



(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)



1-0032447

(51)⁸ C07D 307/94; A61K 31/4155; A61K 31/4245; C07D 413/04; A61P 43/00; C07D 405/04; A61K 31/343; A61P 29/00 (13) B

(21) 1-2018-04590

(22) 29/03/2017

(86) PCT/JP2017/012777 29/03/2017

(87) WO 2017/170623 A1 05/10/2017

(30) 2016-067076 30/03/2016 JP

(45) 25/07/2022 412

(43) 25/02/2019 371A

(73) Daiichi Sankyo Company, Limited (JP)

3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

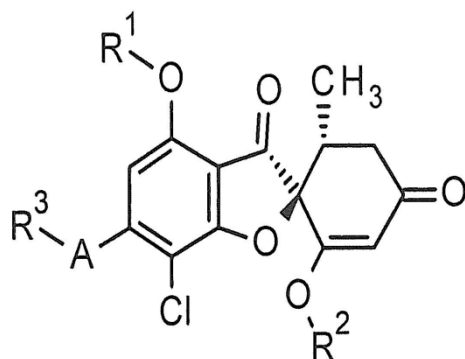
(72) SAITO, Keiji (JP); NAKAJIMA, Katsuyoshi (JP); TANIGUCHI, Toru (JP); IWAMOTO, Osamu (JP); SHIBUYA, Satoshi (JP); OGAWA, Yasuyuki (JP); AOKI, Kazumasa (JP); KURIKAWA, Nobuya (JP); TANAKA, Shinji (JP); OGITANI, Momoko (JP); KIOI, Eriko (JP); ITO, Kaori (JP); NISHIHAMA, Natsumi (JP); MIKKAICHI, Tsuyoshi (JP); SAITOH, Wataru (JP).

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

(54) HỢP CHẤT GRISEOFULVIN, DƯỢC PHẨM VÀ THUỐC ỨC CHẾ TNF- α CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (1) hoặc muối dược lý dụng của nó:

[Công thức 1]



(1)

trong đó các ký hiệu trong công thức này được xác định dưới đây:

R¹: ví dụ, nhóm C1-C6 alkyl; R²: nhóm C1-C6 alkyl; A: ví dụ, nguyên tử oxy; và R³: ví dụ, nhóm C1-C6 alkyl. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và thuốc ức chế TNF- α chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc hóa học đặc hiệu có hoạt tính kháng viêm hoặc muối dược lý dụng của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Griseofulvin là chất kháng sinh được phân lập lần đầu tiên bởi AE Oxford và các đồng tác giả, từ một loại *Penicillium* thuộc loài *Aspergillus oryzae*, nghĩa là *penicillium griseofulvum* (Tài liệu tham khảo phi sáng chế 1) vào năm 1939. Griseofulvin chủ yếu được sử dụng qua đường miệng. Tuy nhiên, nó là chất trị liệu kém tan và hấp thụ được một cách dễ dàng, nên có động học hấp thụ qua đường miệng phức tạp. Griseofulvin được sử dụng làm thuốc kháng nấm chống lại các loại nấm da như *Microsporum*, *Trichophyton* và *Epidermophyton* (Tài liệu tham khảo phi sáng chế 2, 3).

Griseofulvin gắn kết với tubulin trong tế bào để nhờ đó dừng chu kỳ tế bào ở giai đoạn G2/M và gây ra bất thường trong quá trình phân chia nguyên nhiễm, kết quả là sự tăng trưởng của các tế bào khác nhau của nấm, thực vật và động vật có vú chẳng hạn, sẽ bị ức chế. So với tế bào của động vật có vú, tế bào nấm bị ức chế ở nồng độ rất thấp của griseofulvin. Được cho rằng sở dĩ như vậy là vì ái lực gắn kết của griseofulvin đối với tubulin của nấm là cao hơn so với tubulin của động vật có vú. Griseofulvin cũng gắn kết với protein liên kết với sợi thoi (MAP: microtubule-associated protein) để ngăn ngừa sự mất ổn định động học của sợi thoi, nhờ đó làm ổn định sự di chuyển của sợi thoi (Tài liệu tham khảo phi sáng chế 4).

Griseofulvin có tác dụng ức chế sự tăng trưởng của các tế bào ung thư ở người và hoạt tính gây ra sự chết tế bào theo chương trình đối với các tế bào này. Griseofulvin, nếu được sử dụng kết hợp với nocodazol cho khối u được ghép ở chuột nhắt trụi lông không có tuyến ức, sẽ biểu hiện hoạt tính chống khối u. Từ phát hiện này, griseofulvin được cho là có hiệu quả như chất chống ung thư (Tài liệu tham khảo phi sáng chế 5).

Trong khi đó, đã được biết từ lâu rằng griseofulvin có hoạt tính kháng viêm ngoài tác dụng chống nấm. Ví dụ, đã được thấy rằng griseofulvin biểu hiện hoạt tính kháng viêm trên các mô hình viêm ở chuột với chứng phù được gây ra bằng cách tiêm formalin và u hạt được gây ra bằng cách cấy viên bông (Tài liệu tham khảo phi sáng chế 6). Trong thực tiễn lâm sàng, được báo cáo rằng griseofulvin có tác dụng trị liệu đối với các bệnh viêm da không do nấm như bệnh liken phẳng (Tài liệu tham khảo phi sáng chế 7), bệnh viêm môi do tương bào (Tài liệu tham khảo phi sáng chế 8) và bệnh da xuất huyết tăng sắc tố (Tài liệu tham khảo phi sáng chế 9).

Cũng được báo cáo rằng griseofulvin có tác dụng trị liệu đối với, ví dụ, bệnh viêm mạch mạng lưới (Tài liệu tham khảo phi sáng chế 9), bệnh viêm đa khớp như hội chứng vai-tay và bệnh viêm quanh khớp vai-cánh tay (Tài liệu tham khảo phi sáng chế 6, 10).

Đã thấy rằng griseofulvin có tác động đến sợi thoi của bạch cầu và tác dụng đối kháng, *in vitro*, đối với các chất trung gian hóa học gây viêm như histamin, serotonin và prostaglandin (Tài liệu tham khảo phi sáng chế 6). Tuy nhiên, cơ chế đặc hiệu về tác dụng kháng viêm của griseofulvin vẫn chưa được làm sáng tỏ.

Tương tự, griseofulvin có các hoạt tính sinh lý khác nhau và, cho đến bây giờ, các dẫn xuất khác nhau của griseofulvin đã được tổng hợp thông qua sự thay thế các nhóm thế (Tài liệu tham khảo phi sáng chế 11).

Danh mục tài liệu viện dẫn

Tài liệu tham khảo phi sáng chế

Tài liệu tham khảo phi sáng chế 1: Oxford AE, Raistrick H, Simonart P. Studies in the biochemistry of micro-organisms: Griseofulvin, C (17)H (17)O (6)Cl, a metabolic product of *Penicillium griseo-fulvum* Dierckx. *Biochem J.* 1939 Feb; 33 (2): 240-8

Tài liệu tham khảo phi sáng chế 2: Gentles JC. Experimental ringworm in guinea pigs: oral treatment with griseofulvin. *Nature.* 1958 Aug 16; 182 (4633): 476-7

Tài liệu tham khảo phi sáng chế 3: Williams DI, Marten RH, Sarkany I. Oral treatment of ringworm with griseofulvin. *Lancet.* 1958 Dec 6; 2 (7058): 1212-3

Tài liệu tham khảo phi sáng chế 4: Wehland J, Herzog W, Weber K. Interaction of griseofulvin with microtubules, microtubule protein and tubulin. J Mol Biol. 1977 Apr 15; 111 (3): 329-42

Tài liệu tham khảo phi sáng chế 5: Ho YS, Duh JS, Jeng JH, Wang YJ, Liang YC, Lin CH, Tseng CJ, Yu CF, Chen RJ, Lin JK. Griseofulvin potentiates antitumorigenesis effects of nocodazole through induction of apoptosis and G2/M cell cycle arrest in human colorectal cancer cells. Int J Cancer. 2001 Feb 1; 91 (3): 393-401

Tài liệu tham khảo phi sáng chế 6: Sorrentino L, Capasso F, Di Rosa M. Anti-inflammatory properties of griseofulvin. Agents Actions. 1977 Mar; 7 (1): 157-62

Tài liệu tham khảo phi sáng chế 7: Sehgal VN, Bikhchandani R, Koranne RV, Nayar M, Saxena HM. Histopathological evaluation of griseofulvin therapy in lichen planus. A double-blind controlled study. Dermatologica. 1980; 161 (1): 22-7

Tài liệu tham khảo phi sáng chế 8: Tamaki K, Osada A, Tsukamoto K, Ohtake N, Furue M. Treatment of plasma cell cheilitis with griseofulvin. J Am Acad Dermatol. 1994 May; 30 (5 Pt 1): 789-90

Tài liệu tham khảo phi sáng chế 9: Tamaki K, Yasaka N, Osada A, Shibagaki N, Furue M. Successful treatment of pigmented purpuric dermatosis with griseofulvin. Br J Dermatol. 1995, Jan; 132 (1): 159-60

Tài liệu tham khảo phi sáng chế 10: Cohen A, Goldman J, Daniels R, Kanenson W. Treatment of shoulder-hand syndrome with griseofulvin. J Am Med Assoc. 1960 Jun 4; 173: 542-3

Tài liệu tham khảo phi sáng chế 11: Petersen AB, Ronnest MH, Larsen, TO, Clausen MH. The Chemistry of Griseofulvin. Chem. Rev. 2014 Dec; 114: 12088-12107

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có cấu trúc hóa học đặc hiệu có hoạt tính kháng viêm mà có thể dùng làm hoạt chất để phòng ngừa và điều trị bệnh viêm, muối được lý dụng của nó hoặc chất tương tự, phương pháp sản xuất hợp chất này và hợp chất trung gian. Vì hợp chất theo sáng chế hoặc muối được lý dụng của nó có các

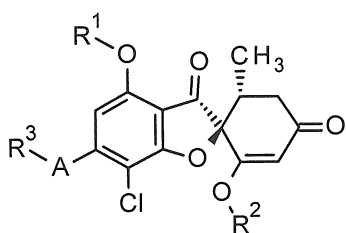
tính chất khác ở nhiều khía cạnh với các tính chất của thuốc kháng viêm đã biết, hợp chất này hoặc muối của nó được coi là có thể được dùng làm thuốc mới.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng để phát triển hợp chất mà có thể được dùng làm hoạt chất để phòng ngừa và điều trị bệnh viêm, muối dược lý dụng của nó hoặc chất tương tự. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã tìm ra hợp chất theo sáng chế, muối dược lý dụng của nó hoặc chất tương tự. Cụ thể hơn, sáng chế là như được mô tả dưới đây.

[1] Hợp chất có công thức chung (1) hoặc muối dược lý dụng của nó:

[Công thức 1]



(1)

trong đó các ký hiệu trong công thức này được xác định dưới đây:

R^1 : nhóm C1-C6 alkyl hoặc nhóm hydroxyC1-C6 alkyl,

R^2 : nhóm C1-C6 alkyl,

A: dị vòng thơm 5 cạnh có 1-4 nguyên tử được chọn từ nhóm gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh; hoặc nguyên tử oxy, và

R^3 : nếu A là dị vòng thơm 5 cạnh có 1-4 nguyên tử được chọn từ nhóm gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, thì R^3 là nhóm C1-C6 alkyl, nhóm hydroxyC1-C6 alkyl hoặc nhóm C1-C6 alkoxyC1-C6 alkyl; và nếu A là nguyên tử oxy, thì R^3 là nhóm hydroxyC1-C6 alkyl hoặc nhóm C1-C6 alkoxyC1-C6 alkyl.

[2] Hợp chất hoặc muối dược lý dụng của nó theo mục [1], trong đó R^1 là nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc nhóm hydroxyethyl.

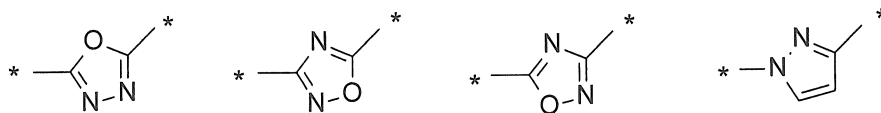
[3] Hợp chất hoặc muối dược lý dụng của nó theo mục [1] hoặc [2], trong đó R^2 là nhóm methyl.

[4] Hợp chất hoặc muối dược lý dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó A là dị vòng thơm 5 cạnh có 1-4 nguyên tử được chọn từ nhóm

gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh; và R^3 là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm hydroxyC1-C3 alkyl hoặc nhóm metoxyC1-C3 alkyl.

[5] Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], trong đó A là dị vòng thơm 5 cạnh được chọn từ nhóm sau đây:

[Công thức 2]

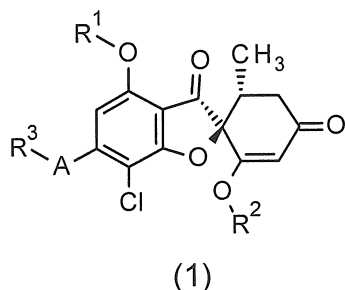


trong đó * là liên kết.

[6] Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó A là nguyên tử oxy.

[7] Hợp chất có công thức chung (1) hoặc muối được lý dụng của nó:

[Công thức 3]



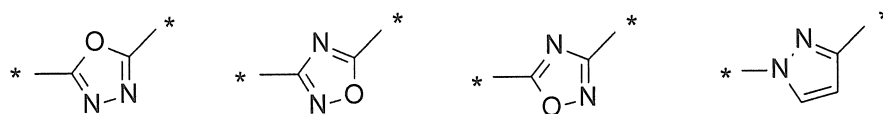
trong đó các ký hiệu trong công thức này được xác định dưới đây:

R^1 : nhóm metyl, nhóm etyl hoặc nhóm hydroxyetyl,

R^2 : nhóm metyl,

A: dị vòng thơm 5 cạnh được chọn từ nhóm sau đây:

[Công thức 4]



trong đó * là liên kết,

R^3 : nhóm metyl, nhóm etyl hoặc nhóm hydroxyC1-C3 alkyl.

[8] Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó được chọn từ nhóm sau đây:

(2S,5'R)-7-clo-6-(2-hydroxyetoxy)-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-6-(2-metoxyetoxy)-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(1-metylpyrazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-6-(1-etylpyrazol-3-yl)-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-6-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-6-[5-[(1S)-1-hydroxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-6-[5-[(1R)-1-hydroxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-4-etoxy-6-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-metoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-4-etoxy-6-[5-[(1S)-1-hydroxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-metoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-6-[3-(1-hydroxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-3'-metoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-3'-metoxy-5'-metyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion, và

(2S,5'R)-7-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-3'-metoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion.

[9] Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược lý dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm hoạt chất.

[10] Dược phẩm theo mục [9] dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm.

[11] Dược phẩm theo mục [10], trong đó bệnh viêm là bệnh được chọn từ nhóm gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ toàn thân, bệnh cứng bì, bệnh hen phế quản, bệnh viêm phế quản thể hen, bệnh viêm phổi mô kẽ lan tỏa, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh Crohn, bệnh viêm gan cấp tính, bệnh viêm gan mạn tính, bệnh viêm gan tối cấp, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh xơ gan mật tiên phát, bệnh viêm đường mật xơ hóa tiên phát, bệnh viêm gan do rượu, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh xơ gan, bệnh viêm dây thần kinh ngoại vi, bệnh viêm đốt sống dính khớp, eczema (cấp tính, bán cấp, mạn tính), bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm da do ánh nắng (ánh sáng tử ngoại), bệnh viêm da do bức xạ, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiết bã nhờn, bệnh vảy nến thông thường, bệnh vảy nến viêm khớp, chứng đỏ da vảy nến, bệnh vảy nến thể mũ, liken phẳng, bệnh ban đỏ, bệnh trứng cá đỏ, bệnh mày đay, chứng rụng tóc từng vùng, pemphigut, chứng đỏ da, bệnh trứng cá thông thường, chứng loét tì đè, vết thương, vết bỏng, bệnh viêm kết mạc, viêm giác mạc, viêm củng mạc, bệnh viêm tai giữa cấp tính/mạn tính, bệnh viêm mũi dị ứng quanh năm, cảm mạo, bệnh viêm xoang, bệnh viêm thanh quản, bệnh viêm thực quản, bệnh viêm miệng đề kháng, bệnh viêm lưỡi, bệnh viêm tuyến nước bọt cấp tính/mạn tính, bệnh chốc mép, bệnh viêm môi, bệnh Behcet, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh đái tháo đường typ II, bệnh vữa xơ động mạch, bệnh viêm tụy và bệnh suy tim mạn tính.

