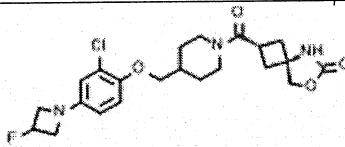
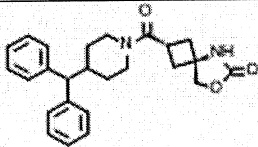
Bảng 1-3

21	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4-diflophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		395,2
22	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4-diflophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		395,2
23	(2s,4s)-2-((4-((2-flo-4-metylphenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		377,2
24	(2s,4s)-2-((4-((2,4-diclobenzyl)oxy)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		413,0
25	(2s,4s)-2-((4-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-8-oxa-5-azaspiro[3.4]nonan-6-on		411,2
26	(2s,4s)-2-((4-((2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		431,1
27	(2s,4s)-2-((4-(7-clo-5-flo-2-metyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		423,1
28	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-flo-4-metylphenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		391,2
29	(2s,4s)-2-((4-(1-2-clo-4-flophenoxy)propyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		425,1
30	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-clo-4-flophenoxy)-2,2,2-trifloetyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		465,1

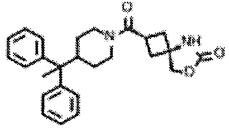
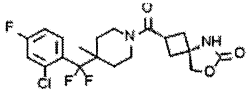
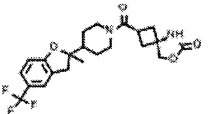
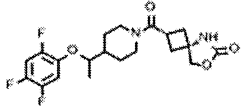
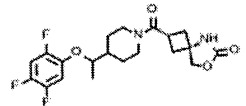
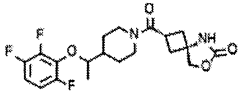
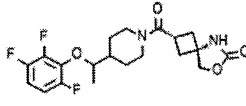
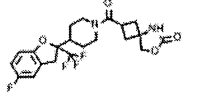
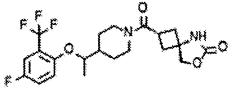
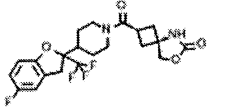
Bảng 1-4

31	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-clo-2-flophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		411,2
32	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-clo-2-flophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		411,2
33	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-flo-2-metylphenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		391,2
34	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-flo-2-metylphenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		391,2
35	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		445,3
36	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-triflophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		413,2
37	(2s,4s)-2-((4-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)-4-metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		411,1
38	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-clo-4-flophenoxy)propyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		425,2
39	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-clo-4-flophenoxy)propyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		425,2
40	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,5-triflophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		413,2

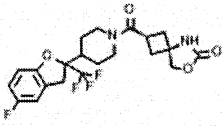
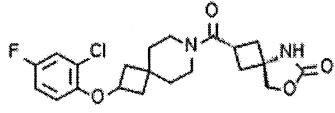
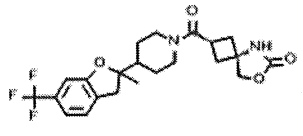
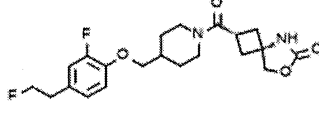
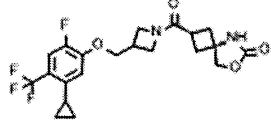
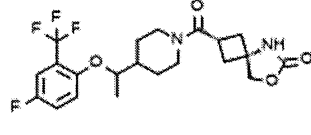
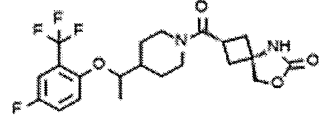
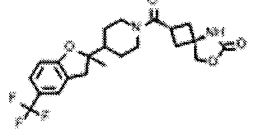
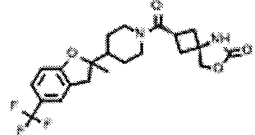
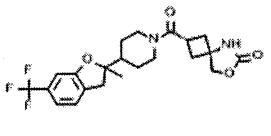
Bảng 1-5

41	(2s,4s)-2-((3-((5-brom-2-flo-(trifloetyl)phenoxy)metyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		481,0
42	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-clo-4-flophenoxy)-2,2,2-trifloetyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		465,1
43	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-clo-4-flophenoxy)-2,2,2-trifloetyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		465,1
44	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-flo-4-metylphenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		425,1
45	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-flo-4-metylphenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		391,2
46	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-flo-4-metylphenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		391,2
47	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-xyclopropyl-2-flophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		417,2
48	(2s,4s)-2-((4-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)-4-(trifloetyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (		465,1
49	(2s,4s)-2-((4-((2-clo-4-(3-floazetidin-1-yl)phenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		452,1
50	(2s,4s)-2-((4-(diphenylmetyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		405,2

