



(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)



1-0036380

(51)¹⁹ C07D 401/12; C07D 209/54; A61K
31/404; A61P 9/00

(13) B

(21) 1-2019-06045

(22) 29/03/2018

(86) PCT/JP2018/014502 29/03/2018

(87) WO 2018/182051 A8 04/10/2018

(30) 2017-066579 30/03/2017 JP

(45) 25/07/2023 424

(43) 25/06/2020 387ASC

(73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

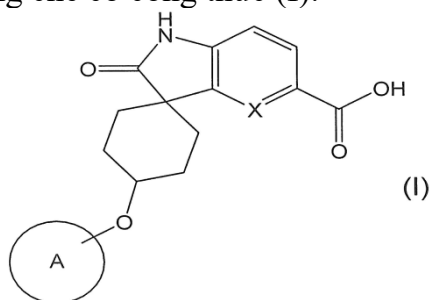
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

(72) TERAOKA, Yoshito (JP); TAKAHASHI, Masashi (JP); HARA, Ryoma (JP); HIDAKA, Kousuke (JP); FURUKAWA, Hideki (JP); YAMASAKI, Takeshi (JP); KASAI, Shizuo (JP).

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

(54) CHẤT ỨC CHẾ INOSITOL HEXAKISPHOSPHAT KINAZA (IP6K) VÀ THUỐC CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có tác dụng ức chế inositol hexakisphosphat kinaza (Inositol hexakisphosphat kinaza - IP6K) và được cho là hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh như suy tim, đái tháo đường và tương tự. Hợp chất theo sáng chế có công thức (I):



trong đó, mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong bản mô tả, hoặc muối của nó, có tác dụng ức chế IP6K và được cho là hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh như suy tim, đái tháo đường và tương tự. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có hoạt tính ức chế inositol hexakisphosphat kinaza (Inositol hexakisphosphat kinaza) (trong bản mô tả này đôi khi được viết tắt là “IP6K”) và được cho là hữu ích làm tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh như suy tim, đái tháo đường và tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

IP6K là phân tử tham gia vào nhiều tín hiệu nội bào bằng cách tạo ra inositol pyrophosphat (tài liệu phi patent 1, 2). Inositol pyrophosphat là phân tử thấp có năng lượng cao và việc sản sinh chúng được biết là qua trung gian bởi hai loại enzym. Hai loại này là IP6K có hoạt tính kinaza 5 (tài liệu phi patent 3-5) và diphosphoinositol pentakisphosphat kinaza có hoạt tính kinaza 1 (PPIP5K (tài liệu phi patent 6-8)).

Hoạt tính kinaza 5 của IP6K sản sinh 5-PP-InsP₄ từ myo-inositol (1,3,4,5,6)-pentakisphosphat (InsP₅), 5-PP-InsP₅ từ InsP₆ (5-InsP₇ (tài liệu phi patent 9), sau đây được gọi là IP7), và 1,5-PP2-InsP₄ (InsP₈) từ 1-PP-InsP₅. Trong số này, IP7 là inositol pyrophosphat được nghiên cứu nhiều nhất được sản sinh bởi IP6K và kiểm soát nhiều phản ứng hóa học bằng cách liên kết trực tiếp với protein mục tiêu hoặc thông qua cơ chế pyrophosphoryl hóa (chuyển axit β -phosphoric của gốc axit pyrophosphoric của IP7 thành gốc serin phosphoryl hóa của protein mục tiêu) (tài liệu phi patent 10). IP7 do 5PPIP5K sản sinh là 1-InsP₇, hầu như tất cả các phần của IP7 ở động vật có vú đều được coi là 5-InsP₇ đồng phân 5 (tài liệu phi patent 3, 11).