[12] Dược phẩm theo mục [10], trong đó bệnh viêm là bệnh được chọn từ nhóm gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ toàn thân, bệnh hen phế quản, bệnh viêm gan cấp tính, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh xơ gan mật tiên phát, bệnh viêm đường mật xơ hóa tiên phát, bệnh viêm gan do rượu, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh viêm đốt sống dính khớp, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm da do ánh nắng (UV), bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiết bã nhờn, bệnh vảy nến thông thường, bệnh vảy

nén viêm khớp, chứng đỏ da vảy nến, bệnh vảy nến thể mủ, liken phẳng, bệnh ban đỏ, bệnh trứng cá đỏ, chứng rụng tóc từng vùng, pemphigut, chứng đỏ da, bệnh trứng cá thông thường, chứng loét tì đè, vết thương, vết bỏng, bệnh viêm xoang, bệnh viêm thanh quản, bệnh viêm thực quản, bệnh viêm miệng đề kháng, bệnh viêm lưỡi, bệnh viêm tuyến nước bọt cấp tính/mạn tính, bệnh chốc mép, bệnh viêm môi và bệnh Behcet.

[13] Dược phẩm theo mục [10], trong đó bệnh viêm là bệnh được chọn từ nhóm gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ toàn thân, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh viêm gan do rượu, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh viêm đốt sống dính khớp, bệnh viêm da cơ địa, bệnh vảy nến thông thường, bệnh vảy nến viêm khớp, chứng đỏ da vảy nến, bệnh vảy nến thể mủ, liken phẳng, chứng loét tì đè, vết thương, bệnh viêm miệng đề kháng, bệnh viêm lưỡi và bệnh Behcet.

[14] Hợp chất hoặc muối dược lý dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] dùng để điều trị bệnh viêm.

[15] Thuốc ức chế TNF- α chứa hợp chất hoặc muối dược lý dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm hoạt chất.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế, muối dược lý dụng của nó hoặc chất tương tự có thể được sử dụng làm hoạt chất để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm. Các ví dụ về bệnh viêm bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ toàn thân, bệnh cứng bì, bệnh hen phế quản, bệnh viêm phế quản thể hen, bệnh viêm phổi mô kẽ lan tỏa, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh Crohn, bệnh viêm gan cấp tính, bệnh viêm gan mạn tính, bệnh viêm gan tối cấp, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh xơ gan mật tiên phát, bệnh viêm đường mật xơ hóa tiên phát, bệnh viêm gan do rượu, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh xơ gan, bệnh viêm dây thần kinh ngoại vi, bệnh viêm đốt sống dính khớp, eczema (cấp tính, bán cấp, mạn tính), bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm da do ánh nắng (ánh sáng tử ngoại), bệnh viêm da do bức xạ, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiết bã nhờn, bệnh vảy nến thông thường, bệnh vảy nến viêm khớp, chứng đỏ da vảy nến, bệnh vảy nến thể mủ, liken phẳng, bệnh ban đỏ, bệnh trứng cá đỏ, bệnh mày đay, chứng rụng tóc từng vùng, pemphigut, chứng đỏ da,

bệnh trứng cá thông thường, chứng loét tì đè, vết thương, vết bỏng, bệnh viêm kết mạc, viêm giác mạc, viêm củng mạc, bệnh viêm tai giữa cấp tính/mạn tính, bệnh viêm mũi dị ứng quanh năm, cảm mạo, bệnh viêm xoang, bệnh viêm thanh quản, bệnh viêm thực quản, bệnh viêm miệng đề kháng, bệnh viêm lưỡi, bệnh viêm tuyến nước bọt cấp tính/mạn tính, bệnh chốc mép, bệnh viêm môi, bệnh Behcet, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh đái tháo đường typ II, bệnh vữa xơ động mạch, bệnh viêm tụy và bệnh suy tim mạn tính.

Các ví dụ được ưu tiên về bệnh viêm bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ toàn thân, bệnh hen phế quản, bệnh viêm gan cấp tính, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh xơ gan mật tiên phát, bệnh viêm đường mật xơ hóa tiên phát, bệnh viêm gan do rượu, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh viêm đốt sống dính khớp, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm da do ánh nắng (UV), bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiết bã nhờn, bệnh vảy nến thông thường, bệnh vảy nến viêm khớp, chứng đỏ da vảy nến, bệnh vảy nến thể mũ, liken phẳng, bệnh ban đỏ, bệnh trứng cá đỏ, chứng rụng tóc từng vùng, pemphigut, chứng đỏ da, bệnh trứng cá thông thường, chứng loét tì đè, vết thương, vết bỏng, bệnh viêm xoang, bệnh viêm thanh quản, bệnh viêm thực quản, bệnh viêm miệng đề kháng, bệnh viêm lưỡi, bệnh viêm tuyến nước bọt cấp tính/mạn tính, bệnh chốc mép, bệnh viêm môi và bệnh Behcet.

Các ví dụ được ưu tiên hơn về bệnh viêm bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ toàn thân, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh viêm gan do rượu, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh viêm đốt sống dính khớp, bệnh viêm da cơ địa, bệnh vảy nến thông thường, bệnh vảy nến viêm khớp, chứng đỏ da vảy nến, bệnh vảy nến thể mũ, liken phẳng, chứng loét tì đè, vết thương, bệnh viêm miệng đề kháng, bệnh viêm lưỡi và bệnh Behcet.

Sáng chế đề xuất phương pháp hiệu quả để điều chế hợp chất theo sáng chế hoặc chất tương tự, và hợp chất trung gian. Do đó, sáng chế có lợi trong việc bào chế được chất trị liệu.

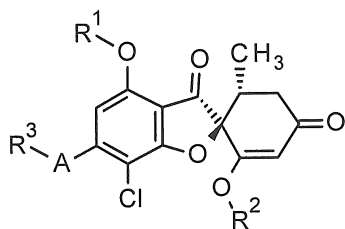
Mô tả chi tiết sáng chế

Bây giờ, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn ở phần dưới đây.

Giải thích về các nhóm thể và thuật ngữ

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (1) hoặc muối được lý dụng của nó.

[Công thức 5]



(1)

trong đó các ký hiệu trong công thức này được xác định dưới đây:

R¹: nhóm C1-C6 alkyl hoặc nhóm hydroxyC1-C6 alkyl,

R²: nhóm C1-C6 alkyl,

A: dị vòng thơm 5 cạnh có 1-4 nguyên tử được chọn từ nhóm gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nguyên tử oxy,

R³: nếu A là dị vòng thơm 5 cạnh có 1-4 nguyên tử được chọn từ nhóm gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, thì R³ là nhóm C1-C6 alkyl, nhóm hydroxyC1-C6 alkyl hoặc nhóm C1-C6 alkoxyC1-C6 alkyl; và nếu A là nguyên tử oxy, thì R³ là nhóm hydroxyC1-C6 alkyl hoặc nhóm C1-C6 alkoxyC1-C6 alkyl.

Nhóm C1-C6 alkyl được biểu diễn bằng R¹ là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1-6 nguyên tử cacbon và tốt hơn là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl.

Nhóm hydroxyC1-C6 alkyl được biểu diễn bằng R¹ là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1-6 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm hydroxy và tốt hơn là nhóm hydroxyethyl.

Nhóm C1-C6 alkyl được biểu diễn bằng R² là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1-6 nguyên tử cacbon và tốt hơn là nhóm methyl.

Nhóm C1-C6 alkyl được biểu diễn bằng R³ là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1-6 nguyên tử cacbon và tốt hơn là nhóm methyl hoặc ethyl.

Nhóm hydroxyC1-C6 alkyl được biểu diễn bằng R³ là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1-6 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm hydroxy và tốt hơn là nhóm hydroxyC1-C3 alkyl. Các ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm hydroxymethyl,

nhóm 1-hydroxyethyl, nhóm 2-hydroxyethyl, nhóm 1-hydroxy-1-metyl-ethyl, nhóm 1-hydroxypropyl và nhóm 2-hydroxypropyl.

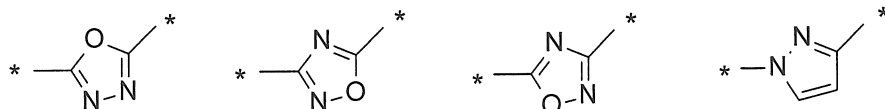
Nhóm C1-C6 alkoxyC1-C6 alkyl được biểu diễn bằng R^3 là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1-6 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm C1-C6 alkoxy và tốt hơn là nhóm metoxyC1-C3 alkyl. Các ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm metoxymetyl, nhóm 1-metoxylethyl, nhóm 2-metoxylethyl, nhóm 1-metoxypromyl và nhóm 2-metoxypromyl.

Dị vòng thơm 5 cạnh được biểu diễn bằng A là dị vòng thơm 5 cạnh chứa 1-4 nguyên tử được chọn từ nhóm gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, và có hai liên kết. Các ví dụ về nhóm này bao gồm các dị vòng thơm 5 cạnh sau đây:

pyrrol, pyrazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, furan, isoxazol, oxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, thiophen, thiazol, isothiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol và 1,2,5-thiadiazol.

Tốt hơn nữa, nếu các vòng 5 cạnh sau đây được bao gồm.

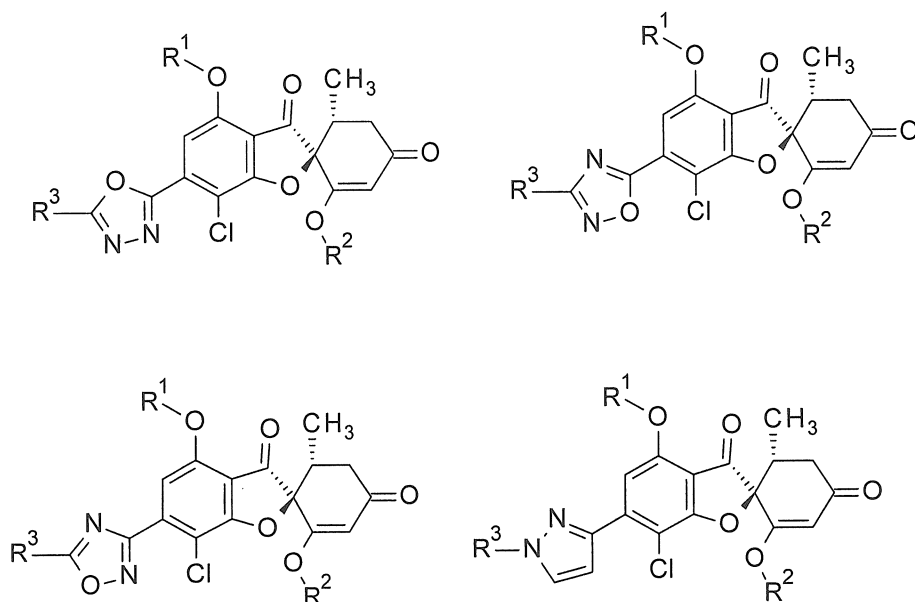
[Công thức 6]



trong đó * là liên kết.

Các dị vòng thơm 5 cạnh lần lượt tạo ra các hợp chất đóng vai trò làm hợp chất có công thức chung (1) sau đây, thông qua các liên kết.

[Công thức 7]



trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được xác định ở trên.

Thuật ngữ "muối dược lý dụng của nó" dùng để chỉ muối mà có thể được sử dụng làm dược chất trị liệu. Trong trường hợp hợp chất có nhóm axit hoặc nhóm bazơ, muối bazơ hoặc muối axit có thể được tạo ra nếu bazơ hoặc axit được cho phản ứng với nhóm này. Muối thu được như vậy là muối dược lý dụng.

Các ví dụ về "muối bazơ" dược dụng của hợp chất tốt hơn là bao gồm muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và muối lithi; muối kim loại kiềm thổ như muối magie và muối canxi; muối bazơ hữu cơ như muối N-metyl morpholin, muối triethylamin, muối tributylamin, muối diisopropyletylamin, muối dicyclohexylamin, muối N-metyl piperidin, muối pyridin, muối 4-pyrrolidinopyridin và muối picolin; và muối axit amin như muối glyxin, muối lysin, muối arginin, muối ornithin, glutamat và aspartat. Tốt hơn, nếu muối kim loại kiềm được đề cập.

Các ví dụ được ưu tiên về "muối axit" dược dụng của hợp chất bao gồm các muối axit vô cơ gồm muối axit hydrohalic như hydroflorua, hydroclorua, hydrobromua và hydro iodia, nitrat, perchlorat, sulfat và phosphat; các muối axit hữu cơ gồm alkansulfonat thấp như metansulfonat, triflometansulfonat và etansulfonat, aryl sulfonat như benzensulfonat và p-toluen sulfonat, axetat, malat, fumarat, suxinat, xitrat, ascorbat, tartrat, oxalat và maleat; và muối axit amin như muối glyxin, muối lysin, muối arginin, muối ornithin, glutamat và aspartat. Tốt nhất, nếu muối axit hydrohalic (cụ thể là, hydroclorua) được đề cập.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được lý dụng của nó đôi khi hấp thụ nước hoặc hấp phụ hơi ẩm hoặc tạo ra hydrat khi nó được để yên trong không khí hoặc bằng cách tái kết tinh. Các hydrat, solvat và hợp chất đa hình khác nhau này cũng được bao gồm trong sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế, muối được lý dụng của nó hoặc solvat của nó có thể có các loại chất đồng phân khác nhau bao gồm các chất đồng phân hình học như chất đồng phân cis và chất đồng phân trans, tautome, và các chất đồng phân quang học như dạng d và dạng l tùy thuộc vào loại và tổ hợp nhóm thế. Tuy nhiên, trừ khi được nêu theo cách khác, toàn bộ các chất đồng phân, các chất đồng phân lập thể và hỗn hợp gồm các chất đồng phân và các chất đồng phân lập thể này theo tỷ lệ trộn bất kỳ đều được bao gồm trong hợp chất theo sáng chế. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân này có thể được tách bằng phương pháp tách đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Để làm hợp chất theo sáng chế, hợp chất đánh dấu, cụ thể hơn là hợp chất có 1 hoặc 2 hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng chất đồng vị (ví dụ, 2H, 3H, 13C, 14C, 35S), cũng được bao gồm.

Trong sáng chế, chất được gọi là tiền thuốc cũng được bao gồm. Thuật ngữ tiền thuốc dùng để chỉ hợp chất có nhóm mà có thể được chuyển hóa thành nhóm amin, nhóm hydroxyl hoặc nhóm carboxyl bằng cách thủy phân hoặc trong các điều kiện sinh lý. Các nhóm liên quan đến việc tạo ra các tiền thuốc như vậy được mô tả trong Prog. Med., vol. 5, trang 2157-2161, 1985. Cụ thể hơn, tiền thuốc có thể là các chất như được đề cập dưới đây.

Nếu nhóm amin có mặt, ví dụ, hợp chất có nhóm amin được axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất có nhóm amin được eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl) metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidyl metyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa hoặc tert-butyl hóa) có thể được đề cập.

Nếu nhóm hydroxyl có mặt, ví dụ, hợp chất có nhóm hydroxyl được axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc borat hóa (ví dụ, hợp chất có nhóm hydroxyl được axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, suxinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa hoặc dimetylaminometylcarbonyl hóa) có thể được đề cập.

Nếu nhóm carboxy có mặt, ví dụ, hợp chất có nhóm carboxy được este hóa hoặc amit hóa (ví dụ, hợp chất có nhóm carboxy được etyl-este hóa, phenyl-este hóa, carboxymethyl-este hóa, dimetylaminomethyl-este hóa, pivaloyloxymethyl-este hóa, etoxycarbonyloxyethyl-este hóa, amit hóa hoặc metylamit hóa) có thể được đề cập.