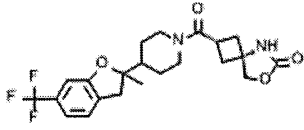
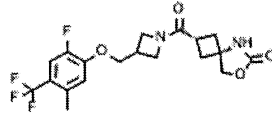
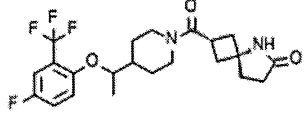
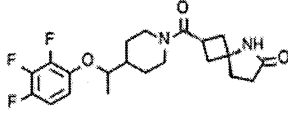
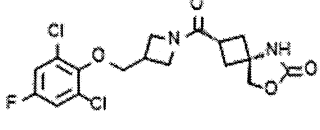
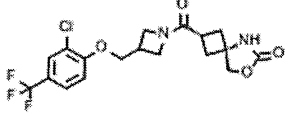
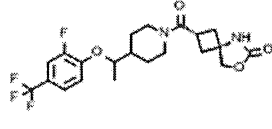
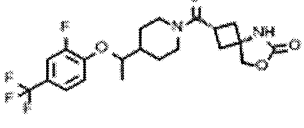
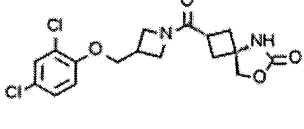
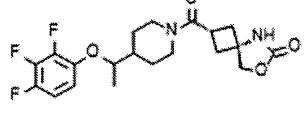
Bảng 1-6

51	(2s,4s)-2-((4-(1,1-diphenylethyl)piperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-one		419,2
52	(2s,4s)-2-((4-((2-chloro-4-fluorophenyl)(difluoromethyl)-4-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-one		431,1
53	(2s,4s)-2-((4-(2-methyl-5-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-one		439,2
54	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,5-trifluorophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-one (chất đồng phân quang)		413,2
55	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,5-trifluorophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-one (chất đồng phân quang)		413,2
56	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-trifluorophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-one (chất đồng phân quang)		413,2
57	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,6-trifluorophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-one (chất đồng phân quang)		413,2
58	(2s,4s)-2-((4-(5-fluoro-2-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-one		443,2
59	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-one		445,2
60	(2s,4s)-2-((4-(5-fluoro-2-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-one (chất đồng phân quang)		443,2

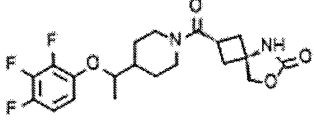
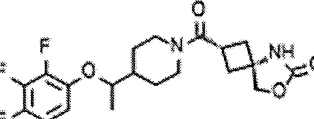
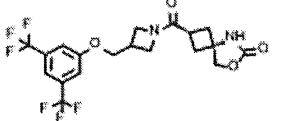
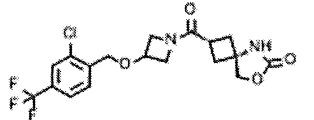
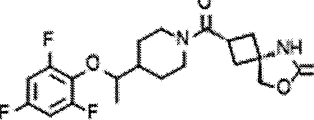
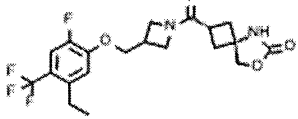
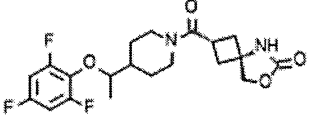
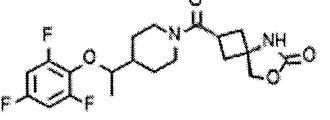
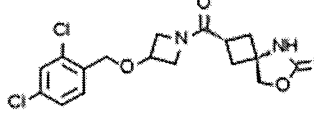
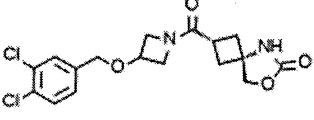
Bảng 1-7

61	(2s,4s)-2-((4-(5-flo-2-(triflometyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		443,2
62	(2s,4s)-2-((2-(2-clo-4-flophenoxy)-7-azaspiro[3,5]non-7-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		423,1
63	(2s,4s)-2-((4-(2-metyl-6-(triflometyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		439,2
64	(2s,4s)-2-((4-((2-flo-4-(2-floetyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		409,1
65	(2s,4s)-2-((3-((5-xyclopropyl-2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)metyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		443,2
66	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-flo-2-(triflometyl)phenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		445,2
67	(2s,4s)-2-((4-(1-(4-flo-2-(triflometyl)phenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		445,2
68	(2s,4s)-2-((4-(2-metyl-5-(triflometyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		439,2
69	(2s,4s)-2-((4-(2-metyl-6-(triflometyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl))piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		429,2
70	(2s,4s)-2-((4-(5-flo-2-(triflometyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		439,2