Các động vật có vú có 3 phân nhóm IP6K là IP6K1, IP6K2, và IP6K3 (tài liệu phi patent 1), và các nghiên cứu gần đây sử dụng chuột tách gen đã đề xuất vai trò sinh lý của từng phân tử và khả năng làm đích phát minh thuốc. Chuột tách gen IP6K1 có tín hiệu Akt tăng ở gan, mỡ và cơ, và việc cải thiện khả năng dung nạp glucoza, thúc đẩy độ nhạy insulin và tăng lượng cơ đã được xác nhận trong điều kiện nạp chất béo cao (tài liệu phi patent 12). Mặt khác, IP7 do IP6K2 sản sinh đã được báo cáo là có các vai trò như phân tử trung gian chính trong sự di trú tế bào ung thư và di căn khối u, và đã được xác nhận rằng sự xâm nhập tế bào và di căn bị ức chế do thiếu IP6K2 trong tế bào ung thư (tài liệu phi patent 13). Ngoài ra, IP6K2 đã được xác nhận là có hoạt tính thúc đẩy sự chết tế bào do sản sinh IP7, và sự liên quan đến các bệnh thoái hóa thần kinh như xơ cứng teo cơ một bên và tương tự đã được chỉ ra (tài liệu phi patent 14). IP6K3 là phân tử được biểu hiện cao trong cơ. Đã xác nhận rằng sự biểu hiện gen của nó được gây ra bởi tình trạng

nhịn ăn và bệnh tiểu đường, chuột tách gen thể hiện nồng độ glucoza trong máu thấp và nồng độ insulin trong máu thấp, cho thấy sự dung nạp glucoza được thúc đẩy và độ nhạy insulin được thúc đẩy, và có tuổi thọ cao (tài liệu phi patent 15).

Danh sách trích dẫn

Tài liệu phi patent

Tài liệu phi patent 1: Cell Mol Life Sci 66, 3851-3871, doi:10.1007/s00018-009-0115-2 (2009).

Tài liệu phi patent 2: Adv Enzyme Regul 51, 74-82, doi:10.1016/j.advenzreg.2010.08.003 (2011).

Tài liệu phi patent 3: J Biol Chem 284, 1863-1872, doi:10.1074/jbc.M805686200 (2009).

Tài liệu phi patent 4: Curr Biol 9, 1323-1326 (1999).

Tài liệu phi patent 5: Chem Biol 15, 274-286, doi:10.1016/j.chembiol.2008.01.011 (2008).

Tài liệu phi patent 6: J Biol Chem 282, 30763-30775, doi:10.1074/jbc.M704655200 (2007).

Tài liệu phi patent 7: J Biol Chem 282, 30754-30762, doi:10.1074/jbc.M704656200 (2007).

Tài liệu phi patent 8: Nat Chem Biol 8, 111-116, doi:10.1038/nchembio.733 (2012).

Tài liệu phi patent 9: Adv Biol Regul 57, 203-216, doi:10.1016/j.jbior.2014.09.015 (2015).

Tài liệu phi patent 10: Biochem J 452, 369-379, doi:10.1042/BJ20130118 (2013).

Tài liệu phi patent 11: Biochem J 327 (Pt 2), 553-560 (1997).

Tài liệu phi patent 12: Cell 143, 897-910, doi:10.1016/j.cell.2010.11.032 (2010).

Tài liệu phi patent 13: Proc Natl Acad Sci U S A 112, 1773-1778, doi:10.1073/pnas.1424642112 (2015).

Tài liệu phi patent 14: Mol Neurobiol 53, 5377-5383, doi:10.1007/s12035-015-9470-1 (2016).

Tài liệu phi patent 15: Sci Rep 6, 32072, doi:10.1038/srep32072 (2016).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật được giải quyết bởi sáng chế

Sáng chế nhằm đề xuất hợp chất dị vòng có hoạt tính ức chế IP6K và được cho là

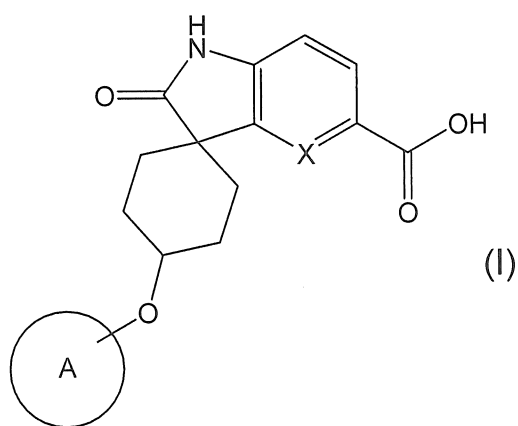
hữu ích làm tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa bệnh như suy tim, đái tháo đường và tương tự.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất sau đây có công thức (I) hoặc muối của nó (đôi khi trong bản mô tả này được gọi là hợp chất (I)) có hoạt tính ức chế IP6K, và đã tiến hành các nghiên cứu tiếp theo, từ đó hoàn thành sáng chế.