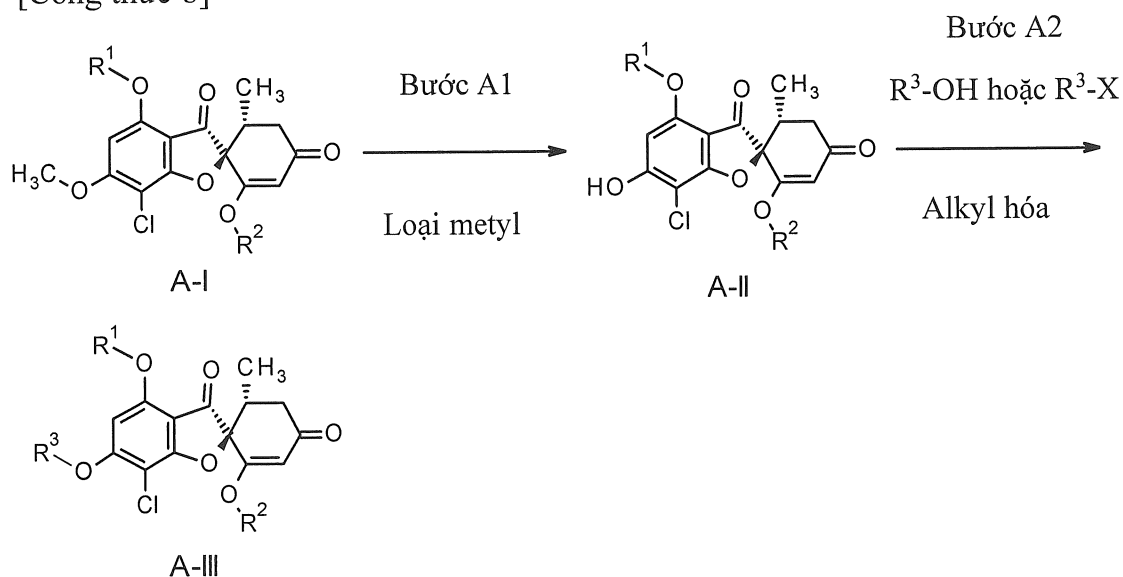
Phương pháp điều chế

Bây giờ, phương pháp điều chế sẽ được mô tả. Tuy nhiên, phương pháp điều chế hợp chất hoặc muối của nó không bị giới hạn bởi các phương pháp được mô tả dưới đây.

Phương pháp A

Phương pháp A là phương pháp điều chế hợp chất (A-III) theo sáng chế

[Công thức 8]



trong đó R¹, R² và R³ là như được xác định ở trên; và X là nhóm rời chuyển như nhóm halogen.

(Bước A1) Bước loại metyl

Đây là bước để thu được hợp chất (A-II) từ hợp chất (A-I) bằng cách sử dụng halogenua kim loại với sự có mặt của bazơ và ete crao.

Các ví dụ về bazơ bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin và pyridin.

Các ví dụ về ete crao bao gồm 18-crao-6.

Các ví dụ về halogenua kim loại bao gồm kali iodua.

Để làm dung môi, ví dụ, N,N-dimetylformamit có thể được đề cập hoặc dung môi có thể không được sử dụng. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 60 đến 120°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

(Bước A2) Bước alkyl hóa

(Trường hợp sử dụng alkyl halogenua)

Đây là bước để thu được hợp chất (A-III) từ hợp chất (A-II) bằng cách sử dụng chất phản ứng alkyl hóa tương ứng với sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về chất phản ứng alkyl hóa bao gồm alkyl halogenua như alkyl iodua và alkyl bromua và este của axit sulfonic như alkyl tosylat và alkyl mesylat.

Các ví dụ về bazơ bao gồm triethylamin, diisopropyletylamin, và kali cacbonat.

Để làm dung môi, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, axetonitril, diclometan và N,N-dimetylformamit hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

(Trường hợp sử dụng phản ứng Mitsunobu)

Đây là bước để thu được hợp chất (A-III) từ hợp chất (A-II) bằng cách sử dụng rượu tương ứng với sự có mặt của phosphin và azodicarboxylat hoặc diazodicarboxamit.

Các ví dụ về phosphin bao gồm triphenylphosphin và tri-n-butylphosphin.

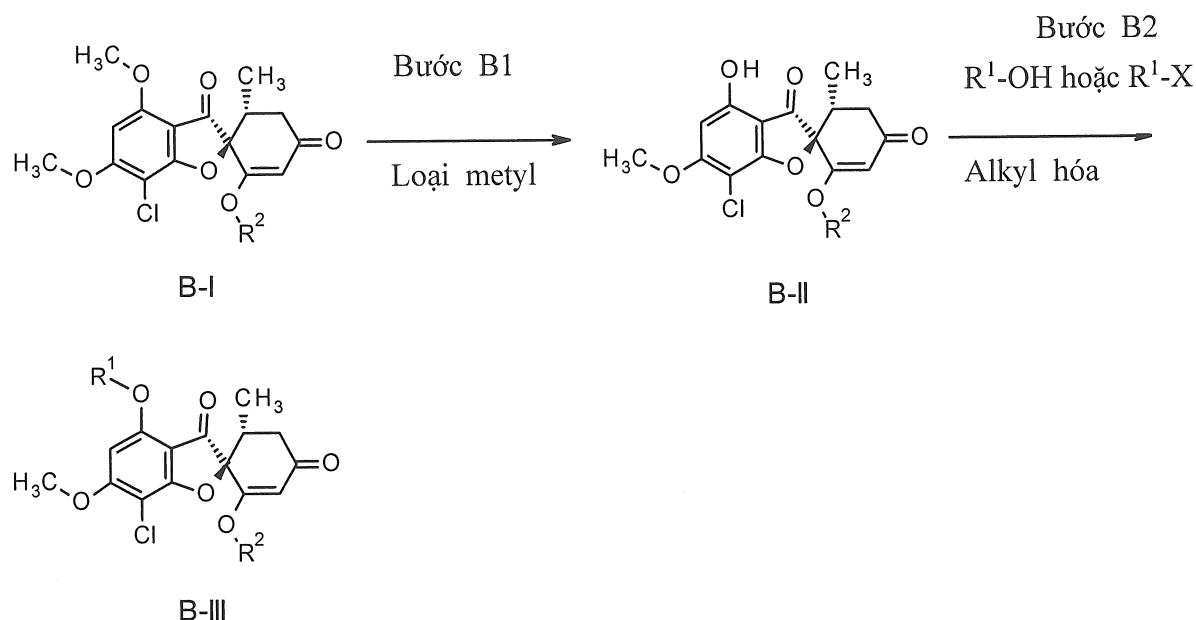
Các ví dụ về azodicarboxylat hoặc diazodicarboxamit bao gồm diethyl azodicarboxylat, di-tert-butyl azodicarboxylat và 1,1'-(azodicarbonyl) dipyridin.

Để làm dung môi, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, toluen hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Phương pháp B

Phương pháp B là phương pháp điều chế hợp chất (B-III) (tương đương với hợp chất (A-I) được sử dụng trong Phương pháp A). Nếu R¹ là nhóm metyl, hợp chất (B-III) có thể được điều chế mà không cần sử dụng các bước này.

[Công thức 9]



trong đó R^1 , R^2 và X là như được xác định ở trên.

(Bước B1) Bước loại metyl

Đây là bước để thu được hợp chất (B-II) từ hợp chất (B-I) bằng cách sử dụng halogenua kim loại.

Các ví dụ về halogenua kim loại bao gồm magie iodua.

Để làm dung môi, toluen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 60 đến 120°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

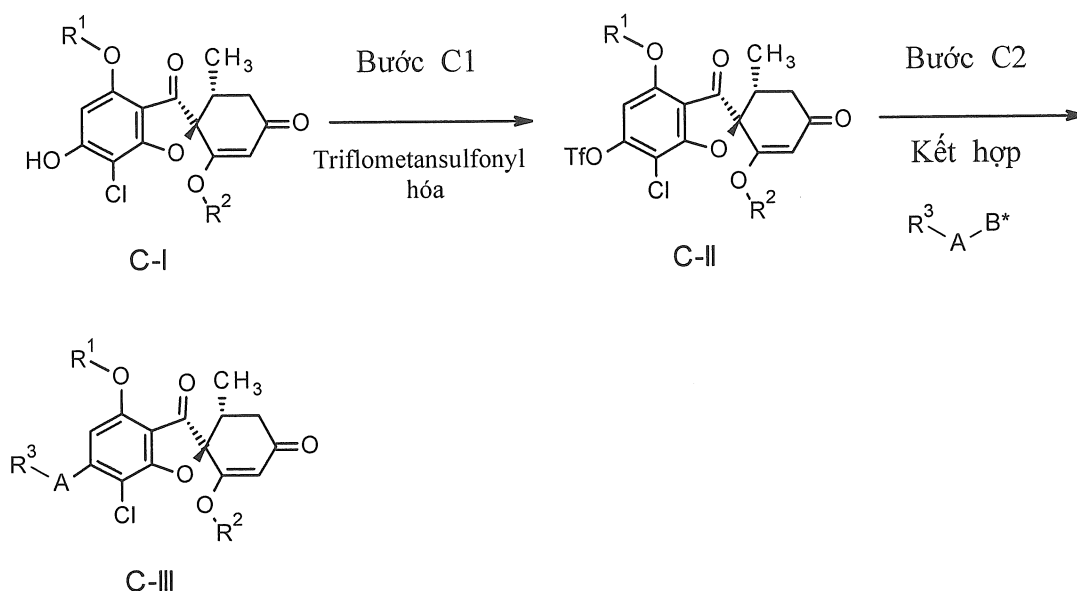
(Bước B2) Bước alkyl hóa

Đây là bước để thu được hợp chất (B-III) từ hợp chất (B-II) theo cùng cách như ở Bước A2.

Phương pháp C

Phương pháp C là phương pháp điều chế hợp chất (C-III) theo sáng chế từ hợp chất (C-I) (tương đương với hợp chất (A-II) được sử dụng trong Phương pháp A).

[Công thức 10]



trong đó R¹, R², R³ và A là như được xác định ở trên; Tf là nhóm triflometansulfonyl; và B* là nhóm bo (-B(OH)₂) hoặc nhóm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl.

(Bước C1) Bước triflometansulfonyl hóa

Đây là bước để thu được hợp chất (C-II) từ hợp chất (C-I) bằng cách sử dụng chất phản ứng triflometansulfonyl hóa với sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về chất phản ứng triflometansulfonyl hóa bao gồm anhydrit triflometansulfonic, triflometansulfonic clorua và N-phenylbis(triflometansulfonimit).

Các ví dụ về bazơ bao gồm trietylamin và diisopropyletylamin.

Để làm dung môi, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, axetonitril, diclometan hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -20°C đến nhiệt độ trong phòng và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

(Bước C2) Bước kết hợp phản ứng bằng cách sử dụng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp

Đây là bước để thu được hợp chất (C-III) từ hợp chất (C-II) bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi và R³-A-B* với sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về chất xúc tác paladi bao gồm tetrakis (triphenylphosphin)paladi, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, paladi axetat, axetylaxeton paladi và bis(triphenylphosphin)paladi diclorua.

Các ví dụ về bazơ bao gồm triethylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen (DBU), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-nonen (DBN), kali hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, kali hydroxit, natri hydroxit, kali phosphat và natri phosphat.

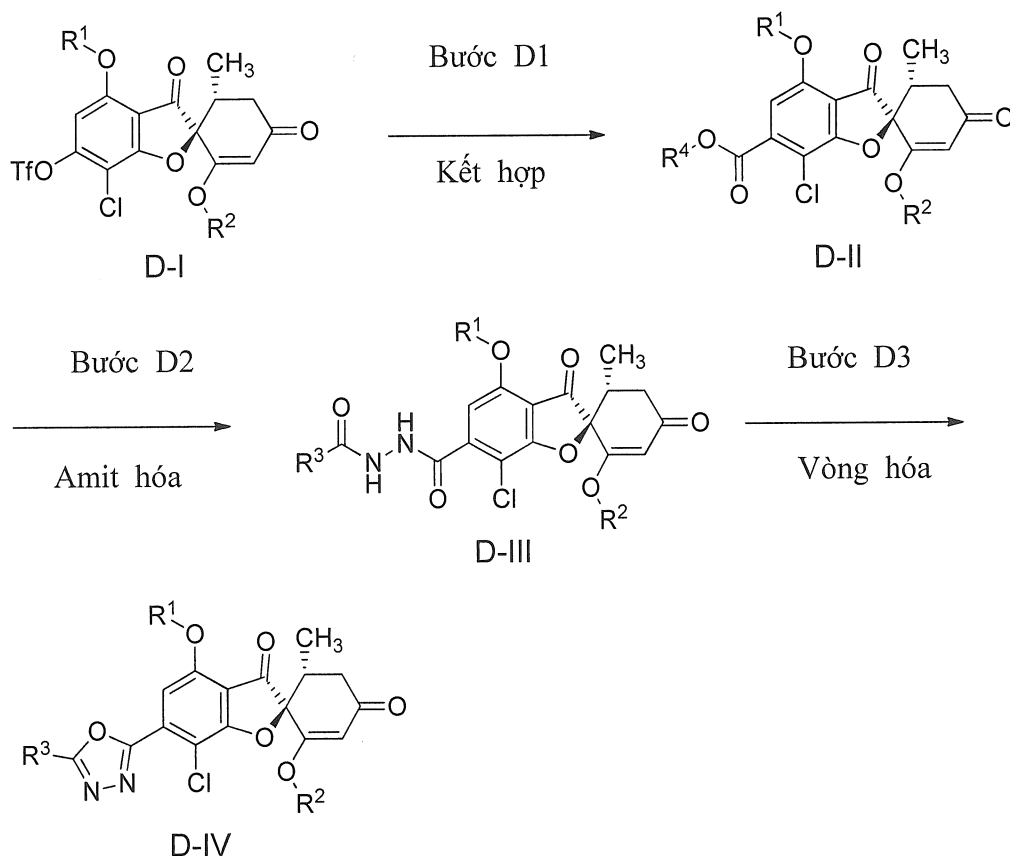
Để làm dung môi, metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, nước, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, toluen hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 60 đến 120°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 12 giờ.

Phương pháp D

Phương pháp D là phương pháp điều chế hợp chất (D-IV) theo sáng chế từ hợp chất (D-I) (tương đương với hợp chất (C-II) được sử dụng trong Phương pháp C).

[Công thức 11]



trong đó R¹, R², R³ và Tf là như được xác định ở trên và R⁴ là nhóm phenyl mà có thể có nhóm thế.

(Bước D1) Bước kết hợp với format

Đây là bước để thu được hợp chất (D-II) từ hợp chất (D-I) bằng cách sử dụng format với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác paladi (phối tử phosphin).

Các ví dụ về bazơ bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin, dimetylaminopyridin, kali cacbonat, natri cacbonat, kali hydroxit và natri hydroxit.

Các ví dụ về the format bao gồm phenyl format và (2,4,6-triclophenyl) format.

Các ví dụ về chất xúc tác paladi bao gồm paladi axetat, axetylaxeton paladi, paladi trifloaxetat, paladi diclorua, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi hoặc bis(triphenylphosphin)paladi diclorua.

Các ví dụ về phối tử phosphin để được sử dụng đồng thời với chất xúc tác paladi bao gồm 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylanten (xantphos), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (dppf), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), bis(diphenylphosphino)metan (DPPM), triphenylphosphin và 1,2-bis(diphenylphosphino)etan (DPPE).

Để làm dung môi, N,N-dimetylformamit, toluen, tetrahydrofuran, axetonitril hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 120°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ.

(Bước D2) Bước amit hóa bằng axyl hydrazin

Đây là bước để thu được hợp chất (D-III) từ hợp chất (D-II) bằng cách sử dụng axyl hydrazin tương ứng với sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về bazơ bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin, dimetylaminopyridin, kali cacbonat, natri cacbonat, kali hydroxit và natri hydroxit. Chất phụ gia như N-hydroxysuxinimit (HOSu), 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) đôi khi được sử dụng một cách thích hợp để khiến cho phản ứng xảy ra thuận lợi.

