



(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)



1-0036297

(51)⁸ C07C 255/63; C07D 498/04; A61K (13) B

31/352; A61K 31/381; A61K 31/397;
A61K 31/4025; A61K 31/415; A61K
31/4155; A61K 31/4192; A61K 31/4245;
A61K 31/427; A61K 31/437; A61K
31/4406; A61K 31/4433; A61K 31/4439;
A61K 31/453; A61K 31/497; A61K
31/501; A61K 31/506; A61K 31/5383;
A61K 33/24; A61K 39/395; A61K
45/00; A61P 1/02; A61P 1/04; A61P
1/16; A61P 19/00; A61P 21/00; A61P
25/04; A61P 35/00; A61P 37/06; A61P
43/00; A61P 9/00; C07D 213/56; C07D
231/12; C07D 307/94; C07D 311/96;
C07D 405/12; C07D 405/14; C07D
407/12; C07D 409/12; C07D 413/12;
C07D 417/12; C07D 471/04; A61K
31/277; A61K 31/343

(21) 1-2017-02612

(22) 08/01/2016

(86) PCT/JP2016/050446 08/01/2016

(87) WO/2016/111347 A1 14/07/2016

(30) 2015-002712 09/01/2015 JP

(45) 25/07/2023 424

(43) 26/02/2018 359A

(73) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

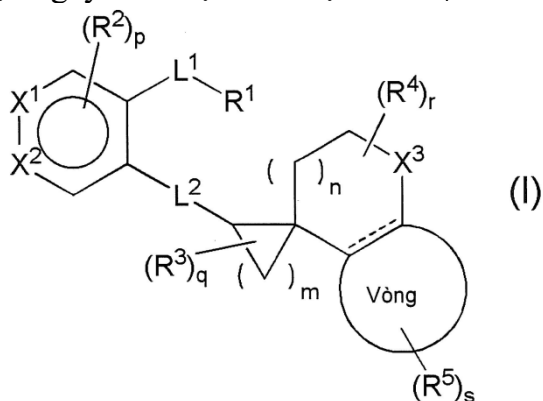
1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418526, Japan

(72) ASADA, Masaki (JP); TANI, Kousuke (JP); HIROBE, Masaya (JP); HIGUCHI, Satonori (JP); FUCHIBE, Kazuhiro (JP); OIKAWA, Ryo (JP); KOTANI, Tohru (JP); TAKANO, Hirotsugu (JP).

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

(54) HỢP CHẤT SPIRO BA VÒNG, THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY LÀM THÀNH PHẦN HOẠT TÍNH, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

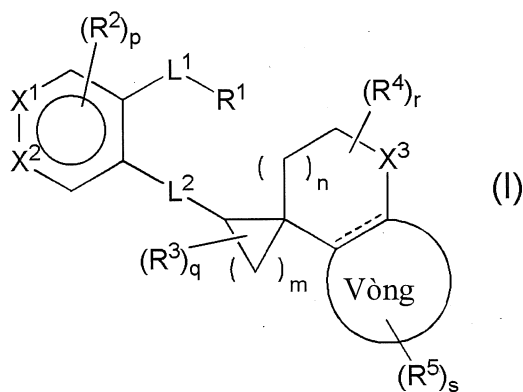
(57) Sáng chế đề cập đến chất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄. Hợp chất có hoạt tính đối kháng đối với thụ thể EP₄ được chứa làm thành phần hoạt tính trong chất thuốc. Hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng là hữu ích làm thành phần thuốc có hoạt tính đối kháng đối với thụ thể EP₄ để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh gây bởi hoạt tính thụ thể EP₄.



Trong công thức, tất cả các ký hiệu như được xác định trong phần mô tả. Sáng chế còn đề cập đến thuốc và dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất spiro ba vòng đối vận thụ thể EP₄ hoặc muối của chúng, và đề cập đến thuốc chứa hợp chất này làm thành phần hoạt tính. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất spiro ba vòng được thể hiện bởi công thức chung (I) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng (sau đây, chúng sẽ được gọi là "các hợp chất theo sáng chế"), và đề cập đến thuốc chứa hợp chất này làm thành phần hoạt tính.



Các ký hiệu được sử dụng trong công thức chung (I) như được xác định ở dưới.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

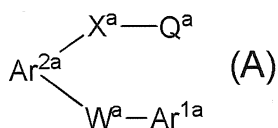
Prostaglandin E₂ (PGE₂), chất chuyển hóa đã biết của dòng axit arachidonic, đã biết có phạm vi tác dụng bao gồm sự bảo vệ tế bào, sự co lại tử cung, làm giảm ngưỡng đau, thúc đẩy nhu động trong đường tiêu hóa, sự tỉnh táo, sự ức chế tiết axit dạ dày, tác dụng hạ huyết áp, và tác dụng lợi tiểu.

Các nghiên cứu gần đây đã phát hiện ra là có các kiểu phụ của các thụ thể PGE₂ có các vai trò khác nhau. Đến nay, bốn kiểu phụ rộng rãi đã biết, và được gọi là EP₁, EP₂, EP₃, và EP₄ (Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, Tập 12, trang 379-391, 1995).

Trong các kiểu phụ này, thụ thể EP₄ được cho là có liên quan đến việc ức chế sự tạo ra MCP-1 từ đại thực bào, ức chế sự tạo ra TNF- α , IL-2, và IFN- γ từ tế bào lympho. Kiểu phụ này cũng được tin là có liên quan trong việc chống viêm bởi sự sản xuất IL-10 được tăng cường, sự giãn mạch, sự hình thành mạch, ức chế sự hình thành sợi đàn hồi, và sự điều chỉnh biểu hiện MMP-9. Sự liên quan có thể khác của thụ thể EP₄ bao gồm sự kiểm soát miễn dịch về ung thư qua các tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy, tế bào T điều hòa, và các tế bào tiêu diệt tự nhiên.

Do đó được cho rằng các hợp chất mà liên kết mạnh với thụ thể EP₄, và thể hiện hoạt tính đối kháng là hữu dụng cho việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄, bao gồm, ví dụ, bệnh về xương, ung thư, bệnh u hạt hệ thống, bệnh miễn dịch, dị ứng, tạng dị ứng, hen suyễn, nấm phế nang, viêm nướu, viêm nha chu, bệnh mất trí nhớ, bệnh Kawasaki, bong, suy đa cơ quan, đau đầu mãn tính, đau, viêm mạch, suy nhược tĩnh mạch, suy tĩnh mạch, phình mạch, phình động mạch chủ, rò hậu môn, đái tháo đường, căng thẳng, lạc nội mạc tử cung, nội mạc tử cung, còn ống động mạch ở trẻ sơ sinh, và bệnh sỏi mật (Pharmacological Reviews, tập 65, trang 1010-1052, tháng 7, 2013; Hội nghị Thường niên lần thứ 105 của Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư Hoa Kỳ (AACR), Tóm tắt: LB-265, Tên của buổi thuyết trình: ONO-AE3-208 Hạn chế các tế bào ức chế có nguồn gốc từ phổi và sự tăng trưởng u thần kinh đệm, Ngày thuyết trình: 8 tháng 4 năm 2014; FEBS Letters, tập 364, trang 339-341, 1995; Cancer Science, tập 105, trang 1142-1151, 2014; Cancer Research, tập 70, trang 1606-1615, 2010; và Cancer Research, tập 62, trang 28-32, 2002).

WO2000/020371 mô tả hợp chất gồm công thức chung (A) sau đây được sử dụng để điều trị bệnh liên quan các thụ thể prostaglandin E, ví dụ, như đau, viêm, và ung thư.



Trong công thức chung (A),

Ar^{1a} là nhóm aryl hoặc heteroaryl được thể tùy chọn với R^{1a} hoặc R^{3a} , trong đó R^{1a} là CN, NO_2 , $\text{CON}(\text{R}^{5a})_2$, hoặc thành phần tương tự;

W^a là nhóm liên kết từ ba đến sáu cạnh chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, trong đó nhóm liên kết chứa tùy chọn CO, $\text{S}(\text{O})_{na}$, $\text{C}=\text{C}$, hoặc nhóm axetylen;

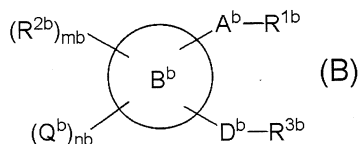
Ar^{2a} là nhóm aryl hoặc heteroaryl được thể tùy chọn với R^{3a} , trong đó R^{3a} là halogen, CN, hoặc thành phần tương tự;

X^a là chất liên kết được gắn vào Ar^{2a} ở vị trí ortho đến vị trí gắn cho W^a ;
và

Q^a là COOH hoặc thành phần tương tự

(Chỉ có một phân định nghĩa về các nhóm)

WO2003/016254 mô tả hợp chất gồm công thức chung (B) sau đây mà gắn với thụ thể PGE_2 , cụ thể EP_3 và/hoặc EP_4 , và có hoạt tính đối kháng, hữu ích cho việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh như đau, và ung thư.



Trong công thức chung (B),

R^{1b} là -COOH hoặc nhóm tương tự;

A^b là (i) liên kết đơn, (ii) C1-6 alkylen, (iii) C2-6 alkenylen, (iv) C2-6 alkynylen, hoặc thành phần tương tự;

vòng B^b là vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng C3-12, hoặc vòng dị

vòng một vòng hoặc hai vòng có ba đến mười hai thành phần;

R^{2b} là nitro, xyano, hoặc thành phần tương tự;

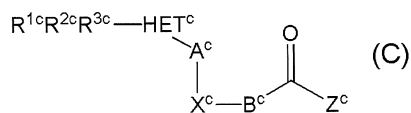
Q^b là C2-6 alkenyl, C2-6 alkynyl, C1-6 alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, xyano, nitro, hoặc thành phần tương tự;

D^b là chuỗi liên kết một hoặc hai thành phần của các nguyên tử được chọn từ nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, trong đó chuỗi liên kết có thể chứa liên kết đôi hoặc liên kết ba, và có thể được thế bằng một đến bốn R^{40b} , trong đó R^{40b} là oxo, halogen, hoặc thành phần tương tự; và

R^{3b} là (1) C1-6 alkyl, hoặc (2) C3-15 vòng cacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng mà được thế bằng một đến năm R^{42b} , hoặc không được thế, hoặc vòng dị vòng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng có từ ba đến mười lăm thành phần, trong đó R^{42b} là C1-6 alkyl, C1-6 alkoxy, halogen, xyano, $-NR^{46b}COR^{47b}$, hoặc Cyc10^b.

(Chỉ có một phần định nghĩa về các nhóm)

WO1999/047497 mô tả hợp chất gồm công thức chung (C) sau đây được sử dụng để điều trị bệnh liên quan các thụ thể prostaglandin E, ví dụ, như đau, viêm, và ung thư.



Trong công thức chung (C),

HET^c là hệ vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có năm đến mười hai thành phần có 0 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, $S(O)_{nc}$, và $N(O)_{mc}$, trong đó mc là 0 hoặc 1, và nc là 0, 1, hoặc 2;

A^c là gốc một hoặc hai nguyên tử và được chọn từ nhóm bao gồm $-W^c-$ và $-C(O)-$, trong đó W^c is O, $S(O)_{nc}$, hoặc NR^{17c} ;

X^c là nhóm aryl hoặc heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có từ năm đến mười cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, $S(O)_{nc}$, và $N(O)_{mc}$,

Y^c là O, $S(O)_{nc}$, NR^{17c} , liên kết, hoặc tương tự;

B^c is $-(C(R^{18c})_2)_{pc}-Y^c-(C(R^{18c})_2)_{qc}-$, trong đó pc và qc độc lập là 0 đến 3;

Z^c là OH, hoặc thành phần tương tự; và

R^{1c} , R^{2c} , và R^{3c} độc lập là halogen, $-CO_2R^{9c}$, $-CON(R^{6c})_2$, hoặc thành phần tương tự.

(Chỉ có một phần định nghĩa về các nhóm)

Không có tài liệu kỹ thuật liên quan nào mô tả hoặc đề xuất hợp chất sáng chế, cụ thể, hợp chất spiro ba vòng.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2000/020371

Tài liệu sáng chế 2: WO2003/016254

Tài liệu sáng chế 3: WO1999/047497

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, Vol. 12, p. 379-391, 1995

Tài liệu phi sáng chế 2: Pharmacological Reviews, Vol. 65, p. 1010-1052, July, 2013

Tài liệu phi sáng chế 3: 105th Annual Meeting of American Association for Cancer Research (AACR), Abstract: LB-265, Title of Presentation: ONO-AE3-208 Inhibits Myeloid Derived Suppressor Cells and Glioma Growth, Date of Presentation: April 8, 2014

Tài liệu phi sáng chế 4: FEBS Letters, Vol. 364, p. 339-341, 1995

Tài liệu phi sáng chế 5: Cancer Science, Vol. 105, p. 1142-1151, 2014

Tài liệu phi sáng chế 6: Cancer Research, Vol. 70, p. 1606-1615, 2010

Tài liệu phi sáng chế 7: Cancer Research, Vol. 62, p. 28-32, 2002

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết theo sáng chế

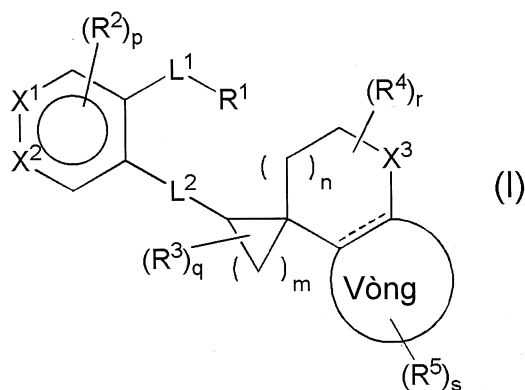
Sáng chế nhằm tạo ra các hợp chất mà có hoạt tính đối kháng mạnh đối với thụ thể EP₄, và thể hiện được động học mong muốn, và để tìm ra hợp chất mà hữu ích làm thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị cho các bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄.

Phương tiện giải quyết vấn đề theo sáng chế

Để đạt mục tiêu đã nêu, các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu chuyên sâu để tìm ra hợp chất mà có hoạt tính đối kháng mạnh đối với thụ thể EP₄, và thể hiện được động học mong muốn, và phát hiện ra các hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) ở dưới là chất đối kháng mạnh của thụ thể EP₄. Sáng chế được hoàn thiện dựa trên phát hiện này.

Cụ thể, khía cạnh sáng chế như sau.

[1] Hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) sau đây, hoặc muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



Trong công thức chung (I),

R^1 là $COOR^8$, tetrazol, SO_3H , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{8-1} , $CONHSO_2R^{8-1}$, SO_2NHCOR^{8-1} , hoặc axit hydroxamic, trong đó R^8 là nguyên tử hydro, C1-4 alkyl, hoặc benzyl, R^{8-1} là C1-4 alkyl, C1-4 haloalkyl, vòng cacbon C3-10, hoặc vòng dị vòng có ba đến mười cạnh, trong đó vòng cacbon C3-10, và vòng dị vòng có ba đến mười cạnh lần lượt được thế bằng C1-4 alkyl, C1-4 haloalkyl,

C1-4 alkoxy, -O(C1-4 haloalkyl), C1-4 alkylthio, -S(C1-4 haloalkyl), halogen, hoặc nitril (sau đây gọi là, "-CN"),

L^1 là C1-5 alkylen, C2-5 alkenylen, hoặc C2-5 alkynylen,

R^2 là halogen, C1-4 alkyl, C1-4 alkoxy, C1-4 alkylthio, C2-4 alkenyl, C2-4 alkynyl, -O(C1-4 haloalkyl), -S(C1-4 haloalkyl), -C(O)(C1-4 alkyl), -SO₂(C1-4 alkyl), -CONH(C1-4 alkyl), -CON(C1-4 alkyl)₂, -NHC(O)(C1-4 alkyl), -N(C1-4 alkyl)C(O)(C1-4 alkyl), -NHSO₂(C1-4 alkyl), -N(C1-4 alkyl)SO₂(C1-4 alkyl), -SO₂NH(C1-4 alkyl), -SO₂N(C1-4 alkyl)₂, -NR¹⁷R¹⁷, nitro, nitril, nhóm hydroxyl, aldehyt, hoặc carboxyl, trong đó C1-4 alkyl lần lượt có thể được thế bằng halogen, và trong đó (C1-4 alkyl)₂ được thể hiện bởi R^2 là hai nhóm C1-4 alkyl độc lập mà có thể giống hoặc khác nhau,

X^1 là CR⁶, hoặc nguyên tử nitơ, trong đó R⁶ là nguyên tử hydro, hoặc R²,

X^2 là CR⁷, hoặc nguyên tử nitơ, trong đó R⁷ là nguyên tử hydro, R², hoặc -L³-R⁹, trong đó L³ là metylen, nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh mà có thể được oxy hóa, và R⁹ là vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh mà có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ gồm halogen, C1-4 alkyl, và C1-4 haloalkyl,

L^2 là -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂S(O)-, -S(O)CH₂-, -CH₂SO₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -NHCO-, -CONH-, -NHSO₂-, hoặc -SO₂NH-,

R^3 là C1-4 alkyl, hoặc halogen,

R^4 là halogen, C1-4 alkyl, hoặc C1-4 haloalkyl,

X^3 là metylen, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh mà có thể được oxy hóa, hoặc NR¹⁰, trong đó R¹⁰ là C1-4 alkyl, -C(O)(C1-4 alkyl), -C(O)O(C1-4 alkyl), hoặc -SO₂(C1-4 alkyl), trong đó C1-4 alkyl lần lượt có thể được thế bằng

halogen,

vòng là vòng benzen, hoặc vòng dị vòng thơm một vòng có năm đến sáu cạnh,

là liên kết đơn, hoặc liên kết đôi,

R^5 là (1) halogen, (2) C1-4 alkyl, (3) carboxyl, (4) nitril, (5) $-\text{CONHR}^{11}$, (6) $-\text{C(O)R}^{12}$, (7) $-\text{OR}^{14}$, (8) $-\text{S(O)}_t\text{R}^{15}$, (9) $-\text{CH}_2\text{R}^{16}$, (10) $-\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$, (11) $-\text{NHCOR}^{11}$, (12) vòng cacbon C4-10, hoặc (13) vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh, trong đó vòng cacbon C4-10, hoặc vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh có thể được thế bằng một đến ba R^{18} , trong đó, khi nhiều R^{18} tồn tại, nhiều R^{18} độc lập có thể giống hoặc khác nhau, R^{11} là C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, phenyl, hoặc vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh, và có thể được thế bằng một đến ba R^{13} , trong đó, khi nhiều R^{13} tồn tại, nhiều R^{13} độc lập có thể giống hoặc khác nhau, R^{13} là halogen, C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, C1-4 alkoxy, nhóm hydroxyl, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, benzen, hoặc vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh, trong đó mỗi R^{20} và R^{21} độc lập là nguyên tử hydro, hoặc C1-4 alkyl, R^{12} là C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, benzen, hoặc vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh, trong đó C3-6 xycloalkyl, benzen, và mỗi vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh có thể độc lập được thế bằng halogen, C1-4 alkyl, hoặc C1-4 alkoxy, R^{14} là nguyên tử hydro, C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, benzen, hoặc benzyl, trong đó C1-6 alkyl có thể được thế bằng một đến ba R^{19} , trong đó, khi nhiều R^{19} tồn tại, nhiều R^{19} độc lập có thể giống hoặc khác nhau, R^{19} là C1-4 alkoxy, $-\text{CONH}(\text{C1-4 alkyl})$, $-\text{CON}(\text{C1-4 alkyl})_2$, hoặc vòng dị vòng thơm một vòng có năm đến sáu cạnh mà có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ gồm C1-4 alkyl, và C1-4 haloalkyl, trong đó $(\text{C1-4 alkyl})_2$ được thể hiện bởi R^{19} là hai nhóm C1-4 alkyl độc lập mà có thể giống hoặc khác nhau, R^{15} là C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl,

benzen, hoặc benzy, R^{16} là nhóm hydroxyl, hoặc C1-4 alkoxy, mỗi R^{17} độc lập là nguyên tử hydro, C1-6 alkyl, hoặc C3-6 xycloalkyl, R^{18} là halogen, C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, C1-4 alkoxy, oxo, nitril, nhóm hydroxyl, hydroxymetyl, 1-metyl-1-hydroxyetyl, (C1-4 alkyl)SO₂-, vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh, (C1-4 alkyl)NH-, hoặc (C1-4 alkyl)₂N-, trong đó (C1-4 alkyl)₂ được thể hiện bởi R^{18} là hai nhóm C1-4 alkyl độc lập mà có thể giống hoặc khác nhau,

m là số nguyên từ 1 đến 4,

n là số nguyên từ 0 đến 4,

p là số nguyên từ 0 đến 2,

q là số nguyên từ 0 đến 6,

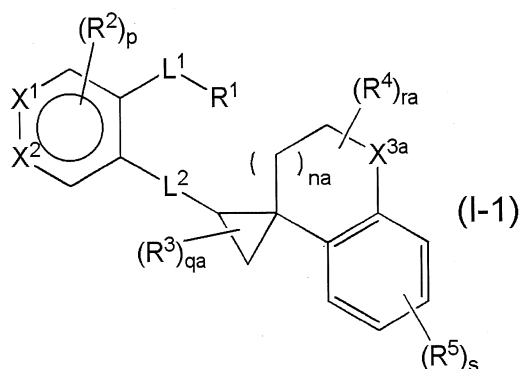
r là số nguyên từ 0 đến 6,

s là số nguyên từ 0 đến 4,

t là số nguyên từ 0 đến 2, và

mỗi R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 độc lập có thể giống hoặc khác nhau khi p, q, r, và s lần lượt là số nguyên bằng 2 hoặc lớn hơn.

[2] Hợp chất theo mục [1], mà được thể hiện bởi công thức chung (I-1) sau đây,

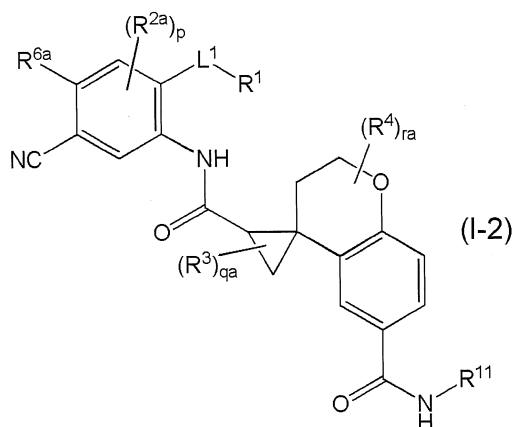


trong đó na là số nguyên từ 0 đến 1, qa là số nguyên từ 0 đến 3, ra là số nguyên từ 0 đến 4, X^{3a} là metylen, hoặc nguyên tử oxy, và các ký hiệu khác được xác định trong mục [1].

[3] Hợp chất theo mục [1] hoặc [2], trong đó ít nhất một R^5 là $-\text{CONHR}^{11}$.

[4] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó L^2 là $-\text{NHCO}-$, hoặc $-\text{CONH}-$.

[5] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], mà được thể hiện bởi công thức chung (I-2) sau đây,



trong đó R^{2a} là halogen, R^{6a} là nguyên tử hydro, hoặc halogen, và các ký hiệu khác được xác định trong các mục [1] và [2].

[6] Hợp chất theo mục [1], mà là chất bất kỳ trong số sau đây:

(1) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(metylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(2) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(xyclopropylmetyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic,

(3) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metoxetyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic,

(4) axit

-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metyl-2-propanyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(5) axit

4-[4-xyano-2-([(2'R,4S)-6-{[(2S)-1-metoxi-2-propanyl]carbamoyl}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(6) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(7) axit

4-[4-xyano-2-([(2'R,4S)-6-(xyclopropylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(8) axit

4-[4-xyano-2-([(2'R,4S)-6-(isopropylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(9) axit

4-[4-xyano-2-([(2'R,4S)-6-(xyclopentylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(10) axit

4-{2-[(2'R,4S)-6-[(2S)-2-butanylcarbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]-4-xyanophenyl}butanoic,

(11) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(12) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(cis-4-hydroxyxyclohexyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(13) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyridinylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(14) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridazinylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(15) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclobutylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(16) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-{[1-(2-metyl-2-propanyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamo
yl}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]b
utanoic,

(17) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbamoyl)-2,3-dihydrosp
iro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(18) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(propylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xy
clopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(19) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-etoxyetyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-
4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl]amino]phenyl}butanoic,

(20) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(etylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyc
lopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(21) axit

4-[4-xyano-2-({[(1R,2R)-6'-(methylcarbamoyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(22) axit

4-{4-xyano-2-[({(1R,2R)-6'-[(2-methoxyethyl)carbamoyl]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(23) axit

4-{4-xyano-2-[({(1R,2R)-6'-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(24) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-fluoro-6-(methylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(25) axit

4-{4-xyano-2-[({(2'R,4S)-7-fluoro-6-[(2-methoxyethyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(26) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-fluoro-6-(isopropylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(27) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-(methylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(28) axit

4-{4-xyano-2-[({(2'R,4S)-7-[(2-methoxyethyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(29) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-methoxy-6-(methylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(30) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-7-metoxi-6-[(2-metoxietyl)carbamoil]-2,3-dihydros piro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(31) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,3S)-5-(metylcarbamoil)spiro[1-benzofuran-3,1'-xycloprop an]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(32) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,3S)-5-[(2-metoxietyl)carbamoil]spiro[1-benzofuran-3,1'- xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(33) axit

4-[4-xyano-2-({[(1S,2R)-6'-[(2-metoxietyl)carbamoil]-3',3'-dimetyl-2',3'-dihyd rospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic, và

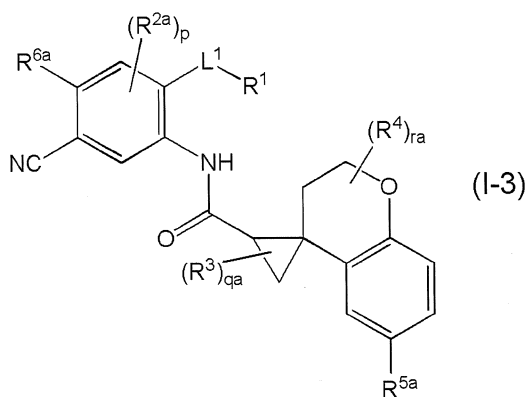
(34) axit

4-[4-xyano-2-({[(1S,2R)-3',3'-dimetyl-6'-(metylcarbamoil)-2',3'-dihydros piro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic.

[7] Hợp chất theo mục [1] hoặc [2], trong đó ít nhất một R^5 là vòng cacbon C4-10 mà có thể được thế bằng một đến ba R^{18} , hoặc vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh mà có thể được thế bằng một đến ba R^{18} , trong đó, khi nhiều R^{18} tồn tại, nhiều R^{18} lần lượt độc lập có thể giống hoặc khác nhau.

[8] Hợp chất theo mục [7], trong đó L^2 là -NHCO-, hoặc -CONH-.

[9] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1], [2], [7], và [8], mà được thể hiện bởi công thức chung (I-3) sau đây,



trong đó R^{5a} là vòng cacbon C4-10 mà có thể được thế bằng một đến ba R¹⁸, hoặc vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh mà có thể được thế bằng một đến ba R¹⁸, trong đó, khi nhiều R¹⁸ tồn tại, nhiều R¹⁸ lần lượt độc lập có thể giống hoặc khác nhau, và các ký hiệu khác được xác định trong các mục [1], [2], và [5].

[10] Hợp chất theo mục [1], mà là chất bất kỳ trong số sau đây:

(1) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(2) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(3) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(4) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(5) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xy

clopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(6) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xy
clopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(7) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-pyridazinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclo
propan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(8) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'
-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(9) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(6-methoxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,
1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(10) axit

4-{4-xyano-2-[(({[(2'R,4S)-6-[6-(1H-pyrazol-1-yl)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[
cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl} carbonyl) amino]phenyl}butanoic,

(11) axit

4-{4-xyano-2-[(({[(2'R,4S)-6-[6-(dimethylamino)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cr
omen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl} carbonyl) amino]phenyl}butanoic,

(12) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(6-methyl-3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'
-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(13) axit

4-{4-xyano-2-[(({[(2'R,4S)-6-[6-(methylamino)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cro
men-4,1'-xyclopropan]-2'-yl} carbonyl) amino]phenyl}butanoic,

(14) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(15) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(16) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(17) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(18) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridazinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(19) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,3S)-5-(3-pyridinyl)spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic, và

(20) axit

4-[4-xyano-2-({[(1S,2R)-3',3'-dimetyl-6'-(3-pyridinyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic.

[11] Dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức chung (I) theo mục [1], muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng làm thành phần hoạt tính.

[12] Dược phẩm theo mục [11], mà là chất kháng thụ thể EP₄.

[13] Dược phẩm theo mục [11], mà là chất ngăn và/hoặc điều trị đối với bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄.

[14] Dược phẩm theo mục [13], trong đó bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄ là bệnh về xương, ung thư, bệnh u hạt hệ thống, bệnh miễn dịch, nấm phế nang, viêm nướu, viêm nha chu, bệnh Kawasaki, suy đa cơ quan, đau đầu mãn tính, đau, viêm mạch, suy nhược tĩnh mạch, suy tĩnh mạch, phình mạch, phình động mạch chủ, rò hậu môn, đái tháo đường, còn ống động mạch ở trẻ sơ sinh, hoặc bệnh sỏi mật.

[15] Dược phẩm theo mục [14], trong đó ung thư là ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đầu và cổ, bệnh u lympho, u ác tính màng mạch nhỏ, u tuyến ức, u trung biểu mô, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư tá tràng, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến tụy, ung thư túi mật, ung thư tụy, ung thư tế bào thận, ung thư xương chậu thận và niệu quản, ung thư bọng đái, ung thư dương vật, ung thư tinh hoàn, ung thư tử cung, ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, ung thư da, u xương ác tính, ung thư mô mềm, ung thư xương sụn, ung thư máu, hội chứng rối loạn sinh tủy, hoặc đa u tủy.

[16] Thuốc bao gồm hợp chất có công thức chung (I) theo mục [1], muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng có ít nhất một loại được chọn từ chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, kháng sinh chống ung thư, chế phẩm gốc thực vật, chất học môn, hợp chất bạch kim, chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế kinaza, kháng thể kháng CD20, kháng thể kháng HER2, kháng thể kháng EGFR, kháng thể kháng VEGF, chất ức chế proteasome, chất ức chế HDAC, và chất điều hòa miễn dịch.

[17] Thuốc bao gồm hợp chất có công thức chung (I) theo mục [1], muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng có ít nhất một loại được chọn từ chất ức chế redutaza HMG-CoA, chất hạ huyết áp, và kháng sinh tetracyclin.

[18] Thuốc bao gồm hợp chất có công thức chung (I) theo mục [1], muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng có ít nhất một loại được chọn từ chất ức chế kênh canxi kiểu N, chất ức chế nitric oxit synthetaza (NOS), và thuốc thử kích thích thụ thể cannabinoid-2.

[19] Phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄,

phương pháp này bao gồm bước áp dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức chung (I) theo mục [1], muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng cho bệnh nhân đang cần ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄.

[20] Hợp chất có công thức chung (I) theo mục [1], muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄.

[21] Sử dụng hợp chất có công thức chung (I) theo mục [1], muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng để sản xuất thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị đối với bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Hợp chất sáng chế có hoạt tính đối kháng mạnh đối với thụ thể EP₄, và thể hiện được động học mong muốn. Hợp chất sáng chế có công dụng làm thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị đối với các bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là sơ đồ là tác dụng chống khối u của các hợp chất sáng chế trong mô hình ghép mô của dòng tế bào ung thư trực tràng ở chuột CT26.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết ở dưới.

Trong sáng chế, "C1-4 alkyl" là, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl,

n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, hoặc isobutyl.

Trong sáng chế, "C1-3 alkyl" là, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc isopropyl.

Trong sáng chế, "C1-5 alkylen" là, ví dụ, metylen, etylen, propylen, butylen, hoặc pentylen.

Trong sáng chế, "C2-5 alkenylen" là, ví dụ, etenylen, 1-propenylen, 2-propenylen, 1-butenylen, 2-butenylen, 3-butenylen, 1-pentylen, 2-pentylen, 3-pentylen, hoặc 4-pentylen.

Trong sáng chế, "C2-5 alkynylen" là, ví dụ, etynylen, 1-propynylen, 2-propynylen, 1-butynylen, 2-butynylen, 3-butynylen, 1-pentynylen, 2-pentynylen, 3-pentynylen, hoặc 4-pentynylen.

Trong sáng chế, "halogen" là fluorin, clorin, bromua, hoặc iốt.

Trong sáng chế, "C1-4 alkoxy" là, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, 1-metylpropoxy, tert-butoxy, hoặc isobutoxy.

Trong sáng chế, "C1-4 alkylthio" là, ví dụ, metylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, 1-metylpropylthio, tert-butylthio, hoặc isobutylthio.

Trong sáng chế, "C2-4 alkenyl" là, ví dụ, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, hoặc 3-butenyl.

Trong sáng chế, "C2-4 alkynyl" là, ví dụ, etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, hoặc 3-butynyl.

Trong sáng chế, "C1-4 haloalkyl" là alkyl C1-4 được thế halogen, và là, ví dụ, monofluorometyl, difluorometyl, trifluorometyl, 2-fluoroetyl, 1-fluoroetyl, 2,2-difluoroetyl, 1,2-difluoroetyl, 1,1-difluoroetyl, 2,2,2-trifluoroetyl, 1,2,2-trifluoroetyl, 1,1,2-trifluoroetyl, 1,2,2,2-tetrafluoroetyl, 1,1,2,2-tetrafluoroetyl, pentafluoroetyl, 1,2-dibromo-1,2,2-trifluoroetyl,

1-clo-1,2,2,2-tetrafluoroethyl, 3-fluoropropyl, 3-clopropyl, 2-fluoropropyl, 2-clopropyl, 1-fluoropropyl, 1-clopropyl, 3,3-difluoropropyl, 2,3-difluoropropyl, 1,3-difluoropropyl, 1,2-difluoropropyl, 2,2-difluoropropyl, 1,1-difluoropropyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 2,3,3-trifluoropropyl, 1,3,3-trifluoropropyl, 1,2,2-trifluoropropyl, 1,1,2-trifluoropropyl, 1,1,3-trifluoropropyl, 1,1,2,2-tetrafluoropropyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl, 4-fluorobutyl, 4-clobutyl, 3-fluorobutyl, 3-clobutyl, 2-fluorobutyl, 2-clobutyl, 1-fluorobutyl, 1-clobutyl, 3,3-difluorobutyl, 2,3-difluorobutyl, 1,3-difluorobutyl, 1,2-difluorobutyl, 2,2-difluorobutyl, 1,1-difluorobutyl, 3,3,3-trifluorobutyl, 2,3,3-trifluorobutyl, 1,3,3-trifluorobutyl, 1,2,2-trifluorobutyl, 1,1,2-trifluorobutyl, 1,1,3-trifluorobutyl, 1,1,2,2-tetrafluorobutyl, hoặc 2,2,3,3,3-pentafluorobutyl.

Trong sáng chế, "sulfur mà có thể được oxi hóa" là sulfur (S), sulfoxit (S(O)), hoặc sulfon (SO₂).

Trong sáng chế, "vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh" nghĩa là vòng dị vòng một vòng hoặc hai vòng có bốn đến mười cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, và nguyên tử lưu huỳnh, và là, ví dụ, vòng oxetan, azetidin, pyrrolidin, pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, piperidin, piperazin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, azepin, diazepin, furan, pyran, oxepin, thiophen, thiopyran, thiepin, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, oxazin, oxadiazin, oxazepin, oxadiazepin, thiadiazol, thiazin, thiadiazin, thiazepin, thiadiazepin, indol, isoindol, indolizin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, indazol, quinolin, isoquinolin, quinolizin, purin, phthalazin, pteridin, nape, quinoxalin, quinazolin, cinnolin, benzooxazol, benzothiazol, benzoimidazol, benzodioxol, benzooxathiol, cromen, benzofurazan, benzothiadiazol, benzotriazol, pyrolin,

pyrrolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin,
 pyrazolin, pyrazolidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, dihydropyrazin,
 tetrahydropyrazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin,
 dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydroazepin,
 tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin,
 perhydrodiazepin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran,
 tetrahydropyran, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin,
 dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran,
 dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazol,
 tetrahydrooxazol (oxazolidin), dihydroisooxazol, tetrahydroisooxazol
 (isoxazolidin), dihydrothiazol, tetrahydrothiazol (thiazolidin), dihydroisothiazol,
 tetrahydroisothiazol (isothiazolidin), dihydrofurazan, tetrahydrofurazan,
 dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol (oxadiazolidin), dihydrooxazin,
 tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrooxazepin,
 tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin,
 tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiadiazol,
 tetrahydrothiadiazol (thiadiazolidin), dihydrothiazin, tetrahydrothiazin,
 dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin,
 perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin,
 perhydrothiadiazepin, tetrahydrotriazolopyrazin, morpholine, thiomorpholine,
 oxathiane, indoline, isoindoline, dihydrobenzofuran, perhydrobenzofuran,
 dihydroisobenzofuran, perhydroisobenzofuran, dihydrobenzothiophen,
 perhydrobenzothiophen, dihydroisobenzothiophen, perhydroisobenzothiophen,
 dihydroindazol, perhydroindazol, dihydroquinolin, tetrahydroquinolin,
 perhydroquinolin, dihydroisoquinolin, tetrahydroisoquinolin,
 perhydroisoquinolin, dihydrophthalazin, tetrahydrophthalazin,

perhydrophthalazin, dihydronaphthyridin, tetrahydronaphthyridin,
 perhydronaphthyridin, dihydroquinoxalin, tetrahydroquinoxalin,
 perhydroquinoxalin, dihydroquinazolin, tetrahydroquinazolin,
 perhydroquinazolin, dihydrocinnolin, tetrahydrocinnolin, perhydrocinnolin,
 benzooxathiane, dihydrobenzooxazin, dihydrobenzothiazin,
 pyrazinomorpholine, dihydrobenzooxazol, perhydrobenzooxazol,
 dihydrobenzothiazol, perhydrobenzothiazol, dihydrobenzoimidazol,
 perhydrobenzoimidazol, dioxolan, dioxan, dioxaindan, benzodioxan,
 thiochromane, dihydrobenzodioxine, dihydrobenzoxathiin, chromane,
 pyrazolopyrimidin, imidazopyridazin, imidazopyridin, imidazopyrimidin,
 pyrolopyridin, pyrolopyrimidin, pyrolopyridazin, imidazopyrazin,
 pyrazolopyridin, pyrazolopyrimidin, triazolophthyridinyridin, hoặc
 dihydropyridooxazin.