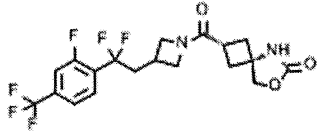
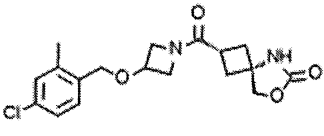
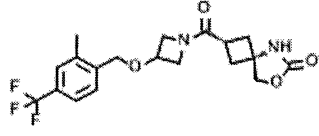
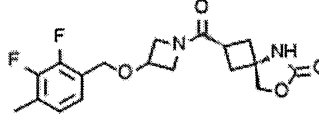
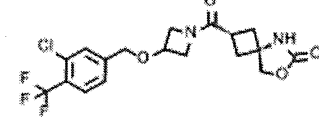
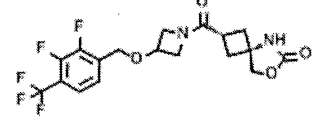
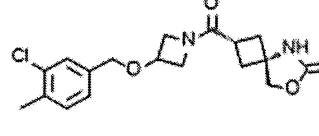
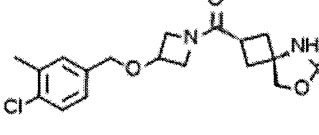
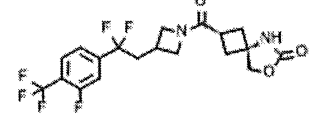
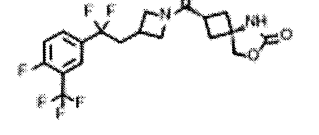
Bảng 1-8

71	(2s,4s)-2-((4-(2-metyl-6-(triflometyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl))piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		439,2
72	(2s,4s)-2-((3-((2-flo-5-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)metyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		417,1
73	(2r,4s)-2-((4-(1-(4-flo-2-(triflometyl)phenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		443,2
74	(2r,4s)-2-((4-(1-(2,3,4-triflophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		411,2
75	(2s,4s)-2-((3-((2,6-diclo-4-flophenoxy)metyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		403,0
76	(2s,4s)-2-((3-((2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)metyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		419,1
77	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		445,2
78	(2s,4s)-2-((4-(1-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		445,2
79	(2s,4s)-2-((3-((2,4-diclophenoxy)metyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		385,0
80	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,4-triflophenoxy)etyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		413,2

Bảng 1-9

81	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,4-triflophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		413,2
82	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,3,4-triflophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		413,2
83	(2s,4s)-2-((3-((3,5-bis(triflometyl)phenoxy)metyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		453,2
84	(2s,4s)-2-((3-((2-clo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		419,1
85	(2s,4s)-2-((4-1-(2,4,6-triflophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		413,2
86	(2s,4s)-2-((3-((5-etyl-2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)metyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		431,1
87	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,6-triflophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		413,2
88	(2s,4s)-2-((4-(1-(2,4,6-triflophenoxy)ethyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on (chất đồng phân quang)		413,2
89	(2s,4s)-2-((3-((2,4-diclobenzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		382,9
90	(2s,4s)-2-((3-((3,4-diclobenzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		385,1

Bảng 1-10

91	(2s,4s)-2-((3-((2,2-diflo-2-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)etyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		437,1
92	(2s,4s)-2-((3-((4-clo-2-metylbenzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		365,1
93	(2s,4s)-2-((3-((2-metyl-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		399,2
94	(2s,4s)-2-((3-((3-clo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		367,1
95	(2s,4s)-2-((3-((3-clo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		419,1
96	(2s,4s)-2-((3-((2,3-diflo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		421,1
97	(2s,4s)-2-((3-((3-clo-4-metylbenzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		365,1
98	(2s,4s)-2-((3-((4-clo-3-metylbenzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		365,1
99	(2s,4s)-2-((3-((2,2-diflo-2-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)etyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		437,2
100	(2s,4s)-2-((3-((2,2-diflo-2-(4-flo-3-(triflometyl)phenyl)etyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		434,9

Bảng 1-11

101	(2s,4s)-2-((3-((2,5-diflo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		421,1
102	(2s,4s)-2-((3-((3-clo-2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		437,1
103	(2s,4s)-2-((3-(2-(2,3-diflo-4-(triflometyl)phenyl)-2,2-difloetyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		453,0
104	(2s,4s)-2-((3-((Z)-2-(2,3-diflo-4-(triflometyl)phenyl)-2-floviny)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		435,1
105	(2s,4s)-2-((3-((4-metyl-3-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		399,2
106	(2s,4s)-2-((3-((3,5-diclo-4-flobenzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		403,1
107	(2s,4s)-2-((3-((2-clo-4-metylbenzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		365,1
108	(2s,4s)-2-((3-((3-metyl-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		399,2
109	(2s,4s)-2-((3-(2-(3-clo-4-metylphenyl)-2,2-difloetyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		399,1
110	(2s,4s)-2-((3-(2-(3-clo-4-(triflometyl)phenyl)-2,2-difloetyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		453,1