Để làm dung môi, N,N-dimetylformamit, diclometan, tetrahydrofuran, axetonitril hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 60°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 12 giờ.

(Bước D3) Bước vòng hóa

Đây là bước để thu được hợp chất (D-IV) từ hợp chất (D-III) bằng cách sử dụng chất loại nước.

Các ví dụ về chất loại nước bao gồm muối nội của (metoxycarbonylsulfamoyl)triethylamoni hydroxit, phosphoryl clorua, axit polyphosphoric, axit sulfuric, triphenylphosphin/iot, tosylat và tosyl clorua.

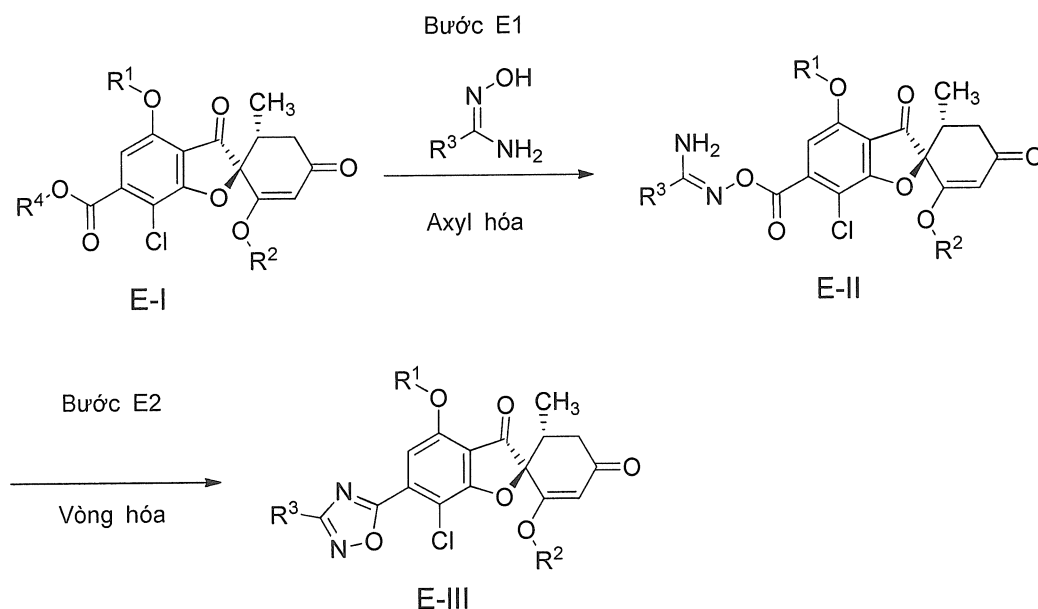
Để làm dung môi, toluen, axetonitril, diclometan hoặc hỗn hợp gồm các dung môi này có thể được đề cập. Dung môi có thể không được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Phương pháp E

Phương pháp E là phương pháp điều chế hợp chất (E-III) theo sáng chế từ hợp chất (E-I) (tương đương với hợp chất (D-II) được sử dụng trong Phương pháp D).

[Công thức 12]



trong đó R¹, R², R³ và R⁴ là như được xác định ở trên.

(Bước E1) Bước axyl hóa bằng amidoxim

Đây là bước để thu được hợp chất (E-II) từ hợp chất (E-I) bằng cách sử dụng amidoxim tương ứng với sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về bazơ bao gồm triethylamin, diisopropyletylamin, dimetylaminopyridin, kali cacbonat, natri cacbonat, kali hydroxit và natri hydroxit. Chất phụ gia như N-hydroxysuxinimit (HOSu), 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) và 1-

hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) đôi khi được sử dụng một cách thích hợp để khiến cho phản ứng xảy ra thuận lợi.

Để làm dung môi, N,N-dimetylformamit, diclometan, tetrahydrofuran, axetonitril hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 12 giờ.

(Bước E2) Bước vòng hóa

Đây là bước để thu được hợp chất (E-III) bằng cách khuấy hợp chất (E-II) trong dung môi ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong điều kiện gia nhiệt.

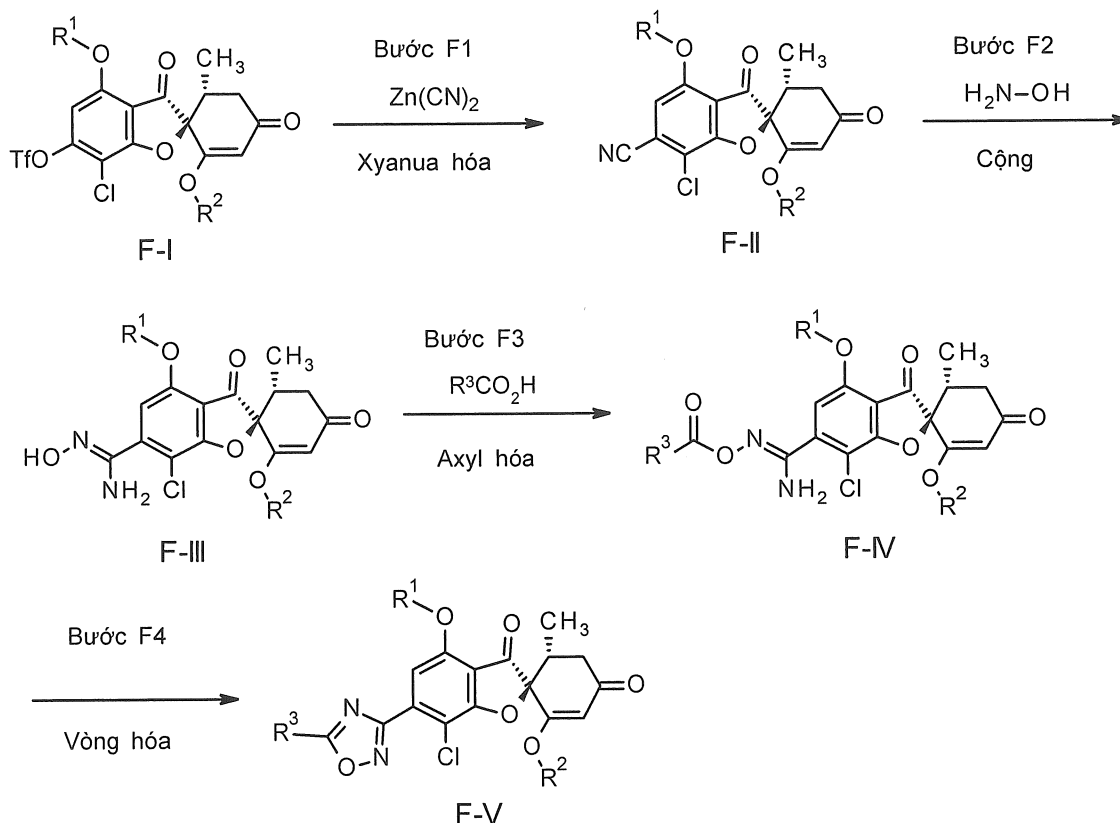
Để làm dung môi, toluen, N,N-dimetylformamit, diclometan, tetrahydrofuran, axetonitril hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Phương pháp F

Phương pháp F là phương pháp điều chế hợp chất (F-V) theo sáng chế từ hợp chất (F-I) (tương đương với hợp chất (C-II) được sử dụng trong Phương pháp C).

[Công thức 13]



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , và Tf là như được xác định ở trên.

(Bước F1) Bước xyanua hóa bằng cách sử dụng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp

Đây là bước để thu được hợp chất (F-II) từ hợp chất (F-I) với sự có mặt của kẽm xyanua và chất xúc tác paladi và với sự có mặt hoặc vắng mặt phosphin.

Các ví dụ về chất xúc tác paladi bao gồm tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi, bis[tri(tert-butyl)phosphin]paladi, tetrakis (triphenylphosphin)paladi và bis(trifloaxetoxy)paladi.

Các ví dụ về phosphin bao gồm triphenylphosphin, tri(tert-butyl)phosphin, tri-*o*-toluylphosphin, diphenylphosphinoferoxen và diphenylphosphinobutan. Để làm dung môi, N-metyl-2-pyrrolidon hoặc N,N-dimetyl formamit hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 80 đến 120°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 8 giờ.

(Bước F2) Bước cộng hydroxylamin

Đây là bước để thu được hợp chất (F-III) từ hợp chất (F-II) bằng cách sử dụng hydroxylamin.

Để làm dung môi, metanol, etanol, dimetylsulfoxit, nước hoặc hỗn hợp gồm các dung môi này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

(Bước F3) Bước axyl hóa oxim

Đây là bước để thu được hợp chất (F-IV) từ hợp chất (F-III) bằng cách sử dụng tương ứng axit carboxylic với sự có mặt của chất làm ngưng tụ và bazơ.

Các ví dụ về chất làm ngưng tụ bao gồm O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphat (HATU), 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium clorua (DMT-MM) và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (WSC hoặc EDCI).

Các ví dụ về bazơ bao gồm triethylamin, diisopropyletylamin và dimethylaminopyridin.

Chất phụ gia như N-hydroxysuccinimide (HOSu), 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) đôi khi được sử dụng một cách thích hợp để khiến cho phản ứng xảy ra thuận lợi.

Để làm dung môi, etanol, tetrahydrofuran, axetonitril, N,N-dimethylformamid, diclometan, toluen hoặc hỗn hợp gồm các dung môi này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 60°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

(Bước F4) Bước vòng hóa

Đây là bước để thu được hợp chất (F-V) bằng cách khuấy hợp chất (F-IV) trong dung môi ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong điều kiện gia nhiệt.

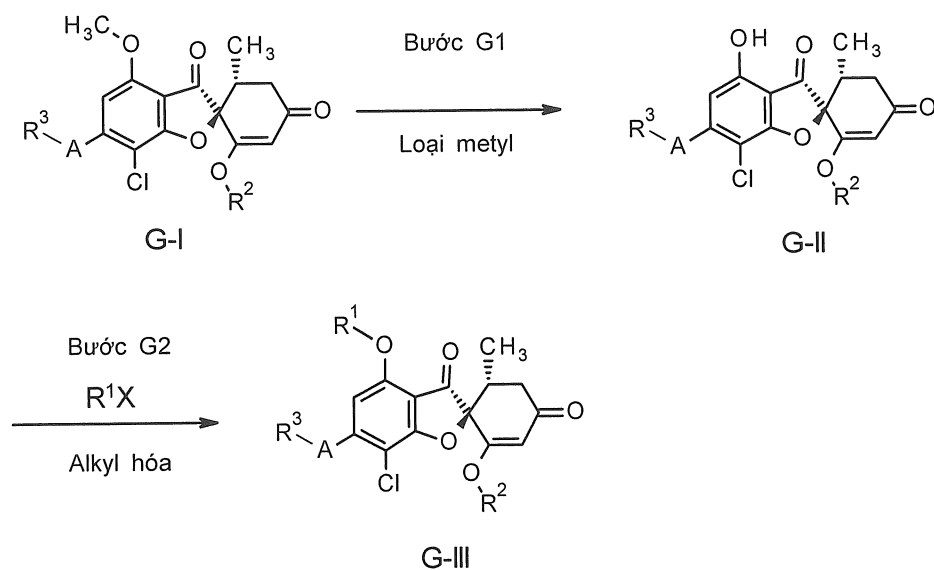
Để làm dung môi, toluen, N,N-dimethylformamid, diclometan, tetrahydrofuran, axetonitril hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 60 đến 120°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Phương pháp G

Phương pháp G là phương pháp điều chế hợp chất (G-III) theo sáng chế từ hợp chất (G-1).

[Công thức 14]



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , A và X là như được xác định ở trên.

(Bước G1) Bước loại methyl

Đây là bước để thu được hợp chất (G-II) từ hợp chất (G-I) theo cùng cách như ở bước B1.

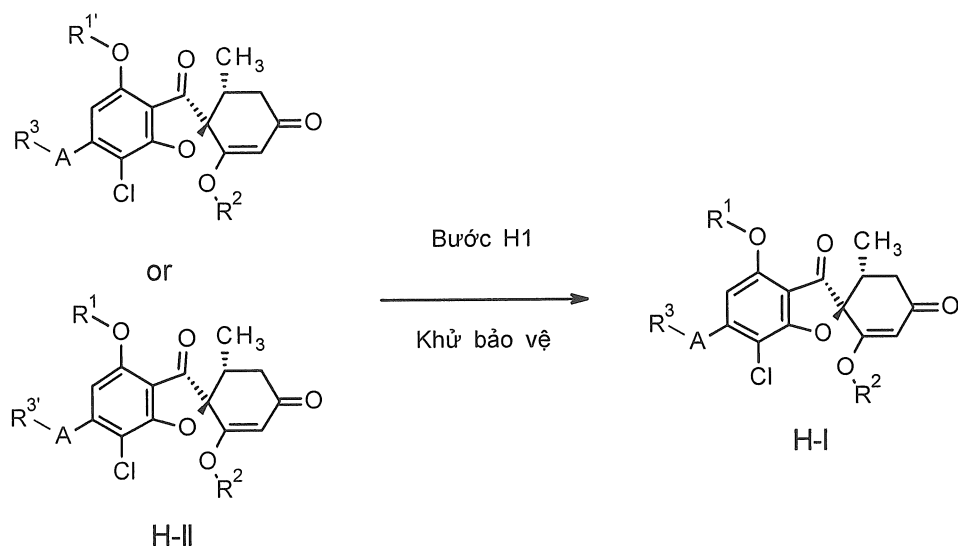
(Bước G2) Bước alkyl hóa

Đây là bước để thu được hợp chất (G-III) từ hợp chất (G-II) theo cùng cách như ở bước A2.

[Phương pháp H]

Phương pháp H là phương pháp điều chế hợp chất (H-I) theo sáng chế từ hợp chất (H-II) bằng cách tách nhóm bảo vệ được chứa trong $R^{1'}$ hoặc $R^{3'}$ để chuyển hóa nó thành R^1 hoặc R^3 .

[Công thức 15]



trong đó R^1 , R^2 , R^3 và A là như được xác định ở trên; $R^{1'}$ và $R^{3'}$ là R^1 và R^3 được bảo vệ, ví dụ, nhóm hydroxyC1-C6 alkyl được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ như nhóm tetrahydropyranyl và nhóm t-butyldimetylsilyl, nếu R^1 là nhóm hydroxyC1-C6 alkyl.

(Bước H1) Bước khử bảo vệ

(Trường hợp nhóm tetrahydropyranyl (THP))

Đây là bước để thu được hợp chất (H-II) từ hợp chất (H-I) chứa nhóm hydroxy được bảo vệ bằng nhóm tetrahydropyranyl bằng cách sử dụng axit.

Các ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit clohydric-metanol, axit clohydric-1,4-dioxan, axit clohydric-etyl axetat, axit axetic, axit p-toluensulfonic và pyridin p-toluensulfonat.

Để làm dung môi, metanol, etanol, tetrahydrofuran, nước hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

(Trường hợp nhóm silyl)

Trong bước này, nhóm silyl dùng để chỉ nhóm silyl mà thường được sử dụng làm nhóm bảo vệ trong quá trình tổng hợp, như nhóm trimetylsilyl và nhóm t-butyldimetylsilyl.

Đây là bước để thu được hợp chất (H-II) từ hợp chất (H-I) chứa nhóm hydroxy và được bảo vệ bằng nhóm silyl bằng cách sử dụng chất phản ứng tách nhóm silyl.

Các ví dụ về chất phản ứng tách nhóm silyl bao gồm axit và tetrabutylamoni florua (TBAF), hydro florua và hydro florua pyridin.

Các ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit clohydric-metanol, axit clohydric-1,4-dioxan, axit clohydric-etyl axetat, axit axetic, axit p-toluensulfonic và triflo axit axetic. Axit có thể được sử dụng trong phản ứng với lượng xúc tác.

Để làm dung môi, metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, nước hoặc hỗn hợp gồm các chất này có thể được đề cập.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 60°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Các hợp chất được điều chế bằng các phương pháp trên đây có thể được tách riêng và tinh chế bằng phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, như chiết, kết tủa, chưng cất, sắc ký, tái kết tinh phân đoạn và tái kết tinh.