Trong sáng chế, "vòng dị vòng có ba đến mười cạnh" nghĩa là vòng dị vòng một vòng hoặc hai vòng có ba đến mười cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, và nguyên tử lưu huỳnh, và là, ví dụ, aziridin, oxiran, thiiran, hoặc bất kỳ trong số các vòng dị vòng được minh họa ở trên cho "vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh."

Trong sáng chế, "vòng dị vòng thơm có năm đến mười cạnh" nghĩa là vòng dị vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có năm đến mười cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, và nguyên tử lưu huỳnh, và là, ví dụ, pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, furan, thiophen, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indol, isoindol, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, indazol, purin, benzooxazol, benzothiazol, benzoimidazol, benzofurazan, benzothiadiazol, benzotriazol,

quinolin, isoquinolin, phthalazin, pteridin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, hoặc vòng cinnolin.

Trong sáng chế, "vòng dị vòng thơm một vòng có năm đến sáu cạnh" là, ví dụ, pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, furan, thiophen, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, hoặc vòng thiadiazol.

Trong sáng chế, "vòng cacbon C4-10" nghĩa là vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng có C4 đến 10, và là, ví dụ, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, xyclononan, xyclodecan, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, xycloocten, xyclopentadien, xyclohexadien, xycloheptadien, xyclooctadien, benzen, pentalen, perhydropentalen, azulen, perhydroazulen, inden, perhydroinden, indan, naphthalen, dihydronaphthalen, tetrahydronaphthalen, hoặc vòng perhydronaphthalen.

Trong sáng chế, "vòng cacbon C3-10" nghĩa là vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng có C3 đến 10, và là, ví dụ, xyclopropan, hoặc bất kỳ trong số các vòng cacbon được minh họa ở trên cho "vòng cacbon C4-10."

Trong sáng chế, "C1-6 alkyl" là, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, hexyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 1-metyl-1-etylpropyl, 2-metyl-2-etylpropyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, hoặc 1,1-dimetylpentyl.

Trong sáng chế, "C3-6 xycloalkyl" là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Trong sáng chế, "vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh" nghĩa là vòng dị

vòng một vòng có bốn đến sáu cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, và nguyên tử lưu huỳnh, và là, ví dụ, oxetan, azetidin, pyrrolidin, piperidin, pyrazin, pyran, thiopyran, oxazin, oxadiazin, thiazin, thiadiazin, pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrimidin, pyridazin, furan, thiophen, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, hoặc vòng thiadiazol.

Trong sáng chế, R^1 tốt hơn là $COOR^8$.

Trong sáng chế, R^8 tốt hơn là nguyên tử hydro, hoặc C1-4 alkyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

Trong sáng chế, R^{8-1} tốt hơn là C1-4 alkyl, benzen, hoặc pyridin. Benzen và pyridin có thể được thế bằng C1-4 alkyl, C1-4 haloalkyl, C1-4 alkoxy, $-O(C1-4 \text{ haloalkyl})$, C1-4 alkylthio, $-S(C1-4 \text{ haloalkyl})$, halogen, hoặc nitril.

Trong sáng chế, L^1 tốt hơn là C1-5 alkylen, hoặc C2-5 alkenylen, tốt hơn nữa là C1-5 alkylen, ưu tiên cụ thể là propylen.

Trong sáng chế, R^2 tốt hơn là fluorin.

Trong sáng chế, X^1 tốt hơn là CR^6 .

Trong sáng chế, R^6 tốt hơn là nguyên tử hydro, hoặc fluorin, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

Trong sáng chế, X^2 tốt hơn là CR^7 .

Trong sáng chế, R^7 tốt hơn là fluorin, nitril, $-CH_2R^9$, hoặc $-OR^9$, tốt hơn nữa là nitril.

Trong sáng chế, R^9 tốt hơn là vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh mà có thể được thế bằng metyl hoặc trifluorometyl. Vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh tốt hơn là vòng dị vòng thơm có năm đến mười cạnh, tốt hơn nữa là vòng dị vòng thơm chứa nitơ có năm đến mười cạnh (ví dụ, pyrazol, imidazol, triazol,

pyrolopyridin, pyrolopyrimidin, pyrolopyridazin, imidazopyridazin, imidazopyridin, imidazopyrimidin, imidazopyrazin, pyrazolopyridin, hoặc pyrazolopyrimidin).

Trong sáng chế, L^2 tốt hơn là $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, hoặc $-\text{SO}_2\text{NH}-$, tốt hơn nữa là $-\text{NHCO}-$, hoặc $-\text{CONH}-$, ưu tiên cụ thể là $-\text{NHCO}-$.

Trong sáng chế, R^3 tốt hơn là fluorin.

Trong sáng chế, R^4 tốt hơn là metyl, etyl, hoặc trifluorometyl, tốt hơn nữa là metyl.

Trong sáng chế, X^3 tốt hơn là metylen, hoặc nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là nguyên tử oxy.

Trong sáng chế, R^{10} tốt hơn là metyl, etyl, metylcarbonyl, etylcarbonyl, metylsulfonyl, etylsulfonyl, hoặc tert-butoxycarbonyl.

Trong sáng chế, vòng tốt hơn là benzen, thiophen, hoặc vòng pyrazol, tốt hơn nữa là vòng benzen.

Trong sáng chế, R^5 tốt hơn là $-\text{CONHR}^{11}$, fluorin, metoxy, vòng benzen, hoặc vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh. Vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh tốt hơn là azetidin, pyrrolidin, piperidin, oxazolidin, oxadiazol, triazol, thiophen, furan, pyrazol, thiazol, oxazol, imidazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin, pyrazolopyrimidin, pyrolopyrimidin, pyrazolopyridin, pyrolopyridin, hoặc vòng dihydropyridooxazin.

Trong sáng chế, R^{11} tốt hơn là C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, hoặc pyran, pyrrolidin, piperidin, pyrazol, thiazol, oxazol, isooxazol, pyridin, pyridazin, hoặc vòng pyrimidin, tốt hơn nữa là C1-6 alkyl.

Trong sáng chế, R^{13} tốt hơn là halogen, C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, C1-4 alkoxy, nhóm hydroxyl, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, hoặc vòng benzen, oxetan, pyridin,

pyrazol, hoặc oxazol, tốt hơn nữa là fluorin, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, isobutyl, xyclopentyl, xyclobutan, oxetan, nhóm hydroxyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, dimetylamino, hoặc benzen, pyridin, pyrazol, hoặc vòng oxazol.

Trong sáng chế, R^{20} tốt hơn là nguyên tử hydro, hoặc metyl.

Trong sáng chế, R^{21} tốt hơn là nguyên tử hydro, hoặc metyl.

Trong sáng chế, R^{12} tốt hơn là C1-3 alkyl, C3-6 xycloalkyl, benzen, hoặc vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh. Vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh tốt hơn là oxetan, azetidin, pyrrolidin, piperidin, pyrazin, pyran, thiopyran, oxazin, oxadiazin, thiazin, thiadiazin, pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, furan, thiophen, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, hoặc vòng thiadiazol. Vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh có thể được thế bằng C1-4 alkoxy.

Trong sáng chế, R^{14} tốt hơn là nguyên tử hydro, metyl, etyl, benzen, hoặc benzyl.

Trong sáng chế, R^{19} tốt hơn là metoxy, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, hoặc oxazol, thiazol, pyrazol, hoặc vòng pyridin.

Trong sáng chế, R^{15} tốt hơn là metyl, xyclopropyl, hoặc benzen.

Trong sáng chế, R^{16} tốt hơn là nhóm hydroxyl.

Trong sáng chế, R^{17} tốt hơn là metyl, etyl, xyclopropyl, hoặc benzen, tốt hơn nữa là metyl.

Trong sáng chế, R^{18} tốt hơn là fluorin, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, isobutyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, oxo, nitril, nhóm hydroxyl, hydroxymetyl, 1-metyl-1-hydroxyetyl, metylsulfonyl, pyridin, hoặc dimetylamino.

Trong sáng chế, m tốt hơn là số nguyên từ 1 đến 2, tốt hơn nữa là 1.

Trong sáng chế, n tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 1, tốt hơn nữa là 1.

Trong sáng chế, p tốt hơn là 0.

Trong sáng chế, q tốt hơn là 0.

Trong sáng chế, r tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 4, tốt hơn nữa là số nguyên từ 0 đến 2.

Trong sáng chế, s tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 2, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2.

Trong sáng chế, t tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 2.

Trong sáng chế, X^{3a} tốt hơn là nguyên tử oxy.

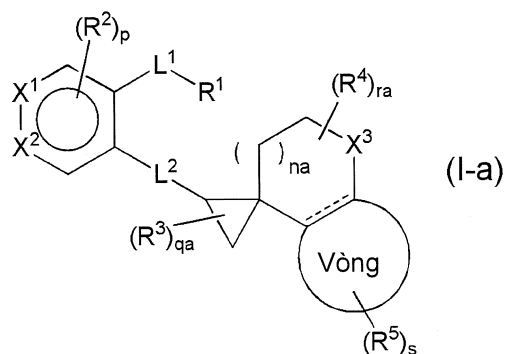
Trong sáng chế, na tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 1.

Trong sáng chế, qa tốt hơn là 0.

Trong sáng chế, ra tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 2.

Trong sáng chế, được ưu tiên làm hợp chất có công thức chung (I) là dạng kết hợp của các phần xác định được ưu tiên của vòng, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{8-1} , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , L^1 , L^2 , L^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^{3a} , m, n, na, p, q, qa, r, ra, s, và t.

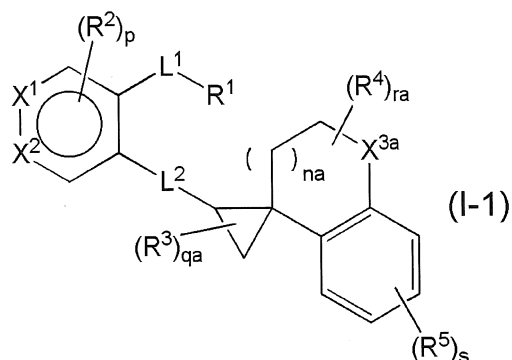
Trong sáng chế, hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) tốt hơn là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-a) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



Trong công thức chung (I-a), tất cả các ký hiệu như được xác định cho

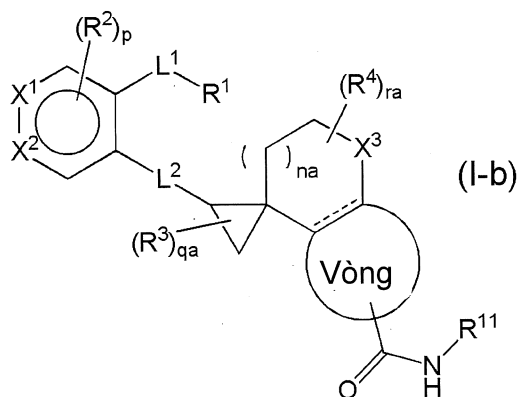
các ký hiệu trong [1] và [2] ở trên.

Tốt hơn nữa là, hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-1) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



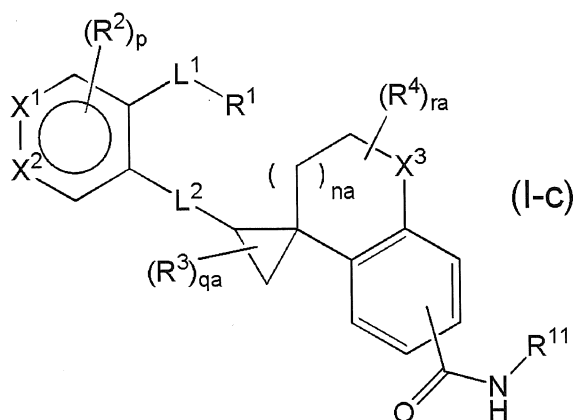
Trong công thức chung (I-1), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1] và [2] ở trên.

Trong sáng chế, khía cạnh được ưu tiên hơn nữa của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-b) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



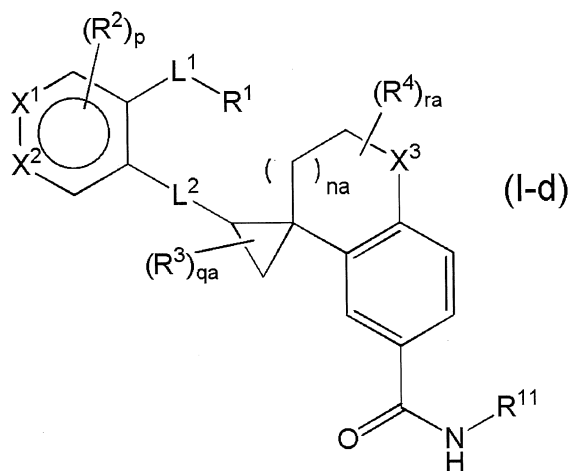
Trong công thức chung (I-b), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1] và [2] ở trên.

Khía cạnh thậm chí được ưu tiên hơn nữa của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-c) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



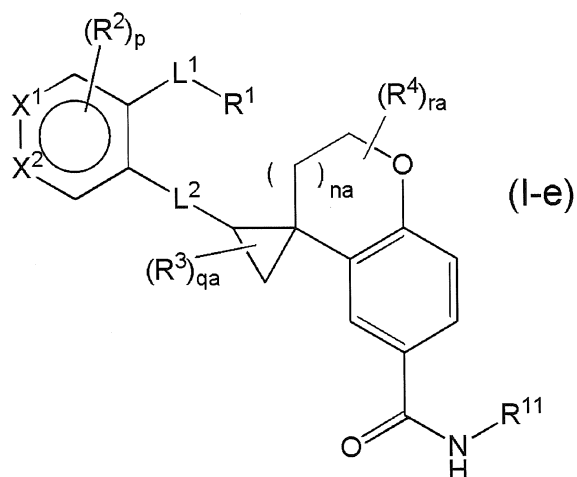
Trong công thức chung (I-c), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1] và [2] ở trên.

Được ưu tiên là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-d) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



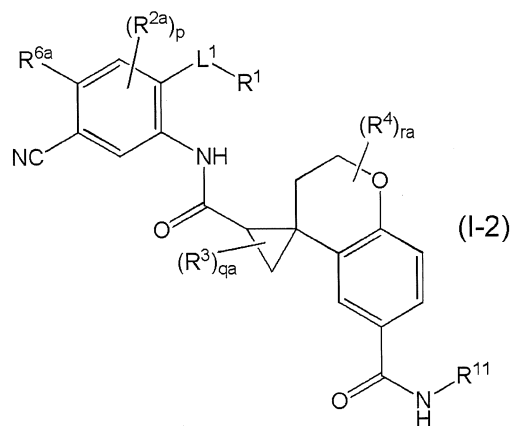
Trong công thức chung (I-d), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1] và [2] ở trên.

Được ưu tiên nữa là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-e) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



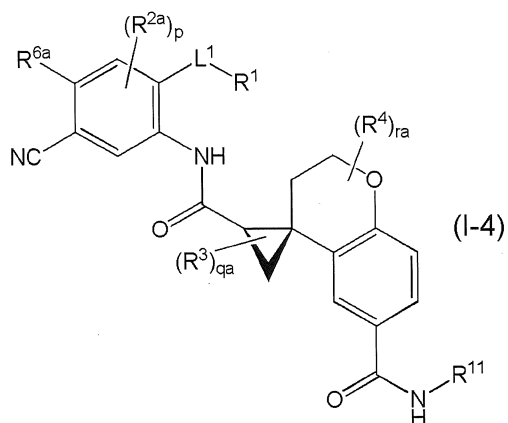
Trong công thức chung (I-e), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1] và [2] ở trên.

Được ưu tiên cụ thể là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-2) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



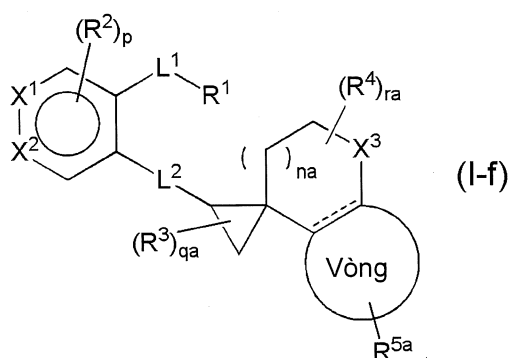
Trong công thức chung (I-2), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1], [2], và [5] ở trên.

Được ưu tiên nhất là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-4) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



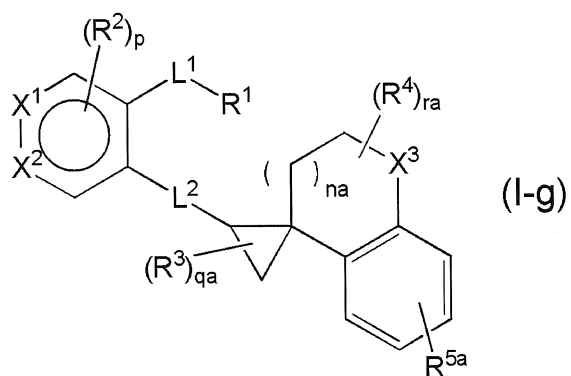
Trong công thức chung (I-4), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1], [2], và [5] ở trên.

Trong sáng chế, khía cạnh được ưu tiên hơn nữa của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-f) sau, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



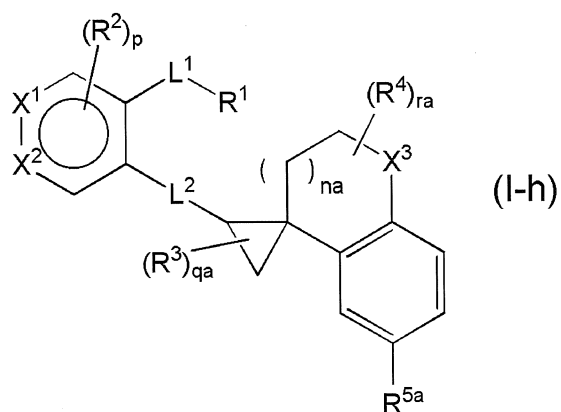
Trong công thức chung (I-f), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1], [2], và [9] ở trên.

Được ưu tiên nữa là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-g) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



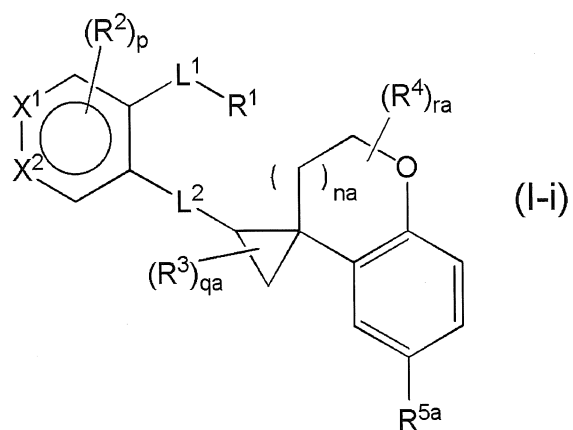
Trong công thức chung (I-g), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1], [2], và [9] ở trên.

Được ưu tiên là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-h) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



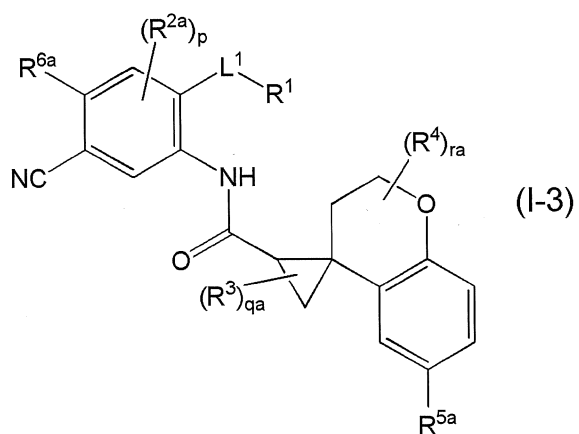
Trong công thức chung (I-h), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1], [2], và [9] ở trên.

Được ưu tiên nữa là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-i) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



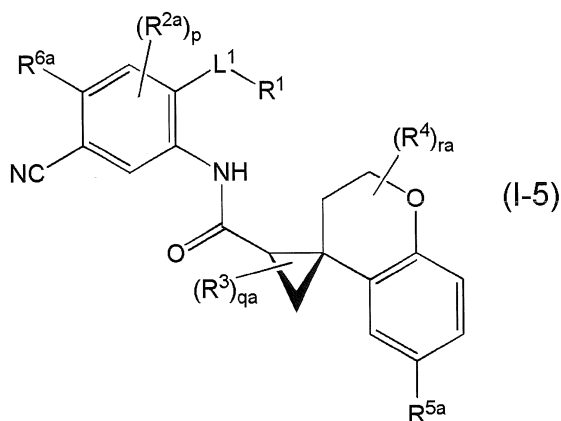
Trong công thức chung (I-i), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1], [2], và [9] ở trên.

Được ưu tiên cụ thể là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-3) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



Trong công thức chung (I-3), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1], [2], và [9] ở trên.

Được ưu tiên nhất là hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I-5) sau đây, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.



Trong công thức chung (I-5), tất cả các ký hiệu như được xác định cho các ký hiệu trong [1], [2], và [9] ở trên.

Trong sáng chế, L^1 độc lập là tốt hơn là propylen, và L^2 độc lập là tốt hơn là $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, hoặc $-\text{SO}_2\text{NH}-$ trong nhóm của các công thức chung được chọn từ các công thức chung (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), và (I-1). Tốt hơn nữa là, L^1 là propylen, và L^2 là $-\text{NHCO}-$, hoặc $-\text{CONH}-$. Tốt hơn nữa là, L^1 là propylen, và L^2 là $-\text{NHCO}-$.

Trong sáng chế, L^1 độc lập là tốt hơn là propylen trong nhóm của các công thức chung được chọn từ các công thức chung (I-2), (I-3), (I-4), và (I-5).

Trong sáng chế, khía cạnh được ưu tiên nhất của công thức chung (I) bao gồm hợp chất sáng chế của ví dụ 1, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 2-1 đến 2-47, hợp chất sáng chế của ví dụ 3, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 4-1 đến 4-3, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 5 đến 6, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 7-1 đến 7-28, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 8 đến 9, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 10-1 đến 10-12, hợp chất sáng chế của ví dụ 11, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 12-1 đến 12-3, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 13 đến 17, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 18-1 đến 18-3, hợp chất sáng chế của ví dụ 19, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 20-1 đến 20-5, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 21 đến 22, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 23-1

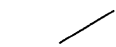
đến 23-2, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 24 đến 27, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 28-1 đến 28-2, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 29 đến 30, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 31-1 đến 31-2, hợp chất sáng chế của ví dụ 32, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 33-1 đến 33-5, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 34 đến 36, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 37-1 đến 37-2, các hợp chất sáng chế của các ví dụ 38-1 đến 38-2, hợp chất sáng chế của ví dụ 39, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng, hoặc tiền chất của chúng.

Cần phải hiểu rằng tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất đều nằm trong phạm vi của sáng chế, trừ khi có chỉ định cụ thể khác. Ví dụ, alkyl, alkoxy, và alkylen bao gồm alkyl, alkoxy, và alkylen nhánh thẳng. Sáng chế cũng bao gồm tất cả các chất sau: các chất đồng phân do liên kết đôi, vòng, và vòng ngưng (các chất đồng phân cis, và trans, E, Z), các chất đồng phân do sự có mặt của cacbon bất đối xứng (các chất đồng phân R và S, α và β các chất đồng phân, các đồng phân đối hình, các đồng phân phi đối hình), các chất đồng phân quang liên quan đến sự xoay quang (các chất đồng phân D, L, d, l), các hợp chất cực được phân tách bởi sắc ký (các hợp chất phân cực cao, và phân cực thấp, các hợp chất cân bằng, các chất đồng phân xoay, các hỗn hợp gồm các tỷ lệ bất kỳ của các hợp chất này, và các hỗn hợp triệt quang. Sáng chế cũng bao gồm tất cả các chất đồng phân do hiện tượng hỗ biến.

Là rõ ràng đối với người có trình độ, các ký hiệu Như được sử dụng ở đây có nghĩa theo sau trừ khi được quy định cụ thể khác.

là liên kết vào trong mặt phẳng của giấy (ví dụ, α sự tạo kết cấu).

là liên kết ngoài mặt phẳng của giấy (ví dụ, β sự tạo kết cấu).



là hỗn hợp của α và β các sự tạo kết cấu.

Các muối

Hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) được chuyển đổi thành muối bằng cách sử dụng phương pháp đã biết.

Muối tốt hơn là muối có thể chấp nhận được về dược tính.

Tốt hơn là, muối hòa tan trong nước.

Các ví dụ về muối có thể chấp nhận được về dược tính bao gồm các muối cộng axit, các muối kim loại kiềm, các muối kim loại kiềm thổ, các muối amoni, và các muối amin.

Các muối cộng axit có thể là muối axit vô cơ, ví dụ, như hydroclorua, hydrobromat, hydroiodua, các sulfat, phosphat, và các nitrat, hoặc các muối axit hữu cơ, ví dụ, như các axetat, các lactat, các tartrat, các benzoat, xitrat, metanesulfonat, etanesulfonat, trifluoroaxetat, benzensulfonat, toluensulfonat, các isethionat, các glucuronat, và các gluconat.

Các ví dụ về các muối kim loại kiềm bao gồm kali, và natri.

Các ví dụ về các muối kim loại kiềm thổ bao gồm canxi, và magie.

Các ví dụ về các muối amoni bao gồm tetrametylamoni.

Các ví dụ về các muối amin bao gồm trietylamin, metylamin, dimetylamin, xyclopentylamin, benzylamin, phenetylamin, piperidin, monoetanolamin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan, lysin, arginin, và N-metyl-D-glucamin.

Hợp chất sáng chế có thể được chuyển đổi thành N-oxit bằng cách sử dụng phương pháp bất kỳ. Như được sử dụng ở đây, N-oxit chỉ đến các hợp chất

có công thức chung (I) với các nguyên tử nitơ được oxi hóa.

Hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I), và muối của chúng có thể được chuyển đổi thành solvat.

Tốt hơn là, solvat là không độc, và hòa tan trong nước. Các ví dụ về các solvat phù hợp bao gồm các solvat sử dụng nước, và các solvat sử dụng các dung môi cồn (ví dụ, etanol).

Tiền chất

Như được sử dụng ở đây, tiền chất của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) chỉ đến hợp chất mà được chuyển đổi thành hợp chất có công thức chung (I) trong thân qua phản ứng với, ví dụ, enzyme, và axit dạ dày. Sau đây là các ví dụ về các tiền chất của các hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I): Hợp chất có công thức chung (I) với nhóm amino mà được axyl hóa, alkyl hóa, hoặc phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất có công thức chung (I) với nhóm amino mà được eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxoln-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa, axetoxymetyl hóa, hoặc tert-butyl hóa); hợp chất có công thức chung (I) có nhóm hydroxyl mà được axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa, hoặc borat hóa (ví dụ, hợp chất có công thức chung (I) có nhóm hydroxyl mà được axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa, hoặc dimethylaminometylcarbonyl hóa; và hợp chất có công thức chung (I) có nhóm carboxy mà được este hóa hoặc amin hóa (ví dụ, hợp chất có công thức chung (I) có nhóm carboxy mà được etyleste hóa, phenyleste hóa, carboxymetyleste hóa, dimethylaminometyleste hóa, pivaloyloxymetyleste hóa, 1-{(etoxycarbonyl)oxy}etyleste hóa, phthalidylesteificated, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxoln-4-yl)metyleste hóa,

1-[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy}ethyl ester hóa, hoặc methylamidated). Các hợp chất này có thể được sản xuất bởi phương pháp đã biết về bản chất. Tiền chất của các hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) có thể là hydrat hoặc nonhydrat. Tiền chất của các hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) có thể là chất mà chuyển đổi thành hợp chất có công thức chung (I) dưới các điều kiện sinh lý, như được mô tả trong Development of Drugs, tập 7, thiết kế phân tử, trang 163 - 198, 1990, Công ty xuất bản Hirokawa.

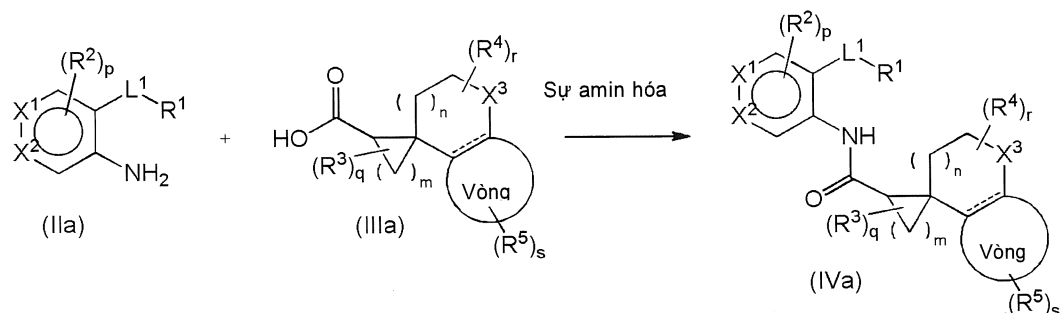
Các nguyên tử cấu thành các hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) có thể được thay thế với các đồng vị của chúng (ví dụ, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{77}Br , và ^{125}I).

Phương pháp sản xuất hợp chất sáng chế

Các hợp chất sáng chế được thể hiện bởi công thức chung (I) có thể được sản xuất bởi các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng các phương pháp được mô tả ở dưới, các phương pháp tương đương với đó, hoặc các phương pháp được mô tả trong các ví dụ ở dưới. Trong các phương pháp sản xuất ở dưới, hợp chất được nạp có thể ở dạng muối. Muối có thể là muối bất kỳ trong số các muối có thể chấp nhận được về dược tính được minh họa cho các hợp chất sáng chế có công thức chung (I).

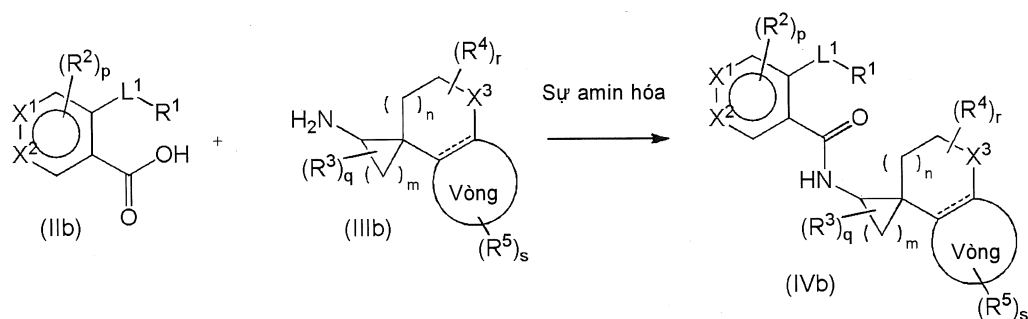
Hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-\text{NHCO}-$ (công thức chung (IVa)), và hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-\text{CONH}-$ (công thức chung (IVb)) có thể được sản xuất bằng các phương pháp được thể hiện bởi các sơ đồ phản ứng sau (Ia) và (Ib), tương ứng.

Sơ đồ phản ứng (Ia)



Trong công thức, tất cả các ký hiệu như được xác định trong [1] ở trên.

Sơ đồ phản ứng (Ib)



Trong công thức, tất cả các ký hiệu như được xác định trong [1] ở trên.

Cụ thể, hợp chất sáng chế được thể hiện bởi công thức chung (IVa) có thể được sản xuất bởi phản ứng amin hóa của hợp chất có công thức chung (IIa), và hợp chất có công thức chung (IIIa). Hợp chất sáng chế có công thức chung (IVb) có thể được sản xuất bởi phản ứng amin hóa của hợp chất có công thức chung (IIb), và hợp chất có công thức chung (IIIb).

Phản ứng amin hóa đã biết, và có thể là, ví dụ,

- (1) phương pháp sử dụng halogenua của axit,
- (2) phương pháp sử dụng anhydrua của axit được trộn, hoặc
- (3) phương pháp sử dụng chất ngưng tụ.

Sau đây mô tả chi tiết các phương pháp.

- (1) Trong phương pháp sử dụng halogenua của axit, ví dụ, axit carboxylic được phản ứng với chất phản ứng halogenua của axit (ví dụ, oxalyl

clorua, hoặc thionyl clorua) ở khoảng -20°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ, cloroform, diclometan, dietyl ete, hoặc tetrahydrofuran), hoặc không có dung môi. Halogenua của axit tạo ra sau đó được phản ứng với amin trong dung môi hữu cơ (ví dụ, cloroform, diclometan, dietyl ete, hoặc tetrahydrofuran) ở khoảng 0 đến 40°C trong sự có mặt của bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, hoặc diisopropyletylamin). Một cách thay thế, halogenua của axit có thể được phản ứng với amin ở khoảng 0 đến 40°C trong dung môi hữu cơ (ví dụ, dioxan, hoặc tetrahydrofuran), sử dụng sử dụng dung dịch nước có tính kiềm (ví dụ, natri nước bicarbonat, hoặc dung dịch natri hydroxit).

(2) Trong phương pháp sử dụng anhydrua của axit được trộn, ví dụ, axit carboxylic được phản ứng với halogenua của axit (ví dụ, pivaloyl clorua, tosyl clorua, hoặc metyl clorua), hoặc với dẫn xuất axit (ví dụ, etyl cloroformat, hoặc isobutyl cloroformat) ở khoảng 0 đến 40°C trong dung môi hữu cơ (ví dụ, cloroform, diclometan, dietyl ete, hoặc tetrahydrofuran) hoặc không có dung môi, trong sự có mặt của bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, hoặc diisopropyletylamin). Anhydrua của axit tạo ra được trộn sau đó được phản ứng với amin ở khoảng 0 đến 40°C trong dung môi hữu cơ (ví dụ, cloroform, diclometan, dietyl ete, hoặc tetrahydrofuran).

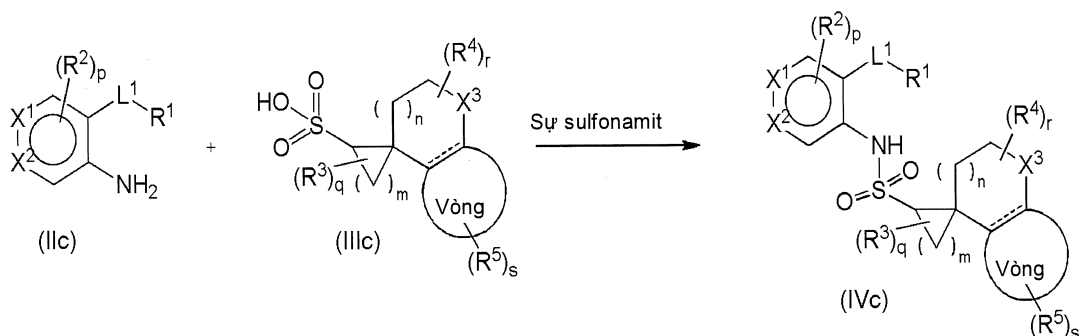
(3) Trong phương pháp sử dụng chất ngưng tụ, ví dụ, axit carboxylic được phản ứng với amin ở khoảng 0°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ, cloroform, diclometan, dimetylformamit, dimetylaxetoamit, dietyl ete, hoặc tetrahydrofuran) hoặc không có dung môi khi có mặt hoặc vắng mặt bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin, dimetylanilin, hoặc dimetylaminopyridin), sử dụng chất ngưng tụ (ví dụ, 1,3-dixyclohexylcarbodiimit (DCC), 1-etyl-3-[3-(dimetylamin)propyl]carbodiimit (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazol

(CDI), 2-clo-1-metylpyridiniumiodin, hoặc anhydra vòng của axit 1-propanphosphonic (T3P)), có hoặc không có 1-hydroxybenzotriazol (HOBt).

Mong muốn là, các phản ứng (1), (2), và (3) được thực hiện dưới các điều kiện khan trong môi trường khí trơ (ví dụ, argon, hoặc nitơ).

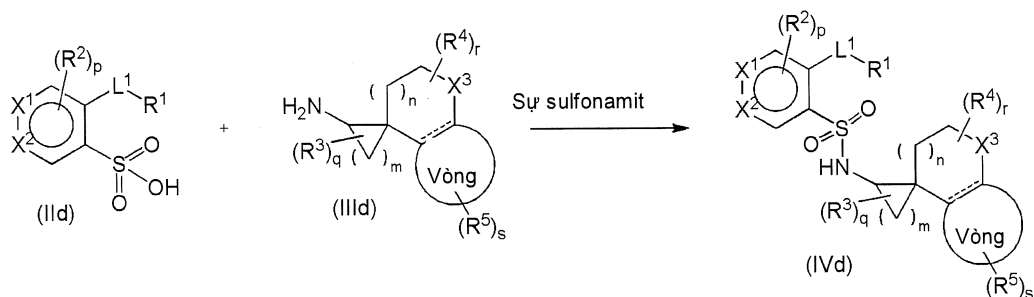
Hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-NH-SO_2-$ (công thức chung (IVc)), và hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-SO_2NH-$ (công thức chung (IVd)) có thể được sản xuất bằng các phương pháp được thể hiện bởi các sơ đồ phản ứng (Ic) và (Id) sau đây, tương ứng.

Sơ đồ phản ứng (Ic)



Trong công thức, tất cả các ký hiệu như được xác định trong [1] ở trên.

Sơ đồ phản ứng (Id)



Trong công thức, tất cả các ký hiệu như được xác định trong [1] ở trên.