Bảng 1-12

111	(2s,4s)-2-(((3-((Z)-2-(3-clo-4-(triflometyl)phenyl)-2-flovinyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		433,0
112	(2s,4s)-2-(((4-((2-clo-4-flophenyl)-(diflo)metyl)piperidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		417,1
113	(2s,4s)-2-(((3-((3,5-bis(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		453,2
114	(2s,4s)-2-(((3-((3,4-bis(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		453,2
115	(2s,4s)-2-(((3-((2-flo-5-metyl-4-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		417,1
116	(2s,4s)-2-(((3-((3-clo-4-(triflometoxy)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		435,1
117	(2s,4s)-2-(((3-(2-((2-clo-4-(triflometyl)phenyl)-2,2-difloetyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		453,1
118	(2s,4s)-2-(((3-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-2,2-difloetyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		453,1
119	(2s,4s)-2-(((3-((4-clo-3-(triflometyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		419,1
120	(2s,4s)-2-(((3-(((3-clo-4-metylbenzyl)oxy)metyl)azetidin-1-yl)cacbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		379,2

Bảng 1-13

121	(2s,4s)-2-(((3-(((4-clo-3-methylbenzyl)oxy)methyl)azetidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		379,2
122	(2s,4s)-2-(((3-((2-clo-4-flophenoxy)methyl)azetidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		369,1
123	(2r,4r)-2-(((3-((3-clo-4-methylbenzyl)oxy)azetidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		365,1
124	(2s,4s)-2-(((3-((2-clo-4-flobenzyl)oxy)pyrrolidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		383,1
125	(2s,4s)-2-(((4-((2-clo-4-flobenzyl)oxy)piperidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		379,2
126	(2s,4s)-2-(((3-((2-clo-4-flobenzyl)oxy)azetidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		369,1
127	(2s,4s)-2-(((3-((2-clo-4-flophenoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on		383,1
128	2-(((1-(((2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-yl)carbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)-5-(triflometyl)benzonitril		438,2
129	5-clo-2-(((1-(((2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-yl)carbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzonitril		404,1
130	3-clo-4-(((1-(((2s,4s)-6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-2-yl)carbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzonitril		404,1

Ví dụ thử nghiệm 1: Nhân dòng vô tính MAGL protein mã hóa MGLL người và cấu trúc của biểu hiện plasmid

cDNA MGLL người thu được bằng phản ứng trùng hợp chuỗi (PCR) bằng cách sử dụng ORF Clone người (DNAForm; ID dòng: 100004585) làm mẫu. Đối với PCR, hai loại đoạn môi:

5'-CCACCATCATCACGGATCCATGCCAGAGGAAAGTTCCCCCA-3'

[SEQ ID NO: 1]

và

5'-TGGTGCTCGAGTGCGGCCGCTCAGGGTGGGGACGCAGTTC-3'

[SEQ ID NO: 2]

và PrimeSTAR MAX DNA Polymerase (Takara Bio Inc.) được sử dụng, và (1) phản ứng ở 98°C trong 1 phút, (2) 25 chu kỳ phản ứng ở 98°C trong 10 giây và 68°C trong 10 giây là một chu kỳ, và (3) phản ứng ở 72°C trong 1 phút được tiến hành. Sản phẩm PCR thu được được cắt bằng Bam HI và Not I (Takara Bio Inc.), được chèn vào điểm Bam HI/Not I của pET21HH(V) (pET21a (Novagen) được chèn His x6 và trình tự nhận biết TEV Protease) bằng cách sử dụng Ligation High (Toyobo Co., Ltd.), và được đưa vào ECOS™ JM109 (Nippon Gene Co., Ltd.), nhờ đó plasmid biểu hiện pET21HH(V)/His-hMGLLv2 cho Escherichia coli được cấu trúc.

Ví dụ thử nghiệm 2: Điều chế protein MAGL người gắn polyhistidin tái tổ hợp

Protein His-hMAGL tái tổ hợp được điều chế bằng cách chuyển nạp ECOS™ Competent E. coli BL21(DE3) (Nippon Gene Co., Ltd.) với plasmid pET21HH(V)/His-hMGLLv2 đã được điều chế ở trên. Escherichia coli thu được bằng cách chuyển nạp được cấy vào 10ml môi trường LB (1% pepton, 0,5% dịch chiết nấm men, 0,5% natri clorua, 0,01% ampicillin), và được nuôi cấy ở 30°C trong 16 giờ. Môi trường nuôi cấy thu được (5ml) được cấy chuyển vào bình thót cổ Sakaguchi 2l chứa 1l môi trường lên men (1,05% môi trường canh thang M9 (AMRESCO LLC), 0,5% dịch chiết nấm men, 1,5% sorbitol, 1,5% axit casamino, 0,024% magiê sulfat, 0,01% chất chống tạo bọt PE-L (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 0,01% ampicillin), và bắt đầu lắc môi trường ở 37°C và 150 vòng/phút. Nếu độ đục của môi trường đạt khoảng 500 đơn vị Klett, nhiệt độ của môi trường được hạ xuống 16°C, isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside (IPTG) được bổ sung vào nồng độ cuối là 1mM, và hỗn hợp này được nuôi cấy tiếp trong 19 giờ. Sau khi hoàn tất việc nuôi cấy, môi trường nuôi cấy được ly tâm (4°C, 6,000 vòng/phút, 10 phút) để thu được Escherichia coli biểu hiện His-hMAGL. Tiếp theo, Escherichia coli biểu hiện His-hMAGL được tạo huyền phù trong 50mM Tris-HCl (độ pH 8,0, 100ml) chứa 1% Triton