Nếu hợp chất hoặc hợp chất trung gian có cacbon bất đối, thì nó có các chất đồng phân quang học. Các chất đồng phân quang học này có thể được tách khỏi nhau và tinh chế bằng phương pháp thông thường như tái kết tinh phân đoạn (phân đoạn muối) bằng cách sử dụng quá trình tái kết tinh bằng muối thích hợp, và sắc ký cột. Đối với phương pháp phân đoạn chất đồng phân quang học từ thể racemic, tham khảo tài liệu: J. Jacques et al, "Enantiomers, Racemates and Redung dịch, John Wiley and Sons, Inc.".

(Dạng liều)

Liên quan đến đường dùng, việc dùng qua đường miệng bằng cách sử dụng viên nén, viên tròn, viên nang, thuốc cốm, thuốc bột hoặc thuốc dạng lỏng; hoặc việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bằng cách sử dụng thuốc tiêm như thuốc tiêm trong khớp, trong tĩnh mạch hoặc trong cơ, thuốc đạn, thuốc nhỏ mắt, pomat tra mắt, thuốc nước dùng qua da, thuốc bôi dẽo, miếng dán dùng qua da, thuốc nước dùng qua niêm mạc, miếng dán dùng qua niêm mạc hoặc thuốc hít, có thể được sử dụng.

Ở dạng chế phẩm dạng rắn để dùng qua đường miệng, ví dụ, viên nén, thuốc bột và thuốc cốm được sử dụng. Trong chế phẩm dạng rắn như vậy, một hoặc hai hoặc nhiều hoạt chất được trộn với ít nhất một loại tá dược không có hoạt tính như lactoza, manitol, dextroza, hydroxypropyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột,

polyvinylpyrrolidon và/hoặc magie aluminometasilicat. Trong chế phẩm như vậy, chất phụ gia không có hoạt tính như chất làm trơn (ví dụ, magie stearat), chất gây rã như tinh bột natri carboxymetyl, chất làm ổn định và/hoặc chất hòa tan, có thể được thêm vào theo phương pháp thông thường. Viên nén hoặc viên tròn, nếu cần, có thể được bao bằng đường, màng tan được trong dạ dày hoặc màng tan trong ruột.

Các ví dụ về chế phẩm dạng lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, sirô và cồn ngọt được dùng. Chế phẩm dạng lỏng như vậy chứa chất pha loãng không có hoạt tính thường được sử dụng, như nước tinh khiết hoặc etanol. Chế phẩm dạng lỏng có thể chứa chất phụ gia như chất hòa tan, chất làm ướt hoặc chất tạo hỗn dịch, chất làm ngọt, chất điều vị, chất thơm hoặc chất sát khuẩn, ngoài chất pha loãng không có hoạt tính.

Các ví dụ về thuốc tiêm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch, hỗn dịch và nhũ tương vô khuẩn chứa nước hoặc không chứa nước. Các ví dụ về dung môi nước bao gồm nước cất để tiêm và nước muối sinh lý. Các ví dụ về dung môi không chứa nước bao gồm propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu oliu, rượu như etanol và Polysorbate 80. Chế phẩm như vậy có thể còn chứa chất điều chỉnh trương lực, chất bảo quản, chất làm ướt, chất tạo nhũ, chất phân tán, chất làm ổn định hoặc chất hòa tan. Chế phẩm như vậy được khử khuẩn, ví dụ, bằng cách lọc qua bộ lọc khử khuẩn, bổ sung chất khử trùng hoặc chiếu xạ. Theo cách khác, chế phẩm dạng rắn vô khuẩn được bào chế và hòa tan hoặc tạo hỗn dịch trong nước vô khuẩn hoặc dung môi vô khuẩn để tiêm ngay trước khi sử dụng và sau đó được đưa vào sử dụng.

Các ví dụ về dạng bào chế dùng ngoài bao gồm thuốc bôi dẽo, thuốc dán, kem, gel, thuốc đắp, thuốc xịt, thuốc xức, thuốc nhỏ mắt và pomat tra mắt. Dạng bào chế dùng ngoài như vật chứa, ví dụ, nền thuốc bôi dẽo, nền thuốc xức, dung dịch nước hoặc không chứa nước, hỗn dịch hoặc nhũ tương thường được sử dụng. Các ví dụ về nền thuốc bôi dẽo hoặc nền thuốc xức bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, vazolin trắng, sáp ong, dầu thầu dầu polyoxyetylen được hydro hóa, glyxeryl monostearat, rượu stearyl, rượu xetyl, lauromacrogol và sorbitan sesquioleat.

Ở dạng thuốc xông và tác nhân dùng qua niêm mạc như tác nhân dùng qua mũi, chế phẩm dạng rắn, lỏng hoặc bán rắn được sử dụng và có thể được bào chế bằng

phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tác nhân như vậy có thể chứa theo cách thích hợp, ví dụ, tá dược đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, ngoài ra là, chất điều chỉnh độ pH, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn, chất làm ổn định hoặc chất làm đặc. Dụng cụ thích hợp để xông hoặc bơm khí có thể được sử dụng để dùng thuốc; cụ thể hơn, dụng cụ đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này như dụng cụ xông định liều hoặc bình xịt được sử dụng. Hợp chất (theo sáng chế) có thể được sử dụng một mình hoặc ở dạng chế phẩm, ở dạng bột; hoặc được sử dụng kết hợp với chất mang được dùng ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch. Dụng cụ xông như dụng cụ xông bột khô có thể được sử dụng để dùng thuốc một lần hoặc dùng thuốc nhiều lần. Bột khô hoặc nang chứa bột có thể được sử dụng. Theo cách khác, dụng cụ xông có thể là bình xịt khí dung được gia áp sử dụng chất đẩy thích hợp, nghĩa là khí thích hợp như clofloalkan, hydrofloalkan hoặc cacbon dioxit.

(Liều lượng)

Trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều lượng thích hợp mỗi ngày theo trọng lượng thường là khoảng 0,001-100 mg/kg, tốt hơn là 0,1-30 mg/kg, và tốt hơn nữa là 0,1-10 mg/kg. Liều lượng này được sử dụng ở dạng liều đơn hoặc ở dạng hai hoặc nhiều liều. Trong trường hợp sử dụng trong tĩnh mạch, liều lượng thích hợp mỗi ngày theo trọng lượng là khoảng 0,0001-10 mg/kg và được sử dụng ở dạng liều đơn mỗi ngày hoặc ở dạng nhiều liều. Trong trường hợp tác nhân dùng qua niêm mạc, liều lượng theo trọng lượng là khoảng 0,001-100 mg/kg, và được sử dụng ở dạng liều đơn hoặc nhiều liều. Liều lượng được xác định một cách thích hợp và riêng rẽ khi xem xét triệu chứng, độ tuổi và giới tính của cá nhân.

(Sử dụng kết hợp)

Trong sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các loại tác nhân trị liệu hoặc tác nhân phòng bệnh khác nhau mà được cho là có tác dụng đối với bệnh. Tác nhân mà sẽ được sử dụng kết hợp có thể được sử dụng đồng thời hoặc theo trình tự hoặc gián đoạn ở các khoảng thời gian mong muốn. Các dạng bào chế để được sử dụng đồng thời có thể là thuốc tổ hợp hoặc các thuốc riêng rẽ.

(Ví dụ bào chế 1) Thuốc dạng bột

Hợp chất theo sáng chế (5 g), lactoza (895 g) và tinh bột ngô (100 g) được trộn trong máy trộn để thu được thuốc dạng bột.

(Ví dụ bào chế 2) Thuốc cốm

Hợp chất theo sáng chế (5 g), lactoza (865 g) và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp (100 g) được trộn và sau đó dung dịch hydroxypropyl xenluloza 10% trong nước (300 g) được thêm vào và hỗn hợp được nhào trộn, tạo hạt bằng thiết bị tạo hạt ép đùn, và sấy để thu được thuốc cốm.

(Ví dụ bào chế 3) Viên nén

Hợp chất theo sáng chế (5 g), lactoza (90 g), tinh bột ngô (34 g), xenluloza tinh thể (20 g) và magie stearat (1 g) được trộn trong máy trộn và ép thành viên nén bằng máy tạo hạt để thu được viên nén.

Hoạt tính dược lý của hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược lý dụng của nó được kiểm tra bằng thử nghiệm sau đây.

(Ví dụ thử nghiệm) Xác định mức độ ức chế TNF- α

Chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong metyl xenluloza 0,5% (trọng lượng/thể tích) và được sử dụng qua đường miệng cho chuột ở liều 100 mg/kg. Một giờ sau, lipopolysaccharit (LPS, Sigma-Aldrich, L2630 (tên thương mại)) (0,4 mg/kg) được sử dụng trong phúc mạc để gây viêm. Một giờ sau khi sử dụng LPS, máu được lấy từ tĩnh mạch chủ trong điều kiện gây mê bằng isofluran, đưa vào ống chứa chất tách huyết thanh, để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20-30 phút và ly tâm ở nhiệt độ 4°C ở tốc độ 12000 vòng/phút trong thời gian 5 phút để thu được huyết thanh. Sau đó, lượng TNF- α trong huyết thanh được xác định bằng cách sử dụng kit Elisa xác định TNF- α ở chuột (Invitrogen, KMC3011C (tên thương mại)) hoặc kit thử nghiệm miễn dịch xác định TNF- α ở chuột (PerkinElmer, AL505 (tên thương mại)) theo thủ tục của kit. Huyết thanh được pha loãng 10 lần bằng dung dịch pha loãng được chứa trong kit và đưa vào sử dụng.

Mức độ ức chế TNF- α (%) của chất thử nghiệm được tính theo biểu thức sau đây.

Mức độ ức chế TNF- α (%) = [(lượng TNF- α của nhóm đối chứng) – (lượng TNF- α của nhóm sử dụng chất thử nghiệm)] $\times$ 100/(lượng TNF- α của nhóm đối chứng)

[Bảng 1]

Ví dụ số	Mức độ ức chế TNF- α (%)
Griseofulvin	19
1	62
2	71
3	65
4	73
5	70
6	55
7	65
8	38
9	65
10	58
11	61
12	61
13	82
14	24
15	55
16	62

Ví dụ thực hiện sáng chế

Bây giờ, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn nhờ các ví dụ và ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Trong các ví dụ sau đây, thu được phổ cộng hưởng từ hạt nhân (sau đây gọi là ^1H NMR) bằng cách sử dụng tetrametylsilan làm chất chuẩn và các trị số độ dịch chuyển hóa học được thể hiện bằng trị số δ (phần triệu (ppm: parts per million)). Trong mẫu hình tách vạch, vạch đơn được biểu diễn bằng s, vạch đôi là d, vạch ba là t, vạch bốn là q, vạch bội là m và vạch rộng là br.

Ví dụ 1

(2S,5'R)-7-clo-6-(2-hydroxyetoxy)-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(1a)

(2S,5'R)-7-clo-6-hydroxy-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(+)-Griseofulvin (số CAS: 126-07-8, mã sản phẩm: G0384 (được sản xuất bởi Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.)) (50 g), kali iodua (23,5 g) và 18-crao-6-ete (41,2 g) được hòa tan trong pyridin (500 ml), khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 9 giờ và để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Dung dịch natri bicacbonat 4% trong nước được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng etyl axetat. Lớp nước được trung hòa bằng axit clohydric 1 mol/l và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: diclometan/etanol = 99/1 (theo thể tích)] để thu được sản phẩm thô (19,4 g).

Etyl axetat được thêm vào sản phẩm thô để hóa rắn sản phẩm này. Hỗn hợp được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,2 g (hiệu suất: 32%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(1b)

(2S,5'R)-7-clo-6-(2-hydroxyetoxy)-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 1 (1a): (2S,5'R)-7-clo-6-hydroxy-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (0,1 g) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml). 2-bromoetanol (0,0738 g) và kali cacbonat (0,102 g) được thêm vào hỗn hợp này và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 6 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: etyl axetat] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (38 mg (hiệu suất: 34%)) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ 2

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-6-(2-metoxyetoxy)-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 1 (1a): (2S,5'R)-7-clo-6-hydroxy-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (30 mg) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (1 ml). 2-bromoetyl metyl ete (136 mg) và kali cacbonat (135 mg) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: etyl axetat] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (20 mg (hiệu suất: 57%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(1-metylpyrazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(3a)

[(2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-yl] triflometansulfonat

Hợp chất thu được từ Ví dụ 1 (1a): (2S,5'R)-7-clo-6-hydroxy-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (20 g) được hòa tan trong diclometan (300 ml). N-phenylbis(triflometansulfonimit) (25,3 g) và trietylamin (20,6 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Dung dịch phản ứng được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Dung dịch phản ứng này được pha loãng bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 8/2-3/7 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,5 g (hiệu suất: 85%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(3b)

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(1-metylpyrazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 3 (3a): [(2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-yl] triflometansulfonat (76 mg) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (1,6 ml). 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,0403 g), kali cacbonat (0,0669 g) và chất phụ gia [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclorua diclometan (0,0131 g) được thêm vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ.

Sau khi nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng đã trở lại nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và chất không tan được lọc bỏ. Dịch lọc được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27 mg (hiệu suất: 42%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 4

(2S,5'R)-7-clo-6-(1-ethylpyrazol-3-yl)-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 3 (3a): [(2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-yl] triflometansulfonat (0,5 g) được hòa tan trong toluen (10 ml). 1-etyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,283 g), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi (II) (0,167 g) và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (5 m) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian hai giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (266 mg (hiệu suất: 60%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 5

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(5a)

(2,4,6-triclophenyl) (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat

Hợp chất thu được từ Ví dụ 3 (3a): [(2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-yl] triflometansulfonat (20 g) được hòa tan trong toluen (200 ml). Paladi axetat (II) (0,477 g), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylanten (2,46 g) và N,N-diisopropyletylamin (14,8 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C.

2,4,6-triclophenyl format (12,5 g) được chia thành ba phần, các phần này được thêm cách nhau 30 phút vào hỗn hợp phản ứng.

Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 7/3-3/7 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,5 g (hiệu suất: 84%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(5b)

(2S,5'R)-N'-axetyl-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carbohydrazit

Hợp chất thu được từ Ví dụ 5 (5a): 2,4,6-triclophenyl) (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat (35 g) được hòa tan trong diclometan (400 ml). 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (8,72 g), axetohydrazit (độ tinh khiết: 90%, 7,12 g), 4-dimetylaminopyridin (0,783 g) và trietylamin (26,8 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Dung dịch phản ứng được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Dung dịch phản ứng này được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: metanol/etyl axetat =

0/10-1/9 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,4 g (hiệu suất: 86%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(5c)

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 5 (5b): (2S,5'R)-N'-axetyl-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carbohydrazit (0,25 g) được hòa tan trong toluen (5 ml) và 1,4-dioxan khan (5 ml). Muối nội (metoxycarbonylsulfamoyl)trietylmoni hydroxit (0,169 g) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian một giờ.

Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (49 mg (hiệu suất: 20%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 6

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(6a)

[(Z)-1-aminoethylidenamino] (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat

Hợp chất thu được từ Ví dụ 5 (5a): (2,4,6-triclophenyl) (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat (3 g) được hòa tan trong diclometan (50 ml). N'-hydroxyetanimidamit (0,488 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (0,748 g), 4-dimetylaminopyridin (0,0671 g) và trietylamin (2,28 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Dung dịch phản ứng được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Dung dịch phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi

được chung cất dưới áp suất giảm và cần thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/ethyl axetat = 80/20-0/100 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,32 g (hiệu suất: định lượng)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(6b)

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 6 (6a): [(Z)-1-aminoethylidenamino] (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat (0,95 g) được hòa tan trong toluen (20 ml). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 6 giờ và cô đặc. Cần thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/ethyl axetat = 8/2-3/7 (theo thể tích)] và nghiền với n-hexan và ethyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (756 mg (hiệu suất: 83%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 7

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(7a)

(2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carbonitril

Hợp chất thu được từ Ví dụ 3 (3a): [(2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-yl] triflometansulfonat (1 g) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml). Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,245 g) và kẽm xyanua (0,499 g) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 5 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chung cất dưới áp suất giảm và cần thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/ethyl axetat = 8/2-3/7 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (540 mg (hiệu suất: 73%)) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

(7b)

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 7 (7a): (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carbonitril (0,54 g) được hòa tan trong etanol (10 ml). Dung dịch hydroxylamin 50% (0,19 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 6 giờ.