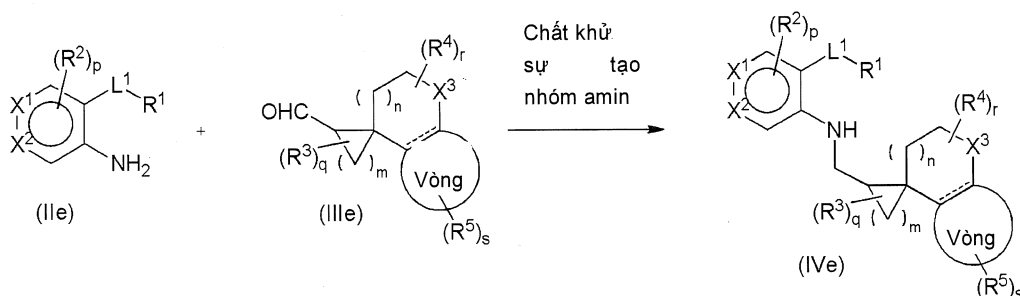
Cụ thể, hợp chất sáng chế được thể hiện bởi công thức chung (IVc) có thể được sản xuất bởi phản ứng sulfonamid của hợp chất có công thức chung

(IIc), và hợp chất có công thức chung (IIIc). Hợp chất sáng chế có công thức chung (IVd) có thể được sản xuất bởi phản ứng sulfonamid của hợp chất có công thức chung (IIId), và hợp chất có công thức chung (IIIId).

Phản ứng sulfonamid đã được biết. Ví dụ, axit sulfonic được phản ứng với halogenua của axit (ví dụ, oxalyl clorua, thionyl clorua, phosphorous pentaclorua, hoặc phosphorous triclorua) ở -20°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (ví dụ, cloroform, diclometan, dicloetan, dietyl ete, tetrahydrofuran, hoặc metyl t-butyl ete) hoặc không có dung môi. Halogenua sulfonyl tạo ra sau đó được phản ứng với amin ở khoảng 0 đến 40°C trong dung môi hữu cơ (ví dụ, cloroform, diclometan, dicloetan, dietyl ete, hoặc tetrahydrofuran) trong sự có mặt của bazơ (ví dụ, diisopropyletylamin, pyridin, trietylamin, dimetylanilin, hoặc dimetylaminopyridin).

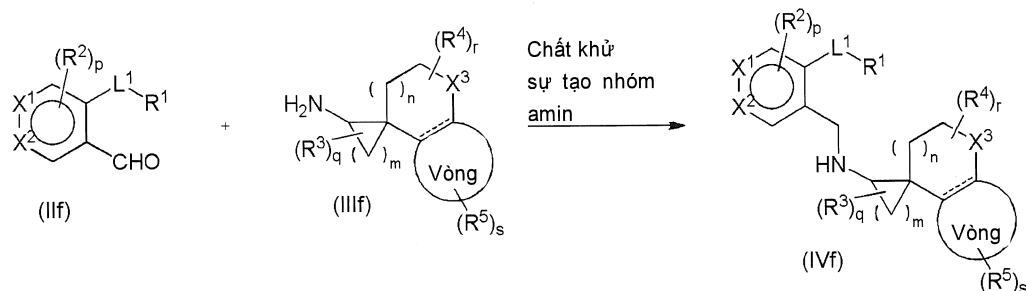
Vòng Hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-\text{NHCH}_2-$ (công thức chung (IVe)), và hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-\text{CH}_2\text{NH}-$ (công thức chung (IVf)) có thể được sản xuất bằng các phương pháp được thể hiện bởi các sơ đồ phản ứng sau (Ie) và (If), tương ứng.

Sơ đồ phản ứng (Ie)



Trong công thức, tất cả các ký hiệu như được xác định trong [1] ở trên.

Sơ đồ phản ứng (If)



Trong công thức, tất cả các ký hiệu như được xác định trong [1] ở trên.

Cụ thể, hợp chất sáng chế được thể hiện bởi công thức chung (IVe) có thể được sản xuất bởi phản ứng amin hóa khử của hợp chất có công thức chung (IIe), và hợp chất có công thức chung (IIIe). Hợp chất sáng chế có công thức chung (IVf) có thể được sản xuất bởi phản ứng amin hóa khử của hợp chất có công thức chung (IIIf), và hợp chất có công thức chung (IIIIf).

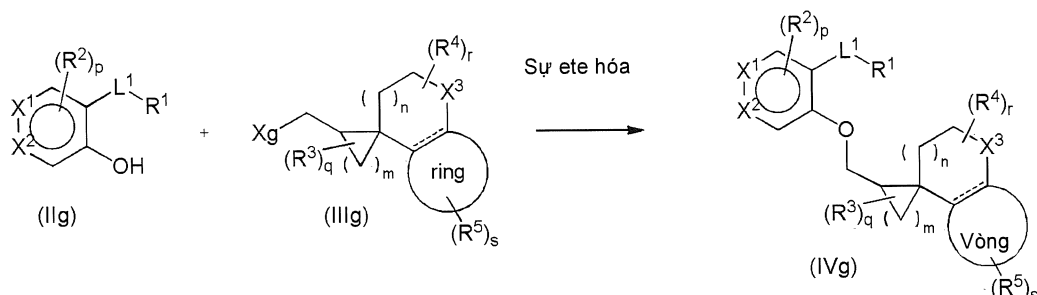
Phản ứng amin hóa khử đã được biết. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ (ví dụ, dicloetan, diclometan, dimetylformamit, axit axetic, hoặc hỗn hợp của chúng) ở khoảng 0 đến 40°C trong sự có mặt của chất khử (ví dụ, natri triacetoxyborohydrit, natri xyanoborohydrit, hoặc natri borohydrit).

Hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-OCH_2-$ (công thức chung (IVg)), và hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-CH_2O-$ (công thức chung (IVh)) có thể được sản xuất bằng các phương pháp được thể hiện bởi các sơ đồ phản ứng sau (Ig) và (Ih), tương ứng.

Vòng

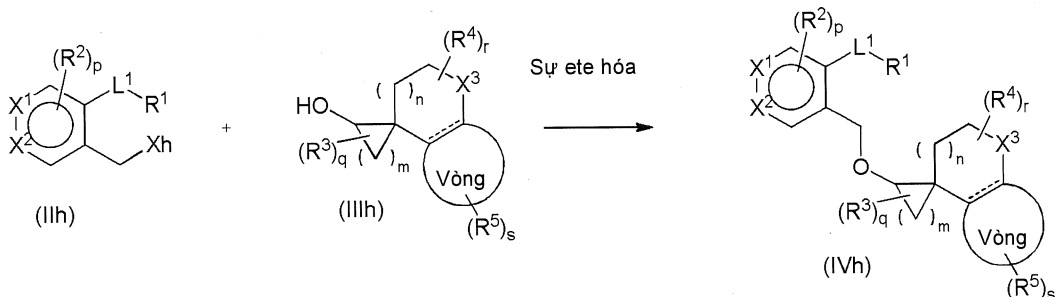
Vòng

Sơ đồ phản ứng (Ig)



Trong công thức, X_g là halogen, tosylat, hoặc mesylat, và các ký hiệu khác như được xác định trong [1] ở trên.

Sơ đồ phản ứng (Ih)



Trong công thức, X_h là halogen, tosylat, hoặc mesylat, và các ký hiệu khác như được xác định trong [1] ở trên.

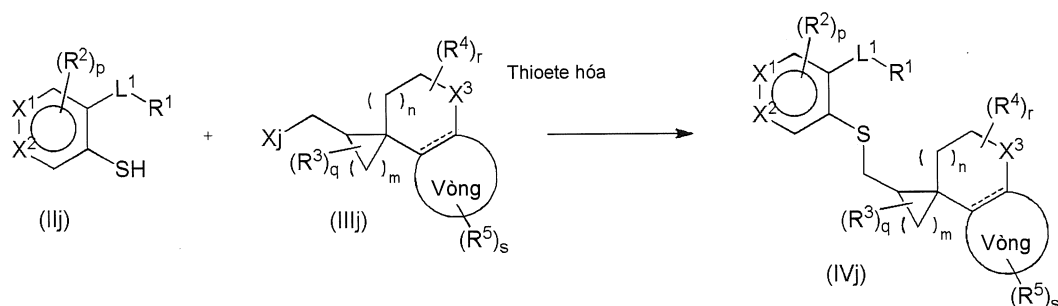
Cụ thể, hợp chất sáng chế được thể hiện bởi công thức chung (IVg) có thể được sản xuất bởi phản ứng ete hóa của hợp chất có công thức chung (IIg), và hợp chất có công thức chung (IIIg). Hợp chất sáng chế có công thức chung (IVh) có thể được sản xuất bởi phản ứng ete hóa của hợp chất có công thức chung (IIh), và hợp chất có công thức chung (IIIh).

Phản ứng ete hóa đã được biết. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ (ví dụ, dimetylformamit, dimetylsulfoxit, cloroform, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, hoặc metyl t-butyl ete) ở khoảng 0 đến 100°C trong sự có mặt của hydroxit kim loại kiềm (ví dụ, natri hydroxit, kali hydroxit, hoặc lithi hydroxit), hydroxit kim loại kiềm thổ (ví dụ, bari hydroxit,

hoặc canxi hydroxit), carbonat (ví dụ, natri carbonat, hoặc kali carbonat), hoặc dung dịch chứa nước hoặc hỗn hợp của chúng.

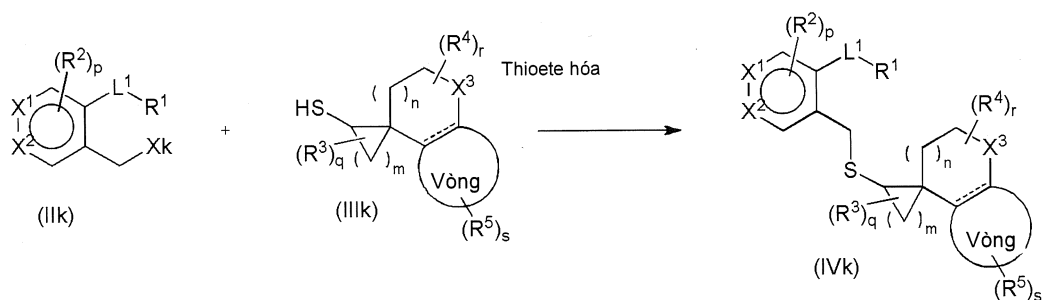
Hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-SCH_2-$ (công thức chung (IVj)), và hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-CH_2S-$ (công thức chung (IVk)) có thể được sản xuất bằng các phương pháp được thể hiện bởi các sơ đồ phản ứng (Ij) và (Ik) sau, tương ứng.

Sơ đồ phản ứng (Ij)



Trong công thức, X_j là halogen, tosylat, hoặc mesylat, và các ký hiệu khác như được xác định trong [1] ở trên.

Sơ đồ phản ứng (Ik)



Trong công thức, X_k là halogen, tosylat, hoặc mesylat, và các ký hiệu khác như được xác định trong [1] ở trên.

Cụ thể, hợp chất sáng chế được thể hiện bởi công thức chung (IVj) có thể được sản xuất bởi phản ứng thioete hóa của hợp chất có công thức chung (IIj), và hợp chất có công thức chung (IIIj). Hợp chất sáng chế có công thức

chung (IVk) có thể được sản xuất bởi phản ứng thioete hóa của hợp chất có công thức chung (IIk), và hợp chất có công thức chung (IIIk).

Phản ứng thioete hóa đã được biết. Ví dụ,

Phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ (ví dụ, dimetylformamit, dimethylsulfoxit, cloroform, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, hoặc metyl t-butyl ete) ở khoảng 0 đến 100°C trong sự có mặt của hydroxit kim loại kiềm (ví dụ, natri hydroxit, kali hydroxit, hoặc lithi hydroxit), hydroxit kim loại kiềm thổ (ví dụ, bari hydroxit, hoặc canxi hydroxit), carbonat (ví dụ, natri carbonat, hoặc kali carbonat), hoặc dung dịch chứa nước hoặc hỗn hợp của chúng.

Hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-S(O)CH_2-$ hoặc $-SO_2CH_2-$ có thể được sản xuất bằng cách cho chịu thích hợp nguyên tử lưu huỳnh của hợp chất sáng chế có công thức chung (IVj) ở trên vào phản ứng oxi hóa.

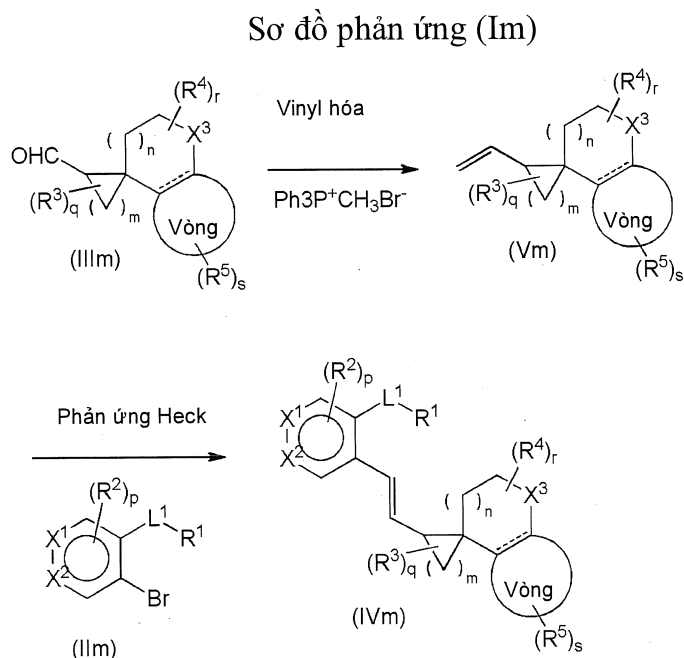
Hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-CH_2S(O)-$ hoặc $-CH_2SO_2-$ có thể được sản xuất bằng cách cho chịu theo cách thích hợp nguyên tử lưu huỳnh của hợp chất sáng chế có công thức chung (IVk) ở trên đến phản ứng oxi hóa.

Phản ứng oxi hóa (phản ứng sulfoxi hóa: $-SCH_2- \rightarrow -S(O)CH_2-$, hoặc $-CH_2S- \rightarrow -CH_2S(O)-$) đã được biết. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ (ví dụ, diclometan, cloroform, benzen, hexan, metanol, rượu t-butyl, axeton, axetonitril, tetrahydrofuran, axit axetic, hoặc N,N-dimetylformamit), hoặc trong nước hoặc trong dung môi được trộn của các chất này ở khoảng -40 đến 0°C trong sự có mặt của 1 đến 1,2 tương đương với chất oxi hóa (ví dụ, hydro peroxit, natri periodat, axyl nitrit, natri perborat, natri hypoclorit, peraxid (ví dụ, axit 3-cloperbenzoic, hoặc peraxit axetic), Oxon® (kali peroxymonosulfat; sau đây, được gọi đơn giản là Oxon), kali permanganat, axit

cromic, hoặc dimetyldioxolan).

Phản ứng oxi hóa (phản ứng sulfonat: $-\text{SCH}_2- \rightarrow -\text{SO}_2\text{CH}_2-$, hoặc $-\text{CH}_2\text{S}- \rightarrow -\text{CH}_2\text{SO}_2-$) đã được biết. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ phù hợp (ví dụ, diclometan, cloroform, benzen, hexan, metanol, rượu t-butyl, axeton, axetonitril, tetrahydrofuran, axit axetic, hoặc N,N-dimetylformamit), hoặc trong nước hoặc trong dung môi được trộn của những chất này ở khoảng 20 đến 60°C trong sự có mặt của chất oxi hóa dư thừa (ví dụ, hydro peroxit, natri periodat, axyl nitrit, natri perborat, natri hypoclorit, peraxit (ví dụ, axit 3-cloperbenzoic, hoặc peraxit axetic), Oxon® (kali peroxymonosulfat), kali permanganat, axit cromic, hoặc dimetyldioxolan).

Hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L^2 của chúng là $-\text{CH}=\text{CH}-$ (công thức chung (IVm)) có thể được sản xuất bởi phương pháp được thể hiện bởi sơ đồ phản ứng sau (Im).



Trong công thức, tất cả các ký hiệu như được xác định trong [1] ở trên.

Cụ thể, hợp chất sáng chế được thể hiện bởi công thức chung (IVm) có thể được sản xuất bởi Phản ứng Heck của hợp chất có công thức chung (IIIm)

với hợp chất có công thức chung (Vm) được sản xuất bởi phản ứng vinyl hóa của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (III_m).

Phản ứng vinyl hóa đã được biết. Ví dụ, phản ứng được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức chung (III_m), và metyltriphenylphosphoni bromua trong dung môi hữu cơ (ví dụ, axetonitril, metylen clorua, tetrahydrofuran, toluen, benzen, hoặc dung môi được trộn phù hợp của các dung môi hữu cơ này) ở khoảng 0°C đến 120°C trong sự có mặt của bazơ (ví dụ, kali carbonat, natri hydrua, kali hydrua, n-butyllithi, kali tert-butoxit, hoặc 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene triethylamin (DBU)).

Phản ứng Heck đã được biết. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ (ví dụ, toluen, dietyl ete, benzen, diclobenzen, dimetylformamit, hoặc dung môi được trộn phù hợp của các dung môi hữu cơ này) ở khoảng 0°C đến 120°C trong sự có mặt của bazơ (ví dụ, trikali phosphat, natri bicarbonat, hoặc triethylamin), và chất xúc tác (ví dụ, paladin chất xúc tác, ví dụ, như paladin clorua, paladin axetat, và tetrakis(triphenylphosphin)paladin(0); chất xúc tác niken, ví dụ, như tetrakis(triphenylphosphin)niken, và bis(triphenylphosphin)niken(II); chất xúc tác coban, ví dụ, như coban clorua; chất xúc tác đồng, ví dụ, như đồng clorua; chất xúc tác kẽm, ví dụ, như kẽm; hoặc chất xúc tác được trộn thích hợp của các chất xúc tác này), có hoặc không có chất phản ứng photphorơ (ví dụ, 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (dppp), hoặc Ph₂P-(CH₂)₆-PPh₂).

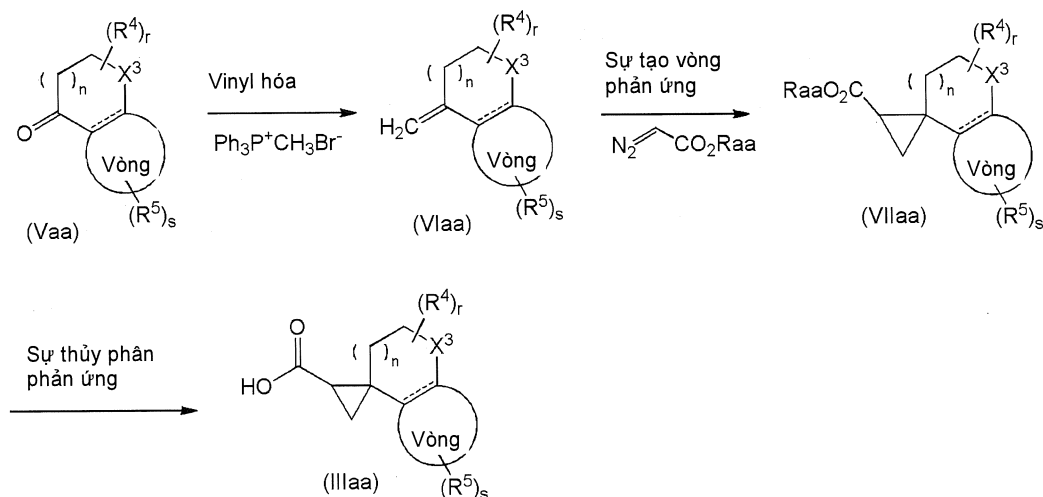
Hợp chất sáng chế có công thức chung (I) mà L² của chúng là -CH₂CH₂- có thể được sản xuất bằng cách cho chịu thích hợp -CH=CH- của hợp chất sáng chế có công thức chung (IV_m) ở trên vào phản ứng khử.

Phản ứng khử đã được biết. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, dietyl ete, metanol,

etanol, benzen, toluen, axeton, metyl etyl xeton, axetonitril, dimetylformamit, nước, etyl axetat, axit axetic, hoặc dung môi được trộn phù hợp của các dung môi hữu cơ này) trong môi trường hydro dưới áp suất bình thường hoặc áp suất được tăng, trong sự có mặt của amoni format hoặc trong sự có mặt của hydrazin ở khoảng 0 đến 200°C, trong sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa (ví dụ, paladin-carbon, paladin đen, paladin, paladin hydroxit, platin dioxit, platin-carbon, niken, Raney niken, hoặc ruteni clorua), có hoặc không có axit (ví dụ, hydrocloric axit, sulfuric axit, axit hypoclous, axit boric, axit tetrafluoroboric, axit axetic, p-toluenaxit sulfonic, axit oxalic, axit trifluoroaxetic, hoặc axit formic).

Hợp chất có công thức chung (IIIa) trong sơ đồ phản ứng (Ia) mà q của chúng là 0, và m là 1 (công thức chung (IIIaa)) có thể được sản xuất bởi phương pháp được thể hiện bởi sơ đồ phản ứng sau (Iaa).

Sơ đồ phản ứng (Iaa)



Trong công thức, Raa là C1-4 alkyl, và các ký hiệu khác như được xác định trong [1] và [2] ở trên.

Cụ thể, hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (IIIaa) có thể được sản xuất bằng cách cho chịu hợp chất có công thức chung (VIaa) được sản xuất

bởi phản ứng vinyl hóa của hợp chất có công thức chung (Vaa) vào phản ứng tạo vòng, và vào phản ứng thủy phân.

Phản ứng vinyl hóa đã được biết. Ví dụ, phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất có công thức chung (Vaa), và metyltriphenylphosphoni bromua trong dung môi hữu cơ (ví dụ, axetonitril, metylen clorua, tetrahydrofuran, toluen, benzen, hoặc dung môi được trộn phù hợp của các dung môi hữu cơ này) ở khoảng 0°C đến 120°C trong sự có mặt của bazơ (ví dụ, kali carbonat, natri hydrua, kali hydrua, n-butyllithi, kali tert-butoxit, hoặc 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en triethylamin (DBU)).

Phản ứng tạo vòng đã được biết. Ví dụ, phản ứng được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức chung (VIaa), và diazo hợp chất trong dung môi hữu cơ (ví dụ, toluen, benzen, metylen clorua, dicloetan, metanol, etanol, hexan, tetrahydrofuran, nước, hoặc dung môi được trộn phù hợp của các dung môi hữu cơ này) ở khoảng -78°C đến 120°C trong sự có mặt của chất xúc tác (ví dụ, chất xúc tác ruteni, ví dụ, như diclo(xylen)ruteni dime ($[\text{Ru}(\text{p-xymen})\text{Cl}_2]_2$), $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, và $\text{RuCl}(\text{Cp})(\text{PPh}_3)_2$; chất xúc tác rodi, ví dụ, như $\text{Rh}_2(\text{O-CO-hepty})_4$, $\text{Rh}_2(\text{O-CO-tBu})_4$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{O-Piv})_4$, $\text{Rh}_2((\text{S})\text{-PTTL})_4$, $\text{Rh}_2((\text{S})\text{-DOSP})_4$, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, và $\text{Rh}_2((\text{S})\text{-NTTL})_4$; chất xúc tác bạc, ví dụ, như bạc(I) tetrafluoroborat; chất xúc tác đồng, ví dụ, như CuOTf , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, và $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$; tin chất xúc tác, ví dụ, như $\text{Sn}(\text{tpp})(\text{OTf})_2$; iron chất xúc tác, ví dụ, như $[\text{Fe}(\text{Cp})(\text{CO})_2(\text{thf})]\text{BF}_4$; chất xúc tác coban, 2,6-bis(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin, 2,6-bis((S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin, hoặc 2,6-bis((R)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin). Trong phản ứng tạo vòng, hợp chất spiro ba vòng hoạt tính quang học (đồng phân quang của hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (VIIaa)) có thể được sản xuất bằng cách

sử dụng chất xúc tác bất đối xứng hoạt tính quang học đã biết.

Phản ứng thủy phân (phản ứng khử bảo vệ của nhóm carboxyl) đã được biết. Sự thủy phân kiềm là ví dụ về phản ứng thủy phân. Ví dụ, phản ứng khử bảo vệ bởi sự thủy phân kiềm được thực hiện trong dung môi hữu cơ (ví dụ, metanol, tetrahydrofuran, hoặc dioxan) ở nhiệt độ là 0 đến 100°C sử dụng hydroxit kim loại kiềm (ví dụ, natri hydroxit, kali hydroxit, hoặc lithi hydroxit), hydroxit kim loại kiềm thổ (ví dụ, bari hydroxit, hoặc canxi hydroxit), carbonat (ví dụ, natri carbonat, hoặc kali carbonat), hoặc dung dịch chứa nước hoặc hỗn hợp của chúng.

Hợp chất có công thức chung (IIIb) trong sơ đồ phản ứng (Ib), hợp chất có công thức chung (IIIId) trong sơ đồ phản ứng (Id), hoặc hợp chất có công thức chung (IIIIf) trong sơ đồ phản ứng (If) mà m là 1 có thể được sản xuất từ hợp chất có công thức chung (IIIaa) trong sơ đồ phản ứng (Iaa) bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, ví dụ, như được mô tả trong *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Hợp chất có công thức chung (IIIc) trong sơ đồ phản ứng (Ic) mà m là số nguyên từ 1 có thể được sản xuất từ hợp chất có công thức chung (IIIaa) trong sơ đồ phản ứng (Iaa) bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, ví dụ, như được mô tả trong *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Hợp chất có công thức chung (IIIe) trong sơ đồ phản ứng (Ie), hoặc hợp chất có công thức chung (IIIIm) trong sơ đồ phản ứng (Im) mà m là 1 có thể được sản xuất từ hợp chất có công thức chung (IIIaa) trong sơ đồ phản ứng (Iaa) bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, ví dụ, như được mô tả trong

Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Hợp chất có công thức chung (IIIg) trong sơ đồ phản ứng (Ig), hoặc hợp chất có công thức chung (IIIj) trong sơ đồ phản ứng (Ij) mà m là 1 có thể được sản xuất từ hợp chất có công thức chung (IIIaa) trong sơ đồ phản ứng (Iaa) bằng cách làm giảm axit carboxylic để sản xuất dẫn xuất rượu bậc một, và biến đổi dẫn xuất rượu thành dẫn xuất halogen, dẫn xuất tosylat, hoặc dẫn xuất mesylat, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, ví dụ, như được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Hợp chất có công thức chung (IIIh) trong sơ đồ phản ứng (Ih) mà m là 1 có thể được sản xuất từ hợp chất có công thức chung (IIIaa) trong sơ đồ phản ứng (Iaa) bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, ví dụ, như được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999), hoặc trong Tetrahedron Letter, tập 28, trang 4489-4492, 1987.

Hợp chất có công thức chung (IIIk) trong sơ đồ phản ứng (Ik) mà m là 1 có thể được sản xuất bằng cách sản xuất dẫn xuất rượu bậc hai từ hợp chất có công thức chung (IIIaa) trong sơ đồ phản ứng (Iaa), và biến đổi dẫn xuất rượu thành dẫn xuất thiol, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, ví dụ, như được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999), hoặc trong Tetrahedron Letter, tập 28, trang 4489-4492, 1987.

Trong các hợp chất có các công thức chung (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IIIg), (IIIh), (IIIj), (IIIk), và (IIIm) được sử dụng làm các vật liệu bắt đầu trong các sơ đồ phản ứng, các hợp chất với m là 1, và q là 1 đến 3, hoặc

các hợp chất với m là 2 đến 4, và q là 1 đến 6 đã biết, hoặc có thể được sản xuất với cách dễ dàng bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, ví dụ, như được mô tả trong *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Các hợp chất có các công thức chung (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIj), (IIk), (IIl), và (Vaa) được sử dụng làm các vật liệu bắt đầu trong các sơ đồ phản ứng đã biết, hoặc có thể được sản xuất với cách dễ dàng bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, ví dụ, như được mô tả trong *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Hợp chất sáng chế có nhóm amino, nhóm carboxyl, hoặc nhóm hydroxyl có thể được sản xuất sử dụng hợp chất mà đã được bảo vệ, khi cần, bởi nhóm bảo vệ thường được sử dụng cho các nhóm này, ví dụ, như được mô tả trong *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999). Hợp chất sáng chế có thể thu được bằng cách thực hiện phản ứng khử bảo vệ đã biết, ví dụ, phản ứng khử bảo vệ như được mô tả trong *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999) sau khi hoàn thành phản ứng amin hóa của sơ đồ phản ứng (Ia) hoặc (Ib), phản ứng sulfonamid của sơ đồ phản ứng (Ic) hoặc (Id), phản ứng amin hóa khử của sơ đồ phản ứng (Ie) hoặc (If), phản ứng ete hóa của sơ đồ phản ứng (Ig) hoặc (Ih), phản ứng thioete hóa của sơ đồ phản ứng (Ij) hoặc (Ik), hoặc Phản ứng Heck của sơ đồ phản ứng (Im), hoặc sau quá trình phản ứng phù hợp.

Các hợp chất sáng chế có công thức chung (I) ngoài các hợp chất được

mô tả ở trên có thể được sản xuất bằng cách kết hợp các phương pháp như được mô tả trong các ví dụ như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc bằng cách kết hợp các phương pháp đã biết, ví dụ, như được mô tả trong *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Khi hợp chất sáng chế là hợp chất hoạt tính quang, hợp chất cũng có thể được sản xuất sử dụng vật liệu ban đầu hoặc chất phản ứng có hoạt tính quang, hoặc bằng cách phân tách quang chất trung gian racemic và dẫn xuất hợp chất sáng chế từ đó, hoặc phân tách quang dạng racemic của hợp chất sáng chế.

Phương pháp phân tách quang đã được biết. Ví dụ, muối hoặc phức hợp được tạo ra với hợp chất hoạt tính quang khác, và hợp chất của chất quan tâm được tách ra sau khi kết tinh lại, hoặc hợp chất được tách trực tiếp bằng cách sử dụng, ví dụ, cột chiral.

Trong các phản ứng được sử dụng ở đây, các phản ứng liên quan đến nhiệt có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bể nước, bể dầu, bể cát, hoặc vi sóng, là rõ ràng đối với người có trình độ.

Trong các phản ứng được sử dụng ở đây, chất phản ứng có thể được sử dụng mà được đỡ trên polyme pha rắn (ví dụ, polystyren, polyacrylamit, polypropylen, hoặc polyetylen glycol), khi thích hợp.

Trong các phản ứng được sử dụng ở đây, sản phẩm phản ứng có thể được thanh lọc bằng cách sử dụng phương tiện thanh lọc thông thường, ví dụ, như sự chưng cất dưới áp suất bình thường hoặc áp suất được giảm, sắc ký lỏng hiệu suất cao sử dụng gel silic dioxit hoặc magie silicat, sắc ký lớp mỏng, các phương pháp sử dụng nhựa trao đổi ion hoặc nhựa của chất chống muối, sắc ký cột, rửa, và sự kết tinh lại. Sự thanh lọc có thể được thực hiện sau mỗi phản ứng, hoặc sau một số phản ứng.

Độc tính

Hợp chất sáng chế có độc tính thấp, và an toàn để sử dụng làm thuốc.

Việc sử dụng thuốc

Sáng chế nhằm tạo ra các hợp chất có hoạt tính đối kháng mạnh đối với thụ thể EP₄, và mà thể hiện được động học mong muốn, và để tìm ra hợp chất mà hữu ích làm thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị đối với các bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄.

Hợp chất sáng chế thể hiện hoạt tính đối kháng đối với thụ thể EP₄, và là hữu ích làm thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị đối với các bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄, ví dụ, như bệnh về xương, ung thư, bệnh u hạt hệ thống, bệnh miễn dịch, bệnh dị ứng, hen suyễn, nấm phế nang, viêm niệu, viêm nha chu, bệnh mất trí nhớ, bệnh Kawasaki, bệnh, suy đa cơ quan, đau đầu mãn tính, đau, viêm mạch, suy nhược tĩnh mạch, suy tĩnh mạch, phình mạch, phình động mạch chủ, rò hậu môn, đái tháo đường, căng thẳng, lạc nội mạc tử cung, nội mạc tử cung, còn ống động mạch ở trẻ sơ sinh, và bệnh sỏi mật.

Các ví dụ cụ thể về bệnh về xương bao gồm chứng loãng xương, viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, và loạn sản xương. Các ví dụ về ung thư bao gồm ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư đại trực tràng (ví dụ, ung thư ruột kết), ung thư phổi (ví dụ, ung thư tế bào không nhỏ), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đầu và cổ (ví dụ, ung thư tế bào vảy ở miệng, ung thư tế bào vảy ở đầu và cổ, ung thư hầu, ung thư thanh quản, ung thư lưỡi, ung thư tuyến giáp, u dây thần kinh thính giác), bệnh u lympho (ví dụ, bệnh u lympho tế bào B, bệnh u lympho tế bào T), u ác tính màng mạch nhỏ, u tuyến ức, u trung biểu mô, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư tá tràng, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến tụy, ung thư túi mật, ung thư tụy, ung thư tế bào thận, ung thư xương chậu thận và niệu quản, ung thư bàng đái, ung thư dương vật, ung thư tinh hoàn, ung

thư tử cung, ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, ung thư da (ví dụ, ung thư tế bào hắc tố), u xương ác tính, ung thư mô mềm, ung thư xương sụn, ung thư máu (ví dụ, ung thư bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, ung thư bạch cầu tủy mãn tính, ung thư bạch cầu lympho mãn tính), hội chứng rối loạn sinh tủy, và đa u tủy. Các ví dụ về bệnh miễn dịch bao gồm bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), đa xơ cứng, hội chứng Sjogren, luput ban đỏ hệ thống, và AIDS. Các ví dụ về bệnh dị ứng bao gồm viêm kết mạc dị ứng, viêm mũi dị ứng, viêm da tiếp xúc, và bệnh vẩy nến. Các ví dụ về đau đầu mãn tính bao gồm đau nửa đầu, chứng đau nhức căng đầu, dạng kết hợp của các bệnh này, và đau đầu từng cơn.

Hợp chất sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc đồng thời với thuốc khác để:

- 1) bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả ngăn ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất,
- 2) cải thiện tính động học và sự hấp thụ của hợp chất, và làm giảm liều lượng của hợp chất, và/hoặc
- 3) làm giảm các tác dụng phụ của hợp chất.

Thuốc đồng thời sử dụng hợp chất sáng chế với thuốc khác có thể được sử dụng ở dạng của chất tạo hợp chất chứa cả hai thành phần trong cùng sự điều chế, hoặc ở dạng điều chế riêng. Khi được sử dụng làm các điều chế riêng, các chất điều chế có thể được sử dụng ở cùng hoặc khác thời điểm. Khi được sử dụng ở các thời điểm khác nhau, hợp chất sáng chế có thể được sử dụng trước chất thuốc khác, hoặc chất thuốc khác có thể được sử dụng trước hợp chất sáng chế. Có thể được sử dụng bằng cách sử dụng phương pháp giống hoặc khác nhau.

Bệnh mà thuốc đồng thời thể hiện hiệu quả ngăn ngừa và/hoặc điều trị cho bệnh đó không bị giới hạn cụ thể, được đề xuất là bệnh là bệnh mà hiệu quả

ngăn ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất sáng chế được bổ sung và/hoặc được tăng cường.

Các ví dụ về các chất thuốc mà bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả ngăn ngừa và/hoặc điều trị hợp chất sáng chế trong phình động mạch chủ bao gồm các chất ức chế redutaza HMG-CoA, các chất hạ huyết áp, và các kháng sinh tetracyclin.

Các ví dụ về các chất ức chế redutaza HMG-CoA bao gồm pravastatin (natri), simvastatin, fluvastatin (natri), cerivastatin (natri), itavastatin, atorvastatin (canxi hydrat), lovastatin, và pitavastatin (canxi).

Các ví dụ về các chất hạ huyết áp bao gồm các chất kháng canxi, các chất kháng angiotensin II, các chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, các chất ức chế phosphodiesteraza 4, thuốc lợi tiểu, prostaglandin, các chất kháng aldosteron, và các thuốc chặn triệu chứng giao cảm.

Các ví dụ về các chất kháng canxi bao gồm nifedipin, benidipin hydroclorua, diltiazem hydroclorua, verapamil hydroclorua, nisoldipin, nitrendipin, bepridil hydroclorua, amlodipin besilat, lomerizin hydroclorua, và efonidipin hydroclorua.

Các ví dụ về các chất kháng angiotensin II bao gồm losartan (kali), candesartan (cilexetil), valsartan, irbesartan, olmesartan (medoxomil), và telmisartan.

Các ví dụ về các chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin bao gồm alacepril, imidapril hydroclorua, quinapril hydroclorua, temocapril hydroclorua, delapril hydroclorua, benazepril hydroclorua, captopril, trandolapril, perindopril, erbumin, enalapril maleat, và lisinopril.

Các ví dụ về các chất ức chế phosphodiesteraza 4 bao gồm cilomilast, roflumilast, arofylin, atizoram, cipamfylin, và rolipram.

Các ví dụ về thuốc lợi tiểu bao gồm acetazolamit, aminophyllin, isosorbid, dichlorphenamit, spironolacton, trichlormethiazide, furosemide, mannitol, methazolamit, và mefruside.

Các ví dụ về các chất kháng aldosteron bao gồm drospirenon, metyrapon, kali canrenoat, canrenon, và eplerenon.

Các ví dụ về các kháng sinh tetracyclin bao gồm doxycyclin.

Các ví dụ về các chất thuốc mà bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả ngăn ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất sáng chế trong ung thư bao gồm các chất alkyl hóa, các chất chống chuyển hóa, các kháng sinh chống ung thư, các chế phẩm gốc thực vật, các chất hóc môn, các hợp chất platin, các chất ức chế topoisomeraza, các chất ức chế kinaza, các kháng thể kháng CD20, các kháng thể kháng HER2, các kháng thể kháng EGFR, các kháng thể kháng VEGF, các chất ức chế proteasome, các chất ức chế HDAC, và các chất điều hòa miễn dịch.

Các ví dụ về các chất alkyl hóa bao gồm xyclophosphamit, ifosfamit, dacarbazin, temozolomit, nimustin hydroclorua, ranimustin, bendamustin, thiotepa, và carboquon.

Các ví dụ về các chất chống chuyển hóa bao gồm methotrexat, pemetrexed, fluorouracil, tegafur, tegafur uracil, tegafur gimestat otastat kali, doxifluridin, capecitabin, cytarabin, gemcitabin hydroclorua, fludarabin, nelarabin, carmofur, và procarbazin hydroclorua.