X-100, 20mM imidazole, 3mM DTT, 5U/mL Benzonase (Merck) và 150mM NaCl, và huyền phù này đc làm đủ lạnh, và được siêu âm với AMPLITUDE=60%, 15 giây/bật, 30 giây/tắt trong 3 phút bằng cách sử dụng đầu sonication được nghiền vụn loại rắn 3/4” của BRANSON Digital Sonifier 450 (Central Scientific Commerce, Inc.). Ngoài ra, chất đồng nhất được ly tâm (4°C, 6.000 vòng/phút, 20 phút) và thu được dịch nổi. Về thiết bị tinh chế, AKTA explorer 10s (GE Healthcare Japan Corporation) được sử dụng ở 4°C. Dịch nổi thu được được bổ sung thêm NaCl 5M đến nồng độ cuối của muối là 0,3M, và hỗn hợp này được chảy qua và hấp phụ vào 5ml Ni-NTA Superflow Cartridges (QIAGEN) được làm cân bằng trước bằng đệm A (50mM Tris-HCl (độ pH 8,0) chứa 0,05% TritonX-100, 1mM DTT, 300mM NaCl). Cột được rửa đủ kỹ bằng chất đệm A chứa 20mM imidazole và His-hMAGL được rửa giải bằng đệm A chứa imidazole ở nồng độ cuối là 250mM. Chất rửa giải tiếp tục được lọc gel bằng cách sử dụng HiLoad 16/600 Superdex 200 pg (GE Healthcare Japan Corporation) được làm cân bằng bằng 50mM Tris-HCl độ pH 8,0 chứa 10% glycerol, 0,05% TritonX-100, 1mM DTT và 150mM NaCl. Phân đoạn đã được rửa giải được cô bằng Amicon Ultra-15 10K (Merck Millipore) để thu được protein His-hMAGL đã được tinh chế. Nồng độ protein được xác định bằng kit thử nghiệm protein BCA (BCA Protein Assay Kit, Thermo Fisher Scientific) bằng cách sử dụng BSA làm chuẩn.

Ví dụ thử nghiệm 3: Xác định hoạt tính ức chế MAGL

His-hMAGL thu được ở trên được pha loãng bằng đệm phản ứng enzym (10mM Tris-HCl, pH 7,5, 1mM EDTA, 0,025% (trọng lượng/thể tích) Triton X-100, 0,01% albumin huyết thanh bò) đến nồng độ là 7,5ng/ml. Mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm loại 384 lỗ (Greiner 781280) được bổ sung dung dịch (5µl) chứa hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dimethyl sulfoxit (DMSO), mà được pha loãng bằng đệm phản ứng enzyme nêu trên, sau đó dung dịch His-hMAGL (5µl) được pha loãng đến nồng độ là 7,5ng/ml được bổ sung vào và hỗn hợp này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 60phút. Sau đó, mỗi lỗ được bổ sung 5µL 2-arachidonylglycerol 150 µM (Tocris Bioscience), và hỗn hợp này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 10phút. Tiếp theo, 10µl axit formic 2% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào để dừng phản ứng. Ngoài ra, acetonitrile (50µl) chứa axit arachidonic-d8 3µM (Cayman Chemical Company) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy.

Lượng axit arachidonic trong hỗn hợp phản ứng enzym thu được được tính bằng cách xác định bằng khối phổ kế RapidFire và hiệu chỉnh bằng lượng axit arachidonic-d8. Quá trình chiết pha rắn trực tiếp công suất cao được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống RapidFire 300TM (Agilent Technologies, Inc.). Các mẫu được tải lên cột SPE C4

(Agilent Technologies, Inc.) và được khử muối bằng 0,2% (thể tích/thể tích) axit axetic (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) trong nước siêu tinh khiết/acetonitrile (70/30, thể tích/thể tích) với tốc độ dòng là 1,5ml/phút, được rửa giải với tốc độ dòng là 0,5ml/phút bằng axit axetic 0,2% (thể tích/thể tích) được hòa tan trong acetonitrile/ nước siêu tinh khiết (90/10, thể tích/thể tích), và được tiêm vào phần khối phổ. Kim tiêm được rửa bằng nước siêu tinh khiết (500 mili giây) và acetonitrile (500 mili giây) để tối thiểu hóa lượng nạp. Thời gian nạp (vòng tiêm 5µl), thời gian tải/làm sạch, thời gian rửa giải và thời gian cân bằng lại được điều chỉnh lần lượt là 300, 3000, 4250 và 1000 mili giây, và tổng thời gian chu trình được điều chỉnh đến khoảng 10,0 giây. Hệ thống RapidFire300 được kiểm soát bằng phần mềm RapidFire UI phiên bản 3.6 (Agilent Technologies, Inc.).