Dung dịch phản ứng này được cô đặc và chưng cất đẳng phí hai lần với toluen. Cặn được hòa tan trong diclometan (20 ml). Axit axetic (0,0891 ml), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua (0,299 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (0,0424 g) và trietylamin (0,652 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ.

Dung dịch phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế sơ bộ bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)]. Sản phẩm thô thu được được tạo huyền phù trong toluen (5 ml) và dung dịch huyền phù được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 7 giờ.

Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 7/3-2/8 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (34 mg (hiệu suất: 5,4%, 3 bước)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 8

(2S,5'R)-7-clo-6-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(8a)

(2S,5'R)-7-clo-N'-(2-hydroxy-2-metyl-propanoyl)-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carbohydrazit

Hợp chất thu được từ Ví dụ 5 (5a): 2,4,6-triclophenyl) (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat (0,5 g) được hòa tan trong diclometan (10 ml). 2-hydroxy-2-metylpropanohydrazit (0,162 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (0,125 g), 4-dimetylaminopyridin (0,0224 g) và trietylamin (0,639 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: metanol/etyl axetat = 0/10-1/9 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (415 mg (hiệu suất: 97%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(8b)

(2S,5'R)-7-clo-6-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 8 (8a): (2S,5'R)-7-clo-N'-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carbohydrazit (0,415 g) được hòa tan trong diclometan (5 ml). Trietylamin (0,62 ml) và p-toluensulfonyl clorua (0,254 g) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian hai giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: metanol/etyl axetat = 0/10-1/9 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (141 mg (hiệu suất: 35%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 9

(2S,5'R)-7-clo-6-[5-[(1S)-1-hydroxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(9a)

(2S)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanhydrazit

Metyl (2S)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanoat (Số đăng ký CAS: 153829-63-1, J. Org. Chem. 1991, 56, 1088-1093) (2,2 g) được hòa tan trong etanol (8 ml).

Hydrazin monohydrat (1.8 g) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: metanol/ethyl axetat = 0/10-1/9 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,6 g (hiệu suất: 73%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(9b)

(2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-N'-[(2S)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanoyl]spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carbohydrazit

Hợp chất thu được từ Ví dụ 5 (5a): (2,4,6-triclophenyl) (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat (0,5 g) được hòa tan trong diclometan (10 ml). Hợp chất thu được từ Ví dụ 9 (9a): (2S)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanhydrazit (0,258 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (0,125 g), 4-dimetylaminopyridin (0,0112 g) và N,N-diisopropyletylamin (0,478 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, trung hòa bằng axit clohydric 1 mol/l và chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/ethyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (490 mg (hiệu suất: định lượng)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(9c)

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-[5-[(1S)-1-tetrahydropyran-2-yloxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 9 (9b): (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-N'-[(2S)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanoyl]spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carbohydrazit (0,49 g) được hòa tan trong diclometan (5 ml). Trietylamin (0,637 ml) và p-toluensulfonyl clorua (0,209 g) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian ba giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, trung hòa bằng axit clohydric 1 mol/l và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (452 mg (hiệu suất: 95%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(9d)

(2S,5'R)-7-clo-6-[5-[(1S)-1-hydroxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 9 (9c): (2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-[5-[(1S)-1-tetrahydropyran-2-yloxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (0,452 g) được hòa tan trong etanol (4 ml). Nước (1 ml) và axit p-toluensulfonic monohydrat (0,0828 g) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian một giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và axit clohydric 1 mol/l được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: metanol/etyl axetat = 0/1-1/19 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (119 mg (hiệu suất: 31%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 10

(2S,5'R)-7-clo-6-[5-[(1R)-1-hydroxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(10a)

(2R)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanhydrazit

Metyl (2R)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanoat (Số đăng ký CAS: 124508-74-3, Tetrahedron, 2012, 68, 2068-2073) (1,6 g) được hòa tan trong etanol (8 ml). Hydrazin monohydrat (1,2 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 4 giờ.

Sau khi hỗn hợp phản ứng được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 10 giờ. Hỗn hợp này được tiếp tục để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 10 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: metanol/etyl axetat = 0/1-1/9 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1 g (hiệu suất: 62%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(10b)

(2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-N'-[(2R)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanoyl]spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carbohydrazit

Hợp chất thu được từ Ví dụ 5 (5a): (2,4,6-triclophenyl) (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat (0,5 g) được hòa tan trong diclometan (10 ml). Hợp chất thu được từ Ví dụ 10 (10a): (2R)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanhydrazit (0,19 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (0,124 g), 4-dimetylaminopyridin (0,0112 g) và N,N-diisopropyletylamin (0,478 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, trung hòa bằng axit clohydric 1 mol/l và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: metanol/etyl axetat = 0/10-1/9 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (460 mg (hiệu suất: 94%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(10c)

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-[5-[(1R)-1-tetrahydropyran-2-yloxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 10 (10b): (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-N'-[(2R)-2-tetrahydropyran-2-yloxypropanoyl]spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carbohydrazit (0,46 g) được hòa tan trong diclometan (5 ml).

Triethylamin (0,598 ml) và p-toluensulfonyl clorua (0,196 g) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian hai giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, trung hòa bằng axit clohydric 1 mol/l và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (315 mg (hiệu suất: 71%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(10d)

(2S,5'R)-7-clo-6-[5-[(1R)-1-hydroxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 10 (10c): (2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-[5-[(1R)-1-tetrahydropyran-2-yloxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (0,315 g) được hòa tan trong etanol (4 ml). Nước (1 ml) và axit p-toluensulfonic monohydrat (0,0577 g) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian một giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và axit clohydric 1 mol/l được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: metanol/etyl axetat = 0/10-1/19 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (112 mg (hiệu suất: 42%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 11

(2S,5'R)-7-clo-4-etoxy-6-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-metoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(11a)

(2S,5'R)-7-clo-4-hydroxy-6-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-metoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Vụn magie (0,41 g) được thêm vào dietyl ete (60 ml) và iot (3,9 g) được chia thành ba phần, các phần này được thêm vào cách nhau 20 phút. Hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ, và sau đó, hợp chất thu được từ Ví dụ 8 (8b): (2S,5'R)-7-clo-6-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4-dimetoxi-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (6,3 g) và toluen (150 ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 7 giờ.

Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được trung hòa bằng axit clohydric 1 mol/l, và sau đó, được làm kiềm hóa nhẹ bằng cách thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric 1 mol/l và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,7 g (hiệu suất: 44%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(11b)

(2S,5'R)-7-clo-4-etoxy-6-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-metoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 11 (11a): (2S,5'R)-7-clo-4-hydroxy-6-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-metoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (0,3 g) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml). Kali cacbonat (0,191 g) và iodoetan (0,0827 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian hai giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, trung hòa bằng axit clohydric 1 mol/l và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 6/4-1/9 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (42 mg (hiệu suất: 13%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 12

(2S,5'R)-7-clo-4-etoxy-6-[5-[(1S)-1-hydroxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-metoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Vụn magie (0,073 g) được thêm vào dietyl ete (20 mL) và iot với lượng nhỏ (0,70 g) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Tiếp theo, iot (0,70 g) được chia thành ba phần, các phần này được thêm vào cách nhau 20 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, toluen (50 ml), hợp chất thu được từ Ví dụ 9 (9c): (2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-[5-[(1S)-1-tetrahydropyran-2-yloxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (1,3 g) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 8 giờ.

Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được trung hòa bằng axit clohydric 1 mol/l và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan.

Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml). Kali cacbonat (1,36 g) và iodoetan (0,485 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian một giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, trung hòa bằng axit clohydric 1 mol/l và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 7/3-2/8 (theo thể tích)]. Chất rắn thu được được nghiền với n-hexan và etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (122 mg (hiệu suất: 13%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 13

(2S,5'R)-7-clo-6-[3-(1-hydroxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(13a)

2-tetrahydropyran-2-yloxypropanitril

2-hydroxypropanitril (5,0 g) được hòa tan trong diclometan (150 ml). 3,4-dihydro-2H-pyran (7,7 g) và axit p-toluensulfonic monohydrat (1,3 g) được thêm vào hỗn hợp này. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Thêm trietylamin vào dung dịch phản ứng, và sau đó, dung môi được chưng

cất dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 97/3-7/3 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục, cụ thể hơn là hai loại chất đồng phân không đối quang (lần lượt là 5,7 g (hiệu suất: 52%) và 2,5 g (hiệu suất: 23%)) ở dạng các chất rắn màu vàng nhạt.

(13b)

N'-hydroxy-2-tetrahydropyran-2-yloxy-propanamidin

Một trong số các chất đồng phân không đối quang thu được ở Ví dụ 13 (13a): 2-tetrahydropyran-2-yloxypropannitril (5,6 g) được hòa tan trong etanol (36 ml). Dung dịch hydroxylamin 50% (4,3 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C và khuấy trong thời gian 5 giờ. Sau khi nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng đã trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 10/1-1/0 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,0 g (hiệu suất: 74%)) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

(13c)

[(Z)-(1-amino-2-tetrahydropyran-2-yloxy-propyliden)amino] (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat

Hợp chất thu được từ Ví dụ 5 (5a): (2,4,6-triclophenyl) (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimethoxy-5'-methyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat (0,5 g) được hòa tan trong diclometan (10 ml). Hợp chất thu được từ Ví dụ 13 (13b): N'-hydroxy-2-tetrahydropyran-2-yloxy-propanamidin (0,207 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (0,125 g), 4-dimethylaminopyridin (0,0112 g) và N,N-diisopropyletylamin (0,478 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, trung hòa bằng axit clohydric 1 mol/l và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (410 mg (hiệu suất: 83%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(13d)

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-[3-(1-tetrahydropyran-2-yloxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 13 (13c): [(Z)-(1-amino-2-tetrahydropyran-2-yloxy-propyliden)amino] (2S,5'R)-7-clo-1',4-dimetoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat (0,41 g) được hòa tan trong toluen (5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 7 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-1/9 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (375 mg (hiệu suất: 95%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(13e)

(2S,5'R)-7-clo-6-[3-(1-hydroxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 13 (13d): (2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-[3-(1-tetrahydropyran-2-yloxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (0,375 g) được hòa tan trong etanol (4 ml). Axit p-toluensulfonic monohydrat (0,0687 g) và nước (1 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 8 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (195 mg (hiệu suất: 62%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 14

(2S,5'R)-7-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-3'-metoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(14a)

(2S,5'R)-7-clo-4-hydroxy-3',6-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Vụn magie (1,03 g) được thêm vào diethyl ete (50 ml) và iot (8,63 g) được thêm vào từng ít một trong thời gian một giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, toluen (100 ml) và (+)-griseofulvin (10 g) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian ba giờ.

Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được trung hòa bằng axit clohydric 1 mol/l và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,8 g (hiệu suất: 81%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(14b)

(2S,5'R)-7-clo-3',6-dimetoxy-5'-metyl-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 14 (14a): (2S,5'R)-7-clo-4-hydroxy-3',6-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (5,1 g) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (60 ml). 2-(2-bromoetoxy)tetrahydro-2H-pyran (3,8 g) và kali cacbonat (6,2 g) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 7 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 8/2-3/7 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,9 g (hiệu suất: 98%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(14c)

(2S,5'R)-7-clo-6-hydroxy-3'-metoxy-5'-metyl-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 14 (14b): (2S,5'R)-7-clo-3',6-dimetoxy-5'-metyl-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (6,9 g) được hòa tan trong pyridin (70 ml). 18-crao-6-ete (4,3 g) và kali iodua (2,5 g) được

thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 8 giờ.

Dung dịch phản ứng được cô đặc và hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,8 g (hiệu suất: 57%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(14d)

[(2S,5'R)-7-clo-1'-metoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-yl] triflometansulfonat

Hợp chất thu được từ Ví dụ 14 (14c): (2S,5'R)-7-clo-6-hydroxy-3'-metoxy-5'-metyl-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spirobenzofuran-2,4'-xyclohexa-2-en]-1',3-dion (3,8 g) được hòa tan trong diclometan (40 ml). Trietylamin (2,9 ml) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (3,6 g) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 8/2-4/6 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,2 g (hiệu suất: 65%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(14e)

(2,4,6-triclophenyl) (2S,5'R)-7-clo-1'-metoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat

Hợp chất thu được từ Ví dụ 14 (14d): [(2S,5'R)-7-clo-1'-metoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-yl] triflometansulfonat (1 g) được hòa tan trong toluen (200 ml). Paladi axetat (II) (0,0192 g), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (0,0989 g) và N,N-diisopropyletylamin (0,596 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C.

2,4,6-triclophenyl format (0,501 g) được chia thành ba phần, các phần này được thêm vào cách nhau 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút, và sau đó, nhiệt độ của hỗn hợp được để trở lại nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 8/2-4/6 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (850 mg (hiệu suất: 75%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(14f)

(2S,5'R)-N'-axetyl-7-clo-1'-metoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carbohydrazit

Hợp chất thu được từ Ví dụ 14 (14e): (2,4,6-triclophenyl) (2S,5'R)-7-clo-1'-metoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat (0,4 g) được hòa tan trong diclometan (20 ml). Axetohydrazit (độ tinh khiết: 90%, 0,0673 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (0,0824 g), 4-dimetylaminopyridin (0,0148 g) và trietylamin (0,254 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, trung hòa bằng axit clohydric 1 mol/l và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: metanol/etyl axetat = 0/10-1/9 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (280 mg (hiệu suất: 86%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(14g)

(2S,5'R)-7-clo-3'-metoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3'-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 14 (14f): (2S,5'R)-N'-axetyl-7-clo-1'-metoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carbohydrazit (0,28 g) được hòa tan trong diclometan (5 ml). p-

toluensulfonyl clorua (0,149 g) và triethylamin (0,364 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian ba giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (202 mg (hiệu suất: 75%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(14h)

(2S,5'R)-7-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-3'-metoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 14 (14g): (2S,5'R)-7-clo-3'-metoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (0,202 g) được hòa tan trong etanol (2 ml). Axit p-toluensulfonic monohydrat (0,037 g) và nước (5 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian hai giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: metanol/etyl axetat = 0/10-1/9 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (39 mg (hiệu suất: 23%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 15

(2S,5'R)-7-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-3'-metoxy-5'-metyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(15a)

[(Z)-1-aminoethylidenamino] (2S,5'R)-7-clo-1'-metoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat

Hợp chất thu được từ Ví dụ 14 (14e): (2,4,6-triclophenyl) (2S,5'R)-7-clo-1'-metoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat (0,45 g) được hòa tan trong diclometan (10 ml). N'-hydroxyetanimidamit (0,0758 g), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (0,0928 g), 4-

dimethylaminopyridin (0,00833 g) và triethylamin (0,285 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: metanol/ethyl axetat = 0/10-1/9 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (345 mg (hiệu suất: 94%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(15b)

(2S,5'R)-7-clo-3'-metoxy-5'-metyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 15 (15a): [(Z)-1-aminoethylidenamino] (2S,5'R)-7-clo-1'-metoxy-5'-metyl-3,3'-dioxo-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,6'-xyclohexen]-6-carboxylat (0,345 g) được tạo huyền phù trong toluen (5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: n-hexan/ethyl axetat = 1/1-0/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (283 mg (hiệu suất: 85%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

(15c)

(2S,5'R)-7-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-3'-metoxy-5'-metyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 15 (15b): (2S,5'R)-7-clo-3'-metoxy-5'-metyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetoxy)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (0,283 g) được hòa tan trong ethanol (2 ml). Axit p-toluensulfonic monohydrat (0,0518 g) và nước (5 ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian ba giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký

cột silicagel [dung môi giải hấp: metanol/etyl axetat = 0/10-1/9 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (128 mg (hiệu suất: 54%)) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 16

(2S,5'R)-7-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-3'-metoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

(16a)

(2S,5'R)-7-clo-4-hydroxy-3'-metoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 7 (7b): (2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (2,3 g) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp gồm toluen (20 ml) và ete (40 ml). Magie iodua (1,52 g) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric 4 N và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel [dung môi giải hấp: petroleum ete/etyl axetat = 1/1 (theo thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,7 g (hiệu suất: 64%)) ở dạng chất rắn màu vàng.