Các ví dụ về các kháng sinh chống ung thư bao gồm mitomycin C, doxorubicin hydroclorua, aclarubicin hydroclorua, pirarubicin hydroclorua, epirubicin, chromomycin A3, bleomycin, peplomycin sulfat, và therarubicin.

Các ví dụ về các chế phẩm gốc thực vật bao gồm irinotecan hydroclorua, etoposide, vincristin sulfat, vinblastin sulfat, vindeshin sulfat, vinorelbin tartrat, docetaxelhydrat, eribulin mesylat, và paclitaxel.

Các ví dụ về các chất hóc môn bao gồm estramustin natri phosphat, flutamit, bicalutamit, goserelin axetat, leuprorelin axetat, tamoxifen xitrat, toremifen xitrat, anastrozol, letrozol, exemestan, mepitiostan, medroxyprogesteron axetat, epitiostanol, fosfestrol, fadrozol hydroclorua hydrat, abirateron, fulvestrant, và aminoglutethimit.

Các ví dụ về các hợp chất bạch kim bao gồm carboplatin, cisplatin, nedaplatin, và oxaliplatin.

Các ví dụ về chất ức chế topoisomeraza bao gồm topotecan, và sobuzoxan.

Các ví dụ về các chất ức chế kinaza bao gồm các chất ức chế EGFR như erlotinib, gefitinib, và afatinib; các chất ức chế HER2 như lapatinib; các chất ức chế như imatinib; các chất ức chế ALK như crizotinib; và các chất ức chế đa kinaza như regorafenib, và dasatinib.

Các ví dụ về các kháng thể kháng CD20 bao gồm rituximab, ibritumomab, ibritumomab tiuxetan, và ocrelizumab.

Các ví dụ về các kháng thể kháng HER2 bao gồm trastuzumab, trastuzumab emtansin, và pertuzumab.

Các ví dụ về các kháng thể kháng EGFR bao gồm cetuximab, và panitumumab.

Các ví dụ về các kháng thể kháng VEGF bao gồm bevacizumab.

Các ví dụ về các chất ức chế proteasome bao gồm bortezomib.

Các ví dụ về chất ức chế HDAC bao gồm vorinostat.

Các ví dụ về các chất điều hòa miễn dịch bao gồm thalidomit, lenalidomit, và pomalidomit.

Các ví dụ về các chất thuốc mà bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả ngăn ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất sáng chế ở chứng đau bao gồm chất ức

ché kênh canxi kiểu N, chất ức chế nitơ oxit synthetaza (NOS), và thuốc thử kích thích thụ thể cannabinoid-2s.

Các ví dụ về các chất ức chế kênh canxi kiểu N bao gồm cilnidipin.

Các ví dụ về chất ức chế nitơ oxit synthetaza (NOS) bao gồm D-arginin, và N^G-monometyl-L-arginin.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất sáng chế và chất thuốc khác không bị giới hạn cụ thể.

Các chất thuốc có thể được sử dụng ở dạng kết hợp bất kỳ của hai hoặc nhiều hơn.

Các chất thuốc mà bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả ngăn ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất sáng chế không bị giới hạn vào các hợp chất mà có sẵn với các cơ chế ở trên, mà bao gồm các hợp chất mà sẽ có trong tương lai.

Để sử dụng các hợp chất sáng chế làm thuốc đơn hoặc thuốc đi theo với các thuốc khác để ngăn ngừa và/hoặc điều trị của các bệnh đã nêu, các sự điều chế thường được tạo ra trong các hoạt chất và các phụ gia khác nhau hoặc các tá dược có thể chấp nhận được về dược tính, và được sử dụng làm đường uống hoặc truyền tĩnh mạch theo cách hệ thống hoặc cục bộ. Các tá dược có thể chấp nhận được về dược tính nghĩa là các nguyên liệu ngoại trừ các hoạt chất mà thường được sử dụng cho chế phẩm. Các tá dược có thể chấp nhận được về dược tính tốt hơn là các tá dược mà không có hại, và không thể hiện tác dụng dược lý bất kỳ và hiệu quả điều trị ức chế của các hoạt chất ở liều lượng của sản phẩm thuốc. Ngoài ra, các tá dược có thể chấp nhận được về dược tính có thể được sử dụng để tăng cường hiệu quả của các hoạt chất, khiến việc điều chế các thuốc dễ dàng, ổn định số lượng và cải thiện khả năng sử dụng. Cụ thể, nguyên liệu như được mô tả trong “*Iyakuhintenkabutujiten*” (yakujinippousha, 2000), (được sửa bởi nihonniyakuhinntennkazai kyokai)”, vv... có thể được lựa chọn

theo mục đích.

Các dạng bào chế để sử dụng bao gồm, ví dụ, chế phẩm uống (ví dụ: các viên nén, các viên nang, dạng hạt, dạng bột, dung dịch uống, xi rô, các chất đông dùng cho đường uống, vv...), chế phẩm dùng cho niêm mạc miệng (ví dụ: các viên nén để sử dụng ở niêm mạc miệng, các dạng xịt để sử dụng ở niêm mạc miệng, các chế phẩm bán rắn để sử dụng ở niêm mạc miệng, thuốc súc miệng, vv...), chế phẩm để tiêm (ví dụ: các thuốc tiêm, vv...), chế phẩm cho chạy thận (ví dụ: các chất thẩm tách, vv...), chế phẩm để hít (ví dụ: các thuốc hít, vv...), chế phẩm để sử dụng cho mắt (ví dụ: các chất lỏng và dung dịch dùng cho mắt, các thuốc mỡ mắt, vv...), chế phẩm để sử dụng cho tai (ví dụ: chế phẩm cho tai, vv...), chế phẩm để sử dụng cho mũi (các chế phẩm dùng cho mũi, vv...), các chế phẩm dùng cho trực tràng (ví dụ: các thuốc đạn, các chế phẩm bán rắn để sử dụng cho trực tràng, thuốc thụt để sử dụng cho trực tràng, vv...), chế phẩm để sử dụng cho âm đạo (ví dụ: các viên nén để sử dụng cho âm đạo, các thuốc đạn để sử dụng cho âm đạo, vv...) và các chế phẩm để sử dụng qua da (ví dụ: các chế phẩm rắn để sử dụng qua da, các chất lỏng và dung dịch để sử dụng qua da, các dạng xịt, thuốc mỡ, kem, gel, miếng dán, vv...).

[Chế phẩm đường uống]

Chế phẩm đường uống bao gồm, ví dụ, các viên nén, các viên nang, dạng hạt, bột, chất lỏng và dung dịch để sử dụng cho đường uống, xi rô, thạch để sử dụng cho đường uống, vv... Đối với chế phẩm đường uống, có các dạng liều lượng phóng thích ngay lập tức thể hiện mẫu giải phóng của các hoạt chất mà không được biến đổi cố ý và các dạng liều lượng giải phóng được biến đổi là các chế phẩm thể hiện mẫu được biến đổi của các hoạt chất mà được biến đổi phù hợp cho mục đích mong muốn nhờ thiết kế công thức cụ thể và/hoặc các phương pháp sản xuất. Các dạng liều lượng giải phóng được biến đổi bao gồm

các chế phẩm giải phóng kéo dài và được tan trong ruột. Các chế phẩm tan trong ruột (giải phóng chậm) giải phóng hoạt chất không ở trong dạ dày mà chủ yếu ở ruột non, để ngăn ngừa sự suy giảm hoặc sự phân hủy của các hoạt chất trong dạ dày hoặc để làm giảm kích ứng của các hoạt chất trên dạ dày. Các chế phẩm tan trong ruột thường được phủ với màng dùng cho ruột không hòa tan axit. Các chế phẩm giải phóng kéo dài được thiết kế để kiểm soát tốc độ giải phóng và thời gian giải phóng của các hoạt chất và để hạn chế giải phóng đến các vị trí thích hợp trong dạ dày ruột để làm giảm tần số liều và/hoặc làm giảm bất lợi hoặc các tác dụng phụ. Các chế phẩm giải phóng kéo dài thường được điều chế bằng cách sử dụng các chất phù hợp mà kéo dài sự giải phóng của các hoạt chất. Các dạng bào chế uống như các viên nang, các hạt và các viên nén có thể được phủ với các chất phủ thích hợp, như đường, các rượu chứa đường, hoặc các polyme, nhằm để nuốt dễ dàng hoặc ngăn sự suy giảm của các hoạt chất.

(1) Các viên nén

Các viên nén là chế phẩm rắn có hình dạng và kích thước mong muốn, được nhằm để sử dụng cho đường uống, và bao gồm các viên nén tan trong miệng, các viên nén có thể nhai, các viên nén sủi, các viên nén có thể phân tán, các viên nén hòa tan được gọi chung là các viên nén như các viên nén phẳng, các viên nén được bọc màng, các viên nén được phủ đường, các viên nén đa lớp và các viên nén được phủ áp lực, vv... Các viên nén phẳng thường được điều chế theo các phương pháp (a), (b) và (c) sau:

(a) trộn đồng nhất các hoạt chất và các tá dược như chất pha loãng, các chất kết dính và các chất nghiền, nghiền với nước hoặc dung dịch kết dính bằng các phương pháp phù hợp, trộn với chất bôi trơn, và sau đó nén thành hình dạng và kích thước mong muốn;

(b) trộn đồng nhất các hoạt chất và các tá dược như chất pha loãng, các chất kết

dính,

và các chất nghiền, và sau đó nén trực tiếp, hoặc nén sau khi bổ sung các hoạt chất và chất bôi trơn vào các hạt được điều chế trước đó từ các tá dược và sau đó trộn đồng nhất;

(c) trộn đồng nhất các hoạt chất và các tá dược như chất pha loãng và các chất kết dính, làm ẩm với dung môi, tạo thành hình dạng và kích thước nhất định, và sau đó làm khô bằng các phương pháp phù hợp;

Các viên nén được phủ màng có thể được điều chế, thường là, bằng cách phủ các viên nén phẳng sử dụng các chất phủ phù hợp như các polyme. Các viên nén được phủ đường có thể được điều chế, thường là, bằng cách phủ các viên nén phẳng sử dụng các chất phủ phù hợp bao gồm đường và các rượu chứa đường. Các viên nén nhiều lớp có thể được điều chế bằng cách nén các hạt của các chế phẩm khác nhau để tạo ra các viên nén được tạo lớp bằng phương pháp phù hợp. Các viên nén được phủ áp lực có thể được điều chế bằng cách nén các hạt để phủ các viên nén có lõi phía trong bằng các chế phẩm khác nhau. Ngoài ra, các viên nén có thể được điều chế làm các viên nén tan trong ruột hoặc các viên nén giải phóng theo thời gian bằng các phương pháp phù hợp đã biết. Các viên nén tan rã theo đường uống, các viên nén có thể nhai, các viên nén sủi, các viên nén có thể phân tán, các viên nén hòa tan là các viên nén mà được bổ sung vai trò riêng biệt bằng cách chọn các tá dược phù hợp, và có thể được điều chế theo các phương pháp đã nêu. Các viên nén tan rã theo đường uống là các viên nén mà được phân tán hoặc hòa tan nhanh chóng trong khoang miệng; Các viên nén có thể nhai là các viên nén mà được sử dụng bằng cách nhai; Các viên nén sủi bọt là các viên nén mà được phân tán hoặc tan nhanh với các bong bóng trong nước; Các viên nén có thể phân tán là các viên nén mà được sử dụng sau khi đã được phân tán trong nước; Các viên nén hòa tan là các viên nén mà được sử dụng sau

khi đã được hòa tan trong nước. Các viên nén sủi bọt có thể được điều chế sử dụng các chất axit và carbonat hoặc hydro carbonat phù hợp làm các tá dược.

(2) Các viên nang

Các viên nang là các chế phẩm được bọc trong các viên nang hoặc được bọc với các nền vỏ nang, nhằm để sử dụng cho đường uống. Các viên nang được phân loại thành các viên nang cứng và các viên nang mềm. Các viên nang cứng có thể được điều chế bằng phương pháp mà hỗn hợp đồng nhất của các hoạt chất với chất pha loãng và các tá dược phù hợp khác, hoặc các hạt hoặc các khối lượng được tạo ra được điều chế bằng các phương pháp phù hợp, được làm đầy vào trong các vỏ nang khi chúng được nén nhẹ ngay lúc đó hoặc sau đó. Các viên nang mềm có thể được điều chế bằng phương pháp mà các hoạt chất và các tá dược phù hợp được trộn, được bọc bằng nền vỏ nang phù hợp như gelation được làm dẻo bằng cách bổ sung glycerin, D-sorbitol, vv... và được đúc thành hình dạng và kích thước phù hợp. Các viên nang có thể được điều chế làm các viên nang tan trong ruột hoặc được giải phóng kéo dài bằng phương pháp đã biết phù hợp. Các chất tạo màu và các chất bảo quản, vv... có thể được bổ sung vào các nền vỏ nang.

(3) Các hạt

Các hạt là các chế phẩm được điều chế bởi sự tạo hạt, và bao gồm các hạt sủi ngoài các hạt được gọi chung. Các hạt có thể được điều chế bằng các phương pháp sau (a), (b), và (c);

(a) Đối với các hoạt chất dạng bột bổ sung chất pha loãng, các chất kết dính, các chất nghiền, hoặc các tá dược phù hợp khác, trộn để đồng nhất, và tạo hạt bằng phương pháp phù hợp;

(b) Đối với các hoạt chất được tạo hạt trước đó bổ sung các tá dược như chất pha loãng, và trộn để đồng nhất;

(c) cho các hoạt chất được tạo hạt trước đó bổ sung các tá dược như chất pha loãng, và tạo hạt bằng phương pháp phù hợp;

Các hạt có thể được phủ nếu cần, và có thể được điều chế làm các hạt được tráng ruột hoặc được giải phóng kéo dài. Các hạt sủi có thể được điều chế sử dụng các chất axit và carbonat hoặc hydro carbonat phù hợp. Các hạt sủi là các hạt mà được phân tán hoặc tan nhanh tạo các bong bóng trong nước. Các hạt có thể được điều chế làm các chất hạt mịn bằng cách điều chỉnh kích thước hạt.

(4) Các bột

Các bột là các chế phẩm ở dạng bột, và thường được điều chế bằng cách trộn đồng nhất các hoạt chất với chất pha loãng hoặc các tá dược phù hợp khác.

(5) Các chất lỏng và dung dịch để sử dụng cho đường uống

Các chất lỏng và dung dịch để sử dụng cho đường uống là các chế phẩm ở dạng lỏng hoặc trạng thái sền sệt có tính nhớt và có thể chảy được, và các dịch chiết rượu, huyền phù, nhũ tương và nước chanh được bao gồm trong danh mục này ngoài các chất lỏng và dung dịch được gọi chung để sử dụng cho đường uống. Các chất lỏng và dung dịch để sử dụng cho đường uống thường được điều chế bằng cách hòa tan, nhũ hóa hoặc tạo huyền phù các hoạt chất trong nước tinh khiết cùng với các tá dược, và bằng cách lọc nếu cần. Các dịch chiết rượu là các chất lỏng trong suốt, ngọt và thơm, chứa etanol, và thường được điều chế bằng cách hòa tan các hoạt chất rắn hoặc các chiết xuất của chúng trong etanol và nước tinh khiết, bổ sung các chất thơm và sucroza, đường và các chất tạo ngọt khác, và làm trong bằng cách lọc hoặc quy trình khác. Các thể huyền phù là các chế phẩm lỏng của các hoạt chất được ngưng tụ đều và đồng nhất trong chất dẫn thuốc, và thường được điều chế bằng cách bổ sung chất tạo huyền phù hoặc các tá dược phù hợp khác và nước tinh khiết hoặc đầu vào các hoạt chất rắn, và tạo huyền phù đồng nhất về tổng thể bằng phương pháp phù hợp. Các

nhũ tương là các chế phẩm lỏng của các hoạt chất được nhũ tương hóa đều và đồng nhất trong chất dẫn thuốc dạng lỏng, và thường được điều chế bằng cách bổ sung các chất tạo nhũ tương và nước tinh khiết vào các hoạt chất dạng lỏng, và tạo nhũ tương đều và đồng nhất bằng phương pháp phù hợp. Ngoài ra, nước chanh là các chế phẩm lỏng, trong suốt, chua và ngọt, nhằm để sử dụng cho đường uống.

(6) Các sirô

Các sirô là chất lỏng hoặc các chế phẩm rắn hoặc lỏng có tính nhớt chứa đường hoặc các chất tạo ngọt, và bao gồm các chế phẩm dùng cho xi rô. Các sirô thường được điều chế bằng cách hòa tan, trộn, tạo huyền phù hoặc tạo nhũ tương các hoạt chất trong dung dịch của sucrose, đường và các chất tạo ngọt khác, hoặc trong xi rô đơn. Khi cần, hỗn hợp được đun sôi, và được lọc trong khi nóng. Các chế phẩm dùng cho xi rô là các chế phẩm ở dạng các hạt hoặc bột, mà trở thành xi rô bằng cách bổ sung nước. Chúng có thể được gọi là “xi rô khô”. Các chế phẩm dùng làm xi rô thường được điều chế với đường hoặc các chất tạo ngọt theo phương pháp điều chế các hạt hoặc bột đã nêu.

(7) Các thạch để sử dụng cho đường uống

Các dạng thạch để sử dụng cho đường uống là các chế phẩm sền sệt không thể chảy có hình dạng và kích thước nhất định, và thường được điều chế bằng cách trộn các hoạt chất với các tá dược phù hợp và nền gel polyme, tạo thành hồ và tạo thành hình dạng và kích thước nhất định bằng phương pháp phù hợp.

[Chế phẩm để sử dụng ở niêm mạc miệng]

(1) Các viên nén để sử dụng ở niêm mạc miệng

Các viên nén để sử dụng ở niêm mạc miệng là các chế phẩm rắn có dạng nhất định, và bao gồm các viên nén dẹt tròn/hình thoi, ngậm dưới lưỡi, các viên nén cho khoang miệng, các viên nén tụt dính vào thành ruột và các kẹo cao

su nhai tạo thuốc. Các chế phẩm để sử dụng ở niêm mạc miệng thường được điều chế theo phương pháp đã nêu của các viên nén. Các viên ngậm dẹt/viên ngậm là các viên nén để sử dụng ở niêm mạc miệng, mà được hòa tan hoặc phân rã dần dần trong miệng; các viên nén đặt dưới lưỡi là các viên nén để sử dụng ở niêm mạc miệng, mà từ đó các hoạt chất được hòa tan nhanh chóng dưới miệng và được hấp thụ qua niêm mạc miệng; Các viên nén dùng ở má là các viên nén để sử dụng ở niêm mạc miệng, mà từ đó các hoạt chất được hòa tan dần giữa má và răng, và được hấp thụ qua niêm mạc miệng; các viên nén dính vào niêm mạc là các viên nén để sử dụng ở niêm mạc miệng mà được áp bằng cách dính vào niêm mạc miệng; các kẹo cao su nhai tạo thuốc là các viên nén để sử dụng ở niêm mạc miệng, giải phóng các hoạt chất bằng cách nhai.

(2) Các thuốc xịt để sử dụng ở niêm mạc miệng

Các thuốc xịt để sử dụng ở niêm mạc miệng là chế phẩm mà áp các hoạt chất bằng cách xịt vào trong khoang miệng ở dạng sương mù, bột, bọt hoặc các dạng bột nhão, và thường được điều chế bằng cách hòa tan hoặc làm ngưng tụ các hoạt chất và các tá dược phù hợp trong dung môi, bộ lọc, nếu cần, và làm đầy vào trong vật chứa cùng với các khí hóa lỏng và được nén, hoặc hòa tan hoặc tạo huyền phù các hoạt chất và các tá dược phù hợp trong dung môi, và làm đầy vào trong vật chứa, và làm đầy với bơm để phun.

(3) Các chế phẩm bán rắn để sử dụng ở niêm mạc miệng

Các chế phẩm bán rắn để sử dụng ở niêm mạc miệng là các chế phẩm ở dạng kem, gel hoặc thuốc mỡ, nhằm sử dụng cho niêm mạc miệng. Các chế phẩm bán rắn để sử dụng ở niêm mạc miệng thường được điều chế bằng cách nhũ hóa các hoạt chất cùng với các tá dược sử dụng nước tinh khiết và thành phần dầu như mỡ khoáng, hoặc bằng cách đồng nhất các hoạt chất cùng với các tá dược phù hợp sử dụng gel polyme hoặc dầu và các chất béo làm cơ sở. Các

thuốc kem các chế phẩm bán rắn, mà ở dạng các nhũ tương dầu trong nước hoặc nước trong dầu. Các chế phẩm kỵ nước ở dạng của các nhũ tương nước trong dầu có thể được gọi là “các thuốc kem tính dầu”. Các thuốc kem thường được điều chế bằng cách trộn đồng nhất và tạo nhũ hóa thành phần pha dầu và thành phần pha nước, cả hai được làm ấm, mà một trong số đó chứa các hoạt chất. Các thành phần này có các thành phần cấu thành sau. Thành phần pha dầu: Vaselin, các rượu béo, vv..., có hoặc không có các chất tạo nhũ tương hoặc các tá dược phù hợp khác. Thành phần pha nước: nước tinh khiết có hoặc không có các chất tạo nhũ tương hoặc các tá dược phù hợp khác. Các gel là các chế phẩm sền sệt. Có các gel chứa nước và gel chứa dầu. Các gel chứa nước thường được điều chế bằng cách bổ sung các polyme, các tá dược và nước tinh khiết khác vào các hoạt chất, hòa tan hoặc tạo huyền phù, và được genlatin hóa bằng cách làm nóng và làm nguội hoặc bằng cách bổ sung các chất tạo genlatin. Các gel chứa dầu thường được điều chế bằng cách bổ sung các nền dầu dạng lỏng như các glycol, các rượu béo và các tá dược khác vào các hoạt chất và trộn. Các thuốc mỡ là các chế phẩm bán rắn, mà hòa tan hoặc phân tán các hoạt chất trong nền. Có hai loại, các thuốc mỡ kỵ nước và các thuốc mỡ ưa nước. Các thuốc mỡ kỵ nước thường được điều chế bằng cách làm nóng để làm tan chảy các nền kỵ nước như các dầu béo, các loại sáp hoặc parafin, bổ sung và trộn các hoạt chất trong nền để được hòa tan hoặc phân tán, và nhào toàn bộ để tạo sự đồng nhất. Các thuốc mỡ ưa nước thường được điều chế bằng cách làm nóng để làm tan chảy các nền ưa nước như macrogol, bổ sung và trộn các hoạt chất trong các nền, và nhào toàn bộ để tạo sự đồng nhất.

(4) Các chế phẩm dùng làm thuốc súc miệng

Các chế phẩm dùng làm thuốc súc miệng là các chế phẩm lỏng nhằm để áp cục bộ vào các khoang miệng và họng. Các chế phẩm loại rắn cần được hòa

tan trong nước trước khi sử dụng cũng được bao gồm trong danh mục này. Các chế phẩm dùng làm thuốc súc miệng thường được điều chế bằng cách hòa tan các hoạt chất trong dung môi cùng với các tá dược phù hợp, và lọc nếu cần. Các chế phẩm rắn được điều chế theo phương pháp đã nêu của các viên nén hoặc các hạt.

[Các chế phẩm dùng để tiêm]

(1) Các thuốc tiêm

Các thuốc tiêm là các chế phẩm vô trùng cần được đưa trực tiếp vào cơ thể qua da, cơ hoặc mạch máu, thường ở dạng dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương của các hoạt chất, hoặc dạng rắn mà chứa các hoạt chất cần được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trước khi sử dụng, và bao gồm các thuốc tiêm khô được giữ lạnh, bột, ống tiêm đã nạp sẵn, hộp chứa, các thuốc truyền theo đường tiêm, các chất cấy/thuốc viên và các thuốc tiêm được giải phóng kéo dài ngoài các thuốc tiêm được gọi chung. Các thuốc tiêm được điều chế bằng phương pháp (a) và (b) sau:

(a) Hòa tan, tạo huyền phù hoặc nhũ hóa các hoạt chất có hoặc không có các tá dược trong nước để tiêm hoặc chất dẫn thuốc chứa nước hoặc không chứa nước đồng nhất, làm đầy vào trong các vật chứa để tiêm, làm kín, và vô trùng.

(b) Hòa tan, tạo huyền phù hoặc nhũ hóa các hoạt chất có hoặc không có các tá dược trong nước để tiêm hoặc chất dẫn thuốc chứa nước hoặc không chứa nước, và chất lọc lọc vô trùng, hoặc điều chế chất lỏng đồng nhất vô trùng, làm đầy vào trong các vật chứa để tiêm, và làm kín;

Các thuốc tiêm khô được giữ lạnh thường được điều chế bằng cách hòa tan các hoạt chất có hoặc không có các tá dược như chất pha loãng trong nước để tiêm, dung dịch khử trùng bằng việc lọc vô trùng, làm đầy chất lọc trực tiếp vào trong các vật chứa riêng để tiêm và được làm lạnh khô, hoặc chia chất lọc trong các

vật chứa cụ thể, được làm lạnh khô và được chuyển vào trong các vật chứa riêng để tiêm. Bột dùng làm các thuốc tiêm thường được điều chế bằng cách lọc vô trùng dung dịch của các hoạt chất, thu được bột bằng cách kết tinh từ dung dịch hoặc trộn bổ sung bột với các tá dược được vô trùng, và làm đầy bột vào trong các vật chứa riêng dùng làm các thuốc tiêm. Các ống tiêm được làm đầy trước dùng làm các thuốc tiêm thường được điều chế bằng cách hòa tan, tạo huyền phù hoặc nhũ hóa các hoạt chất có hoặc không có các tá dược trong chất dẫn thuốc, và làm đầy vào trong các ống tiêm. Các hộp chứa được sử dụng bằng cách gắn trong thiết bị tiêm để sử dụng riêng biệt. Các hộp chứa để tiêm thường được điều chế bằng cách hòa tan, tạo huyền phù hoặc nhũ hóa các hoạt chất có hoặc không có các tá dược trong chất dẫn thuốc, và làm đầy vào trong các hộp chứa. Các thuốc truyền theo đường tiêm thường là các thuốc tiêm không nhỏ hơn 100 mL, nhằm để sử dụng qua đường tĩnh mạch. Chất cấy/thuốc viên là các thuốc tiêm dạng gel hoặc rắn, nhằm để dùng dưới da hoặc dưới bắp nhờ thiết bị cấy hoặc điều trị thực tế, cho mục đích giải phóng các hoạt chất trong một khoảng thời gian dài. Chất cấy/thuốc viên thường được điều chế ở dạng viên, trung thể hoặc gel sử dụng polyme thoái biến sinh học. Các thuốc tiêm giải phóng kéo dài là các thuốc tiêm được sử dụng để dùng trong cơ, cho mục đích giải phóng các hoạt chất trong một khoảng thời gian dài, và thường được điều chế bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù các hoạt chất trong chất dẫn thuốc không chứa nước như dầu thực vật, hoặc bằng cách tạo huyền phù các trung thể được điều chế với polyme thoái biến sinh học.

[Các chế phẩm dùng cho lọc máu]

(1) Các chất lọc máu

Các chất lọc máu là các chế phẩm ở dạng lỏng, hoặc ở dạng rắn mà cần được hòa tan trước khi sử dụng, nhằm để lọc máu màng bụng hoặc thẩm tách

máu, và bao gồm các chất lọc máu màng bụng và các chất thẩm tách máu. Các chất thẩm tách màng bụng là vô trùng các chất thẩm tách, nhằm để sử dụng cho lọc máu màng bụng, và thường được điều chế bằng cách hòa tan các hoạt chất với các tá dược phù hợp trong chất dẫn thuốc để tạo thể tích nhất định, hoặc bằng cách làm đầy các hoạt chất được kết hợp với các tá dược phù hợp trong vật chứa, và làm kín nó. Vô trùng nếu cần Trong trường hợp các chế phẩm rắn cần được hòa tan trước khi sử dụng, nó có thể được điều chế theo phương pháp điều chế đã nêu của các viên nén hoặc các hạt. Các chất thẩm tách máu là các chất thẩm tách được sử dụng cho thẩm tách máu, và thường được điều chế bằng cách hòa tan các hoạt chất với các tá dược trong chất dẫn thuốc để tạo thể tích nhất định, hoặc bằng cách làm đầy các hoạt chất với các tá dược trong vật chứa. Trong trường hợp các chế phẩm rắn cần được hòa tan trước khi sử dụng, nó có thể được điều chế theo phương pháp điều chế đã nêu của các viên nén hoặc các hạt.

[Chế phẩm để hít]

(1) Các thuốc hít

Các thuốc hít là các chế phẩm nhằm để sử dụng làm các sol khí đến ống phế quản hoặc phổi. Các thuốc hít được phân loại thành các thuốc hít dạng bột khô, các chế phẩm hít dạng lỏng và các thuốc hít được phân liều lượng. Các thuốc hít dạng bột khô là các chế phẩm mà phân phối lượng vào qua đường thở không đổi, nhằm để sử dụng như các sol khí dạng hạt rắn, và thường được điều chế bằng cách nghiền các hoạt chất thành các hạt mịn. Trường hợp cần thiết, lactoza hoặc các tá dược phù hợp khác được bổ sung để tạo hỗn hợp đồng nhất. Chế phẩm hít dạng lỏng là các thuốc hít dạng lỏng mà được sử dụng bằng thiết bị hít như vận hành máy xông hơi. Chế phẩm hít dạng lỏng thường được điều chế bằng cách trộn các hoạt chất với chất dẫn thuốc và các chất đẳng trương phù

hợp và/hoặc các chất điều chỉnh pH để tạo dung dịch hoặc huyền phù, và bằng cách lọc nếu cần. Các thuốc hít được phân liều lượng là các chế phẩm mà phân phối liều lượng các hoạt chất không đổi từ vật chứa cùng với chất đẩy được làm đầy vào trong. Các thuốc hít được phân liều lượng thường được điều chế bằng cách hòa tan các hoạt chất với các chất phân tán phù hợp và các chất ổn định trong chất dẫn thuốc để tạo dung dịch hoặc huyền phù, và bằng cách làm đầy trong các vật chứa chịu áp lực cùng với chất đẩy dạng lỏng, và thiết đặt các van định lượng.

[Chế phẩm để sử dụng cho mắt]

(1) Các chất lỏng và dung dịch dùng cho mắt

Các chất lỏng và dung dịch dùng cho mắt là các chế phẩm vô trùng dạng lỏng, hoặc rắn cần được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trước khi sử dụng, nhằm sử dụng cho túi kết mạc hoặc các mô mắt khác. Các chất lỏng và dung dịch dùng cho mắt thường được điều chế bằng cách hòa tan, tạo huyền phù các hoạt chất trong chất dẫn thuốc sau khi bổ sung các tá dược để tạo thể tích không đổi, hoặc trộn các hoạt chất và các tá dược, và làm đầy vào trong các vật chứa.

(2) Các thuốc mỡ dùng cho mắt

Các thuốc mỡ dùng cho mắt là các chế phẩm vô trùng dạng bán rắn, nhằm sử dụng cho túi kết mạc và các mô mắt khác. Các thuốc mỡ dùng cho mắt thường được điều chế bằng cách trộn dung dịch đồng nhất của hoặc các hoạt chất được tạo bột mịn với mỡ khoáng hoặc các nền khác, và làm đầy vào trong các vật chứa.

[Chế phẩm để dùng cho tai]

(1) Chế phẩm để dùng cho tai

Chế phẩm để dùng cho tai là chất lỏng, bán rắn, hoặc các chế phẩm rắn mà cần được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trước khi sử dụng, nhằm sử dụng

cho tai trong hoặc tai ngoài. Chế phẩm để dùng cho tai thường được điều chế bằng cách làm đầy trong các vật chứa với các chất lỏng trong đó các hoạt chất và các tá dược được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong chất dẫn thuốc để tạo thể tích không đổi, hoặc với bột trong đó các hoạt chất và các tá dược được trộn.

[Các chế phẩm để dùng cho mũi]

(1) Các chế phẩm dùng cho mũi

Các chế phẩm dùng cho mũi là các chế phẩm nhằm sử dụng cho các khoang mũi hoặc màng niêm mũi. Các chế phẩm dùng cho mũi được phân loại thành các thuốc hít dạng bột khô dùng cho mũi và các chế phẩm lỏng dùng cho mũi. Các thuốc hít dạng bột khô dùng cho mũi là các chế phẩm dạng bột mịn, nhằm sử dụng cho các khoang mũi. Các thuốc hít dạng bột khô dùng cho mũi thường được điều chế bằng cách nghiền các hoạt chất thành các hạt mịn vừa phải, hoặc bằng cách trộn đồng nhất với các tá dược nếu cần. Các chất lỏng và dung dịch dùng cho mũi là các chế phẩm lỏng, hoặc các chế phẩm rắn cần được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trước khi sử dụng, nhằm sử dụng cho các khoang mũi. Các chất lỏng và dung dịch dùng cho mũi thường được điều chế bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù các hoạt chất trong chất dẫn thuốc cùng với các tá dược, và lọc nếu cần. Các chất đồng notron và/hoặc các chất điều chỉnh pH có thể được sử dụng.

[Các chế phẩm để sử dụng cho trực tràng]

(1) Các thuốc đạn để sử dụng cho trực tràng

Các thuốc đạn để sử dụng cho trực tràng là các chế phẩm bán rắn có hình dạng và kích thước mong muốn, nhằm để dùng cho trực tràng, mà giải phóng các hoạt chất bằng cách tan ở nhiệt độ cơ thể hoặc hòa tan hoặc phân tán dần dần trong các dịch tiết ra. Các thuốc đạn để sử dụng cho trực tràng thường

được điều chế bằng cách trộn đồng nhất các hoạt chất và các tá dược như các chất phân tán và các chất tạo nhũ tương, hòa tan hoặc tạo huyền phù đồng đều trong nền mà được hóa lỏng bằng cách làm ấm, làm đầy thể tích không đổi của nguyên liệu tạo ra vào trong các vật chứa, và đúc nó thành hình dạng và kích thước. Các nền ưa chất béo hoặc các nền ưa nước thường được sử dụng.

(2) Các chế phẩm bán rắn để sử dụng cho trực tràng

Các chế phẩm bán rắn để sử dụng cho trực tràng là các chế phẩm mà ở dạng kem, gel hoặc thuốc mỡ nhằm sử dụng cho quanh hoặc bên trong hậu môn. Các chế phẩm bán rắn để sử dụng cho trực tràng thường được điều chế bằng cách nhũ hóa các hoạt chất với các tá dược trong nước tinh khiết và thành phần dầu như Vaseline, hoặc bằng cách trộn đồng nhất các hoạt chất và các tá dược trong nền của gel polyme hoặc thuốc mỡ. Các thuốc kem để sử dụng cho trực tràng thường được điều chế bằng cách trộn đồng nhất và tạo nhũ hóa thành phần pha dầu (như vaselin, các rượu béo, vv...) và các thành phần pha nước (như nước tinh khiết có hoặc không có các chất tạo nhũ tương hoặc các tá dược phù hợp khác), cả hai được làm ấm, mà một trong số đó chứa các hoạt chất. Các gel để sử dụng cho trực tràng là chế phẩm genlatin. Có các gel chứa nước và gel chứa dầu. Các gel chứa nước được điều chế bằng cách bổ sung các polyme, các tá dược khác và nước tinh khiết vào các hoạt chất, và hòa tan hoặc tạo huyền phù, và được genlatin hóa bằng cách làm nóng và làm nguội hoặc bằng cách bổ sung các chất tạo genlatin. Các gel chứa dầu được điều chế bằng cách bổ sung các nền dầu dạng lỏng như các glycol, các rượu béo và các tá dược khác vào các hoạt chất và trộn. Các thuốc mỡ để sử dụng cho trực tràng là các chế phẩm bán rắn, mà hòa tan hoặc phân tán các hoạt chất trong nền. Có hai loại, thuốc mỡ kỵ nước và các thuốc mỡ ưa nước. Các thuốc mỡ kỵ nước thường được điều chế bằng cách làm nóng để làm tan chảy các nền kỵ nước như các dầu béo, các loại

sáp hoặc parafin, bổ sung và trộn các hoạt chất trong các nền để được hòa tan hoặc phân tán, và nhào toàn bộ để tạo đồng nhất. Các thuốc mỡ ưa nước thường được điều chế bằng cách làm nóng để làm tan chảy các nền ưa nước như macrogol, bổ sung và trộn các hoạt chất trong các nền, và nhào toàn bộ để tạo đồng nhất.

(3) Các thuốc thụt để sử dụng cho trực tràng

Các thuốc thụt để sử dụng cho trực tràng là các chế phẩm ở dạng lỏng hoặc trạng thái nhớt và genlatin, nhằm để sử dụng qua hậu môn. Các thuốc thụt để sử dụng cho trực tràng là các chế phẩm thường được điều chế bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù các hoạt chất trong nước tinh khiết hoặc chất dẫn thuốc chứa nước phù hợp để tạo ra thể tích cho trước, và làm đầy trong các vật chứa. Các chất phân tán, các chất ổn định và/hoặc các chất điều chỉnh pH có thể được sử dụng.

[Các chế phẩm để dùng cho âm đạo]

(1) Các viên nén để sử dụng cho âm đạo

Các viên nén để sử dụng cho âm đạo là các chế phẩm rắn có kích thước và hình dạng mong muốn, nhằm sử dụng cho âm đạo, mà giải phóng các hoạt chất bằng cách hòa tan hoặc phân tán dần dần trong các dịch tiết ra. Các viên nén để sử dụng cho âm đạo thường được điều chế theo phương pháp điều chế đã nêu của các viên nén.

(2) Các thuốc đạn để sử dụng cho âm đạo

Các thuốc đạn để sử dụng cho âm đạo là các chế phẩm bán rắn có kích thước và hình dạng mong muốn, nhằm sử dụng cho âm đạo, mà giải phóng các hoạt chất bằng cách tan ở nhiệt độ cơ thể hoặc bằng cách hòa tan hoặc phân tán dần dần trong các dịch tiết ra. Các thuốc đạn để sử dụng cho âm đạo thường được điều chế theo phương pháp điều chế đã nêu của các thuốc đạn để sử dụng

cho trực tràng.