Phép ghi khối phổ của sản phẩm tạo thành được thực hiện bằng cách sử dụng khối phổ kế ba mạch bốn cực API4000TM (AB SCIEX) được trang bị nguồn ion điện tử phun (TurboIon SprayTM) ở chế độ kiểm soát phản ứng chọn lọc âm (SRM). Các điều kiện của SRM được thể hiện dưới đây. Các thông số của thiết bị được tối ưu hóa như sau: nhiệt độ mao quản 600°C, điện thế phun ion -4,5 kV, khí xung 8, khí chặn 15 psi, khí nguồn ion 1: 60 psi, khí nguồn ion 2: 60 psi. Khối phổ kế được điều khiển bằng phần mềm AnalystTM phiên bản 1.5.1 (AB SCIEX). Việc tích hợp vùng cực đại được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm tích hợp RapidFire phiên bản 3.6 (Agilent Technologies, Inc.).

Tỷ lệ ức chế MAGL (%) được tính theo công thức tính sau đây.

$$(1 - (\text{lượng sản sinh axit arachidonic của nhóm có bổ sung hợp chất thử nghiệm} - \text{lượng sản sinh axit arachidonic của nhóm không có enzyme}) \div (\text{lượng sản sinh axit arachidonic của nhóm không có hợp chất thử nghiệm} - \text{lượng sản sinh axit arachidonic của nhóm không có enzyme})) \times 100$$

Các kết quả được thể hiện trong các bảng 2-1 và 2-2 dưới đây.

Bảng 2-1

Ví dụ	% ức chế (10 μ M)	Ví dụ	% ức chế (10 μ M)	Ví dụ	% ức chế (10 μ M)
1	90	41	101	81	100
2	100	42	101	82	100
3	101	43	100	83	100
4	100	44	101	84	100
5	100	45	100	85	100
6	100	46	100	86	100
7	100	47	100	87	100
8	100	48	100	88	100
9	100	49	101	89	100
10	100	50	101	90	100
11	100	51	101	91	100
12	100	52	100	92	100
13	100	53	101	93	100
14	100	54	101	94	100
15	100	55	100	95	100
16	100	56	100	96	100
17	100	57	100	97	100
18	101	58	100	98	100
19	101	59	100	99	100
20	100	60	100	100	100
21	100	61	100	101	100
22	101	62	100	102	100
23	100	63	100	103	100
24	100	64	101	104	100
25	100	65	101	105	100
26	101	66	100	106	100
27	101	67	100	107	100
28	100	68	100	108	100
29	101	69	101	109	99
30	101	70	101	110	100
31	101	71	101	111	100
32	100	72	101	112	100
33	101	73	100	113	100
34	101	74	101	114	100
35	101	75	100	115	100
36	101	76	100	116	100
37	100	77	101	117	100
38	100	78	101	118	100
39	100	79	100	119	100
40	101	80	101		

Bảng 2-2

Ví dụ	% ức chế (10 μ M)	Ví dụ	% ức chế (10 μ M)	Ví dụ	% ức chế (10 μ M)
120	100	124	99	128	100
121	101	125	100	129	100
122	99	126	100	130	100
123	99	127	99		

Như được thể hiện rõ từ bảng 2-1 và bảng 2-2, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế MAGL.

Ví dụ thử nghiệm 4: Xác định hàm lượng 2-AG và axit arachidonic trong não

Đối với chuột nhắt, chuột đực 8 tuần tuổi C57BL/6J (CLEA Japan, Inc.) được sử dụng (6 con/nhóm). Các dung dịch sử dụng được điều chế bằng cách tạo huyền phù các hợp chất thử nghiệm (hợp chất 1 (hợp chất của ví dụ 6), hợp chất 2 (hợp chất của ví dụ 93) và hợp chất 3 (hợp chất của ví dụ 97)) trong dung dịch metylxenluloza 0,5% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Liều lượng của hợp chất thử nghiệm được điều chế là 3mg/kg thể trọng/10ml. Các hợp chất thử nghiệm được sử dụng bằng ống thông với lượng 3mg/kg thể trọng. Não được tách sau khi sử dụng hợp chất thử nghiệm (thời gian tách sau khi sử dụng hợp chất thử nghiệm được thể hiện ở bảng 3), và bán cầu não được chiết ra. Bán cầu não thu được được làm đông trên đá khô, và trọng lượng mô đông lạnh được xác định.

Trọng lượng mô não được xác định, và mô não được đồng nhất bằng bốn lần (thể tích/trọng lượng) isopropanol (IPA), và được pha loãng hai lần bằng IPA. Mẫu đã pha loãng (200 μ l) được bổ sung thêm dung dịch chuẩn nội (5 μ l) (axit [5,6,8,9,11,12,14,15-D8]-(5Z,8Z,11Z,14Z)5,8,11,14-eicosatetraenoic (AA-d₈, 0,5 nmol/ml IPA) và [5,6,8,9,11,12,14,15-D8]-(5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-eicosatetraenoyl-2-glycerol este (2-AG-d₈, 0,5nmol/ml IPA)), và hỗn hợp này được li tâm với tốc độ 15000 vòng/phút trong 5 phút. Dịch nổi được tiêm vào khối phổ kế sắc ký lỏng để tiến hành phân tích định lượng.