(16b)

(2S,5'R)-7-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-3'-metoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion

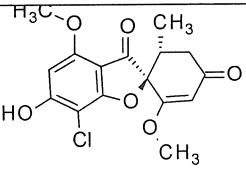
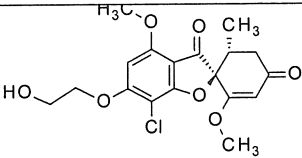
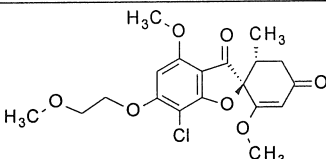
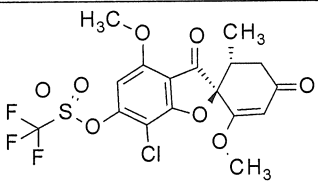
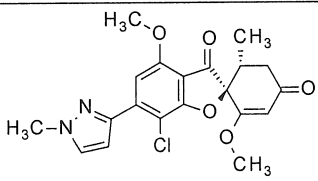
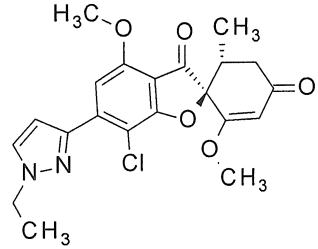
Paladi clorua (0,45 mg) được hòa tan trong nước (2 ml). Tetrabutylamoni bromua (10,3 mg) và kali cacbonat (4,42 mg) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 15 phút. Hợp chất thu được từ Ví dụ 16 (16a): (2S,5'R)-7-clo-4-hydroxy-3'-metoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion (50 mg) và oxiran (28,1 mg) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 12 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung

môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký lớp mỏng [dung môi hiện màu: etyl axetat] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (16 mg (hiệu suất: 29%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Trong các bảng sau đây, công thức cấu tạo của các hợp chất được mô tả trong các ví dụ và dữ liệu hóa lý của chúng được thể hiện chung.

[Bảng 2]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
1(1a)		^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)= 12,04(1H, brs), 6,28(1H, s), 5,59(1H, s), 3,81(3H, s), 3,63(3H, s), 2,83-2,73(1H, m), 2,68(1H, dd, J =16,6, 13,2Hz), 2,34(1H, dd, J =16,6, 4,9Hz), 0,81(3H, d, J =6,8Hz).
1(1b)		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 6,15(1H, s), 5,55(1H, s), 4,28(2H, t, J =4,8Hz), 4,10-4,04(2H, m), 3,97(3H, s), 3,62(3H, s), 3,04(1H, dd, J =16,6, 13,2Hz), 2,89-2,80(1H, m), 2,44(1H, dd, J =16,6, 4,9Hz), 2,10(1H, t, J =6,4Hz), 0,97(3H, d, J =6,4Hz). MS(ESI) m/z :383 ($M + H$) $^+$
2		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 6,19(1H, s), 5,54(1H, s), 4,31(2H, t, J =4,4Hz), 3,95(3H, s), 3,85(2H, t, J =4,4Hz), 3,61(3H, s), 3,50(3H, s), 3,04(1H, dd, J =16,6, 13,7Hz), 2,89-2,79(1H, m), 2,43(1H, dd, J =16,6, 4,4Hz), 0,96(3H, d, J =6,8Hz). MS(ESI) m/z :397 ($M + H$) $^+$
3(3a)		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 6,54(1H, s), 5,58(1H, s), 3,99(3H, s), 3,65(3H, s), 2,97(1H, dd, J =16,6, 13,2Hz), 2,93-2,81(1H, m), 2,48(1H, dd, J =16,1, 4,4Hz), 0,98(3H, d, J =6,8Hz).
3(3b)		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7,49(1H, d, J =2,4Hz), 7,12(1H, s), 7,01(1H, d, J =2,4Hz), 5,57(1H, s), 4,02(3H, s), 4,02(3H, s), 3,63(3H, s), 3,05(1H, dd, J =16,6, 13,3Hz), 2,95-2,82(1H, m), 2,46(1H, dd, J =16,6, 4,3Hz), 0,99(3H, d, J =6,7Hz). MS(ESI) m/z :403 ($M + H$) $^+$
4		^1H NMR(400MHz,CDCl $_3$): δ (ppm)= 7,53(1H, d, J =2,4Hz), 7,14(1H, s), 7,01(1H, d, J =2,4Hz), 5,57(1H, s), 4,29(2H, q, J =7,3Hz), 4,03(3H, s), 3,64(3H, s), 3,05(1H, dd, J =16,6, 13,3Hz), 2,94-2,83(1H, m), 2,47(1H, dd, J =16,6, 4,9Hz), 1,58(3H, t, J =7,3Hz), 1,00(3H, d, J =6,4Hz). MS(ESI) m/z :417 ($M + H$) $^+$

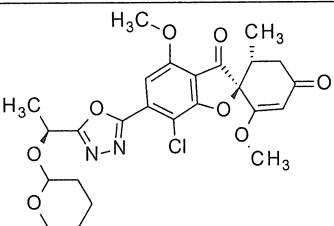
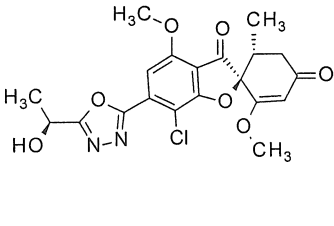
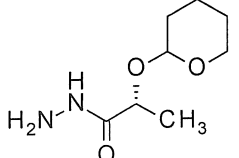
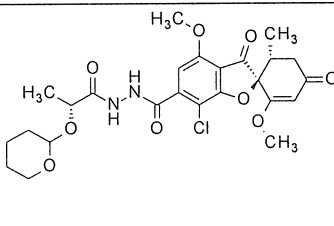
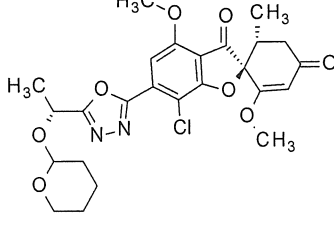
[Bảng 3]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
5(5a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=7,48(2H, s), 7,23(1H, s), 5,59(1H, s), 4,05(3H, s), 3,65(3H, s), 3,00 (1H, dd, J=16,1, 13,2Hz), 2,95-2,82(1H, m), 2,50(1H, dd, J=16,1, 4,4Hz), 1,00(3H, d, J=6,8Hz).
5(5b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=9,00(1H, brd, J=5,4Hz), 8,59(1H, brd, J=5,4Hz), 6,88(1H, s), 5,58(1H, s), 4,00(3H, s), 3,64(3H, s), 2,99 (1H, dd, J=16,6, 13,2Hz), 2,92-2,83(1H, m), 2,48(1H, dd, J=16,6, 4,4Hz), 2,17(3H, s), 0,96(3H, d, J=6,4Hz).
5(5c)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=7,23(1H, s), 5,59(1H, s), 4,04(3H, s), 3,65(3H, s), 3,05-2,97(1H, m), 2,95-2,86(1H, m), 2,71(3H, s), 2,53-2,45(1H, m), 1,00(3H, d, J=6,9Hz). MS(ESI) m/z:405 (M + H) ⁺ .
6(6a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 6,96(1H, s), 5,57(1H, s), 5,03 (2H, brs), 4,00(3H, s), 3,64(3H, s), 3,00(1H, dd, J=16,6, 13,2Hz), 2,93-2,83(1H, m), 2,48(1H, dd, J=16,6, 4,4Hz), 2,08(3H, s), 0,98(3H, d, J=6,4Hz).
6(6b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7,24(1H, s), 5,59(1H, s), 4,05(3H, s), 3,65(3H, s), 3,00(1H,dd, J=16,6, 13,2Hz), 2,96-2,86(1H, m), 2,56(3H, s), 2,50(1H, dd, J=16,6, 4,4Hz), 1,00(3H, d, J=6,6Hz). MS(ESI) m/z:405 (M + H) ⁺
7(a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 6,82(1H, s), 5,58(1H, s), 4,00(3H, s), 3,63(3H, s), 2,96(1H,dd, J=16,1, 13,2Hz), 2,92-2,83(1H, m), 2,49(1H, dd, J=16,1, 3,9Hz), 0,97(3H, d, J=6,4Hz).

[Bảng 4]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
7(b)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7,12(1\text{H}, \text{s}), 5,57(1\text{H}, \text{s}), 4,02(3\text{H}, \text{s}), 3,64(3\text{H}, \text{s}), 3,02(1\text{H}, \text{dd}, J=16,6, 13,2\text{Hz}), 2,95-2,85(1\text{H}, \text{m}), 2,73(3\text{H}, \text{s}), 2,48(1\text{H}, \text{dd}, J=16,6, 4,4\text{Hz}), 1,00(3\text{H}, \text{d}, J=6,6\text{Hz})$. MS(ESI) m/z : 405 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$
8(a)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 9,39(1\text{H}, \text{brs}), 8,83(1\text{H}, \text{brs}), 6,91(1\text{H}, \text{s}), 5,57(1\text{H}, \text{s}), 4,00(3\text{H}, \text{s}), 3,64(3\text{H}, \text{s}), 3,00(1\text{H}, \text{dd}, J=16,6, 13,2\text{Hz}), 2,93-2,82(1\text{H}, \text{m}), 2,47(1\text{H}, \text{dd}, J=16,6, 4,4\text{Hz}), 2,43(1\text{H}, \text{brs}), 1,57(6\text{H}, \text{s}), 0,97(3\text{H}, \text{d}, J=6,4\text{Hz})$.
8(b)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7,25(1\text{H}, \text{s}), 5,59(1\text{H}, \text{s}), 4,05(3\text{H}, \text{s}), 3,64(3\text{H}, \text{s}), 3,01(1\text{H}, \text{dd}, J=16,1, 13,2\text{Hz}), 2,97-2,83(1\text{H}, \text{m}), 2,52(1\text{H}, \text{m}), 2,49(1\text{H}, \text{dd}, J=16,1, 4,4\text{Hz}), 1,81(6\text{H}, \text{s}), 1,00(3\text{H}, \text{d}, J=6,4\text{Hz})$. MS(ESI) m/z : 449 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$
9(a)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7,89(0,3\text{H}, \text{brs}), 7,60(0,7\text{H}, \text{brs}), 4,65-4,60(1\text{H}, \text{m}), 4,35-4,28(1\text{H}, \text{m}), 3,92-3,81(3\text{H}, \text{m}), 3,55-3,46(1\text{H}, \text{m}), 1,90-1,72(2\text{H}, \text{m}), 1,65-1,52(4\text{H}, \text{m}), 1,48(2,1\text{H}, \text{d}, J=6,8\text{Hz}), 1,41(0,9\text{H}, \text{d}, J=6,8\text{Hz})$.
9(b)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 9,71(0,2\text{H}, \text{d}, J=6,8\text{Hz}), 9,18(0,8\text{H}, \text{d}, J=5,9\text{Hz}), 8,94(0,2\text{H}, \text{d}, J=6,4\text{Hz}), 8,90(0,8\text{H}, \text{d}, J=5,9\text{Hz}), 6,93(0,2\text{H}, \text{s}), 6,92(0,8\text{H}, \text{s}), 5,58(0,2\text{H}, \text{s}), 5,57(0,8\text{H}, \text{s}), 4,81-4,76(0,8\text{H}, \text{m}), 4,72-4,68(0,2\text{H}, \text{m}), 4,50-4,41(1\text{H}, \text{m}), 3,99(3\text{H}, \text{s}), 3,97-3,90(1\text{H}, \text{m}), 3,68-4,54(4\text{H}, \text{m}), 3,00(1\text{H}, \text{dd}, J=16,2, 13,2\text{Hz}), 2,93-2,84(1\text{H}, \text{m}), 2,48(1\text{H}, \text{dd}, J=16,2, 4,4\text{Hz}), 1,96-1,46(9\text{H}, \text{m}), 0,98(3\text{H}, \text{d}, J=6,8\text{Hz})$.

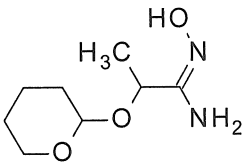
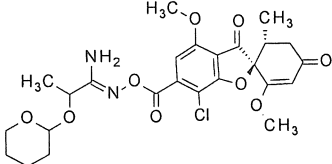
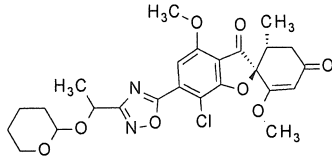
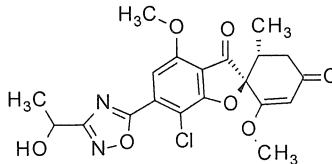
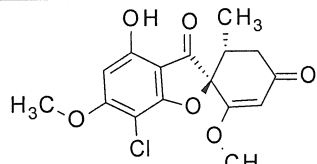
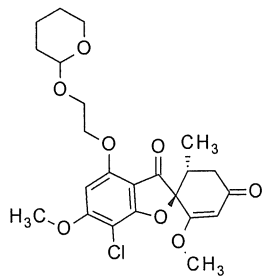
[Bảng 5]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
9(c)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7,26(1H, s), 5,58(1H, s), 5,26(0,8H, q, J=6,4Hz), 5,17(0,2H, q, J=6,4Hz), 4,93-4,89(0,2H, m), 4,85-4,80(0,8H, m), 4,04(3H, s), 3,97-3,90(0,8H, m), 3,88-3,81(0,2H, m), 3,64(3H, s), 3,63-3,57(0,8H,m), 3,50-3,42(0,2H, m), 3,01(1H, dd, J=16,2, 13,2Hz), 2,95-2,85(1H, m), 2,49(1H, dd, J=16,2, 4,4Hz), 1,92-1,80(1H, m), 1,78-1,69(5H, m), 1,68-1,50(3H, m), 1,00(3H, d, J=6,4Hz).
9(d)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7,24(1H, s), 5,58(1H, s), 5,26(1H, vạch năm J=6,4Hz), 4,04(3H, s), 3,64(3H, s), 3,01(1H, dd, J=16,6, 13,7Hz), 2,95-2,85(1H, m), 2,55(1H, brs), 2,49(1H, dd, J=16,6, 4,4Hz), 1,78(3H, d, J=6,4Hz), 1,00(3H, d, J=6,8Hz). MS(ESI) m/z:435 (M + H) ⁺
10(a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7,89(0,3H, brs), 7,60(0,7H, brs), 4,67-4,60(1H, m), 4,36-4,27(1H, m), 3,96-3,78(3H, m), 3,57-3,46(1H, m), 1,91-1,72 (2H, m), 1,65-1,52(4H, m), 1,48(2,1H, d, J=6,8Hz), 1,42(0,9H, d, J=6,8Hz).
10(b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 9,72(0,3H, d, J=6,4Hz), 9,19(0,7H, d, J=6,4Hz), 9,00(0,3H, d, J=6,4Hz), 8,96(0,7H, d, J=6,4Hz), 6,93(0,3H, s), 6,92(0,7H, s), 5,57(1H, s), 4,83-4,76(0,7H, m), 4,74-4,67(0,3H, m), 4,52-4,40(1H, m), 4,07-3,88(4H, m), 3,71-3,53(4H, m), 3,06-2,82(2H, m), 2,48(1H, dd, J=16,6, 4,4Hz), 1,98-1,45 (9H, m), 0,97(3H, d, J=6,4Hz).
10(c)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7,27(1H, s), 5,58(1H, s), 5,30(0,7H, q, J=6,8Hz), 5,16(0,3H, q, J=6,8Hz), 4,93-4,89(0,3H, m), 4,85-4,80(0,7H, m), 4,04(3H, s), 3,97-3,90(0,7H, m), 3,89-3,81(0,3H, m), 3,64(3H, s), 3,63-3,56(0,7H, m), 3,50-3,41(0,3H, m), 3,05-2,85(2H, m), 2,53-2,45(1H, m), 1,93-1,46(9H, m), 0,99(3H, d, J=6,8Hz).