[Chế phẩm để sử dụng qua da]

(1) Các chế phẩm rắn để sử dụng qua da

Các chế phẩm rắn để sử dụng qua da là các chế phẩm rắn nhằm để sử dụng qua da (bao gồm da đầu) hoặc móng tay. Các bột để sử dụng qua da được bao gồm trong danh mục này. Các bột để sử dụng qua da là các chế phẩm rắn bột nhằm để sử dụng bên ngoài. Các bột để sử dụng qua da thường được điều chế bằng cách trộn đồng nhất các hoạt chất và các tá dược như chất pha loãng và nghiền hỗn hợp.

(2) Các chất lỏng và các dung dịch để sử dụng qua da

Các chất lỏng và các dung dịch để sử dụng qua da là các chế phẩm lỏng nhằm sử dụng cho da (bao gồm da đầu) hoặc móng tay. Dầu xoa bóp và thuốc xức ngoài da được bao gồm trong danh mục này. Các chất lỏng và các dung dịch để sử dụng qua da thường được điều chế bằng cách trộn các hoạt chất và các tá dược trong chất dẫn thuốc, và lọc nếu cần. Các dầu xoa bóp là các chế phẩm dạng lỏng hoặc dạng bùn nhằm để sử dụng bên ngoài đến da bằng cách xoa. Các thuốc xức ngoài da các chất lỏng dùng bên ngoài trong đó các hoạt chất được hòa tan, nhũ hóa hoặc được phân tán đều trong chất dẫn thuốc chứa nước. Các thuốc xức ngoài da thường được điều chế bằng cách hòa tan, tạo huyền phù hoặc nhũ hóa các hoạt chất trong nước tinh khiết với các tá dược và tạo sự đồng nhất về tổng thể.

(3) Các thuốc xịt để sử dụng qua da

Các thuốc xịt để sử dụng qua da là các chế phẩm nhằm để xịt các hoạt chất lên trên da ở dạng sương, bột, các dạng hoặc trạng thái bột nhão. Các thuốc xịt để sử dụng qua da được phân loại thành các sol khí để sử dụng qua da và bơm các dạng xịt để sử dụng qua da. Các thuốc xịt để sử dụng qua da thường

được điều chế bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù các hoạt chất trong chất dẫn thuốc, lọc nếu cần, và làm đầy trong các vật chứa. Các sol khí để sử dụng qua da là các dạng xịt mà nguyên tử hóa các hoạt chất cùng với các khí hóa lỏng và được nén được làm đầy trong các vật chứa. Các sol khí để sử dụng qua da thường được điều chế bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù các hoạt chất trong chất dẫn thuốc, làm đầy với các chất đẩy lỏng trong các vật chứa chịu áp lực, và thiết lập van xịt liên tục. Nếu cần, các chất phân tán và các chất ổn định có thể được sử dụng. Các dạng xịt bơm để sử dụng qua da là các dạng xịt mà tạo dạng nguyên tử các hoạt chất trong các vật chứa bằng cách bơm. Các dạng xịt bơm để sử dụng qua da thường được điều chế bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù các hoạt chất với các tá dược trong chất dẫn thuốc, làm đầy trong các vật chứa và đặt bơm vào các vật chứa.

(4) Các thuốc mỡ

Các thuốc mỡ là các chế phẩm bán rắn để được áp vào da, mà hòa tan hoặc phân tán các hoạt chất trong nền. Có hai loại, các thuốc mỡ kỵ nước và các thuốc mỡ ưa nước. Các thuốc mỡ kỵ nước thường được điều chế bằng cách làm nóng để làm tan chảy các nền kỵ nước như các dầu béo, các loại sáp hoặc parafin, bổ sung và trộn các hoạt chất trong nền để được hòa tan hoặc phân tán, và nhào toàn bộ để tạo sự đồng nhất. Các thuốc mỡ ưa nước thường được điều chế bằng cách làm nóng để làm tan chảy các nền ưa nước như macrogol, bổ sung và trộn các hoạt chất trong các nền, và nhào toàn bộ để tạo sự đồng nhất.

(5) Các thuốc kem

Các thuốc kem là các chế phẩm bán rắn để được áp vào da, mà ở dạng của các nhũ tương dầu trong nước hoặc nước trong dầu. Các chế phẩm kỵ nước ở dạng của các nhũ tương nước trong dầu có thể được gọi là “các thuốc kem tính dầu”. Các thuốc kem thường được điều chế bằng cách trộn đồng nhất và tạo

nhũ hóa thành phần pha dầu và thành phần pha nước, cả hai được làm ấm, mà một trong số đó chứa các hoạt chất. Các thành phần này có các thành phần cấu thành sau. Thành phần pha dầu: Vaseline, các rượu béo, vv..., có hoặc không có các chất tạo nhũ tương hoặc các tá dược phù hợp khác. Thành phần pha nước: nước tinh khiết có hoặc không có các chất tạo nhũ tương hoặc các tá dược phù hợp khác.

(6) Các gel

Các gel là các chế phẩm sền sệt nhằm sử dụng cho da. Có các gel chứa nước và gel chứa dầu. Các gel chứa nước thường được điều chế bằng cách bổ sung các polyme, các tá dược và nước tinh khiết khác vào các hoạt chất, hòa tan hoặc tạo huyền phù, và được genlatin hóa bằng cách làm nóng và làm nguội hoặc bằng cách bổ sung các chất tạo genlatin. Các gel chứa dầu thường được điều chế bằng cách bổ sung các nền dầu dạng lỏng như các glycol, các rượu béo và các tá dược khác vào các hoạt chất và trộn.

(7) Các miếng dán

Các miếng dán là các chế phẩm nhằm để được gắn lên da. Các miếng dán được phân loại thành miếng dán băng/ thạch cao và miếng dán dạng đắp/gel. Các miếng dán thường được điều chế bằng cách trộn các hoạt chất đồng nhất với nền như polyme hoặc hỗn hợp của các polyme, trải ra trên lớp lót hoặc đệm, và cắt thành kích thước cho trước. Các chế phẩm loại hấp thụ qua da có thể được điều chế bằng cách sử dụng giải phóng màng kiểm soát tỷ lệ. Trường hợp cần thiết, các chất kết dính hoặc các chất tăng cường thẩm thấu có thể được sử dụng. Các loại băng/thạch cao là miếng dán mà được điều chế với các nền thực tế không chứa nước. Các loại băng/thạch cao thường được điều chế bằng cách trộn đồng nhất các hoạt chất có hoặc không có các tá dược và bazơ của các polyme tổng hợp hoặc tự nhiên không tan trong nước như các nhựa, các chất

đeo hoặc cao su, và trải ra trên vải hoặc trải ra và làm kín trên vải hoặc màng chất dẻo, cắt thành kích thước cho trước. Các chế phẩm cũng có thể được điều chế bằng cách làm đầy hỗn hợp của các hoạt chất và bazơ có hoặc không có các tá được khác trong các chất giải phóng gồm có màng điều khiển giải phóng, chất đỡ và chất đệm. Các dạng đắp/gel là miếng dán sử dụng các nền chứa nước. Các miếng dán dạng đắp/gel thường được điều chế bằng cách trộn các hoạt chất, nước tinh khiết, và glycerin hoặc các vật liệu chất lỏng khác, hoặc bằng cách trộn và nhào các polyme tổng hợp hoặc tự nhiên, mà tan trong nước hoặc hấp thụ nước, với nước tinh khiết, bổ sung các hoạt chất, trộn toàn bộ đồng nhất, trải ra trên vải hoặc màng, và cắt thành kích thước cho trước.

Trừ khi được quy định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật, và tất cả các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa như được hiểu thông thường bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế nói đến.

Các nội dung của tất cả các tài liệu sáng chế và các tài liệu không phải sáng chế, và các nội dung của các tài liệu tham khảo được trích dẫn rõ ràng ở đây được kết hợp ở đây thành một phần của bản mô tả.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả ở dưới chi tiết hơn nhờ các ví dụ. Cần lưu ý rằng sáng chế không bị giới hạn bởi các phần mô tả sau đây.

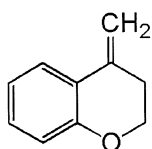
Các dung môi được thể hiện trong dấu ngoặc liên quan đến các vị trí phân tách trong sắc ký và với TLC thể hiện các dung môi rửa giải hoặc các dung môi phát triển được sử dụng. Các tỷ lệ là các tỷ lệ về thể tích.

Các dung môi được thể hiện trong dấu ngoặc liên quan đến NMR là các dung môi được sử dụng cho phép đo.

Về nguyên tắc, các tên hợp chất được sử dụng trong bản mô tả này được

dựa trên chương trình máy tính ACD/Name® hoặc Chemdraw Ultra (phiên bản 12,0, Cambridge Soft), mà tạo ra các tên hóa học theo các nguyên tắc IUPAC. Các tên hợp chất cũng được dựa trên danh pháp IUPAC.

Ví dụ tham khảo 1: 4-Metylenchroman



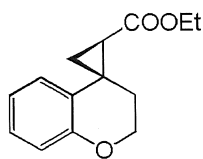
Dung dịch gồm lithi bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (sau đây gọi là, "THF") (1,3 mol/L, 931 mL) được nhỏ giọt vào trong 1,500-mL dung dịch THF gồm metyltriphenylphosphoni bromua (435 g) dưới dòng nitơ trên băng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1h. Hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ phòng trong 1h sau khi nhỏ 180-mL dung dịch THF gồm 4-chromanon (150 g) ở -5°C. Sau khi bổ sung dung dịch chứa nước amoni clorua được bão hòa vào hỗn hợp phản ứng trên băng, hỗn hợp được chiết xuất với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit để thu được hợp chất tiêu đề (75,9 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,62 (hexan:etyl axetat = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,59-2,75, 4,18-4,31, 4,89, 5,51, 6,79-6,94, 7,12-7,20, 7,56.

Ví dụ tham khảo 2: Etyl

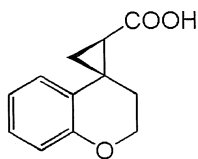
(2'R,4S)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-carboxylat



Dưới dòng nitơ, diclo(p-xymen)ruteni(II) dime (15,8 g), và (S,S)-2,6-bis(4-isopropyl-2-oxazolin-2-yl)pyridin (15,6 g) được bổ sung vào dung dịch diclometan (2,500 mL) của hợp chất (75,9 g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 1. Dung dịch diclometan (150 mL) của diazoethyl axetat (chứa 13% của diclometan, 134 g) sau đó được nhỏ chậm chạp ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 1h. Sau khi bổ sung dung dịch chứa nước amoni clorua được bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được chiết xuất với diclometan, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Dư lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit để thu được hợp chất tiêu đề (91,2 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,26, 1,54-1,67, 2,07-2,22, 4,05-4,21, 4,27, 6,68, 6,78-6,89, 7,04-7,12.

Ví dụ tham khảo 3: (2'R,4S)-2,3-Dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-axit carboxylic



Dung dịch chứa nước (160 mL) của lithi hydroxit monohydrat (29,6 g) được bổ sung vào metanol (400 mL) và 1,2-dimetoxyetan (400 mL) dung dịch gồm hợp chất (91,2 g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 2, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. 10% dung dịch chứa nước của axit xitric được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết xuất với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và

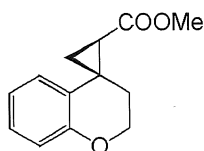
được cô đặc dưới áp suất được giảm. Dư lượng tạo ra sau đó được kết tinh lại với diclometan để thu được hợp chất tiêu đề (55,2 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,59-1,67, 1,68-1,76, 2,15, 2,21-2,29, 4,12-4,23, 4,25-4,36, 6,70, 6,80-6,92, 7,06-7,16;

Thời gian giữ HPLC: 6,9 phút (CHIRALPAK IC 4,6 mm $\times$ 250 mm hexan:etyl axetat:axit formic = 97:3:1).

Ví dụ tham khảo 4: Metyl

(2'R,4S)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-carboxylat



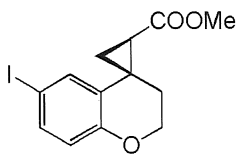
Dưới dòng nitơ, kali carbonat (28,5 g) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (sau đây gọi là, "DMF") dung dịch (200 mL) của hợp chất (40,0 g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 3. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng sau khi nhỏ iometan (31,9 g). Hỗn hợp phản ứng được đổ vào trong nước đá, và được chiết xuất với dung dịch được trộn hexan-etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm để thu được hợp chất tiêu đề (40,1 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,30 (hexan:etyl axetat = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,57-1,69, 2,09-2,22, 3,71, 4,07-4,17, 4,27, 6,68, 6,78-6,90, 7,04-7,14.

Ví dụ tham khảo 5: Metyl

(2'R,4S)-6-iodo-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-carboxylat



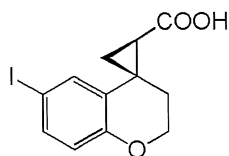
Dưới dòng nitơ, 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin (35,6 g), và ba giọt của axit sulfuric đặc được bổ sung vào dung dịch metanol (320 mL) của hợp chất (40,1 g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 4, trên băng. Hỗn hợp được khuấy trong 1,5h dưới cùng điều kiện, và trong 2,5h ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch được trộn hexan-etyl axetat, và được rửa với dung dịch chứa nước natri bicarbonat bão hòa. Lớp chứa nước được chiết xuất với dung dịch được trộn hexan-etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm để thu được hợp chất tiêu đề (63,8 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,33 (hexan:etyl axetat = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,60, 2,06-2,19, 3,71, 4,09, 4,20-4,31, 6,59, 6,93, 7,36.

Ví dụ tham khảo 6:

(2'R,4S)-6-Iodo-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-cyclopropan]-2'-axit carboxylic



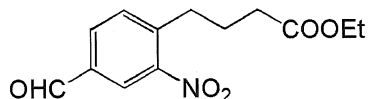
Dung dịch chứa nước natri hydroxit (2 mol/L, 44 mL) được bổ sung vào metanol (60 mL) và 1,2-dimetoxyetan (60 mL) dung dịch gồm hợp chất (15,0 g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 5, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5h. Sau khi bổ sung axit hydrocloric vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được chiết xuất với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được

giảm để thu được hợp chất tiêu đề (14,4 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,42 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,57-1,74, 2,11, 2,16-2,25, 4,10-4,20, 4,23-4,33, 6,59, 6,94, 7,37.

Ví dụ tham khảo 7: Ethyl 4-(4-formyl-2-nitrophenyl)butanoat

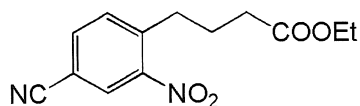


Iốt (26,0 g) được bổ sung vào 700-mL dung dịch gồm bột kẽm (99,2 g) trong N,N-dimethylacetamid (sau đây gọi là, "DMA") dưới dòng nitơ, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Sau khi nhỏ ethyl 4-bromobutyrat (200 g), hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2h để điều chế chất phản ứng kẽm. Dưới dòng nitơ, 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (7,14 g), và paladin axetat (1,96 g) được bổ sung vào 500-mL dung dịch THF gồm 3-nitro-4-bromobenzaldehyt (100 g), và chất phản ứng kẽm (500 mL) được nhỏ giọt vào trong hỗn hợp trên bằng. Sau đó là bước khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa nước amoni clorua được bão hòa, và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết xuất với ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit để thu được hợp chất tiêu đề (91,2 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,61 (hexan:ethyl axetat = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,27, 1,97-2,09, 2,42, 3,01, 4,15, 7,57, 8,04, 8,38, 10,03.

Ví dụ tham khảo 8: Ethyl 4-(4-cyano-2-nitrophenyl)butanoat

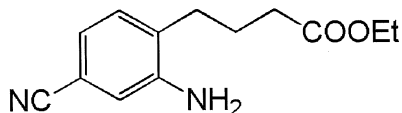


Hydroxylamin hydroclorua (26,0 g) được bổ sung vào 350-mL dung dịch DMF gồm hợp chất (92,0 g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 7, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1h. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 2h sau khi bổ sung axetyl clorua (30 mL). Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết xuất với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, dung dịch chứa nước natri bicarbonat bão hòa, và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Dư lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit để thu được hợp chất tiêu đề (81,0 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,65 (hexan:etyl axetat = 2:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,27, 1,92-2,10, 2,37-2,45, 2,91-3,06, 4,15, 7,55, 7,81, 8,21.

Ví dụ tham khảo 9: Ethyl 4-(2-amino-4-xyanophenyl)butanoat



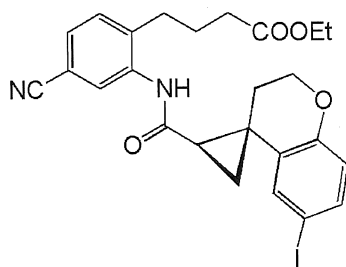
Paladin cacbon (độ ẩm 50%, 8,0 g) được bổ sung vào 80-mL etanol dung dịch gồm hợp chất (17,0 g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 8, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 9h trong môi trường hydro. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng với Celite (tên thương mại), chất lọc được cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề (12,0 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,56 (hexan:etyl axetat = 2:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,28, 1,79-1,95, 2,38-2,45, 2,50-2,60, 4,09-4,30, 6,89, 6,93-6,98, 7,04-7,10.

Ví dụ tham khảo 10: Ethyl

4-[4-xiano-2-({[(2'R,4S)-6-iodo-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoat



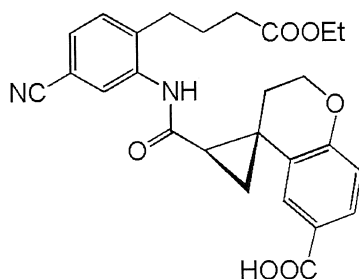
4-Metylmorpholin (24,0 mL), 4-dimetylaminopyridin (5,33 g), và propylphosphonic axit anhydrua cyclic trime (sau đây gọi là, "T3P"; 1,7 mol/L, 46,5 mL) được bổ sung vào 90-mL DMA dung dịch gồm hợp chất (14,4 g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 6, và hợp chất (10,0 g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 9, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Etyl axetat, nước, và dung dịch chứa nước axit hydrocloric được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết xuất với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, dung dịch chứa nước natri bicarbonat bão hòa, và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Dư lượng tạo ra sau đó được rửa với dung dịch được trộn hexan-etyl axetat để thu được hợp chất tiêu đề (19,3 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,42 (hexan:etyl axetat = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,20, 1,61, 1,66-1,79, 1,83, 2,18-2,28, 2,39-2,49, 2,60, 3,66, 3,90, 4,00-4,12, 4,26, 6,58, 7,05, 7,15-7,22, 7,26-7,31, 7,33, 8,72, 9,39.

Ví dụ tham khảo 11:

(2'R,4S)-2'-{[5-Xyano-2-(4-etoxy-4-oxobutyl)phenyl]carbamoyl}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-6-axit carboxylic



Natri axetat (3,35 g), và

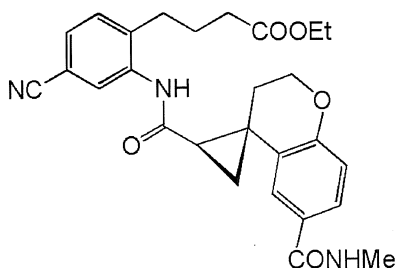
[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]paladin(II) phức diclorua diclometan (555 mg) được bổ sung vào 60-mL dung dịch DMF gồm hợp chất (7,40 g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 10, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 6h trong môi trường cacbon monoxit. Dung dịch chứa nước kali carbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong vài lần. Sau khi bổ sung tert-butyl methyl ete và nước, hỗn hợp được lọc với Celite (tên thương mại). Dung dịch chứa nước axit hydrocloric được bổ sung vào chất lọc, và hỗn hợp được chiết xuất với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Dư lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit (thiết bị lọc tự động Yamazen) để thu được hợp chất tiêu đề (6,14 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,48(diclometan:etyl axetat:metanol = 8:4:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,08, 1,65-1,80, 1,83-1,92, 2,25-2,36, 2,37-2,49, 2,55-2,66, 2,71, 3,55, 3,79, 4,12-4,23, 4,37, 6,88, 7,15 - 7,22, 7,27-7,32, 7,61, 7,83, 8,73, 9,40.

Ví dụ tham khảo 12: Etyl

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(methylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoat



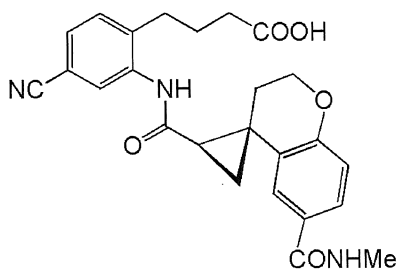
Hợp chất tiêu đề (53,0 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được

bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 10, ngoại trừ việc hợp chất (60,0 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 11 được sử dụng thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 6, và mà metylamin hydroclorua (87,5 mg) được sử dụng thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 9.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,07, 1,64-1,79, 1,81-1,89, 2,20-2,35, 2,40, 2,60, 2,69, 2,98, 3,44-3,59, 3,68-3,83, 4,07-4,19, 4,27-4,38, 6,05, 6,82, 7,15-7,22, 7,27-7,32, 7,35-7,44, 8,72, 9,37.

Ví dụ 1:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(methylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



Hợp chất sáng chế (45 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 6 sử dụng hợp chất (53 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 12. Etanol được sử dụng thay cho metanol.

TLC: R_f 0,45 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,21-1,30, 1,55, 1,65-1,82, 2,06-2,26, 2,38-2,67, 2,67-2,76, 3,02, 3,57, 4,33, 4,49-4,58, 6,25, 6,81, 7,19, 7,23-7,30, 7,94, 8,87, 9,93.

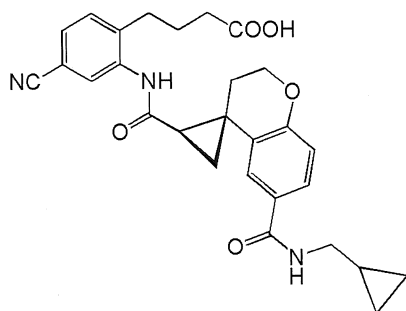
Ví dụ 2

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình giống với ví dụ tham khảo 12 đến ví dụ 1, ngoại trừ việc metylamin hydroclorua được thay thế với hợp chất amin tương

úng.

Ví dụ 2-1:

4-{4-Xyano-2-[(2'-(2R,4S)-6-[(xyclopropylmetyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic

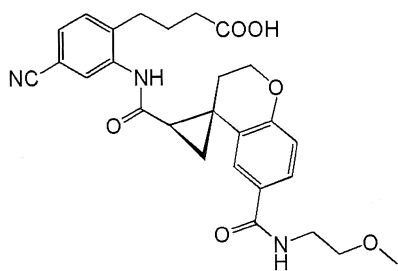


TLC: Rf 0,45 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,23-0,31, 0,52-0,63, 0,96-1,14, 1,22-1,30, 1,55, 1,66-1,81, 2,06-2,24, 2,38-2,66, 2,66-2,76, 3,31, 3,57, 4,34, 4,49-4,59, 6,31, 6,83, 7,19, 7,24-7,29, 7,32, 7,95, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2-2:

4-{4-Xyano-2-[(2'-(2R,4S)-6-[(2-metoxymetyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic



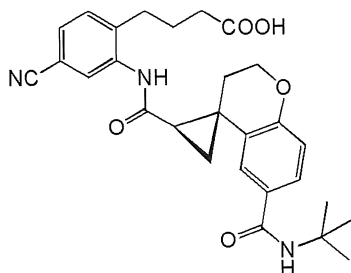
TLC: Rf 0,51 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,26, 1,55, 1,67-1,84, 2,06-2,27, 2,39-2,67, 2,67-2,78, 3,39, 3,51-3,78, 4,33, 4,49-4,59, 6,62, 6,82, 7,19, 7,24-7,29, 7,32, 7,92, 8,86, 9,88.

Ví dụ 2-3:

4-{4-Xyano-2-[(2'-(2R,4S)-6-[(2-metyl-2-propanyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro

[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic

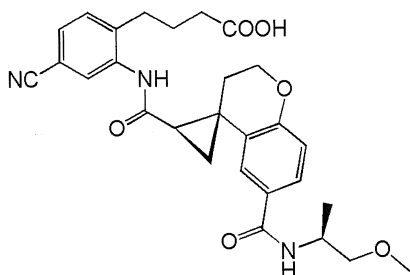


TLC: Rf 0,63 (cloroform:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,37, 1,57, 1,64-1,85, 2,04-2,25, 2,42-2,48, 2,60-2,71, 4,01-4,15, 4,24-4,38, 6,80, 7,34-7,45, 7,52-7,66, 7,88, 9,89, 12,11.

Ví dụ 2-4:

4-[4-Xyano-2-((2R,4S)-6-((2S)-1-metoxi-2-propenyl)carbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic



TLC: Rf 0,62 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD): δ 1,22, 1,65-1,89, 2,12-2,26, 2,33, 2,62-2,77, 3,30-3,32, 3,37, 3,41, 3,47, 4,21-4,39, 6,82, 7,37-7,51, 7,58, 8,05.

Ví dụ 2-5:

4-{4-Xyano-2-[(2R,4S)-6-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,51 (cloroform:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,61, 1,66-1,87, 2,08-2,25, 2,50, 2,59-2,73, 3,81, 4,06-4,19, 4,28-4,42, 6,90, 7,41, 7,49-7,61, 7,73, 7,88, 7,99, 9,91, 10,19, 12,10.

Ví dụ 2-6:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(3-metoxyl-1-azetidyl)carbamoil]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,54 (etyl axetat:metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,56, 1,67-1,80, 2,04-2,26, 2,45, 2,58-2,72, 3,21, 3,74-3,91, 4,06-4,27, 4,30, 4,37-4,51, 6,83, 7,15, 7,34-7,44, 7,57, 7,88, 9,89, 12,11.

Ví dụ 2-7:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1,3-oxazol-2-ylmetyl)carbamoil]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,64 (cloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,53-1,63, 1,65-1,83, 2,07-2,25, 2,48, 2,58-2,70, 4,03-4,16, 4,27-4,40, 4,47-4,64, 6,87, 7,15, 7,40, 7,48, 7,56, 7,67, 7,87, 8,04, 9,02, 9,90, 12,10.

Ví dụ 2-8:

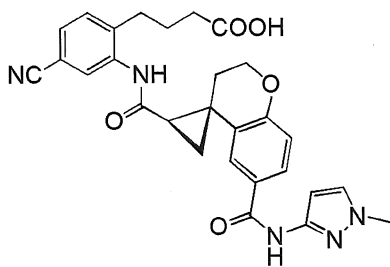
4-[4-Xyano-2-([(2'R,4S)-6-(1,3-oxazol-2-ylcarbamoil)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,40 (cloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,61, 1,66-1,80, 1,86, 2,11-2,25, 2,52, 2,61-2,72, 4,14, 4,38, 6,93, 7,19, 7,42, 7,54-7,65, 7,76, 7,88, 7,96, 9,92, 11,38, 12,10.

Ví dụ 2-9:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)carbamoil]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic

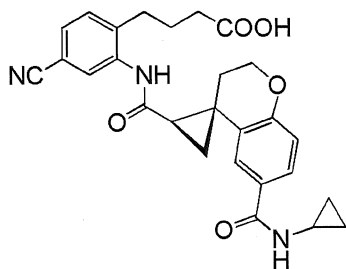


TLC: Rf 0,62 (cloroform:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,59, 1,67-1,81, 1,92, 2,10-2,25, 2,54, 2,60-2,72, 3,77, 4,12, 4,35, 6,59, 6,89, 7,42, 7,55-7,62, 7,68, 7,77, 7,88, 9,92, 10,75, 12,10.

Ví dụ 2-10:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclopropylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,65 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,49-0,59, 0,65-0,75, 1,58, 1,66-1,82, 2,06-2,26, 2,47, 2,61-2,71, 2,81, 4,09, 4,34, 6,83, 7,36-7,45, 7,54-7,65, 7,88, 8,30, 9,89, 12,09.

Ví dụ 2-11:

4-[2-({[(2'R,4S)-6-(Butylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)-4-xyanophenyl]butanoic

TLC: Rf 0,79 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,93-1,00, 1,21-1,83, 2,06-2,25, 2,37-2,77, 3,41-3,50, 3,51-3,63, 4,33, 4,54, 6,18, 6,81, 7,15-7,31, 7,94, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2-12:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclohexylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,

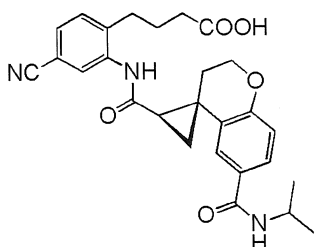
1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,86 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,10-1,87, 1,94-2,26, 2,38-2,79, 3,50-3,64, 3,85-4,04, 4,33, 4,54, 6,04, 6,81, 7,14-7,31, 7,93, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2-13:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

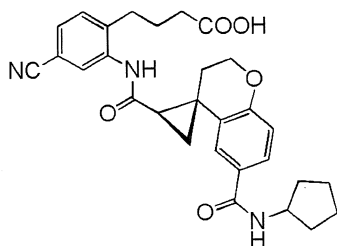


TLC: Rf 0,74 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,27, 1,34-1,92, 2,01-2,30, 2,38-2,80, 3,50-3,61, 4,18-4,43, 4,54, 6,00, 6,81, 7,15-7,31, 7,94, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2-14:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclopentylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,83 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,20-1,86, 2,00-2,26, 2,38-2,79, 3,50-3,64, 4,25-4,45, 4,46-4,61, 6,13, 6,81, 7,13-7,31, 7,94, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2-15:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isobutylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-

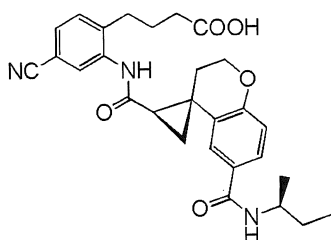
xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,83 (etyl axetat:metanol = 19:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,84-1,03, 1,21-2,01, 2,06-2,26, 2,37-2,79, 3,20-3,38, 3,51-3,62, 4,34, 4,49-4,59, 6,18-6,32, 6,82, 7,14-7,32, 7,94, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2-16:

4-{2-[(2'R,4S)-6-[(2S)-2-Butanylcarbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]-4-xyanophenyl}butanoic



TLC: Rf 0,84 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,95, 1,18-1,91, 2,05-2,25, 2,39-2,78, 3,50-3,64, 4,03-4,20, 4,33, 4,48-4,60, 5,97, 6,81, 7,13-7,32, 7,94, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2-17:

4-{2-[(2'R,4S)-6-[(2R)-2-Butanylcarbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]-4-xyanophenyl}butanoic

TLC: Rf 0,84 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,98, 1,18-1,32, 1,49-1,86, 2,05-2,25, 2,39-2,81, 3,57, 4,11, 4,33, 4,54, 5,95, 6,81, 7,13-7,33, 7,93, 8,81, 8,86, 9,93.

Ví dụ 2-18:

4-[2-[(2'R,4S)-6-(Benzylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]-4-xyanophenyl]butanoic

TLC: Rf 0,84 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,20-1,86, 2,06-2,26, 2,40-2,79, 3,58, 4,34, 4,48-4,72, 6,47, 6,80, 7,15-7,42, 7,99, 8,87, 9,92.

Ví dụ 2-19:

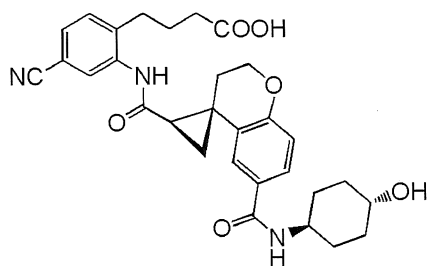
4-{4-Xyano-2-[({(2'R,4S)-6-[(3R)-tetrahydro-3-furanylcarbamoyl]-2,3-dihydros piro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,56 (etyl axetat:metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,59, 1,67-1,83, 1,90, 2,07-2,26, 2,46, 2,61-2,71, 3,58, 3,72, 3,82-3,92, 4,10, 4,33, 4,48, 6,85, 7,38-7,48, 7,58, 7,67, 7,88, 8,39, 9,91, 12,11.

Ví dụ 2-20:

4-{4-Xyano-2-[({(2'R,4S)-6-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)carbamoyl]-2,3-dihyd rospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic

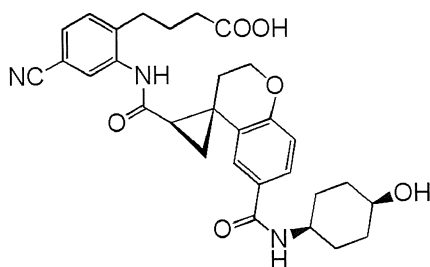


TLC: Rf 0,57 (etyl axetat:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,77-1,85, 1,95-2,26, 2,38-2,77, 3,48-3,77, 3,83-4,04, 4,33, 4,54, 5,97, 6,81, 7,15-7,35, 7,92, 8,87, 9,92.

Ví dụ

2-21:4-{4-Xyano-2-[({(2'R,4S)-6-[(cis-4-hydroxyxyclohexyl)carbamoyl]-2,3-di hydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic



TLC: Rf 0,64 (etyl axetat:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,20-1,31, 1,51-1,86, 2,05-2,24, 2,38-2,79, 3,51-3,62,

3,94-4,09, 4,33, 4,54, 6,16, 6,82, 7,13-7,31, 7,92, 8,87, 9,92.

Ví dụ 2-22:

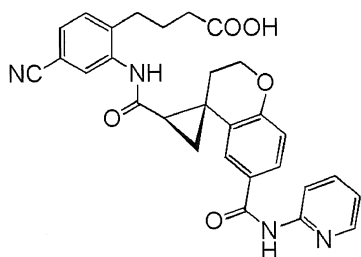
4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-{[2-(dimethylamino)ethyl]carbamoyl}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,17 (etyl axetat:metanol = 9:1, Chromatorex diol TLC plate (Fuji Silysia Chemical Ltd.));

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,19-1,34, 1,59, 1,66-1,84, 2,09-3,16, 3,38, 3,62-3,81, 4,33, 4,52, 6,85, 7,15-7,31, 7,52-7,64, 7,87, 8,80, 9,55.

Ví dụ 2-23:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyridinylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,83 (etyl axetat:metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,58, 1,73, 1,88-1,99, 2,10-2,24, 2,60-2,70, 4,06-4,18, 4,30-4,40, 6,90, 7,14, 7,41, 7,57, 7,72, 7,77-7,90, 8,18, 8,38, 9,91, 10,78, 12,09.

Ví dụ 2-24:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-pyridinylmetyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,62 (etyl axetat:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,58, 1,63-1,84, 2,01-2,24, 2,59-2,69, 4,04-4,16, 4,27-4,39, 4,55, 6,87, 7,22-7,33, 7,40, 7,55, 7,66-7,80, 7,87, 8,45-8,55, 9,01, 9,90, 12,09.

Ví dụ 2-25:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-{{[(2R)-1-metoxo-2-propenyl]carbamoil}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,76 (etyl axetat:metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,12, 1,59, 1,67-1,83, 2,08-2,25, 2,47, 2,61-2,70, 3,23-3,31, 3,40, 4,09, 4,20, 4,33, 6,85, 7,39-7,46, 7,58, 7,65, 7,89, 8,09, 9,90, 12,11.

Ví dụ 2-26:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(3-oxetanilmetyl)carbamoil]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,56 (cloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,59, 1,66-1,80, 2,09-2,25, 2,46, 2,61-2,71, 3,15, 3,52, 4,10, 4,28-4,39, 4,63, 6,85, 7,37-7,47, 7,57-7,64, 7,89, 8,50, 9,92, 12,10.

Ví dụ 2-27:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(3S)-tetrahydro-3-furanylcarbamoil]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,50 (etyl axetat:metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,51-1,63, 1,64-1,97, 2,04-2,28, 2,41-2,47, 2,60-2,70, 3,58, 3,64-3,77, 3,80-3,92, 4,02-4,16, 4,26-4,38, 4,38-4,53, 6,84, 7,36-7,48, 7,58, 7,67, 7,87, 8,37, 9,91, 12,10.

Ví dụ 2-28:

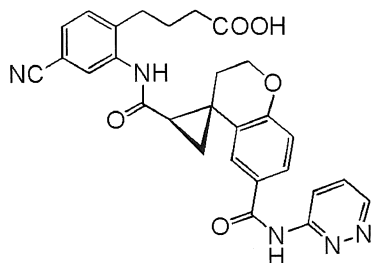
4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(xyclobutylmetyl)carbamoil]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,63 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,52-1,62, 1,62-1,88, 1,88-2,06, 2,06-2,24, 2,60-2,70, 3,23-3,30, 4,01-4,14, 4,26-4,37, 6,83, 7,36-7,45, 7,59, 7,88, 8,31, 9,91, 12,10.

Ví dụ 2-29:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridazinylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,65 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,59, 1,72, 1,87-1,99, 2,05-2,24, 2,54-2,70, 4,05-4,23, 4,30-4,44, 6,93, 7,41, 7,57, 7,72, 7,76-7,93, 8,38, 9,00, 9,99, 11,45, 12,11.

Ví dụ 2-30:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metyl-4-piperidiny]lcarbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,21 (diclometan:metanol:28% ammonia nước = 4:1:0,1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,49-1,83, 1,90-2,06, 2,06-2,24, 2,65, 2,81, 3,73, 4,02-4,15, 4,26-4,37, 6,83, 7,37-7,46, 7,56, 7,63, 7,90, 8,14, 10,01.

Ví dụ 2-31:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-4-ylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,45 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,65-1,90, 2,24, 2,35, 2,60-2,80, 4,20-4,42, 6,89, 7,39-7,50, 7,59, 7,70, 7,89, 8,03.

Ví dụ 2-32:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2,2-difluoroetyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,76 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,53-1,81, 2,06-2,25, 2,41-2,47, 2,58-2,71, 3,55-3,78,

4,04-4,17, 4,25-4,40, 5,84-6,36, 6,87, 7,41, 7,48, 7,55, 7,67, 7,87, 8,73, 9,91, 12,10.

Ví dụ 2-33:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-{{[(3S)-1-metyl-3-pyrolidinyl]carbamoyl}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,33 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,50-1,59, 1,62-1,84, 2,06-2,23, 2,37, 2,64, 2,74-2,84, 4,14, 4,24-4,36, 4,45, 6,83, 7,35-7,48, 7,55, 7,63, 7,98, 8,45, 10,09.