Đối với phép sắc ký lỏng, hệ thống Shimadzu LC20A (Shimadzu Corporation) được sử dụng. Quá trình tách được thực hiện bằng phương pháp rửa giải gradient với pha động A (10mmol/l HCOONH₄/HCOOH (100:0,2, thể tích/thể tích)) và pha động B (etanol/IPA (3:2, thể tích/thể tích)) bằng cách sử dụng Shim-pack XR-ODS (2,2 μ m, 2,0 $\times$ 30mm, Shimadzu Corporation) ở nhiệt độ cột là 50°C, với tốc độ dòng là 0,5ml/phút. Các điều kiện gradient là như sau: 0-1 phút, 1% B; 1-1,2 phút, 1-55% B; 1,2-2,7 phút, 55-75% B; 2,7-3,5 phút, 75-99% B; 3,5-6 phút, 99% B; 6-8 phút, 1% B.

Đối với khối phổ kế, API5000 (AB SCIEX) được sử dụng. Chất rửa giải từ phép sắc ký lỏng được ion hóa một cách trực tiếp bằng phương pháp ion hóa xịt tuabin, trong đó axit (5Z,8Z,11Z,14Z)5,8,11,14-eicosatetraenoic (AA) và AA-d₈ được xác định bằng chế độ ion hóa âm, và (5Z,8Z,11Z,14Z)5,8,11,14-eicosatetraenoyl-2-glycerol este (2-AG) và 2-AG-d₈ được xác định bằng chế độ ion hóa dương. Các điều kiện dò của khối phổ kế được thể hiện ở bảng 4.

Dung dịch dùng cho đường cong hiệu chuẩn được điều chế đến nồng độ là 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 nmol/ml acetonitrile. Các dung dịch này (10 μ l) được trộn với 200 μ l IPA và 5 μ l chất chuẩn nội, và hỗn hợp này được li tâm ở tốc độ là 15000 vòng/phút trong 5 phút, và dịch nổi được tiêm vào khối phổ kế sắc ký lỏng để tiến hành

phân tích. Đường cong hiệu chuẩn được vẽ bằng đường hồi quy với việc gán trọng số là $1/x^2$, và việc định lượng được khẳng định bằng độ chính xác là $100 \pm 20\%$ và $R^2 > 0,99$.

Các kết quả được thể hiện ở bảng 5.

Như thấy rõ từ bảng 5, các hợp chất 1, 2 và 3 được di trú vào não bằng cách sử dụng đường miệng cho chuột nhắt C57BL/6J, và các hợp chất này làm gia tăng đáng kể nồng độ 2-AG trong não, và đồng thời làm giảm đáng kể nồng độ axit arachidonic trong não, so với mẫu đối chứng.

Bảng 3

Hợp chất thử nghiệm	Thời gian tách sau khi sử dụng hợp chất thử nghiệm (giờ)
hợp chất 1	1
hợp chất 2	1
hợp chất 3	1

Bảng 4

Thông số khối phổ kế

Phân tử đích	Độ phân cực	Q1	Q3	Thời gian lưu (mili giây)	DP(V)	EP(V)	CE(V)	CXP(V)
axit arachidonic	-	303,2	205,2	25	-90	-11	-17	-15
axit arachidonic-d8	-	311,4	267,4	25	-175	-10	-22	-17
2-arachidonyl glyxerol	+	379,3	95	25	181	10	91	14
2-arachidonyl glyxerol-d8	+	387,4	294,2	25	161	10	23	18

DP : điện thế tách cụm

EP : điện thế vào

CE: năng lượng cắt

CXP: điện thế ra tế bào xung

Bảng 5

	Nồng độ 2-AG (nmol/g)	Nồng độ axit arachidonic (nmol/g)
Đối chứng	9,9	163,5
hợp chất 1	124,5	31,7
hợp chất 2	125,2	42,6

hợp chất 3	131,9	60,9
------------	-------	------

Các ví dụ bào chế

Các thuốc chứa hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất có thể được điều chế, ví dụ, bằng công thức sau đây.

1. Viên nang

(1) hợp chất thu được trong ví dụ 1	10mg
(2) lactoza	90mg
(3) xenluloza vi tinh thể	70mg
(4) magiê stearat	10mg
1 viên nang	180mg

Tổng lượng của các thành phần (1), (2) và (3) nêu trên và 5mg thành phần (4) được ngào trộn và tạo hạt, và 5mg thành phần (4) còn lại được bổ sung vào. Toàn bộ hỗn hợp được đóng kín trong viên nang gelatin.