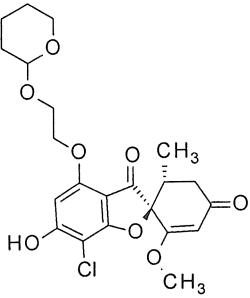
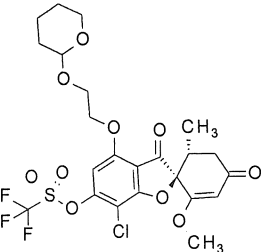
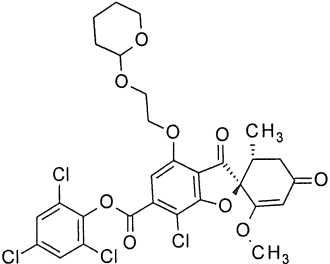
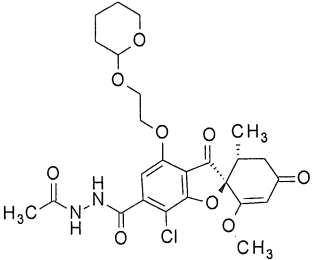
[Bảng 6]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
10(d)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7,24(1H, s), 5,58(1H, s), 5,26(1H, vạch năm J=6,8Hz), 4,04(3H, s), 3,64(3H, s), 3,01(1H,dd, J=16,2, 13,2Hz), 2,95-2,85(1H, m), 2,56(1H, brs), 2,49(1H, dd, J=16,6, 4,4Hz), 1,78(3H, d, J=6,8Hz), 1,00(3H, d, J=6,8Hz). MS(ESI) m/z:435 (M + H) ⁺
11(a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7,28 (1H, s), 5,61(1H, s), 4,04(1H, s), 3,68(3H, s), 3,05-2,87(2H, m), 2,59-2,52(1H, m), 1,80(6H, s), 1,02(3H, d, J=6,4Hz).
11(b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7,22(1H, s), 5,57(1H, s), 4,31-4,23(2H, m), 3,64(3H, s), 3,02(1H, dd, J=16,6, 13,7Hz), 2,95-2,85(1H, m), 2,56-2,42(2H, m), 1,81 (6H, s), 1,54(3H, t, J=6,8Hz), 1,00(3H, d, J=6,4Hz). MS(ESI) m/z:463 (M + H) ⁺
12		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 7,22(1H, s), 5,57(1H, s), 5,31-5,21(1H, m), 4,32-4,22(2H, m), 3,64(3H, s), 3,03(1H, dd, J=16,6, 13,2Hz), 2,96-2,85(1H, m), 2,52-2,44(2H, m), 1,78(3H, d, J=6,4Hz), 1,54(3H, t, J=6,8Hz), 1,00(3H, d, J=6,4Hz). MS(ESI) m/z:449 (M + H) ⁺
13(13a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=4,93-4,86(1H, m), 4,65(1H, q, J=6,8Hz), 3,82-3,72(1H, m), 3,60-3,52(1H, m), 1,90-1,71(2H, m), 1,69-1,49(7H, m), ^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=4,81-4,77(1H, m), 4,39(1H, q, J=6,8Hz), 3,97(1H, td, J=11,7, 2,9Hz), 3,67-3,60(1H, m), 1,90-1,52(9H, m).

[Bảng 7]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
13(13b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=7,70(1H, brs), 4,70 (2H, brs), 4,63-4,58(1H, m), 4,36(1H, q, J=6,8Hz), 3,93-3,83(1H, m), 3,56-3,48(1H, m), 1,90-1,78(1H, m), 1,75-1,66(1H, m), 1,63-1,49(4H, m), 1,44(3H, d, J=6,8Hz).
13(13c)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=6,97(1H, s), 5,57(1H, s), 5,21(2H, brs), 4,78-4,61(2H, m), 4,00(3H, s), 3,94-3,85(1H, m), 3,63(3H, s), 3,59-3,51(1H, m), 3,00(1H, dd, J=16,6, 13,7Hz), 2,93-2,82(1H, m), 2,48(1H, dd, J=16,6, 4,4Hz), 1,90-1,79(1H, m), 1,78-1,69(1H, m), 1,63-1,49(7H, m), 0,98(3H, d, J=6,8Hz).
13(13d)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=7,27(1H, s), 5,58(1H, s), 5,23(1H, q, J=6,8Hz), 4,79-4,70(1H, m), 4,05(3H, s), 3,99-3,92(1H, m), 3,63(3H, s), 3,62-3,56(1H, m), 3,00(1H, dd, J=16,6, 13,7Hz), 2,95-2,85(1H, m), 2,49(1H, dd, J=16,6, 4,4Hz), 1,94-1,83(1H, m), 1,78-1,50(8H, m), 0,99(3H, d, J=6,8Hz).
13(13e)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=7,25(1H, s), 5,58(1H, s), 5,17(1H, vạch năm, J=6,8Hz), 4,06(3H, s), 3,64(3H, s), 3,00(1H, dd, J=16,6, 13,2Hz), 2,96-2,85(1H, m), 2,50(1H, dd, J=16,6, 4,4Hz), 2,48-2,43(1H, m), 1,73(3H, d, J=6,8Hz), 1,00(3H, d, J=6,4Hz). MS(ESI) m/z:435 (M + H) ⁺ .
14(14a)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)=7,76(1H, brs), 6,19(1H, s), 5,57(1H, s), 3,98(3H, s), 3,66(3H, s), 3,00-2,82(2H, m), 2,49(1H, dd, J=16,6, 4,4Hz), 0,99(3H, d, J=6,4Hz).
14(14b)		^1H NMR(400MHz,CDCl ₃): δ (ppm)= 6,26(1H, s), 5,54(1H, s), 4,75-4,69(1H, m), 4,40-4,29(2H, m), 4,15-4,08(1H, m), 4,00(3H, s), 3,96-3,85(2H, m), 3,62(3H, s), 3,57-3,50(1H, m), 3,03(1H, dd, J=16,6, 13,2Hz), 2,89-2,79(1H, m), 2,46-2,39(1H, m), 1,88-1,68(2H, m), 1,62-1,45(4H, m), 0,96(3H, d, J=6,8Hz).

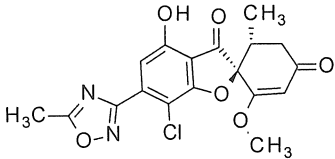
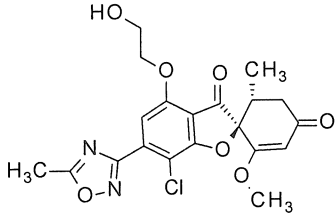
[Bảng 8]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
14(14c)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6,30(1H, s), 5,54(1H, s), 4,78-4,71(1H, m), 4,30-4,21(2H, m), 4,12-4,04(1H, m), 3,95-3,84(2H, m), 3,63(3H, s), 3,57-3,50(1H, m), 3,04(1H, dd, $J=16,6, 13,2\text{Hz}$), 2,88-2,77(1H, m), 2,46-2,39(1H, m), 1,85-1,47(6H, m), 0,97(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$).
14(14d)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 6,67(1H, s), 5,57(1H, s), 4,75-4,70(1H, m), 4,37-4,28(2H, m), 4,15-4,07(1H, m), 3,93-3,84(2H, m), 3,65(3H, s), 3,57-3,51(1H, m), 3,01-2,93(1H, m), 2,92-2,81(1H, m), 2,52-2,44(1H, m), 1,84-1,68(2H, m), 1,65-1,46(4H, m), 0,98(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$).
14(14e)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7,47(2H, s), 7,32(1H, s), 5,58(1H, s), 4,76-4,72(1H, m), 4,44-4,36(2H, m), 4,17-4,07(1H, m), 3,96-3,84(2H, m), 3,65(3H, s), 3,57-3,49(1H, m), 3,04-2,96(1H, m), 2,95-2,86(1H, m), 2,52-2,44(1H, m), 1,83-1,67(2H, m), 1,64-1,44(4H, m), 0,99(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$).
14(14f)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 8,97-8,86(1H, m), 8,45-8,32(1H, m), 6,96(1H, s), 5,56(1H, s), 4,77-4,70(1H, m), 4,40-4,29(2H, m), 4,14-4,05(1H, m), 3,94-3,84(2H, m), 3,64(3H, s), 3,57-3,50(1H, m), 3,00(1H, dd, $J=16,1, 13,6\text{Hz}$), 2,93-2,82(1H, m), 2,47(1H, dd, $J=16,6, 3,9\text{Hz}$), 2,16(3H, s), 1,87-1,67(2H, m), 1,64-1,46(4H, m), 0,97(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$).

[Bảng 9]

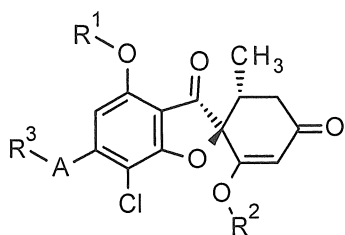
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
14(14g)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7,29(1H, s), 5,57(1H, s), 4,78-4,72(1H, m), 4,43-4,33(2H, m), 4,16-4,08(1H, m), 3,96-3,85(2H, m), 3,64(3H, s), 3,58-3,51(1H, m), 3,01(1H, dd, $J=16,1, 13,2\text{Hz}$), 2,95-2,85(1H, m), 2,70(3H, s), 2,52-2,44(1H, m), 1,85-1,68(2H, m), 1,64-1,47(4H, m), 0,99(3H, d, $J=6,4\text{Hz}$).
14(14h)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7,25(1H, s), 5,58(1H, s), 4,33-4,23(2H, m), 4,10-3,96(2H, m), 3,65(3H, s), 3,04-2,85(2H, m), 2,71(3H, s), 2,60-2,46(2H, m), 1,00(3H, d, $J=6,8\text{Hz}$). MS(ESI) m/z : 435($\text{M} + \text{H}$) $^+$
15(15a)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7,04(1H, s), 5,56(1H, s), 4,78-4,72(1H, m), 4,40-4,29(2H, m), 4,14-4,06(1H, m), 3,93-3,84(2H, m), 3,64(3H, s), 3,57-3,50(1H, m), 3,00(1H, dd, $J=16,6, 13,2\text{Hz}$), 2,93-2,82(1H, m), 2,47(1H, dd, $J=16,6, 3,2\text{Hz}$), 2,08(3H, s), 1,85-1,67(2H, m), 1,64-1,47(4H, m), 0,97(3H, d, $J=6,4\text{Hz}$).
15(15b)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7,33(1H, s), 5,57(1H, s), 4,78-4,72(1H, m), 4,45-4,34(2H, m), 4,16-4,08(1H, m), 3,96-3,83(2H, m), 3,64(3H, s), 3,58-3,51(1H, m), 3,00(1H, dd, $J=16,1, 13,2\text{Hz}$), 2,95-2,86(1H, m), 2,54(3H, s), 2,48(1H, dd, $J=16,1, 3,2\text{Hz}$), 1,85-1,68(2H, m), 1,64-1,47(4H, m), 0,99(3H, d, $J=6,4\text{Hz}$).
15(15c)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7,25(1H, s), 5,58(1H, s), 4,33-4,25(2H, m), 4,09-3,98(2H, m), 3,65(3H, s), 2,99(1H, dd, $J=16,1, 13,2\text{Hz}$), 2,96-2,87(1H, m), 2,55(3H, s), 2,54 (1H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 2,50(1H, dd, $J=16,1, 3,9\text{Hz}$), 1,00(3H, d, $J=6,4\text{Hz}$). MS(ESI) m/z : 435 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

[Bảng 10]

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
16(a)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7,72(1H, brs), 7,16 (1H, s), 5,60(1H, s), 3,68(3H, s), 3,10-2,85(2H, m), 2,72(3H, s), 2,59-2,43(1H, m), 1,01(3H, d, $J=6,4\text{Hz}$).
16(b)		^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7,15(1H, s), 5,58(1H, s), 4,38-4,23(2H, m), 4,15-3,95(2H, m), 3,66(3H, s), 3,08-2,85(2H, m), 2,74(3H, s), 2,49(1H, dd, $J=16,1, 3,9\text{Hz}$), 1,00(3H, d, $J=6,4\text{Hz}$). MS(ESI) m/z : 435 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (1) hoặc muối dược lý dụng của nó:



(1)

trong đó các ký hiệu trong công thức này được xác định dưới đây:

R¹: nhóm C1-C6 alkyl hoặc nhóm hydroxyC1-C6 alkyl,

R²: nhóm C1-C6 alkyl,

A: dị vòng thơm 5 cạnh có 1-4 nguyên tử được chọn từ nhóm gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nguyên tử oxy, và

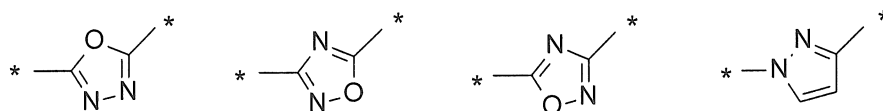
R³: nếu A là dị vòng thơm 5 cạnh có 1-4 nguyên tử được chọn từ nhóm gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, thì R³ là nhóm C1-C6 alkyl, nhóm hydroxyC1-C6 alkyl hoặc nhóm C1-C6 alkoxyC1-C6 alkyl; và nếu A là nguyên tử oxy, thì R³ là nhóm hydroxyC1-C6 alkyl hoặc nhóm C1-C6 alkoxyC1-C6 alkyl.

2. Hợp chất hoặc muối dược lý dụng của nó theo điểm 1, trong đó R¹ là nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc nhóm hydroxyethyl.

3. Hợp chất hoặc muối dược lý dụng của nó theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó R² là nhóm methyl.

4. Hợp chất hoặc muối dược lý dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó A là dị vòng thơm 5 cạnh có 1-4 nguyên tử được chọn từ nhóm gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh; và R³ là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm hydroxyC1-C3 alkyl hoặc nhóm metoxyC1-C3 alkyl.

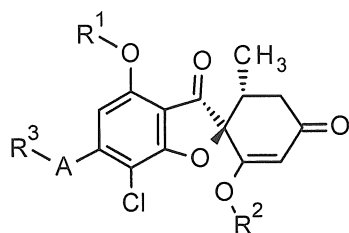
5. Hợp chất hoặc muối dược lý dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó A là dị vòng thơm 5 cạnh được chọn từ nhóm sau đây:



trong đó * là liên kết.

6. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó A là nguyên tử oxy.

7. Hợp chất có công thức chung (1) hoặc muối được lý dụng của nó:



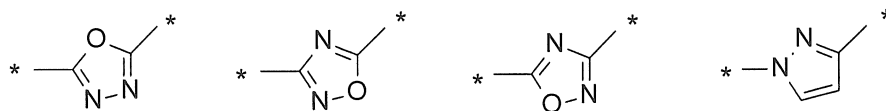
(1)

trong đó các ký hiệu trong công thức này được xác định dưới đây:

R¹: nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc nhóm hydroxyethyl,

R²: nhóm methyl,

A: dị vòng thơm 5 cạnh được chọn từ nhóm sau đây:



trong đó * là liên kết, và

R³: nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc nhóm hydroxyC1-C3 alkyl.

8. Hợp chất hoặc muối được lý dụng của nó được chọn từ nhóm sau đây:

(2S,5'R)-7-clo-6-(2-hydroxyetoxy)-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-6-(2-metoxyetoxy)-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(1-metylpyrazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-6-(1-etylpyrazol-3-yl)-3',4-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-3',4-dimetoxy-5'-metyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-3',4'-dimetoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-6-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4'-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-6-[5-[(1S)-1-hydroxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4'-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-6-[5-[(1R)-1-hydroxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3',4'-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-4-etoxy-6-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-metoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-4-etoxy-6-[5-[(1S)-1-hydroxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3'-metoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-6-[3-(1-hydroxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3',4'-dimetoxy-5'-metyl-spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-3'-metoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion,

(2S,5'R)-7-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-3'-metoxy-5'-metyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion, và

(2S,5'R)-7-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-3'-metoxy-5'-metyl-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)spiro[benzofuran-2,4'-xyclohex-2-en]-1',3-dion.

9. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược lý dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 làm hoạt chất.

10. Thuốc ức chế TNF- α chứa hợp chất hoặc muối dược lý dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 làm hoạt chất.