Ví dụ 2-34:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-thiazol-2-ylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,68 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,56-1,64, 1,65-1,81, 1,86-1,96, 2,10-2,24, 2,60-2,70, 4,07-4,19, 4,32-4,43, 6,94, 7,26, 7,41, 7,53-7,60, 7,79, 7,82-7,90, 9,92, 12,11, 12,53.

Ví dụ 2-35:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridinylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,53 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,58-1,65, 1,72, 1,83, 2,08-2,24, 2,61-2,70, 4,30-4,43, 6,94, 7,35-7,45, 7,57, 7,79, 7,88, 8,11-8,18, 8,30, 8,90, 9,93, 10,24, 12,09.

Ví dụ 2-36:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyrimidinylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,56 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,53-1,63, 1,63-1,80, 1,84-1,95, 2,07-2,24, 2,60-2,70,

4,06-4,19, 4,29-4,43, 6,90, 7,24, 7,41, 7,57, 7,64, 7,75, 7,86, 8,72, 9,91, 10,94, 12,08.

Ví dụ 2-37:

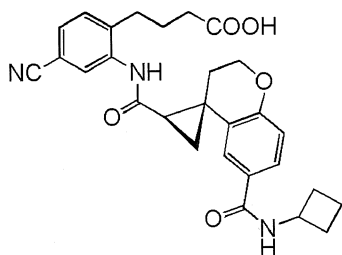
4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,2-oxazol-3-ylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,65 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,36-1,50, 1,62, 1,86-2,15, 2,53-2,68, 2,68-2,89, 4,19-4,37, 6,85, 6,91, 7,31-7,41, 7,41-7,49, 7,62, 7,79, 8,36, 8,75, 11,61, 12,62.

Ví dụ 2-38:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclobutylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

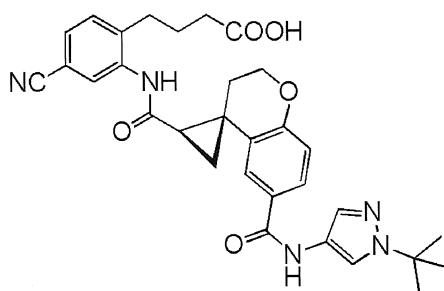


TLC: Rf 0,72 (etyl axetat);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,62-1,90, 2,02-2,44, 2,59-2,80, 4,19-4,30, 4,33, 4,49, 6,82, 7,37-7,51, 7,58, 8,04.

Ví dụ 2-39:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-{[1-(2-metyl-2-propanyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamo
yl}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]b
utanoic

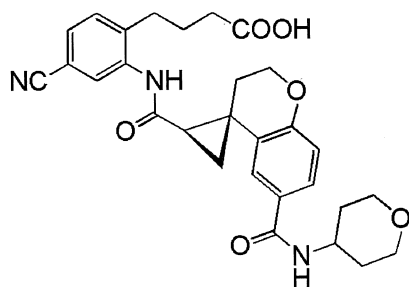


TLC: Rf 0,64 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,59, 1,67-1,92, 2,16-2,29, 2,30-2,41, 2,62-2,78, 4,21-4,32, 4,33-4,46, 6,88, 7,37-7,51, 7,58, 7,65-7,74, 8,03, 8,11.

Ví dụ 2-40:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbamoyl)-2,3-dihydros piro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,62 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,44-1,86, 2,02-2,24, 2,59-2,70, 3,35-3,44, 3,80-4,15, 4,25-4,37, 6,84, 7,37-7,46, 7,57, 7,64, 7,87, 8,13, 9,90, 12,09.

Ví dụ 2-41:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,2-oxazol-5-ylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[crom en-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,71 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,56-1,66, 1,73, 1,87, 2,06-2,25, 2,60-2,70, 4,06-4,19, 4,31-4,44, 6,39, 6,94, 7,41, 7,57, 7,67, 7,81, 7,87, 8,50, 9,92, 11,90, 12,09.

Ví dụ 2-42:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-pyridinylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,53 (diclometan:metanol = 4:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,57-1,66, 1,73, 1,83, 2,09-2,24, 2,60-2,70, 4,08-4,21, 4,31-4,42, 6,95, 7,41, 7,52-7,61, 7,74-7,91, 8,42-8,52, 9,91, 10,38, 12,09.

Ví dụ 2-43:

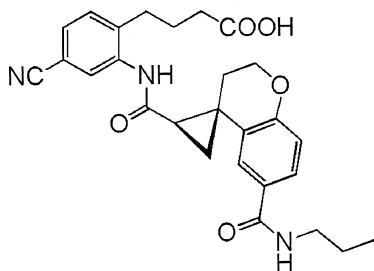
4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,58 (cloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,55-1,65, 1,66-1,90, 2,06-2,29, 2,50, 2,60-2,74, 3,66, 4,06-4,22, 4,30-4,46, 6,17, 6,93, 7,35-7,45, 7,52-7,61, 7,77, 7,88, 9,91, 10,15, 12,10.

Ví dụ 2-44:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(propylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

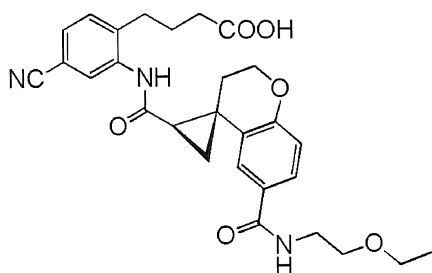


TLC: Rf 0,75 (etyl axetat);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,88, 1,45-1,63, 1,68-1,82, 2,07-2,25, 2,45, 2,61-2,72, 3,15-3,26, 4,10, 4,32, 6,85, 7,39-7,46, 7,57-7,63, 7,88, 8,32, 9,90, 12,11.

Ví dụ 2-45:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-etoxyetyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic

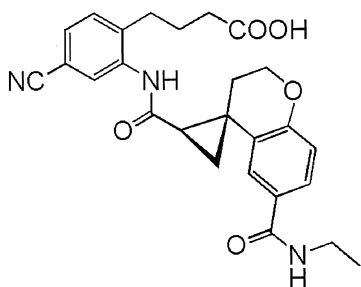


TLC: Rf 0,51 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,11, 1,59, 1,67-1,83, 2,07-2,26, 2,47, 2,61-2,71, 3,35-3,52, 4,10, 4,33, 6,85, 7,38-7,48, 7,57-7,64, 7,88, 8,42, 9,90, 12,09.

Ví dụ 2-46:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(etylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,59 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,10, 1,58, 1,65-1,80, 2,07-2,24, 2,45, 2,58-2,69, 3,19-3,33, 4,09, 4,32, 6,84, 7,37-7,45, 7,57, 7,62, 7,88, 8,33, 9,89, 12,09.

Ví dụ 2-47:

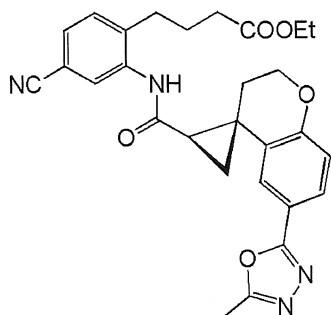
4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metoxi-2-metyl-2-propanyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,72 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,33, 1,57, 1,67-1,86, 2,08-2,25, 2,47, 2,62-2,71, 3,27, 3,53, 4,09, 4,32, 6,82, 7,35-7,45, 7,48, 7,57-7,62, 7,88, 9,89, 12,10.

Ví dụ tham khảo 13: Etyl

4-[4-cyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cro-
men-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoat



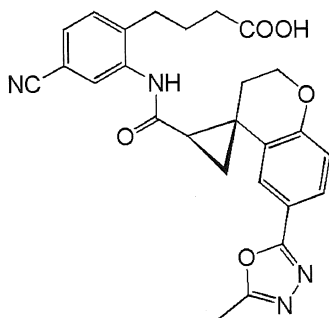
Triethylamin (60 μ L), và T3P (1,7 mol/L dung dịch etyl axetat, 95 μ L) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 0,5-mL dicloro tạo ra t dịch gồm hợp chất (50 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 11, và axetylhydrazin (16 mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 h, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Chất phản ứng Burgess (metyl N-(triethylammoniosulfonyl)carbamate, 117 mg) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 5-mL dung dịch THF gồm hợp chất thu được bằng cách tinh chế dư lượng tạo ra bằng sắc ký cột gel silic dioxit (thiết bị lọc tự động Yamazen). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1h sử dụng lò phản ứng vi sóng (Biotage, Ltd.). Dung dịch chứa nước natri bicarbonat bão hòa được đổ vào trong hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết xuất với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Dư lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit (thiết bị lọc tự động Yamazen) để thu được hợp chất tiêu đề (22 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,53 (hexan:etyl axetat = 1:3);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,94, 1,65-1,83, 1,89, 2,26-2,34, 2,35-2,44, 2,56-2,63, 2,66-2,76, 3,12-3,28, 3,36-3,55, 3,58-3,74, 4,07-4,23, 4,30-4,41, 6,92, 7,18, 7,28, 7,54, 7,70, 8,72, 9,39.

Ví dụ 3:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 13, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,93 (diclometan:metanol = 9:1);

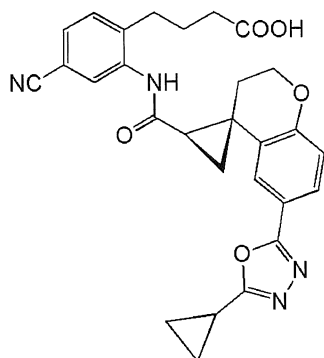
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,27, 1,54, 1,70-1,91, 2,17, 2,32, 2,45-2,90, 3,64, 4,35-4,48, 4,56-4,66, 6,92, 7,20, 7,28, 7,58, 8,15, 8,92, 9,91, 12,68.

Ví dụ 4

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình giống với ví dụ tham khảo 13 đến ví dụ 1, ngoại trừ việc axetylhydrazin được thay thế với hợp chất hydrazin tương ứng.

Ví dụ 4-1:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,64 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,14-1,32, 1,78, 2,07-2,41, 2,43-2,91, 3,63, 4,33-4,49, 4,61, 6,86-6,96, 7,16-7,32, 7,54, 8,13, 8,92, 9,91.

Ví dụ 4-2:

4-{4-Xyano-2-[({(2'R,4S)-6-[5-(2-metyl-2-propanyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,83 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,19-1,32, 1,44-1,52, 1,64-1,87, 2,10-2,40, 2,44-2,90, 3,64, 4,35-4,49, 4,56-4,67, 6,93, 7,16-7,35, 7,60, 8,15, 8,92, 9,92.

Ví dụ 4-3:

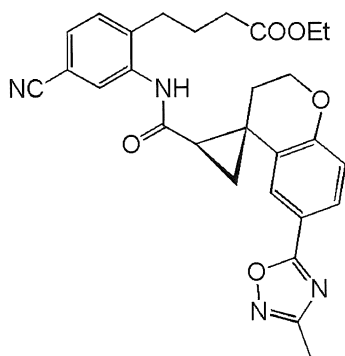
4-[4-Xyano-2-([(2'R,4S)-6-(5-etyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,53 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,32, 1,60, 1,66-1,82, 2,10-2,24, 2,60-2,70, 2,92, 4,09-4,21, 4,31-4,42, 6,99, 7,41, 7,46, 7,57, 7,71, 7,88, 9,91, 12,08.

Ví dụ tham khảo 14: Etyl

4-[4-xyano-2-([(2'R,4S)-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl]butanoat



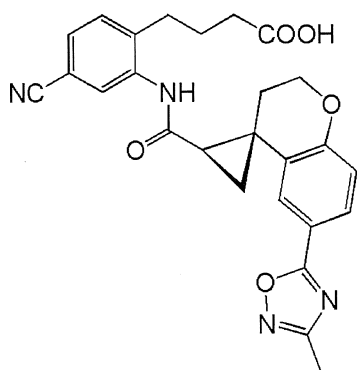
Triethylamin (0,144 mL), và T3P (0,380 mL dung dịch etyl axetat nồng độ 1,7 mol/L) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 0,5-mL etyl axetat dung dịch gồm hợp chất (80 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 11, và axetamitoxim (32 mg). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng dưới hồi lưu trong 4 ngày, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Dư lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit (thiết bị lọc tự động Yamazen) để thu được hợp chất tiêu đề (49 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,55 (hexan:etyl axetat = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,92, 1,64-1,83, 1,86-1,95, 2,22-2,35, 2,36-2,44, 2,45, 2,54-2,65, 2,72, 3,39-3,54, 3,59-3,73, 4,10-4,23, 4,32-4,44, 6,94, 7,20, 7,28, 7,59, 7,84, 8,74, 9,39.

Ví dụ 5:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cr omen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



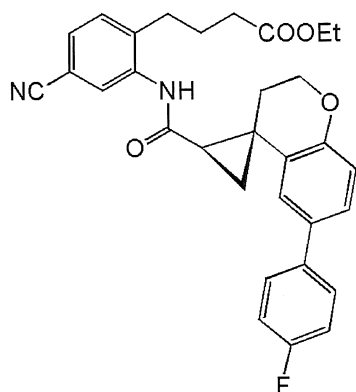
Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 14, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 12.

TLC: R_f 0,74 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,55-1,64, 1,67-1,83, 2,11-2,29, 2,39, 2,51-2,60, 2,61-2,73, 4,11-4,25, 4,31-4,44, 7,02, 7,41, 7,52-7,62, 7,83, 7,88, 9,90, 12,10.

Ví dụ tham khảo 15: Etyl

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoat



Xeri carbonat (84 mg), axit 4-fluorophenylboronic (36 mg), và nước tinh khiết (0,4 mL) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 0,4-mL dung dịch 1,2-dimetoxyetan gồm hợp chất (70 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 10. Sau khi thay thế môi trường bằng agon, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]paladin(II) phức diclorua diclometan (5 mg) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 85°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và được chiết xuất với etyl axetat sau khi bổ sung nước. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Dư lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit (thiết bị lọc tự động Yamazen) để thu được hợp chất tiêu đề (54 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau

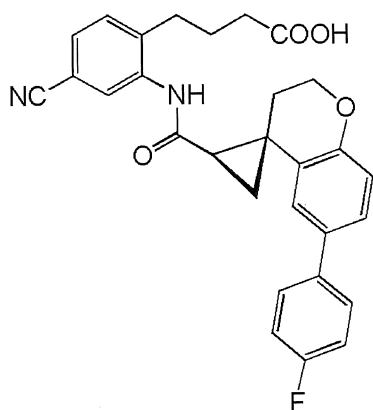
đây.

TLC: Rf 0,48 (hexan:etyl axetat = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,83, 1,64-1,79, 1,82-1,93, 2,29, 2,33-2,43, 2,48-2,74, 3,30, 3,49, 4,06-4,19, 4,26-4,38, 6,84-6,91, 6,97, 7,04-7,15, 7,15-7,22, 7,22-7,32, 7,39-7,51, 8,73, 9,30.

Ví dụ 6:

4-[4-Xyano-2-($\{[(2'R,4S)$ -6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 15, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,58 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,50-1,60, 1,72, 1,87, 2,06-2,24, 2,60-2,69, 4,03-4,15, 4,24-4,35, 6,87, 7,11, 7,19-7,29, 7,32-7,44, 7,56, 7,61-7,70, 7,87, 9,88, 12,09.

Ví dụ 7

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình giống với ví dụ tham khảo 15 đến ví dụ 1, ngoại trừ việc axit 4-fluorophenylboronic được thay thế với hợp chất axit boronic tương ứng, hoặc vòng heterocyclic tương ứng.

Ví dụ 7-1:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-phenyl-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,53 (diclometan:metanol = 9:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,58-1,81, 2,14-2,27, 2,36-2,46, 2,49-2,71, 2,78, 4,22-4,37, 6,92, 7,15, 7,16-7,22, 7,26-7,51, 7,52-7,61, 8,69, 8,95.

Ví dụ 7-2:

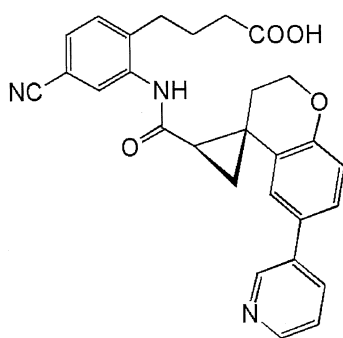
4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,36 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,52-1,63, 1,64-1,79, 1,87-1,99, 2,08-2,30, 2,43-2,73, 3,99-4,20, 4,25-4,41, 6,93, 7,31, 7,40, 7,56, 7,66-7,71, 7,87, 8,51-8,62, 9,88, 11,90-12,18.

Ví dụ 7-3:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

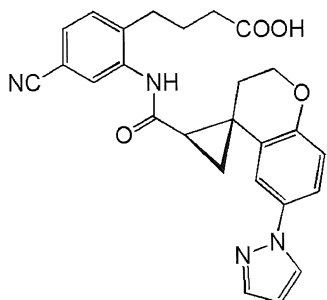


TLC: Rf 0,36 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,56, 1,65-1,77, 1,88-2,00, 2,06-2,30, 2,34-2,75, 4,03-4,19, 4,25-4,39, 6,92, 7,22, 7,37-7,51, 7,57, 7,87, 7,99-8,09, 8,48-8,53, 8,87, 9,87.

Ví dụ 7-4:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

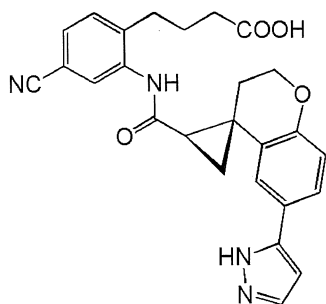


TLC: Rf 0,45 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,23-1,34, 1,62, 1,66-1,83, 2,05-2,23, 2,40-2,59, 2,61-2,82, 3,37-3,47, 4,22-4,35, 4,44-4,52, 6,49, 6,88, 7,11, 7,20, 7,28, 7,41, 7,71, 8,86, 9,95.

Ví dụ 7-5:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

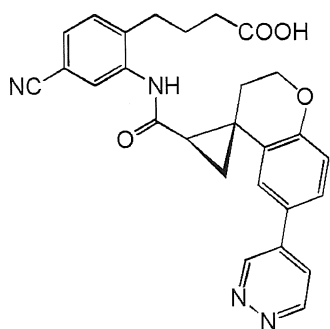


TLC: Rf 0,35 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,51-1,62, 1,63-1,86, 2,04-2,33, 2,34-2,75, 3,98-4,14, 4,23-4,35, 6,65, 6,82, 7,29, 7,40, 7,48-7,60, 7,63, 7,87, 9,91, 12,47.

Ví dụ 7-6:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-pyridazinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,40 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,53-1,62, 1,63-1,80, 1,95-2,06, 2,09-2,33, 2,34-2,78, 4,01-4,22, 4,28-4,42, 6,97, 7,42, 7,47, 7,57, 7,71, 7,87, 7,94-8,04, 9,20, 9,60, 9,87, 12,1.

Ví dụ 7-7:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,25 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,44-1,88, 2,22-2,33, 2,48, 2,58-2,76, 3,70, 4,16-4,36, 6,81-6,95, 7,11-7,34, 7,39, 7,56, 8,73, 9,16.

Ví dụ 7-8:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-pyrimidinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,44 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,57, 1,65-1,79, 1,92-2,03, 2,06-2,35, 2,36-2,77, 4,01-4,17, 4,27-4,40, 6,94, 7,33, 7,40, 7,50-7,61, 7,87, 9,12, 9,86, 12,08.

Ví dụ 7-9:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-thienyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

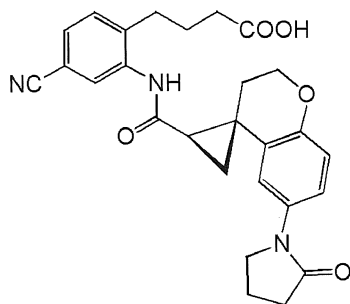
TLC: Rf 0,44 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,51-1,61, 1,65-1,78, 1,79-1,88, 2,05-2,31, 2,40-2,76,

3,98-4,14, 4,23-4,36, 6,83, 7,04-7,16, 7,30-7,49, 7,57, 7,86, 9,90, 12,08.

Ví dụ 7-10:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,47 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,50-1,59, 1,60-1,80, 1,93-2,12, 2,19, 2,31-2,51, 2,54-2,78, 3,78, 3,93-4,09, 4,19-4,31, 6,78, 7,09, 7,29, 7,40, 7,56, 7,85, 9,91, 12,08.

Ví dụ 7-11:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-thiazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,53 (etyl axetat:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ 1,20-1,30, 1,58, 1,73-1,90, 2,26-2,37, 2,52, 2,64-2,82, 4,19-4,41, 6,81-6,97, 7,13-7,35, 7,77, 8,60, 8,69, 9,25.

Ví dụ 7-12:

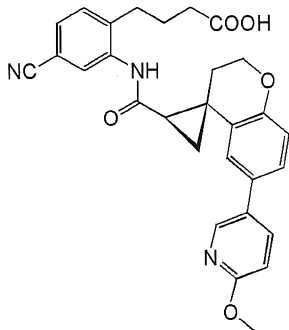
4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,40 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ 1,59-1,70, 1,76-1,84, 2,31, 2,43-2,53, 2,60-2,80, 4,15-4,44, 6,72, 6,89, 6,97, 7,09-7,36, 7,68, 7,89, 8,43, 8,70, 9,15.

Ví dụ 7-13:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(6-metoxi-3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

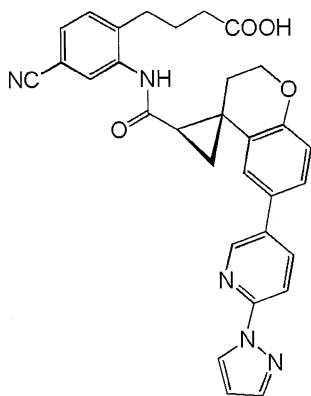


TLC: Rf 0,56 (etyl axetat);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,65-1,93, 2,14-2,29, 2,33, 2,58, 2,67-2,78, 3,92, 4,21, 4,32, 6,80-6,91, 7,06, 7,30, 7,42, 7,48, 7,84-7,95, 8,31.

Ví dụ 7-14:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[6-(1H-pyrazol-1-yl)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic



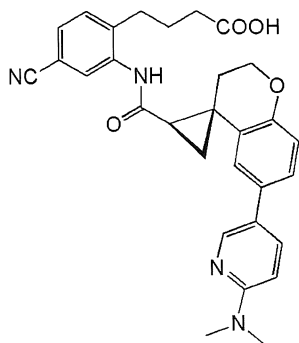
TLC: Rf 0,60 (cloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,57, 1,63-1,79, 1,89-2,01, 2,08-2,25, 2,50-2,56, 2,60-2,72, 4,03-4,18, 4,27-4,40, 6,59, 6,93, 7,27, 7,40, 7,47-7,60, 7,80-7,91, 7,96, 8,27, 8,63, 8,76, 9,88, 12,10.

Ví dụ 7-15:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[6-(dimethylamino)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic

romen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic

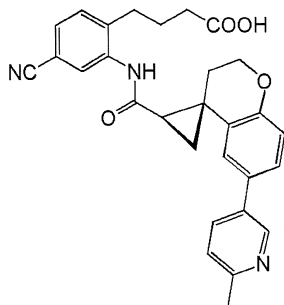


TLC: Rf 0,58 (cloroform:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,51-1,62, 1,63-1,80, 1,84-1,95, 2,06-2,25, 2,51-2,57, 2,60-2,75, 3,18, 4,02-4,17, 4,23-4,39, 6,88, 7,01-7,21, 7,35-7,47, 7,55, 7,87, 8,10-8,29, 9,92, 12,10.

Ví dụ 7-16:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(6-metyl-3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,63 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,46-1,56, 1,56-1,79, 2,03, 2,16, 2,66, 4,15, 4,22-4,33, 6,86, 7,20, 7,27, 7,33-7,44, 7,44-7,52, 8,08-8,21, 8,70, 11,11.

Ví dụ 7-17:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(6-fluoro-3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,59 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,52-1,60, 1,65-1,79, 1,93, 2,07-2,23, 2,60-2,70,

4,03-4,15, 4,27-4,37, 6,90, 7,19-7,27, 7,40, 7,45, 7,56, 7,87, 8,25, 8,51, 9,87, 12,09.

Ví dụ 7-18:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[6-(metylsulfonyl)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,57 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,58, 1,72, 1,92-2,01, 2,09-2,24, 2,60-2,70, 4,06-4,17, 4,30-4,40, 6,96, 7,33-7,45, 7,58, 7,88, 8,06, 8,41, 9,09, 9,90, 12,10.

Ví dụ 7-19:

4-[4-Xyano-2-([(2'R,4S)-6-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,55 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,51-1,61, 1,65-1,80, 1,91, 2,09-2,24, 2,60-2,70, 4,09, 4,25-4,36, 6,47, 6,89, 7,18, 7,38-7,45, 7,45-7,50, 7,56, 7,88, 8,17, 8,47, 9,94, 11,65, 12,06.

Ví dụ 7-20:

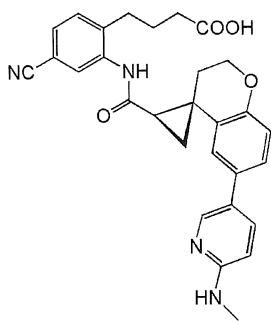
4-[4-Xyano-2-([(2'R,4S)-6-(4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,65 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,48-1,58, 1,65-1,79, 1,88, 2,06-2,14, 2,19, 2,59-2,70, 3,03, 3,40-3,47, 3,99-4,11, 4,19-4,33, 6,81, 7,03, 7,23, 7,29, 7,40, 7,56, 7,86, 7,95, 9,87, 12,08.

Ví dụ 7-21:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[6-(metyl-amino)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic



TL

C: Rf 0,53 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,52-1,61, 1,72, 1,84-1,94, 2,06-2,23, 2,60-2,70, 2,94, 4,02-4,13, 4,25-4,36, 6,88, 6,99, 7,14, 7,34-7,43, 7,56, 7,86, 8,09-8,21, 9,91, 12,13, 13,60.

Ví dụ 7-22:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[3-(2-hydroxy-2-propanyl)phenyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,56 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,46, 1,54-1,62, 1,72, 1,79-1,88, 2,07-2,24, 2,60-2,70, 4,02-4,15, 4,25-4,36, 5,05, 6,88, 7,09, 7,29-7,46, 7,57, 7,66, 7,87, 9,90, 12,09.

Ví dụ 7-23:

4-[4-Xyano-2-([(2'R,4S)-6-(2-oxo-1-azetidiny)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,47 (diclometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,54-1,79, 2,02-2,11, 2,19, 2,39-2,68, 3,01-3,05, 3,55-3,61, 3,95-4,03, 4,20-4,29, 6,77-6,81, 7,16, 7,41, 7,56, 7,85, 9,90, 12,10.

Ví dụ 7-24:

4-[4-Xyano-2-([(2'R,4S)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,47 (diclometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,54-1,79, 2,05-2,24, 2,39-2,68, 3,96-4,06, 4,23-4,31,

4,36-4,45, 6,81, 7,01, 7,27, 7,41, 7,56, 7,86, 9,92, 12,10.

Ví dụ 7-25:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(4R)-4-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinyl]-2,3-dihydro spiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,40 (diclometan:metanol = 20:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,53-1,80, 2,06-2,13, 2,19, 2,37-2,81, 3,47-3,55, 4,00-4,08, 4,20-4,39, 5,29-5,37, 6,78, 7,14, 7,25, 7,40, 7,55, 7,87, 9,91, 12,10.

Ví dụ 7-26:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-6-[4-(metylsulfonyl)phenyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,49 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,58, 1,72, 1,92, 2,08-2,24, 2,60-2,70, 3,23, 4,05-4,17, 4,27-4,39, 6,93, 7,25, 7,41, 7,50, 7,57, 7,84-7,99, 9,88, 12,09.

Ví dụ 7-27:

4-[4-Xyano-2-([(2'R,4S)-6-(4-xyanophenyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,58 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,56, 1,72, 1,93, 2,08-2,24, 2,59-2,69, 4,04-4,16, 4,27-4,38, 6,92, 7,25, 7,40, 7,51, 7,56, 7,87, 9,86, 12,08.

Ví dụ 7-28:

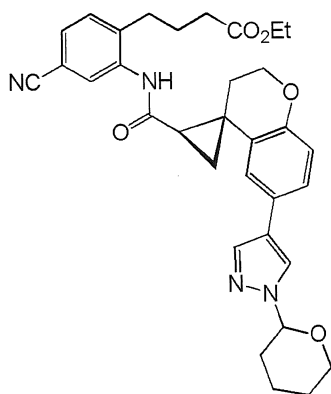
4-[4-Xyano-2-([(2'R,4S)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,59 (cloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,51-1,61, 1,64-1,88, 2,08-2,28, 2,39-2,46, 2,58-2,71, 3,82, 4,05-4,17, 4,27-4,39, 6,32, 6,90, 7,00, 7,25, 7,37-7,45, 7,55, 7,86, 9,89, 12,10.

Ví dụ tham khảo 16: Ethyl

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoat



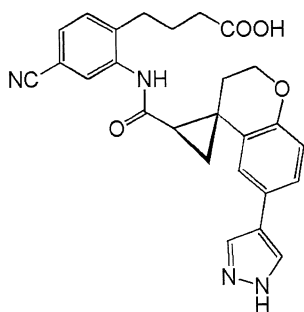
Hợp chất tiêu đề có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 15 sử dụng 1-(2-tetrahydropyranyl)-1H-pyrazol-4-boronic axit pinacol este, thay cho axit 4-fluorophenylboronic.

NC: Rf 0,62 (hexan:ethyl axetat = 1:2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,86, 1,64-1,79, 1,82-1,90, 2,02-2,16, 2,21-2,29, 2,34-2,43, 2,52-2,72, 3,28-3,42, 3,45-3,60, 3,65-3,80, 4,03-4,16, 4,25-4,40, 5,35-5,45, 6,81, 6,90, 7,13-7,23, 7,28, 7,71, 7,76, 8,74, 9,36.

Ví dụ 8:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



Dung dịch axit hydrocloric 1,4-dioxan (4 mol/L, 0,1 mL) được bổ sung

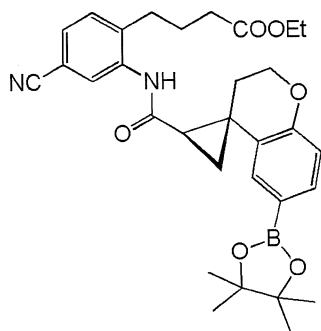
ở nhiệt độ phòng vào 1-mL 1,4-dioxan dung dịch gồm hợp chất (30 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 16. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 3h. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất được giảm, các quy trình của ví dụ 1 được thực hiện để thu được hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,40 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,55, 1,64-1,79, 1,81-1,92, 2,04-2,27, 2,35-2,47, 2,52-2,74, 4,02, 4,27, 6,76, 7,09, 7,32, 7,40, 7,56, 7,85, 7,99, 9,89.

Ví dụ tham khảo 17: Etyl

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabororan-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoat



Trong khi thay thế môi trường bằng agon, kali axetat (1,44 g), bis(pinacolato)diboron (2,43 g), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]paladin(II) phức diclorua diclometan (300 mg) được bổ sung vào 40-mL dimetyl sulfoxit dung dịch gồm hợp chất (4,00 g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 10, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 4h. Sau khi pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat, nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết xuất với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Dư lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit (thiết bị lọc tự động Yamazen) để thu được hợp chất tiêu đề (3,54 g) có các trị số

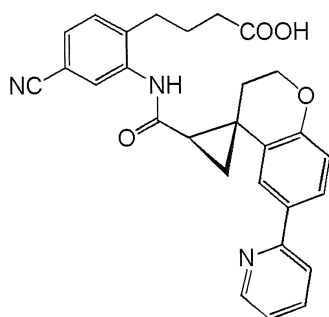
đặc tính vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,37 (hexan:etyl axetat = 2:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,01, 1,20-1,29, 1,31, 1,63-1,77, 1,84, 2,18-2,27, 2,33-2,42, 2,53-2,60, 3,20-3,34, 3,45-3,60, 4,00-4,10, 4,25-4,37, 6,78, 7,18, 7,28, 7,52, 8,68, 9,37.

Ví dụ 9:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xycloprian]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



Trong khi thay thế môi trường bằng agon, 2-bromopyridin (36 μL), xesi carbonat (120 mg), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]paladin(II) phức diclorua diclometan (7,5 mg) được bổ sung vào dung dịch gồm hợp chất (100 mg) của ví dụ tham khảo 17 trong 1,2-dimetoxyetan (0,3 mL) và nước (0,3 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 95°C trong 17h. Hỗn hợp phản ứng được chiết xuất với etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Lượng tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit (thiết bị lọc tự động Yamazen) để thu được etyl 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xycloprian]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoat, và các quy trình của ví dụ 1 được thực hiện với hợp chất này để thu được hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,44 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,54-1,66, 1,68-1,88, 2,07-2,29, 2,54-2,76, 4,04-4,17, 4,26-4,38, 6,89, 7,23-7,33, 7,40, 7,52-7,64, 7,77-7,99, 8,61, 9,90, 12,10.

Ví dụ 10

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện giống các quy trình được thực hiện trong ví dụ 9, ngoại trừ việc 2-bromopyridin được thay thế với vòng heterocyclic chứa halogen tương ứng.

Ví dụ 10-1:

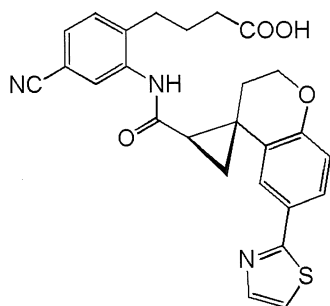
4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyrimidinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,45 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,54-1,83, 2,07-2,28, 2,35-2,77, 4,05-4,22, 4,26-4,42, 6,93, 7,29-7,45, 7,56, 7,88, 7,94, 8,15, 8,84, 9,93, 12,10.

Ví dụ 10-2:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

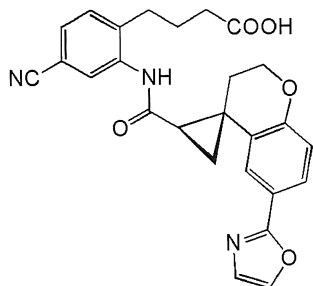


TLC: Rf 0,81 (etyl axetat:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,19-1,32, 1,34-1,85, 2,10-2,25, 2,40-2,79, 3,61, 4,35, 4,48-4,62, 6,88, 7,15-7,30, 7,35, 7,38-7,47, 7,68-7,77, 7,85, 8,88, 10,00.

Ví dụ 10-3:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

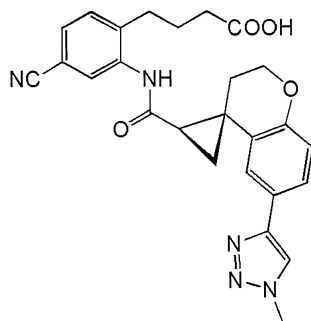


TLC: R_f 0,81 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,18-1,29, 1,53, 1,68-1,86, 2,09-2,33, 2,43-2,87, 3,60, 4,39, 4,52-4,64, 6,90, 7,15, 7,17, 7,28, 7,67, 7,72, 8,05, 8,92, 9,95.

Ví dụ 10-4:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

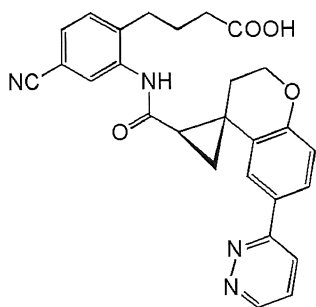


TLC: R_f 0,58 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,21-1,32, 1,56, 1,69-1,86, 2,14-2,31, 2,44-2,88, 3,64, 4,15-4,20, 4,34, 4,53, 6,86, 7,13-7,31, 7,63, 7,68, 7,79, 8,92, 10,01.

Ví dụ 10-5:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridazinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,40 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,17-1,31, 1,61, 1,66-1,90, 2,11-2,32, 2,36-2,82, 3,48-3,71, 4,35, 4,54, 6,98, 7,21, 7,28, 7,36, 7,66, 7,83, 7,80-7,83, 8,87, 9,15, 10,07.

Ví dụ 10-6:

4-[4-Xyano-2-((2R,4S)-6-(2-pyrazinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl)carbonyl]amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,40 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,25, 1,61, 1,68-1,88, 2,08-2,29, 2,40-2,87, 3,49, 4,25-4,41, 4,52, 6,97, 7,21, 7,29, 7,46, 7,61, 8,45, 8,62, 8,85, 8,97, 9,93.

Ví dụ 10-7:

4-{4-Xyano-2-[(2R,4S)-6-[5-(metylsulfonyl)-2-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl]amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,48 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,61, 1,73, 1,80-1,92, 2,07-2,28, 2,38-2,75, 3,34, 4,06-4,20, 4,26-4,44, 6,96, 7,41, 7,57, 7,71, 7,88, 7,97, 8,18-8,36, 9,06, 9,91, 12,08.

Ví dụ 10-8:

4-{4-Xyano-2-[(2R,4S)-6-[5-(hydroxymetyl)-2-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl]amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,42 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,51-1,62, 1,63-1,87, 2,07-2,30, 2,53-2,75, 4,03-4,19,

4,25-4,39, 4,54, 5,29, 6,88, 7,40, 7,52-7,64, 7,70-7,94, 8,53, 9,92, 12,07.

Ví dụ 10-9:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-fluoro-2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,64 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,53-1,64, 1,65-1,88, 2,06-2,32, 2,40-2,80, 4,00-4,19, 4,24-4,40, 6,89, 7,40, 7,51-7,65, 7,71-7,84, 7,88, 8,00-8,05, 8,60, 9,92, 12,08.

Ví dụ 10-10:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(6-metoxi-2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,50 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,53-1,64, 1,66-1,79, 1,79-1,91, 2,03-2,30, 2,40-2,79, 3,94, 4,02-4,16, 4,26-4,40, 6,70, 6,89, 7,40, 7,48-7,62, 7,73, 7,80-7,89, 9,89, 12,07.

Ví dụ 10-11:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-metoxi-2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,70 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,16-1,30, 1,57, 1,70-1,83, 2,04-2,27, 2,52, 2,59-2,73, 2,74-2,92, 3,54, 3,92, 4,30, 4,48, 6,89, 7,19, 7,24-7,31, 7,38, 7,49, 7,52, 8,18, 8,83, 10,06.