2. Viên nén

(1) hợp chất thu được trong ví dụ 1	10mg
(2) lactoza	35mg
(3) tinh bột ngô	150mg
(4) xenluloza vi tinh thể	30mg
(5) magiê stearat	5mg
1 viên nén	230mg

Tổng lượng của các thành phần (1), (2) và (3), 20mg thành phần (4) và 2,5mg thành phần (5) được ngào trộn và tạo hạt, và 10mg thành phần (4) còn lại và 2,5mg thành phần (5) còn lại được bổ sung vào và hỗn hợp này được nén để tạo hình để thu được viên nén.

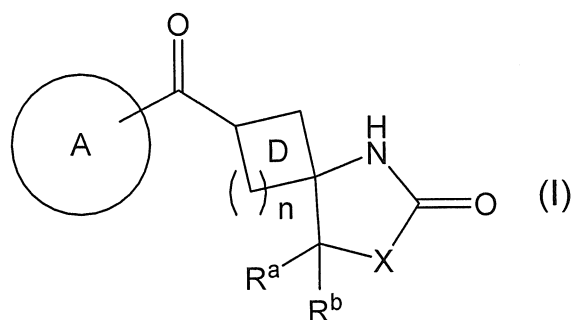
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, có thể tạo ra hợp chất có hoạt tính ức chế MAGL, mà được cho là hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chấn thương sọ não, bệnh tăng nhãn áp, bệnh đa xơ cứng, v.v.), rối loạn lo âu, các chứng đau (ví dụ, chứng đau do viêm, chứng đau do ung thư, chứng đau thần kinh, v.v.), chứng động kinh, bệnh trầm cảm và tương tự.

Đơn này là trên cơ sở đơn sáng chế số 2016-071181 nộp ngày 31 tháng 3 năm 2016 tại Nhật Bản, toàn bộ nội dung của nó được bao hàm đầy đủ trong bản mô tả này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

vòng A là vòng tùy ý được thế tiếp,

vòng D là vòng tùy ý được thế tiếp,

n là 1 hoặc 2,

X là $-O-$, $-CR^1R^2-$, $-CR^1R^2-O-$, $-O-CR^1R^2-$ hoặc $-NR^3-$,

mỗi nhóm R^1 , R^2 và R^3 độc lập là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế, và

mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen,

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

vòng D là vòng xyclobutan;

n là 1;

X là $-O-$; và

R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

3. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó vòng A là dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế tiếp.

4. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

vòng A là dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm C_{6-14} aryloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(I) nguyên tử halogen,

(II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa,

- (III) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,
- (IV) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và
- (V) nhóm xyano,
- (ii) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (I) nguyên tử halogen, và
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa,
- (iii) nguyên tử halogen, và
- (iv) nhóm C_{7-16} aralkyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (I) nguyên tử halogen, và
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl,
- (b) nhóm C_{7-16} aralkyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nguyên tử halogen,
- (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa, và
- (iii) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được halogen hóa,
- (c) nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (I) nguyên tử halogen, và
- (II) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa, và
- (ii) nguyên tử halogen,
- (d) nhóm C_{6-14} aryloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và
- (e) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nguyên tử halogen, và
- (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa;
- vòng D là C_{4-5} xycloalkan,
- n là 1 hoặc 2,
- X là -O-, -CH₂- hoặc -O-CH₂-, và
- R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.
5. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:
- vòng A là

- (1) vòng azetidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm benzyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nguyên tử halogen, và
 - (ii) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa,
- (2) vòng piperidin tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (I) nguyên tử halogen,
 - (II) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa, và
 - (III) nhóm azetidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,
 - (ii) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và
 - (iii) nguyên tử halogen, và
 - (b) nhóm dihydrobenzofuryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nguyên tử halogen, và
 - (ii) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa, hoặc
- (3) vòng 7-azaspiro[3,5]nonan tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm phenoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen;

vòng D là vòng xyclobutan;

n là 1;

X là -O-; và

R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

6. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

vòng A là

- (1) vòng azetidin được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nhóm benzyloxy được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nguyên tử halogen, và
 - (ii) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa;

vòng D là vòng xyclobutan;

n là 1;

X là -O-; và

R^a và R^b đều là nguyên tử hydro.

7. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, mà là (2s,4s)-2-((3-((2-flu-4-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on, hoặc muối của nó.
8. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, mà là (2s,4s)-2-((3-((2-methyl-4-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)azetidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on, hoặc muối của nó.
9. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, mà là (2s,4s)-2-((3-((3-chloro-4-methylbenzyl)oxy)azetidin-1-yl)carbonyl)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-on, hoặc muối của nó.
10. Thuốc chứa hợp chất hoặc muối theo điểm 1.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

5 <120> Hợp chất dị vòng và thuốc chứa hợp chất này

<130> 092570

<150> JP 2016-071181

10 <151> 2016-3-31

<160> 2

<170> PatentIn phiên bản 3.5

15

<210> 1

<211> 41

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

20

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 1

25 ccaccatcat cacggatcca tgccagagga aagttccccc a

41

<210> 2

<211> 40

30 <212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 2

tggtgctcga gtgcggccgc tcaggggtggg gacgcagttc

40