Ví dụ 10-12:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,69 (etyl axetat:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,19-1,31, 1,56, 1,70-1,88, 2,12-2,32, 2,42-2,84, 3,54,

4,37, 4,56, 6,92, 7,16-7,31, 7,71-7,82, 8,91, 9,84.

Ví dụ 11:

4-(4-Xyano-2-{[(2'R,4S)-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-carbonyl]amino}phenyl) butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình giống với ví dụ tham khảo 10 đến ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 9, và hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 3.

TLC: R_f 0,62 (cloroform:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,66, 1,77-1,91, 2,08-2,28, 2,34, 2,48, 2,71, 4,16, 4,28, 6,74, 6,82-6,91, 7,06, 7,42, 7,48, 7,91.

Ví dụ tham khảo 18:

(2'R,4S)-2'-{[2-(4-Ethoxy-4-oxobutyl)-5-fluorophenyl]carbamoyl}-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-6-axit carboxylic

Hợp chất tiêu đề có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện giống các quy trình của ví dụ tham khảo 7 → ví dụ tham khảo 9 → ví dụ tham khảo 10 → ví dụ 1, ngoại trừ việc 5-fluoro-2-iodonitrobenzen được sử dụng thay cho 3-nitro-4-bromobenzaldehyt.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,12, 1,52-1,77, 2,12, 2,26, 2,51-2,62, 3,87-4,02, 4,12, 4,34, 6,86, 6,92, 7,20, 7,41, 7,47, 7,68, 9,68, 12,68.

Ví dụ 12

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình giống với ví dụ tham khảo 12 đến ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 18 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 11, sử dụng metylamin hydroclorua hoặc hợp chất amin tương ứng.

Ví dụ 12-1:

4-[4-Fluoro-2-({[(2'R,4S)-6-(methylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,69 (etyl axetat:metanol = 19:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,62-1,87, 2,12-2,28, 2,32, 2,56-2,78, 2,90, 4,23, 4,34, 6,76-6,89, 7,20, 7,38-7,51, 7,54.

Ví dụ 12-2:

4-{4-Fluoro-2-[(2'R,4S)-6-[(2-methoxyetyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,67 (etyl axetat:metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,51-1,79, 2,06-2,22, 2,41-2,61, 3,25, 3,36-3,46, 4,07, 4,31, 6,83, 6,95, 7,19, 7,33, 7,43, 7,63, 8,42, 9,74, 12,06.

Ví dụ 12-3:

4-{4-Fluoro-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic

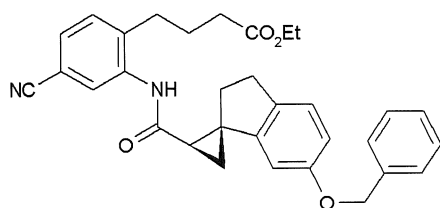
TLC: Rf 0,64 (etyl axetat:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,66-1,86, 2,12-2,37, 2,57-2,70, 3,88, 4,25, 4,37, 6,81-6,92, 7,21, 7,45, 7,58, 7,63, 7,68, 8,00.

Ví dụ tham khảo 19: Etyl

4-(2-[(1R,2R)-6'-(benzyloxy)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-carbonyl]amino)-4-xyanophenyl]butanoat

Hợp chất tiêu đề có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 1 → ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo 3 → ví dụ tham khảo 10, sử dụng 6-(benzyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on thay cho 4-chromanon.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,25, 1,38-1,45, 1,68-1,81, 1,82-1,87, 2,32-2,46, 2,57-2,67, 2,86-3,08, 3,82-3,92, 3,97-4,07, 5,00, 6,46, 6,77, 7,12, 7,17, 7,25-7,31, 7,32-7,43, 8,78, 9,15.

Ví dụ 13:

4-[2-({[(1R,2R)-6'-(Benzyloxy)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino)-4-xyanophenyl]butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 19, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 12.

TLC: R_f 0,53 (diclometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,36-1,43, 1,66-1,77, 1,79-1,85, 2,31, 2,42-2,73, 2,84-3,09, 5,05, 6,49, 6,81, 7,13-7,21, 7,24-7,30, 7,32-7,47, 8,72, 8,92.

Ví dụ 14:

4-[4-Xyano-2-({[(1R,2R)-6'-hydroxy-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

10% Paladin/cacbon (12 mg) được bổ sung vào dung dịch gồm hợp chất (40 mg) của ví dụ 13 trong etyl axetat (3 mL) và 1,4-dioxan (1 mL). Sau khi thay thế môi trường với hydro, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 9h. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Celite, và chất lọc được cô đặc dưới áp suất được giảm. Dư lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit để thu được hợp chất sáng chế (32 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,40 (diclometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,36-1,43, 1,65-1,85, 2,32, 2,47-2,55, 2,58-2,76, 2,83-3,08, 6,37, 6,62, 7,06, 7,22, 7,25-7,37, 8,74, 8,92.

Ví dụ tham khảo 20

: Etyl

4-(4-xyano-2-{[(1R,2R)-6'-hydroxy-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-carbonyl]amino}phenyl)butanoat

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ 14 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 19, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ 13.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,24, 1,38-1,43, 1,70-1,87, 2,31-2,49, 2,58-2,67, 2,85-3,07, 3,89-4,01, 4,04-4,16, 4,49, 6,31, 6,58, 7,04, 7,17, 7,26-7,31, 8,78, 9,18.

Ví dụ tham khảo 21: Etyl

4-[4-xyano-2-({(1R,2R)-6'-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metoxy]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-carbonyl}amino)phenyl]butanoat

Dưới dòng nitơ, xyanometylentributylphosphoran (0,06 mL) được nhỏ giọt vào trong 0,2-mL dung dịch toluen gồm hợp chất (30 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 20, và (1-metylpyrazol-4-yl)metanol (9,6 mg), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất được giảm, và dư lượng tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit để thu được hợp chất tiêu đề (7 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,26, 1,39-1,42, 1,68-1,85, 2,28-2,51, 2,55-2,65, 2,83-3,05, 3,87-4,01, 4,04-4,18, 4,89, 6,40, 6,72-6,79, 7,06-7,38, 7,41, 7,51, 8,77, 9,13.

Ví dụ 15:

4-{4-Xyano-2-[(1R,2R)-6'-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metoxy]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl}carbonyl)amino}phenyl}butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 21, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 12.

TLC: R_f 0,26 (diclometan:metanol = 20:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,45-1,57, 1,66-1,79, 2,13-2,25, 2,26-2,75, 2,84-2,92, 3,81, 4,90, 6,51, 6,77, 7,09, 7,39, 7,47, 7,55, 7,77, 7,96.

Ví dụ tham khảo 22: Etyl

4-[4-xyano-2-({(1R,2R)-6'-[2-(metylamin)-2-oxoetoxy]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-carbonyl}amino)phenyl]butanoat

Kali carbonat (33 mg) và tetrabutylamoni iodua (4,4 mg), và tiếp theo 2-clo-N-metylxetamit (25,7 mg) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 0,5-mL dung dịch DMF gồm hợp chất (50 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 20, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và, sau khi bổ sung dung dịch chứa nước amoni clorua được bão hòa và nước, được chiết xuất với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và 20% nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Dư lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit (thiết bị lọc tự động Yamazen) để thu được hợp chất tiêu đề (51 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,26 (hexan:etyl axetat = 4:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,19, 1,39-1,44, 1,68-1,84, 1,86-1,89, 2,27-2,70, 2,84-3,08, 3,79-3,93, 3,95-4,06, 4,07, 4,44, 6,38, 6,55, 6,70, 7,13-7,20, 7,26-7,30, 8,75, 9,07.

Ví dụ 16:

4-{4-Xyano-2-[(1R,2R)-6'-[2-(metylamin)-2-oxoetoxy]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl}carbonyl}amino]phenyl]butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 22, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,59 (ethyl axetat:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,44-1,51, 1,56, 2,07-2,34, 2,66, 2,87, 6,54, 6,76, 7,12, 7,41, 7,56, 7,92, 8,01, 9,75, 12,12.

Ví dụ 17:

4-{4-Xyano-2-[(1R,2R)-6'-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic

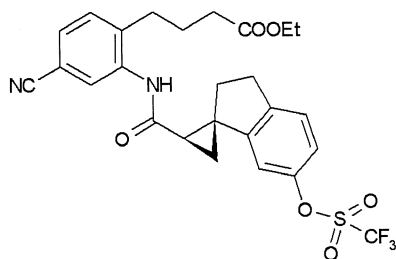
Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình từ ví dụ tham khảo 22 đến ví dụ 1, sử dụng 2-clo-N,N-dimetylaxetamit thay cho 2-clo-N-metylaxetamit.

TLC: Rf 0,54 (ethyl axetat:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,47-1,58, 1,71, 2,08-2,32, 2,33-2,70, 2,82-2,91, 3,00, 4,74, 6,49, 6,70, 7,10, 7,41, 7,57, 7,91, 9,79, 12,16.

Ví dụ tham khảo 23: Ethyl

4-[4-xyano-2-[(1R,2R)-6'-[(trifluorometansulfonyl)oxy]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-carbonyl}amino]phenyl]butanoat



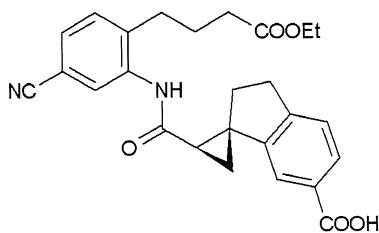
Trong môi trường nitơ, trietylamin (0,1 mL), và 1,1,1-trifluoro-N-phenyl-N-(trifluorometylsulfonyl)metansulfonamit (128 mg) được bổ sung vào 2-mL diclometan dung dịch gồm hợp chất (100 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 20, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3h.

Hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ phòng trong 2h sau khi bổ sung 1,1,1-trifluoro-N-phenyl-N-(trifluoromethylsulfonyl)metansulfonamit (128 mg) vào dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit để thu được hợp chất tiêu đề (130 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,22-1,29, 1,39-1,44, 1,70-1,83, 1,86-1,91, 2,34-2,51, 2,60-2,67, 2,95-3,14, 3,90-4,02, 4,05-4,16, 6,67, 7,03, 7,19, 7,21-7,31, 8,78, 9,19.

Ví dụ tham khảo 24:

(1R,2R)-2-{[5-Xyano-2-(4-etoxy-4-oxobutyl)phenyl]carbamoyl}-2',3'-dihydros piro[xyclopropan-1,1'-inden]-6'-axit carboxylic



Hợp chất (120 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 23 được pha loãng trong DMSO (3 mL), và được khử khí siêu âm dưới áp suất được giảm. Để dung dịch phản ứng sau đó được bổ sung 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (dppp; 18 mg), paladin(II) axetat (10 mg), lithi clorua (92 mg), natri format (148 mg), diisopropyletylamin (0,34 mL), và axetic anhydrua (0,19 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 4h trong khi thay thế môi trường với cacbon monoxit. Sau khi bổ sung 0,1 N dung dịch chứa nước axit hydrocloric, hỗn hợp phản ứng được chiết xuất với etyl axetat, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit để thu được hợp chất tiêu đề (40 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

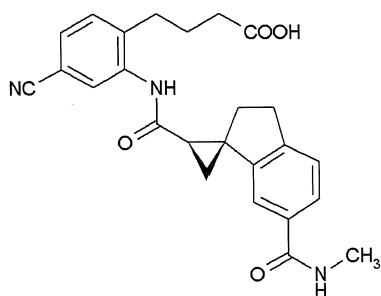
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,18, 1,44-1,51, 1,64-1,79, 1,85-1,90, 2,35-2,48, 2,57-2,78, 2,99-3,17, 3,84-3,91, 4,03-4,11, 7,18, 7,24-7,36, 7,52, 7,89, 8,81, 9,29.

Ví dụ 18

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình từ ví dụ tham khảo 12 đến ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 24 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 11, sử dụng metylamin hydroclorua hoặc hợp chất amin tương ứng.

Ví dụ 18-1:

4-[4-Xyano-2-({[(1R,2R)-6'-(metylcarbamoyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

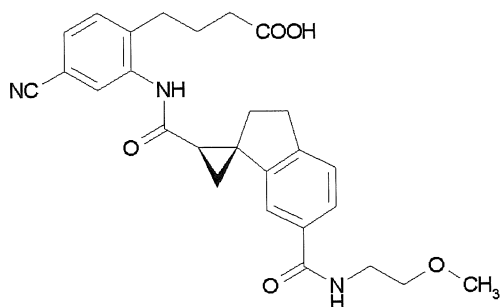


TLC: R_f 0,29 (diclometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,26-1,31, 1,66-1,78, 1,82-1,87, 2,23-2,30, 2,34-2,48, 2,52-2,71, 2,91-3,03, 3,04, 3,13-3,27, 6,21-6,29, 7,17, 7,19-7,35, 7,70, 8,82, 9,56.

Ví dụ 18-2:

4-{4-Xyano-2-[(1R,2R)-6'-[(2-metoxyletyl)carbamoyl]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic

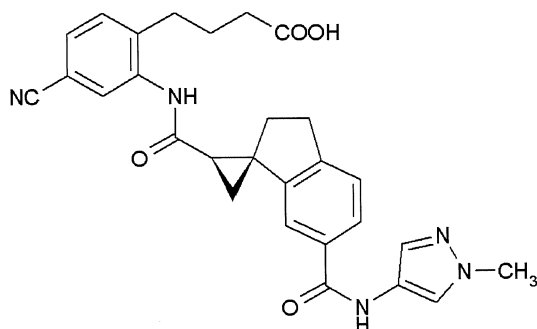


TLC: Rf 0,50 (diclometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,25-1,31, 1,65-1,77, 1,81-1,86, 2,23-2,30, 2,35-2,47, 2,51-2,71, 2,91-3,03, 3,13-3,27, 3,41, 3,54-3,78, 6,62-6,67, 7,17, 7,19-7,30, 7,34, 7,66, 8,82, 9,51.

Ví dụ 18-3:

4-{4-Xyano-2-[(1R,2R)-6'-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino]phenyl}butanoic



TLC: Rf 0,28 (diclometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,26-1,34, 1,68-1,78, 1,81-1,88, 2,25-2,31, 2,43-2,72, 2,95-3,06, 3,17-3,23, 3,92, 7,16-7,33, 7,42, 7,52, 7,75, 7,86, 7,99, 8,83, 9,54.

Ví dụ 19:

4-[4-Xyano-2-({[(1R,2R)-6'-(3-pyridinyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình từ ví dụ tham khảo 15 đến ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 23. Axit pyridin-3-boronic được sử dụng thay

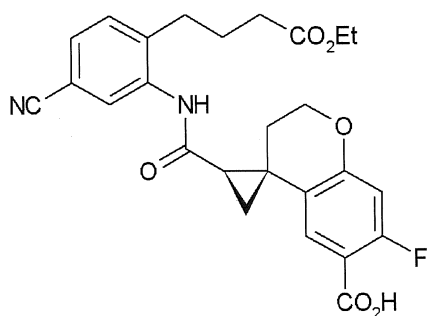
cho axit 4-fluorophenylboronic.

TLC: Rf 0,30 (diclometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,58-1,66, 1,75-1,90, 2,25-2,45, 2,47-2,55, 2,68-2,79, 3,07-3,16, 7,15, 7,34-7,56, 7,98, 8,10, 8,52, 8,78.

Ví dụ tham khảo 25:

(2'R,4S)-2'-{[5-Xyano-2-(4-etoxy-4-oxobutyl)phenyl]carbamoyl}-7-fluoro-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-6-axit carboxylic



Hợp chất tiêu đề có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 1 → ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo 3 → ví dụ tham khảo 4 → ví dụ tham khảo 5 → ví dụ tham khảo 6 → ví dụ tham khảo 10 → ví dụ tham khảo 11, sử dụng 7-fluorochroman-4-on thay cho 4-chromanon.

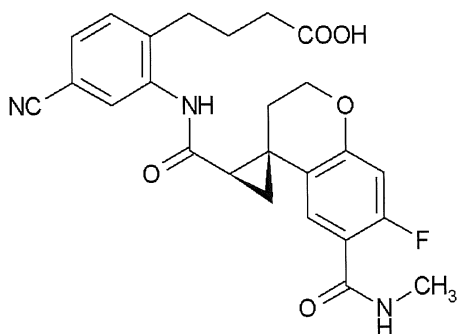
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,13, 1,66-1,78, 1,84-1,90, 2,25-2,35, 2,42-2,47, 2,58-2,67, 3,60-3,73, 3,78-3,90, 4,10-4,22, 4,35-4,44, 6,60, 7,19, 7,26-7,33, 7,50, 8,71, 9,37.

Ví dụ 20

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình từ ví dụ tham khảo 12 đến ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 25 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 11, sử dụng metylamin hydroclorua hoặc hợp chất amin tương ứng.

Ví dụ 20-1:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-7-fluoro-6-(metylcabamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

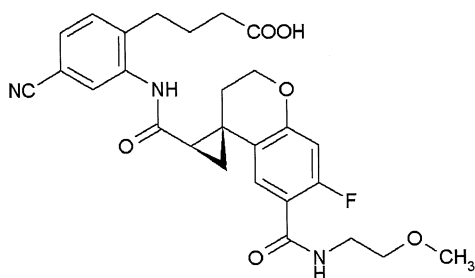


TLC: Rf 0,74 (diclometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,18-1,29, 1,50-1,62, 1,70-1,80, 2,05-2,15, 2,20-2,27, 2,44-2,76, 3,03, 3,54-3,60, 4,31-4,40, 4,54-4,59, 6,57, 6,82-6,95, 7,20, 7,24-7,33, 8,06, 8,88, 9,94.

Ví dụ 20-2:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-7-fluoro-6-[(2-metoxyletyl)carbamoyle]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,49 (diclometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,19-1,26, 1,58-1,64, 1,68-1,84, 2,05-2,29, 2,45-2,77, 3,39, 3,53-3,64, 3,65-3,72, 4,31-4,43, 4,54-4,62, 6,57, 7,17-7,34, 8,05, 8,88, 9,93.

Ví dụ 20-3:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(etylcarbamoyle)-7-fluoro-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,62 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,09, 1,55, 1,65-1,78, 2,02-2,28, 2,47, 2,60-2,71, 3,17-3,33, 4,12, 4,33, 6,73, 7,19, 7,41, 7,56, 7,88, 8,07, 9,89, 12,11.

Ví dụ 20-4:

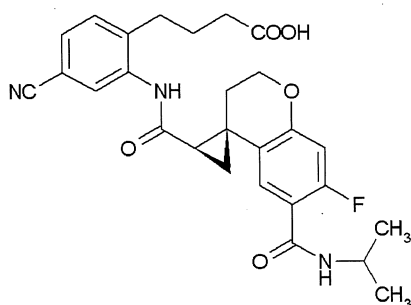
4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-7-fluoro-6-(propylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,56 (hexan:etyl axetat = 1:2);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,87, 1,42-1,58, 1,62-1,78, 2,04-2,23, 2,42, 2,60-2,69, 3,11-3,23, 4,12, 4,31, 6,73, 7,18, 7,41, 7,56, 7,88, 8,06, 9,90, 12,11.

Ví dụ 20-5:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-7-fluoro-6-(isopropylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,68 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,13, 1,53, 1,63-1,79, 2,02-2,24, 2,46, 2,61-2,69, 3,96-4,18, 4,33, 6,72, 7,14, 7,41, 7,56, 7,80-7,92, 9,89, 12,11.

Ví dụ 21:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-fluoro-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 1 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 2 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 3 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 10 $\rightarrow$ ví dụ 1 sử dụng 6-fluoro-4-chromanon

thay cho 4-chromanon.

TLC: Rf 0,38 (diclometan:metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,46-1,80, 2,18-2,24, 2,48-2,75, 4,09-4,32, 6,55, 6,75-6,87, 7,21, 7,25-7,34, 8,66, 9,00.

Ví dụ tham khảo 26: Etyl

4-(2-{[(2'R,4S)-6-benzoyl-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-carbonyl]amino}-4-xyanophenyl)butanoat

Phenylboronic axit (10 mg), kali carbonat (22 mg), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]paladin(II) phức diclorua diclometan (9 mg) được bổ sung vào 1-mL anisol dung dịch gồm hợp chất (30 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 10, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3h trong môi trường cacbon monoxit. Dung dịch chứa nước natri bicarbonat bão hòa được đổ vào trong hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết xuất với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Dư lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit (thiết bị lọc tự động Yamazen) để thu được hợp chất tiêu đề (18 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,38 (hexan:etyl axetat = 1:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,99, 1,61-1,80, 1,87, 2,27-2,36, 2,37-2,44, 2,61, 2,71, 3,43-3,56, 3,66, 3,81, 4,11-4,23, 4,32-4,42, 6,86, 7,19, 7,27, 7,42-7,62, 7,73, 8,73, 9,38.

Ví dụ 22:

4-[2-({[(2'R,4S)-6-Benzoyl-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)-4-xyanophenyl]butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví

dụ tham khảo 26, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,42 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,53-1,64, 1,64-1,78, 2,10-2,30, 2,41-2,75, 3,20-3,49, 4,10-4,23, 4,33-4,45, 6,94, 7,36-7,45, 7,46-7,59, 7,60-7,73, 7,87, 9,89, 12,09.

Ví dụ 23

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây được sản xuất bằng cách thực hiện các quy trình giống với ví dụ tham khảo 26 đến ví dụ 1, ngoại trừ việc phenylboronic axit được thay thế với axit boronic tương ứng.

Ví dụ 23-1:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclopropylcarbonyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,41 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,02-1,38, 1,67-1,83, 2,06-2,38, 2,45-2,78, 4,33-4,45, 4,53-4,67, 6,89, 7,19, 7,25-7,30, 7,87, 7,98, 8,88, 9,85.

Ví dụ 23-2:

4-[2-({[(2'R,4S)-6-Axetyl-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)-4-xyanophenyl]butanoic

TLC: Rf 0,40 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,20-1,31, 1,70-1,85, 2,05-2,20, 2,23-2,33, 2,44-2,83, 4,33-4,45, 4,53-4,65, 6,85, 7,20, 7,28, 7,70, 8,06, 8,89, 9,83.

Ví dụ tham khảo 27: Etyl

4-(4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(metansulfonyl)-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-carbonyl]amino}phenyl)butanoat

Trong môi trường agon, natri hydroxit (2,3 mg) được bổ sung vào 2-mL DMSO dung dịch gồm L-prolin (7 mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Để hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp chất (40 mg)

được tạo ra trong ví dụ tham khảo 10, đồng iodua (11 mg), và natri metansulfinat (37 mg), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1h sử dụng lò phản ứng vi sóng (Biotage, Ltd.). Hỗn hợp phản ứng sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit (thiết bị lọc tự động Yamazen) để thu được hợp chất tiêu đề (33 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,58 (hexan:etyl axetat = 1:3);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,13, 1,66-1,80, 1,91, 2,20-2,45, 2,53-2,64, 2,67, 3,01, 3,45-3,60, 3,73-3,86, 4,11-4,20, 4,40, 6,96, 7,20, 7,30, 7,40, 7,63, 8,71, 9,44.

Ví dụ 24:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(metylsulfonyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 27, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,42 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,53-1,64, 1,72, 1,80-1,87, 2,08-2,29, 2,35-2,74, 3,18, 4,05-4,20, 4,32-4,44, 7,02, 7,40, 7,42, 7,57, 7,64, 7,87, 9,95, 12,10.

Ví dụ 25:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclopropylsulfonyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

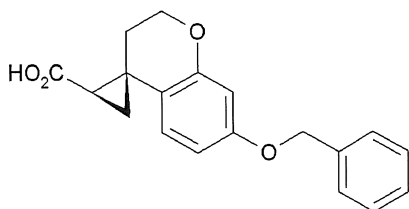
Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình từ ví dụ tham khảo 27 đến ví dụ 1, sử dụng natri xyclopropansulfinat thay cho natri metansulfinat.

TLC: Rf 0,40 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,00-1,15, 1,20-1,43, 1,60-1,82, 2,09-2,35, 2,38-2,60, 2,63-2,75, 3,39, 4,35, 4,57, 6,95, 7,20, 7,29, 7,59, 7,71, 8,90, 9,64.

Ví dụ tham khảo 28:

(2'R,4S)-7-(Benzyloxy)-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-axit carboxylic



Hợp chất tiêu đề có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 1 → ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo 3, sử dụng 7-(benzyloxy)-2,3-dihydro-4H-chromen-4-on thay cho 4-chromanon.

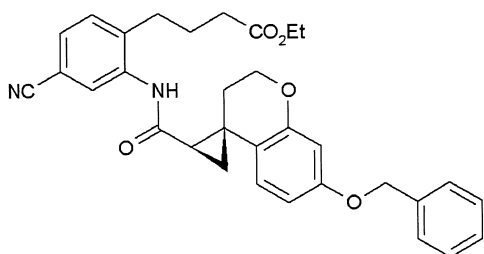
TLC: R_f 0,21 (hexan:etyl axetat = 1:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,53-1,70, 2,07, 2,20, 4,20-4,09, 4,23-4,33, 5,01, 6,46, 6,52, 6,60, 7,27-7,44.

Thời gian giữ HPLC: 12,2 phút (CHIRALPAK IC 4,6 mm × 250 mm hexan:etyl axetat:axit formic = 97:3:1).

Ví dụ tham khảo 29: Etyl

4-(2-{[(2'R,4S)-7-(benzyloxy)-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-carbonyl]amino}-4-xyanophenyl)butanoat



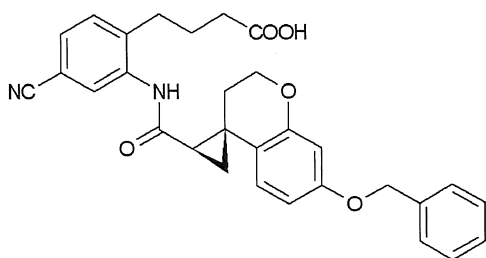
Hợp chất tiêu đề có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 10 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 28, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo

6.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,13, 1,54-1,61, 1,64-1,81, 2,22, 2,37-2,45, 2,51-2,66, 3,55-3,68, 3,72-3,86, 4,03, 4,16, 4,22-4,32, 4,99, 6,42-6,51, 6,73, 7,18, 7,28, 7,29-7,44, 8,72, 9,28.

Ví dụ 26:

4-[2-({[(2'R,4S)-7-(Benzyloxy)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)-4-xyanophenyl]butanoic



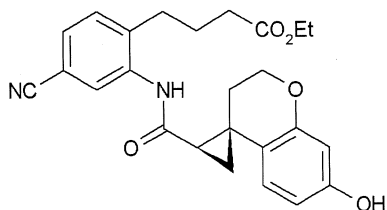
Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 29, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 12.

TLC: R_f 0,42 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,58, 1,68-1,84, 2,10-2,20, 2,36, 2,46, 2,50-2,75, 4,03-4,16, 4,20-4,32, 5,02, 6,48, 6,54, 6,71, 7,20, 7,27-7,45, 8,54, 8,82.

Ví dụ tham khảo 30: Etyl

4-(4-xvano-2-({[(2'R,4S)-7-hydroxy-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-carbonyl]amino}phenyl)butanoat



ASCA-2 (tên thương mại; độ ẩm 50%, 300 mg) được bổ sung vào dung dịch được trộn gồm hợp chất (650 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 29

trong etanol (50 mL) và etyl axetat (10 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8h trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Celite (tên thương mại), và chất lọc được cô đặc dưới áp suất được giảm. Lượng tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit (thiết bị lọc tự động Yamazen), và được rửa với tert-butyl methyl ete và hexan để thu được hợp chất tiêu đề (368 mg) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,28 (hexan:etyl axetat = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,16, 1,55-1,62, 1,66-1,80, 2,16-2,25, 2,38-2,47, 2,52-2,66, 3,60-3,73, 3,76-3,87, 4,04-4,15, 4,22-4,32, 4,63, 6,28-6,37, 6,69, 7,18, 7,28, 8,71, 9,28.

Ví dụ 27:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-7-(3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 23 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 15 $\rightarrow$ ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 30 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 20, sử dụng axit pyridin-3-boronic thay cho axit 4-fluorophenylboronic.

TLC: Rf 0,39 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,55-1,63, 1,65-1,80, 2,09-2,18, 2,21, 2,40-2,47, 2,53-2,77, 4,04-4,16, 4,28-4,38, 7,05, 7,15, 7,25, 7,41, 7,43-7,50, 7,57, 7,88, 8,02-8,08, 8,55, 8,85, 9,90, 12,10.

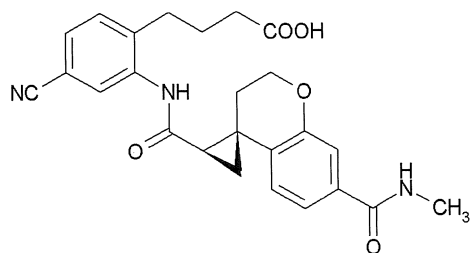
Ví dụ 28

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 23 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 24 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 12 $\rightarrow$ ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong tham khảo

Ví dụ 30 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 20, sử dụng metylamin hydroclorua hoặc 2-metoxyletamin.

Ví dụ 28-1:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-7-(metylcarbamoil)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

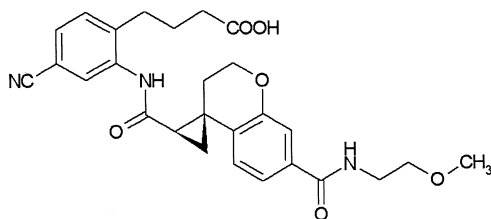


TLC: Rf 0,40 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,56, 1,63-1,80, 2,02-2,15, 2,20, 2,42, 2,57-2,69, 2,74, 4,01-4,13, 4,23-4,37, 6,99, 7,24, 7,36, 7,40, 7,56, 7,86, 8,34, 9,89, 12,11.

Ví dụ 28-2:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-7-[(2-metoxyletylel)carbamoil]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic



TLC: Rf 0,40 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,63-1,89, 2,00-2,13, 2,25-2,47, 2,48-2,73, 2,78-2,93, 3,24-3,39, 3,51, 3,55-3,65, 3,85-4,06, 6,68, 6,79, 7,06, 7,20, 7,29, 7,98, 8,78, 9,84.

Ví dụ 29:

4-[2-({[(2'R,4S)-6-(Benzyleoxy)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)-4-xyanophenyl]butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 1 → ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo 3 → ví dụ tham khảo 4 → ví dụ tham khảo 6 → ví dụ tham khảo 10 → ví dụ 1, sử dụng 6-(benzyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-on thay cho 4-chromanon. Iodoetan được sử dụng thay cho iodometan.

TLC: R_f 0,47 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,46-1,55, 1,62-1,80, 2,12-2,18, 2,43-2,48, 2,51-2,76, 4,18-4,26, 4,95-5,07, 6,62, 6,75-6,80, 7,18, 7,28, 7,31-7,45, 8,68, 9,14.

Ví dụ tham khảo 31: Etyl

4-(4-xyano-2-{[(2'R,4S)-6-hydroxy-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-carbonyl]amino}phenyl)butanoat

Hợp chất tiêu đề có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 1 → ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo 3 → ví dụ tham khảo 4 → ví dụ tham khảo 6 → ví dụ tham khảo 10 → ví dụ tham khảo 30, sử dụng 6-(benzyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-on thay cho 4-chromanon.

TLC: R_f 0,66 (hexan:etyl axetat = 1:2);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,16, 1,52-1,58, 1,66-1,83, 2,21, 2,41, 2,55-2,73, 3,65-3,78, 3,84-3,98, 4,02-4,13, 4,17-4,27, 4,54, 6,33, 6,55, 6,68, 7,19, 7,28, 8,74, 9,38.

Ví dụ 30:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-hydroxy-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 31 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,38 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,55-1,70, 1,77-1,90, 2,11-2,20, 2,33, 2,40-2,48, 2,67-2,78, 4,04-4,15, 4,17-4,26, 6,28, 6,53, 6,64, 7,41, 7,48, 7,90.

Ví dụ 31

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình từ ví dụ tham khảo 21 đến ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 31 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 20. 2-Oxazolemetanol hoặc metanol được sử dụng thay cho (1-metylpirazol-4-yl)metanol.

Ví dụ 31-1:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-oxazol-2-ylmetoxy)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,45 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,58-1,76, 1,77-1,90, 2,09-2,21, 2,33, 2,47, 2,72, 4,08-4,17, 4,18-4,29, 5,11, 6,53, 6,70, 6,77, 7,21, 7,42, 7,48, 7,92, 7,96.

Ví dụ 31-2:

4-(4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-metoxi-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-carbonyl]amino}phenyl)butanoic

TLC: Rf 0,35 (etyl axetat);

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ 1,50-1,56, 1,65-1,80, 2,00-2,09, 2,20, 2,35-2,47, 2,55-2,60, 2,61-2,69, 2,70-2,75, 3,69, 3,92-4,04, 4,15-4,26, 6,43, 6,71, 7,40, 7,56, 7,85, 9,86, 12,11.

Ví dụ 32:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-7-(1,3-oxazol-2-ylmetoxy)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng

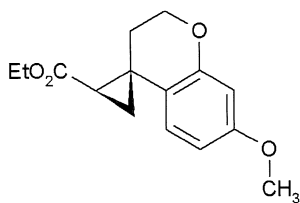
cách thực hiện các quy trình từ ví dụ tham khảo 21 đến ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 30 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 20. 2-Oxazolemetanol được sử dụng thay cho (1-methylpyrazol-4-yl)metanol.

TLC: R_f 0,47 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,58-1,68, 1,68-1,80, 2,03-2,15, 2,18-2,46, 2,41-2,50, 2,50-2,63, 2,64-2,83, 4,00-4,13, 4,20-4,31, 5,05, 5,17, 6,33, 6,48, 6,63, 7,10, 7,20, 7,28, 7,73, 8,62, 8,91.

Ví dụ tham khảo 32: Etyl

(2'R,4S)-7-metoxi-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-carboxylat



Các quy trình của ví dụ tham khảo 4 được thực hiện sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 28 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 3. Iodoetan được sử dụng thay cho iodometan. Paladin hydroxit/cacbon (10% độ ẩm, 0,2 g) được bổ sung vào 5-mL etyl axetat dung dịch gồm hợp chất tạo ra (2,1 g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Celite (tên thương mại), và chất lọc được cô đặc dưới áp suất được giảm. Sau khi bổ sung kali carbonat (1,46 g) to 5-mL dung dịch DMF gồm dư lượng tạo ra (1,31 g), iodometan (1,5 g) được nhỏ giọt, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào trong nước đá, và được chiết xuất với dung dịch được trộn hexan-etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước

muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, được cô đặc dưới áp suất được giảm để thu được hợp chất tiêu đề (1,38 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,69 (hexan:etyl axetat = 1:1);

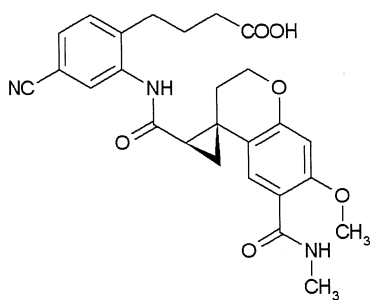
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,25, 1,55-1,60, 2,05, 2,13-2,20, 3,75, 4,05-4,20, 4,23-4,31, 6,38, 6,45, 6,59.

Ví dụ 33

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 5 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 6 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 10 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 11 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 12 $\rightarrow$ ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 32 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 4, sử dụng metylamin hydroclorua hoặc hợp chất amin tương ứng.

Ví dụ 33-1:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-7-metoxi-6-(metylcarbamoil)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



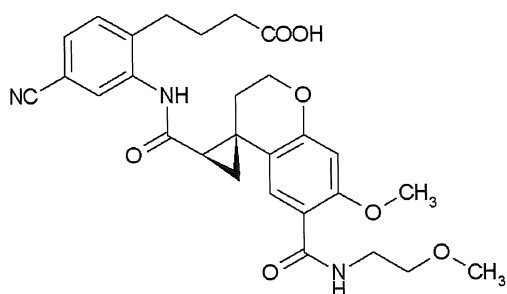
TLC: R_f 0,39 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,42-1,60, 1,65-1,79, 2,00-2,29, 2,32-2,74, 2,77, 3,83, 4,05-4,17, 4,24-4,38, 6,54, 7,35-7,45, 7,55, 7,89, 7,98, 9,88, 12,12.

Ví dụ 33-2:

4-{4-Xyano-2-[(2'R,4S)-7-metoxi-6-[(2-metoxietyl)carbamoil]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

piro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic



TLC: Rf 0,39 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,46-1,60, 1,64-1,81, 2,00-2,29, 2,36-2,76, 3,27, 3,38-3,48, 3,85, 4,06-4,18, 4,25-4,36, 6,56, 7,40, 7,41, 7,55, 7,89, 8,09, 9,87, 12,10.

Ví dụ 33-3:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(etylcarbamoyl)-7-metoxi-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,54 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,09, 1,47-1,58, 1,65-1,78, 2,04-2,23, 2,47, 2,60-2,69, 3,21-3,30, 3,84, 4,11, 4,30, 6,54, 7,35-7,44, 7,56, 7,89, 8,04, 9,88, 12,11.

Ví dụ 33-4:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-7-metoxi-6-(propylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,70 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,87, 1,41-1,58, 1,63-1,76, 2,00-2,23, 2,43, 2,59-2,70, 3,13-3,28, 3,84, 4,11, 4,29, 6,55, 7,32-7,42, 7,56, 7,90, 8,02, 9,88, 12,11.

Ví dụ 33-5:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcarbamoyl)-7-metoxi-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,68 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,14, 1,46-1,58, 1,63-1,78, 2,01-2,22, 2,46, 2,58-2,69, 3,84, 3,97-4,16, 4,31, 6,55, 7,34-7,43, 7,56, 7,74, 7,89, 9,87, 12,09.

Ví dụ 34:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-7-metoxi-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 5 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 6 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 10 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 11 $\rightarrow$ ví dụ tham khảo 13 $\rightarrow$ ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 32 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 4.

TLC: Rf 0,38 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,16-1,27, 1,50-1,58, 1,66-1,85, 2,09-2,30, 2,42-2,83, 3,46, 3,85, 4,35, 4,55, 6,48, 7,19, 7,27, 7,68, 8,88, 9,90.

Ví dụ 35:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-morpholiny)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

Xeri carbonat (129 mg),

[(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl]paladin(II) clorua (9 mg), và morpholin (34 mg) được bổ sung vào 1-mL dung dịch DMF gồm hợp chất (72 mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 10, và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 1h sử dụng lò phản ứng vi sóng (Biotage, Ltd.). Dung dịch chứa nước kali carbonat được đổ vào trong hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết xuất với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Lượng tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit (thiết bị lọc tự động Yamazen) để thu được etyl este (46 mg). Hợp chất sáng chế thu được

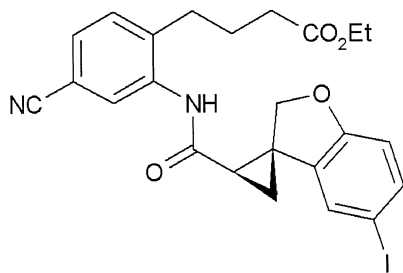
bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ 1 sử dụng ethyl este, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 12.

TLC: R_f 0,36 (diclometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,45-1,55, 1,62-1,80, 2,00-2,10, 2,16-2,26, 2,32-2,77, 2,89-3,06, 3,65-3,78, 3,90-4,05, 4,13-4,26, 6,39, 6,67, 6,74, 7,40, 7,56, 7,84, 9,87, 12,08.

Ví dụ tham khảo 33: Ethyl

4-(4-cyano-2-({[(2'R,3S)-5-iodo-2H-spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-carbonyl]amino}phenyl)butanoat

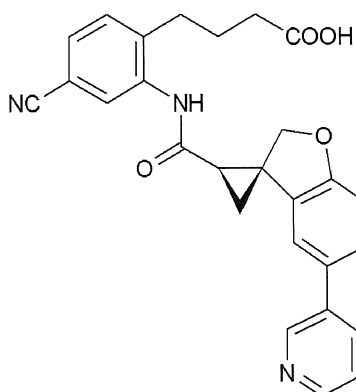


Hợp chất tiêu đề có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 1 → ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo 3 → ví dụ tham khảo 4 → ví dụ tham khảo 5 → ví dụ tham khảo 6 → ví dụ tham khảo 10, sử dụng 3-coumaranon thay cho 4-chromanon. Iodoetan được sử dụng thay cho iodometan.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,32, 1,57, 1,66-1,82, 2,36-2,70, 2,79, 3,95-4,22, 4,70, 6,60, 7,02, 7,20, 7,24-7,32, 7,38, 8,74, 9,40.

Ví dụ 36:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,3S)-5-(3-pyridinyl)spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl]amino}phenyl)butanoic



Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình từ ví dụ tham khảo 15 đến ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 33 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 10. Axit pyridin-3-boronic được sử dụng thay cho axit 4-fluorophenylboronic.

TLC: R_f 0,42 (diclometan:metanol = 9:1);

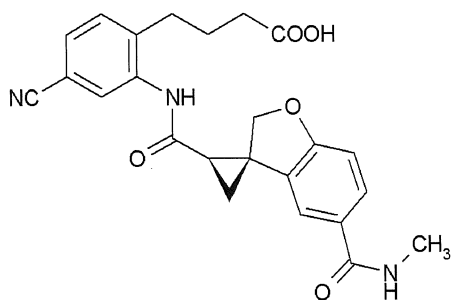
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,06, 1,62-1,92, 2,58, 2,78, 2,94, 4,85, 6,47, 6,87, 7,01-7,40, 8,41, 8,61, 8,79, 9,75.

Ví dụ 37

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 11 → ví dụ tham khảo 12 → ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 33 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 10, sử dụng metylamin hydroclorua hoặc 2-metoxietylamin.

Ví dụ 37-1:

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,3S)-5-(metylcarbamoil)spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

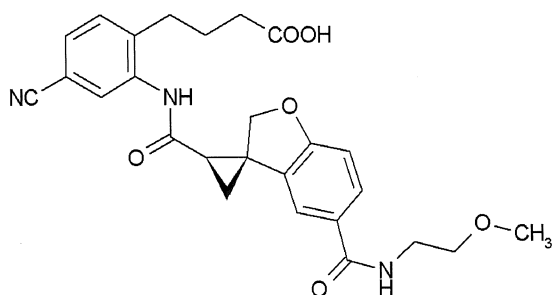


TLC: Rf 0,47 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,57, 1,61-1,86, 2,30-2,73, 3,02, 3,22, 4,59, 4,73, 6,18, 6,76, 7,18, 7,20-7,32, 7,59, 8,70, 9,51.

Ví dụ 37-2:

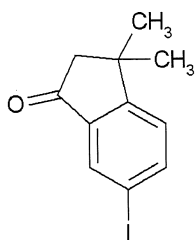
4-{4-Xyano-2-[({(2'R,3S)-5-[(2-metoxyletyl)carbamoyle]spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic



TLC: Rf 0,57 (diclometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,58, 1,60-1,85, 2,30-2,75, 3,19, 3,41, 3,50-3,73, 4,61, 4,74, 6,47-6,62, 6,77, 7,19, 7,21-7,40, 7,56, 8,72, 9,47.

Ví dụ tham khảo 34: 6-Iodo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-on



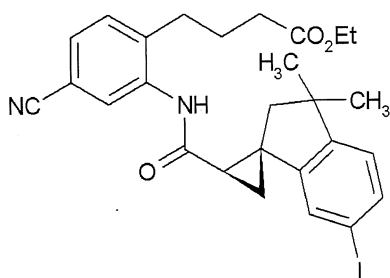
Dung dịch chứa nước natri nitrit (4,5 mol/L, 4 mL) được nhỏ giọt vào trong dung dịch chứa nước axit hydrocloric (5 mol/L, 15 mL) của

6-amino-3,3-dimethyl-indan-1-on (2,1 g) trên băng, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau khi xác nhận sự biến mất của các nguyên liệu thô, dung dịch chứa nước kali iodua (4 mol/L, 6 mL) được nhỏ giọt vào trong hỗn hợp trên băng. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1h sau khi bổ sung axetonitril (20 mL). Dung dịch chứa nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trên băng, và hỗn hợp được chiết xuất với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch chứa nước natri thiosulfat bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Lượng tạo ra sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột gel silic dioxit để thu được hợp chất tiêu đề (2,66 g) có các trị số đặc tính vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,86 (hexan:etyl axetat = 1:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,38-1,44, 2,59, 7,25-7,30, 7,90, 8,03.

Ví dụ tham khảo 35: Etyl 4-(4-xyano-2-{[(1S,2R)-6'-iodo-3',3'-dimethyl-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1, 1'-inden]-2-carbonyl]amino}phenyl)butanoat



Hợp chất tiêu đề có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 1 → ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo 3 → ví dụ tham khảo 10, sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 34 thay cho 4-chromanon.

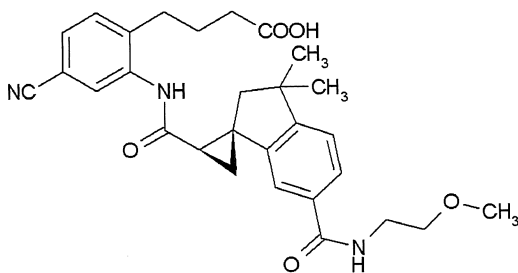
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,14-1,35, 1,44, 1,64-1,79, 1,79-1,88, 2,17, 2,28-2,50, 2,50-2,71, 3,83, 4,05, 6,91, 7,11, 7,19, 7,22-7,31, 7,45-7,53, 8,79, 9,28.

Ví dụ 38

Các hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình của ví dụ tham khảo 11 → ví dụ tham khảo 12 → ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 35 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 10, sử dụng metylamin hydroclorua hoặc 2-metoxyletylamin.

Ví dụ 38-1:

4-[4-Xyano-2-({[(1S,2R)-6'-[(2-metoxyletyl)carbamoyl]-3',3'-dimetyl-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

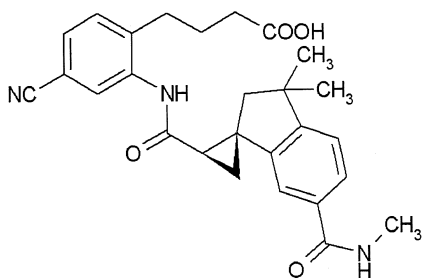


TLC: Rf 0,64 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,28-1,40, 1,72, 1,86, 2,01-2,10, 2,14-2,23, 2,63, 3,16, 3,40, 3,53-3,81, 6,64, 7,17, 7,22-7,31, 7,33-7,44, 7,70, 8,82, 9,51.

Ví dụ 38-2:

4-[4-Xyano-2-({[(1S,2R)-3',3'-dimetyl-6'-(metylcarbamoyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic

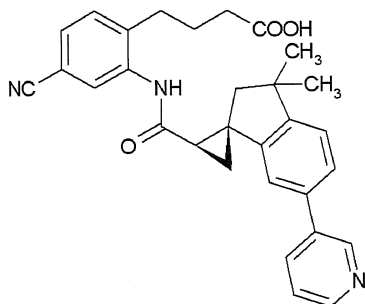


TLC: Rf 0,55 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,29-1,42, 1,63-1,80 1,83-1,90, 1,98-2,11, 2,11-2,24, 2,32-2,56, 2,57-2,69, 3,04, 3,19, 6,24, 7,11-7,19, 7,21-7,34, 7,72, 8,82, 9,57.

Ví dụ 39:

4-[4-Xyano-2-({[(1S,2R)-3',3'-dimetyl-6'-(3-pyridinyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic



Hợp chất sáng chế có các trị số đặc tính vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện các quy trình từ ví dụ tham khảo 15 đến ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 35 thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 10. Axit pyridin-3-boronic được sử dụng thay cho axit 4-fluorophenylboronic.

TLC: Rf 0,62 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,59, 1,27-1,43, 1,55-1,69, 1,79, 2,18-2,38, 2,52-2,64, 2,64-2,91, 6,53, 7,16-7,35, 7,54, 8,39-8,50, 8,75-8.84, 9,35.

Các ví dụ thử nghiệm được lý

Ví dụ thử nghiệm được lý 1:

Thử nghiệm đo hoạt tính đối kháng EP_4 sử dụng các tế bào là kiểu phụ thụ thể Prostanoid

Các tế bào CHO là các kiểu phụ thụ thể EP_4 ở chuột được điều chế theo các phương pháp của Nishigaki et al. (FEBS Letters, tập 364, trang 339-341, 1995), và được sử dụng cho thử nghiệm. Các tế bào hợp dòng phụ được nuôi cấy được tách ra, và được tạo huyền phù trong môi trường thí nghiệm (MEM

chứa 1 mmol/L IBMX, 1% HSA) trong nồng độ là 1×10^6 tế bào/mL. Để phản ứng, PGE₂ được bổ sung vào huyền phù tế bào (25 μ L) ở nồng độ cuối cùng là 10 nmol/L, hoặc chỉ một mình hoặc là dung dịch 25- μ L PGE₂ chứa hợp chất kiểm tra. Sau khi 30 phút của phản ứng ở nhiệt độ phòng, lượng cAMP trong các tế bào được định lượng theo phương pháp trong các phần mô tả của bộ xét nghiệm (CISBIO).

Hiệu quả đối kháng (trị số IC₅₀) của hợp chất kiểm tra được tính toán làm trị số mà là tỷ lệ ức chế đối với phản ứng với chỉ mình PGE₂ ở 10 nM, nồng độ mà tạo ra hiệu quả tạo ra cAMP dưới ngưỡng.

Các hợp chất sáng chế được thể hiện để có hoạt tính đối kháng kháng thụ thể EP₄ic mạnh. Đối với các ví dụ, bảng 1 ở dưới thể hiện các trị số IC₅₀ của một số các hợp chất sáng chế. Hoạt tính kháng thụ thể EP₄ rất yếu, 2,800 nM, cho hợp chất trong ví dụ 8-128 của WO2003/016254.

Bảng 1

Ví dụ	Hoạt tính kháng EP ₄ (IC ₅₀ , nM)	Ví dụ	Hoạt tính kháng EP ₄ (IC ₅₀ , nM)	Ví dụ	Hoạt tính kháng EP ₄ (IC ₅₀ , nM)
1	2,5	2-41	3,4	10-5	4,1
2-2	5,3	2-43	3,6	10-9	6,7
2-3	3,5	2-44	2,5	18-1	1,2
2-4	3,3	2-45	8,3	18-2	3,0
2-5	1,3	2-46	3,0	18-3	2,7
2-9	4,5	3	2,7	20-1	8,5
2-10	4,0	5	2,8	20-2	1,6
2-13	7,8	7-1	17	20-5	9,5
2-14	4,5	7-3	3,8	28-1	6,4
2-23	4,5	7-4	2,4	28-2	6,9
2-29	2,5	7-10	8,6	33-1	10
2-32	3,7	7-13	3,5	33-2	8,4
2-33	9,7	7-16	5,7	36	4,5
2-36	5,4	7-17	6,1	37-1	7,2
2-37	3,4	7-19	4,5	37-2	6,2
2-38	4,7	7-21	10	38-1	5,4
2-39	3,4	10-3	5,7	38-2	4,3
2-40	7,2	10-4	3,5	39	5,7

Ví dụ thử nghiệm dược lý 2: Kiểm tra dược động học (Kiểm tra độ ổn định tế bào gan)

(1) Chế phẩm của dung dịch chất đối tượng

Dung dịch DMSO gồm chất đối tượng (hợp chất sáng chế, và hợp chất

so sánh) (10 mmol/L; 5 μ L) được pha loãng với dung dịch chứa nước 50% axetonitril (195 μ L) để điều chế 250 μ mol/L dung dịch chất đối tượng.

(2) Chế phẩm của mẫu tiêu chuẩn (mẫu ngay sau khi phản ứng)

Đầu tiên, 245 μ L của 0,1 mol/L chất đệm phosphat (pH 7,4) chứa NADPH-Co-Factor (BD-Bioscience), và 1 mg/mL của bệnh vi thể gan ở người được bổ sung vào bình phản ứng mà đã được làm nóng đến 37°C với bể nước, và dung dịch được ủ sơ bộ trong 5 phút. Để dung dịch này được bổ sung 5 μ L của dung dịch chất đối tượng để bắt đầu phản ứng (nồng độ cuối cùng là 1 μ mol/L). Ngay sau khi phản ứng được bắt đầu, 20 μ L của dung dịch phản ứng được thu lại, và được bổ sung vào 180 μ L của axetonitril (chứa candesartan làm tiêu chuẩn bên trong) để dập tắt phản ứng. Dung dịch đã dập tắt (20 μ L; dung dịch mẫu ngay sau khi phản ứng) được khuấy với 50% axetonitril (180 μ L) trên đĩa lọc khử protein, và được cho chịu sự lọc hút. Chất lọc sau đó thu được làm mẫu tiêu chuẩn.

(3) Chế phẩm của mẫu phản ứng (mẫu sau 60 phút từ lúc phản ứng)

Dung dịch phản ứng được ủ ở 37°C trong 60 phút, và 20 μ L của dung dịch phản ứng được thu lại, và được bổ sung vào 180 μ L của axetonitril (chứa candesartan làm tiêu chuẩn bên trong) để dập tắt phản ứng. Dung dịch đã dập tắt (20 μ L; dung dịch mẫu sau 60 phút của phản ứng) được khuấy với 50% axetonitril (180 μ L) trên đĩa lọc khử protein, và được cho chịu sự lọc hút. Chất lọc sau đó thu được làm mẫu phản ứng.

(4) Phương pháp đánh giá

Sử dụng các vùng đỉnh từ LC-MS/MS, tỷ lệ còn lại chất đối tượng (%) được tính toán từ khối lượng (X) của chất đối tượng trong mẫu tiêu chuẩn, và khối lượng (Y) của chất đối tượng trong mẫu phản ứng, theo công thức sau.

$$\text{Tỷ lệ còn lại (\%)} = (Y/X) \times 100$$

X: Khối lượng của chất đối tượng trong mẫu tiêu chuẩn (Tỷ lệ = diện tích đỉnh của chất đối tượng/diện tích đỉnh của tiêu chuẩn bên trong)

Y: Khối lượng của chất đối tượng trong mẫu phản ứng (tỷ lệ = diện tích đỉnh của chất đối tượng/diện tích đỉnh của tiêu chuẩn bên trong)

(5) Kết quả

Các hợp chất sáng chế được thể hiện để có khả năng ổn định cao bệnh vi thể gan ở người (tỷ lệ còn lại cao (%)). Đối với các ví dụ, bảng 2 ở dưới thể hiện các tỷ lệ còn lại của một số các hợp chất sáng chế. Tỷ lệ còn lại là 35% cho hợp chất trong ví dụ 6-117 của WO2003/016254.

Bảng 2

Ví dụ	Tỷ lệ còn lại (%)	Ví dụ	Tỷ lệ còn lại (%)	Ví dụ	Tỷ lệ còn lại (%)
1	94	2-41	100	10-5	86
2-2	97	2-43	100	10-9	75
2-3	91	2-44	100	18-1	90
2-4	86	2-45	100	18-2	100
2-5	93	2-46	90	18-3	91
2-9	92	3	100	20-1	88
2-10	94	5	80	20-2	77
2-13	100	7-1	81	20-5	100
2-14	96	7-3	72	28-1	91
2-23	100	7-4	71	28-2	100
2-29	80	7-10	89	33-1	98
2-32	85	7-13	95	33-2	100
2-33	89	7-16	80	36	93
2-36	100	7-17	82	37-1	77
2-37	97	7-19	100	37-2	87
2-38	100	7-21	76	38-1	69
2-39	90	10-3	87	38-2	89
2-40	100	10-4	73	39	78

Ví dụ thử nghiệm được lý 3: Hiệu quả chống khối u trong Allograft Model của Dòng tế bào ung thư ruột ở chuột CT26

Hiệu quả chống khối u của hợp chất sáng chế được đánh giá trong mô hình ghép mô của dòng tế bào ung thư trực tràng ở chuột CT26. CT26 được

nuôi cấy trong máy ủ CO₂, sử dụng môi trường RPMI-1640 chứa 10 % thể tích huyết thanh bò không hoạt hóa (FBS), 100 đơn vị/mL của penixilin, và 100 µg/mL của streptomycin. Vào ngày cấy ghép, CT26 được thu hoạch sau khi loại bỏ các chất nổi trên bề mặt nuôi cấy, và các tế bào rửa với chất đệm phosphat (sau đây gọi là, "PBS"). Các tế bào CT26 đã thu hoạch được tạo huyền phù trong chất đệm của Hank để thu được các tế bào nuôi cấy. Các tế bào nuôi cấy (3×10^5) sau đó được cấy ghép dưới da vào lưng phải của chuột Balb/C cái (Charles River Laboratories Japan Inc.) dưới sự gây tê. Hợp chất sáng chế được sử dụng qua đường miệng ở liều lượng là 10 mg/kg, khi vào ngày cấy ghép, và hai ngày từ ngày tiếp theo. Đối với nhóm điều khiển, nước cất được sử dụng cho cùng thời gian như trong nhóm được sử dụng hợp chất sáng chế. Thể tích khối u (mm³) được xác định bằng cách tính toán thể tích khối u tương đối từ các chiều dài khối u đo được dọc theo trục nhỏ và trục chính sử dụng thước cặp kỹ thuật số, theo công thức 1 và 2 sau.

$$\text{Thể tích khối u} = [(\text{trục nhỏ})^2 \times \text{trục chính}] / 2$$

Thể tích khối u tương đối = trị số trung bình của các thể tích khối u của mỗi nhóm sau 21 ngày từ cấy ghép/trị số trung bình của thể tích khối u của nhóm điều khiển sau 21 ngày từ lúc cấy ghép

Các hợp chất sáng chế có hiệu quả ức chế sự phát triển khối u. Đối với các ví dụ, Fig.1 thể hiện các thể tích khối u tương đối cho các ví dụ 2-2 và 2-13.

Chế phẩm các ví dụ

Chế phẩm ví dụ 1

Các thành phần sau được trộn và được đục sử dụng phương pháp thông thường để thu được 10,000 viên nén chứa 10 mg của thành phần hoạt tính trên mỗi viên nén.

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(methylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen

-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic: 100 g

Carboxymetyl xenluloza canxi (disintegrator): 20 g

Magie stearat (chất bôi trơn): 10 g

Xenluloza vi tinh thể: 870 g

Chế phẩm ví dụ 2

Các thành phần sau được trộn sử dụng phương pháp thông thường, và được lọc qua bộ lọc bụi. Chế phẩm được nạp vào trong các ống thuốc tiêm thành các phần 5-ml, và được vô trùng nhiệt với nồi hấp để thu được 10,000 các ống thuốc tiêm chứa 20 mg của thành phần hoạt tính cho mỗi ống tiêm.

4-[4-Xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(methylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen
-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic: 200 g

Mannitol: 20 g

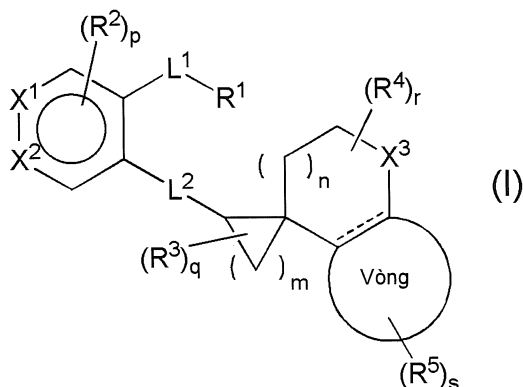
Nước cất: 50 L

Khả năng ứng dụng công nghiệp

Hợp chất sáng chế có hoạt tính đối kháng đối với thụ thể EP₄, và có hiệu quả để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh gây bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bởi công thức chung (I) sau đây, hoặc muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng,



trong đó:

R^1 là COOR^8 , tetrazol, SO_3H , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{8-1}$, $\text{CONHSO}_2\text{R}^{8-1}$, $\text{SO}_2\text{NHCOR}^{8-1}$, hoặc axit hydroxamic, trong đó R^8 là nguyên tử hydro, C1-4 alkyl, hoặc benzyl, R^{8-1} là C1-4 alkyl, C1-4 haloalkyl, vòng cacbon C3-10, hoặc vòng dị vòng có ba đến mười cạnh, trong đó vòng cacbon C3-10, và mỗi vòng dị vòng có ba đến mười cạnh có thể được thế bằng C1-4 alkyl, C1-4 haloalkyl, C1-4 alkoxy, $-\text{O}(\text{C1-4 haloalkyl})$, C1-4 alkylthio, $-\text{S}(\text{C1-4 haloalkyl})$, halogen, hoặc nitril (sau đây gọi là, "-CN"),

L^1 là C1-5 alkylen, C2-5 alkenylen, hoặc C2-5 alkynylen,

R^2 là halogen, C1-4 alkyl, C1-4 alkoxy, C1-4 alkylthio, C2-4 alkenyl, C2-4 alkynyl, $-\text{O}(\text{C1-4 haloalkyl})$, $-\text{S}(\text{C1-4 haloalkyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C1-4 alkyl})$, $-\text{SO}_2(\text{C1-4 alkyl})$, $-\text{CONH}(\text{C1-4 alkyl})$, $-\text{CON}(\text{C1-4 alkyl})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C1-4 alkyl})$, $-\text{N}(\text{C1-4 alkyl})\text{C}(\text{O})(\text{C1-4 alkyl})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C1-4 alkyl})$, $-\text{N}(\text{C1-4 alkyl})\text{SO}_2(\text{C1-4 alkyl})$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C1-4 alkyl})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C1-4 alkyl})_2$, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$, nitro, nitril, nhóm hydroxyl, aldehyt, hoặc carboxyl, trong đó mỗi C1-4 alkyl có thể được thế bằng halogen, và trong đó $(\text{C1-4 alkyl})_2$ được thể hiện bởi R^2 là hai nhóm C1-4 alkyl

độc lập mà có thể giống hoặc khác nhau,

X^1 là CR^6 , hoặc nguyên tử nitơ, trong đó R^6 là nguyên tử hydro, hoặc R^2 ,

X^2 là CR^7 , hoặc nguyên tử nitơ, trong đó R^7 là nguyên tử hydro, R^2 , hoặc $-L^3-R^9$, trong đó L^3 là metylen, nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh mà có thể được oxy hóa, và R^9 là vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh mà có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ gồm halogen, C1-4 alkyl, và C1-4 haloalkyl,

L^2 là $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S(O)-$, $-S(O)CH_2-$, $-CH_2SO_2-$, $-SO_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHSO_2-$, hoặc $-SO_2NH-$,

R^3 là C1-4 alkyl, hoặc halogen,

R^4 là halogen, C1-4 alkyl, hoặc C1-4 haloalkyl,

X^3 là metylen, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh mà có thể được oxy hóa, hoặc NR^{10} , trong đó R^{10} là C1-4 alkyl, $-C(O)(C1-4\text{ alkyl})$, $-C(O)O(C1-4\text{ alkyl})$, hoặc $-SO_2(C1-4\text{ alkyl})$, trong đó mỗi C1-4 alkyl có thể được thế bằng halogen,

vòng là vòng benzen, hoặc vòng dị vòng thom một vòng có năm đến sáu cạnh,

là liên kết đơn, hoặc liên kết đôi,

R^5 là (1) halogen, (2) C1-4 alkyl, (3) carboxyl, (4) nitril, (5) $-CONHR^{11}$, (6) $-C(O)R^{12}$, (7) $-OR^{14}$, (8) $-S(O)_tR^{15}$, (9) $-CH_2R^{16}$, (10) $-NR^{17}R^{17}$, (11) $-NHCOR^{11}$, (12) vòng cacbon C4-10, hoặc (13) vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh, trong đó vòng cacbon C4-10, hoặc vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh có

thể được thế bằng một đến ba R^{18} , trong đó, khi nhiều R^{18} tồn tại, nhiều R^{18} độc lập có thể giống hoặc khác nhau, R^{11} là C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, phenyl, hoặc vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh, và có thể được thế bằng một đến ba R^{13} , trong đó, khi nhiều R^{13} tồn tại, nhiều R^{13} độc lập có thể giống hoặc khác nhau, R^{13} là halogen, C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, C1-4 alkoxy, nhóm hydroxyl, $-NR^{20}R^{21}$, benzen, hoặc vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh, trong đó mỗi R^{20} và R^{21} độc lập là nguyên tử hydro, hoặc C1-4 alkyl, R^{12} là C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, benzen, hoặc vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh, trong đó mỗi C3-6 xycloalkyl, benzen, và vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh độc lập có thể được thế bằng halogen, C1-4 alkyl, hoặc C1-4 alkoxy, R^{14} là nguyên tử hydro, C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, benzen, hoặc benzyl, trong đó C1-6 alkyl có thể được thế bằng một đến ba R^{19} , trong đó, khi nhiều R^{19} tồn tại, nhiều R^{19} độc lập có thể giống hoặc khác nhau, R^{19} là C1-4 alkoxy, $-\text{CONH}(\text{C1-4 alkyl})$, $-\text{CON}(\text{C1-4 alkyl})_2$, hoặc vòng dị vòng thơm một vòng có năm đến sáu cạnh mà có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ gồm C1-4 alkyl, và C1-4 haloalkyl, trong đó $(\text{C1-4 alkyl})_2$ được thể hiện bởi R^{19} là hai nhóm C1-4 alkyl độc lập mà có thể giống hoặc khác nhau, R^{15} là C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, benzen, hoặc benzyl, R^{16} là nhóm hydroxyl, hoặc C1-4 alkoxy, mỗi R^{17} độc lập là nguyên tử hydro, C1-6 alkyl, hoặc C3-6 xycloalkyl, R^{18} là halogen, C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, C1-4 alkoxy, oxo, nitril, nhóm hydroxyl, hydroxymetyl, 1-metyl-1-hydroxyetyl, $(\text{C1-4 alkyl})\text{SO}_2$ -, vòng dị vòng có bốn đến sáu cạnh, $(\text{C1-4 alkyl})\text{NH}$ -, hoặc $(\text{C1-4 alkyl})_2\text{N}$ -, trong đó $(\text{C1-4 alkyl})_2$ được thể hiện bởi R^{18} là hai nhóm C1-4 alkyl độc lập mà có thể giống hoặc khác nhau,

m là số nguyên từ 1 đến 4,

n là số nguyên từ 0 đến 4,

p là số nguyên từ 0 đến 2,

q là số nguyên từ 0 đến 6,

r là số nguyên từ 0 đến 6,

s là số nguyên từ 0 đến 4,

t là số nguyên từ 0 đến 2, và

mỗi R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 độc lập có thể giống hoặc khác nhau khi mỗi p, q, r, và s là số nguyên từ 2 hoặc lớn hơn,

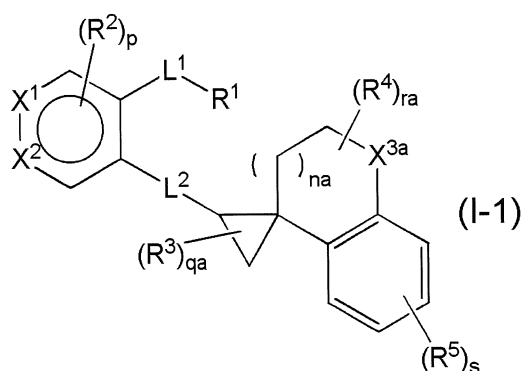
với điều kiện là, không bao gồm các hợp chất (1) và (2) sau đây;

(1) axit

{2-[(3',4'-dihydro-2'H-spiro[xyclopropan-1,1'-naphtalen]-2-carbonyl)amino]phenyl
l}axetic,

(2){2-[(2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-indene]-2-carbonyl)amino]phenyl
}axetic axit.

2. Hợp chất theo điểm 1, mà được thể hiện bởi công thức chung (I-1) sau đây,



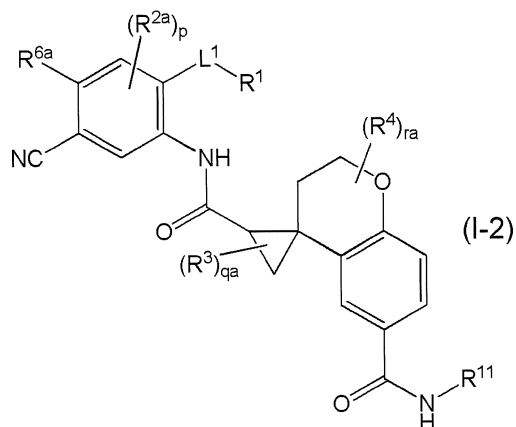
trong đó na là số nguyên từ 0 đến 1, qa là số nguyên từ 0 đến 3, ra là số nguyên từ 0 đến 4, X^{3a} là metylen, hoặc nguyên tử oxy, và các ký hiệu khác như được xác định theo điểm 1.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó ít nhất một R^5 là $-\text{CONHR}^{11}$.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó L^2 là $-\text{NHCO}-$,

hoặc -CONH-.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, mà được thể hiện bởi công thức chung (I-2) sau đây,



trong đó R^{2a} là halogen, R^{6a} là nguyên tử hydro, hoặc halogen, và các ký hiệu khác như được xác định theo điểm 1 và 2.

6. Hợp chất theo điểm 1, mà là một trong số các hợp chất sau:

(1) axit

4-[4-xyano-2-((2'R,4S)-6-(metylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl)carbonyl)amino]phenyl]butanoic,

(2) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(xyclopropylmetyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(3) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metoxetyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(4) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metyl-2-propanyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(5) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-{{[(2S)-1-metoxo-2-propany]carbamoyle}-2,3-dihydros
piro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yle]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(6) axit

4-{4-xyano-2-[({(2'R,4S)-6-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yle]carbamoyle)-2,3-dihydrospi
ro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yle]carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(7) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclopropylcarbamoyle)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'
-xyclopropan]-2'-yle]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(8) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcarbamoyle)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-x
yclopropan]-2'-yle]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(9) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclopentylcarbamoyle)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'
-xyclopropan]-2'-yle]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(10) axit

4-{2-[({(2'R,4S)-6-[(2S)-2-butany]carbamoyle)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclo
opropan]-2'-yle]carbonyl)amino]-4-xyanophenyl}butanoic,

(11) axit

4-{4-xyano-2-[({(2'R,4S)-6-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)carbamoyle]-2,3-dihydro
spiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yle]carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(12) axit

4-{4-xyano-2-[({(2'R,4S)-6-[(cis-4-hydroxyxyclohexyl)carbamoyle]-2,3-dihydrospi
ro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yle]carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(13) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyridinylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(14) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridazinylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(15) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclobutylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(16) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-{[1-(2-metyl-2-propanyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamoyl}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(17) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(18) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(propylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(19) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-etoxyetyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino]phenyl]butanoic,

(20) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(etylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(21) axit

4-[4-xyano-2-({[(1R,2R)-6'-(methylcarbamoyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(22) axit

4-{4-xyano-2-[({(1R,2R)-6'-[(2-methoxyethyl)carbamoyl]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(23) axit

4-{4-xyano-2-[({(1R,2R)-6'-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(24) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-fluoro-6-(methylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(25) axit

4-{4-xyano-2-[({(2'R,4S)-7-fluoro-6-[(2-methoxyethyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(26) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-fluoro-6-(isopropylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(27) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-(methylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(28) axit

4-{4-xyano-2-[({(2'R,4S)-7-[(2-methoxyethyl)carbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(29) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-methoxy-6-(methylcarbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen

-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(30) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-7-metoxi-6-[(2-metoxietyl)carbamoil]-2,3-dihydrospir
o[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(31) axit

4-[4-xyano-2-([(2'R,3S)-5-(metylcarbamoil)spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan
]-2'-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic,

(32) axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,3S)-5-[(2-metoxietyl)carbamoil]spiro[1-benzofuran-3,1'-xy
clopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(33) axit

4-[4-xyano-2-([(1S,2R)-6'-[(2-metoxietyl)carbamoil]-3',3'-dimetyl-2',3'-dihydro
spiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic, và

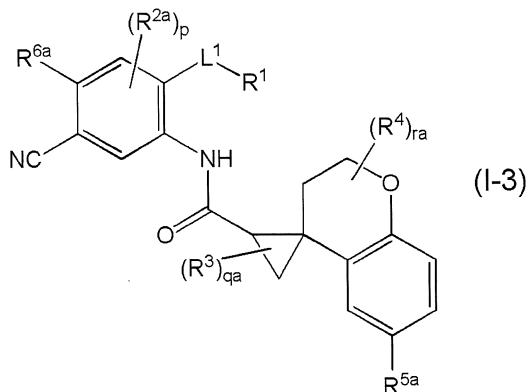
(34) axit

4-[4-xyano-2-([(1S,2R)-3',3'-dimetyl-6'-(metylcarbamoil)-2',3'-dihydrospiro[xycl
opropan-1,1'-inden]-2-yl]carbonyl} amino)phenyl]butanoic.

7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó ít nhất một R^5 là vòng cacbon C4-10 mà có thể được thế bằng một đến ba R^{18} , hoặc vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh mà có thể được thế bằng một đến ba R^{18} , trong đó, khi nhiều R^{18} tồn tại, mỗi R^{18} độc lập có thể giống hoặc khác nhau.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó L^2 là $-NHCO-$, hoặc $-CONH-$.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1, 2, 7, và 8, mà được thể hiện bởi công thức chung (I-3) sau đây,



trong đó R^{5a} là vòng cacbon C4-10 mà có thể được thế bằng một đến ba R^{18} , hoặc vòng dị vòng có bốn đến mười cạnh mà có thể được thế bằng một đến ba R^{18} , trong đó, khi nhiều R^{18} tồn tại, mỗi R^{18} độc lập có thể giống hoặc khác nhau, và các ký hiệu khác như được xác định theo các điểm 1, 2, và 5.

10. Hợp chất theo điểm 1, mà là một trong số các hợp chất sau:

(1) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(2) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(3) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(4) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(5) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(6) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(7) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-pyridazinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(8) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(9) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(6-methoxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(10) axit

4-{4-xyano-2-[(({[(2'R,4S)-6-[6-(1H-pyrazol-1-yl)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(11) axit

4-{4-xyano-2-[(({[(2'R,4S)-6-[6-(dimethylamino)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(12) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(6-methyl-3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(13) axit

4-{4-xyano-2-[(({[(2'R,4S)-6-[6-(methylamino)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

n-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}carbonyl)amino]phenyl}butanoic,

(14) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(15) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(16) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(17) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(18) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridazinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic,

(19) axit

4-[4-xyano-2-({[(2'R,3S)-5-(3-pyridinyl)spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic, và

(20) axit

4-[4-xyano-2-({[(1S,2R)-3',3'-dimetyl-6'-(3-pyridinyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic.

11. Dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức chung (I) theo điểm 1, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng làm thành phần hoạt tính.

12. Thuốc bao gồm hợp chất có công thức chung (I) theo điểm 1, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng với ít nhất một chất được chọn từ chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, kháng sinh chống ung thư, chế phẩm gốc thực vật, chất hóc môn, hợp chất bạch kim, chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế kinaza, kháng thể kháng CD20, kháng thể kháng HER2, kháng thể kháng EGFR, kháng thể kháng VEGF, chất ức chế proteasome, chất ức chế HDAC, và chất điều hòa miễn dịch.

13. Thuốc bao gồm hợp chất có công thức chung (I) theo điểm 1, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng với ít nhất một chất được chọn từ chất ức chế reductaza HMG-CoA, chất hạ huyết áp, và kháng sinh tetracyclin.

14. Thuốc bao gồm hợp chất có công thức chung (I) theo điểm 1, muối, N-oxit, hoặc solvat của chúng với ít nhất một chất được chọn từ chất ức chế kênh canxi kiểu N, chất ức chế nitơ oxit synthetaza (nitrogen oxide synthetase - NOS), và thuốc thử kích thích thụ thể cannabinoid-2.

15. Axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metoxyletyl)carbamoyle]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic.

16. Axit

4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(isopropylcarbamoyle)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl]amino)phenyl]butanoic.

17. Axit

4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metoxyletyl)carbamoyle]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl)amino]phenyl}butanoic, hoặc muối của chúng, hoặc solvat của chúng.

18. Axit

4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(isopropylcarbamoyle)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl]amino)phenyl]butanoic.

yclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic, hoặc muối của chúng, hoặc solvat của chúng.

Fig.1