Theo đó, sáng chế là như được mô tả dưới đây.

[1] Hợp chất có công thức:



trong đó:

vòng A là vòng thơm tùy ý được thế;

X là CH hoặc N

hoặc muối của nó.

[2] Hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó vòng A là vòng hydrocarbon thơm C_{6-14} hoặc dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phân tử thế được chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen,
- (b) nhóm xyano,
- (c) nhóm carbamoyl,
- (d) nhóm tùy ý được halogen hóa C_{1-6} alkyl,
- (e) nhóm C_{1-6} alkoxy,
- (f) nhóm C_{3-10} cycloalkyl, và
- (g) nhóm C_{7-16} aralkyloxy,

hoặc muối của nó.

[3] Axit 4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

[4] Axit 4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridine]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

[5] Axit 2'-oxo-4-(2,4,6-triclophenoxy)-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

[6] Axit 4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

[7] Axit 4-((3-clo-5-(trifluorometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

[8] Axit 4-(4-clo-2-metoxypyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

[9] Axit 4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

[10] Axit 4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

[11] Axit 4-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

[12] Thuốc chứa hợp chất theo mục [1] nêu trên hoặc muối của nó.

[13] Thuốc theo mục [12] nêu trên, mà là chất ức chế mà là chất ức chế inositol hexakisphosphat kinaza (IP6K).

[14] Thuốc theo mục [12] nêu trên, mà là tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị bệnh được chọn từ bệnh suy tim và đái tháo đường.

[15] Hợp chất theo mục [1] nêu trên hoặc muối của nó để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh được chọn từ bệnh suy tim và đái tháo đường.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế IP6K, và được cho là hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh như suy tim, đái tháo đường và tương tự.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện cấu trúc phân tử của hợp chất của ví dụ 9, thu được bằng phân tích

cấu trúc tia X tinh thể riêng rẽ.

Fig.2 thể hiện mức IP7 trong gan, cơ và mỡ của chuột bằng cách sử dụng hợp chất 97.

Fig.3 thể hiện glucoza huyết tương của mẫu chuột đái tháo đường đến 24 giờ sau khi sử dụng đường miệng.

Fig.4 thể hiện AUC glucoza (diện tích dưới đường cong) của mẫu chuột đái tháo đường đến 24 giờ sau khi sử dụng đường miệng.

Fig.5 thể hiện glucoza trong máu của chuột đã bị suy giảm khả năng dung nạp glucoza đến 120 phút sau khi sử dụng hợp chất 9.

Fig.6 thể hiện glucoza trong máu trong quá trình nhịn ăn của chuột bị suy giảm khả năng dung nạp glucoza sau khi sử dụng hợp chất 9.

Fig.7 thể hiện diện tích dưới đường cong (AUC) glucoza của chuột bị suy giảm khả năng dung nạp glucoza đến 120 phút sau khi sử dụng hợp chất 9.

Fig.8 thể hiện mối tương quan giữa AUC glucoza và mức độ IP7 trong cơ của chuột bị suy giảm khả năng dung nạp glucoza sau khi sử dụng hợp chất 9.

Fig.9 thể hiện mối tương quan giữa AUC glucoza và mức độ IP7 trong gan của chuột bị suy giảm khả năng dung nạp glucoza sau khi sử dụng hợp chất 9.

Fig.10 thể hiện tỷ lệ sống sót của chuột cái CSQ TG sau khi sử dụng hợp chất 97 và hợp chất 9.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

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

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl” bao gồm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl và 2-ethylbutyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm methyl, clometyl, diflometyl, triclometyl, triflometyl, ethyl, 2-brometyl, 2,2,2-trifloetyl, tetrafloetyl, pentafloetyl, propyl, 2,2-diflopropyl, 3,3,3-triflopropyl, isopropyl, butyl, 4,4,4-triflobutyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl,

isopentyl, neopentyl, 5,5,5-triflopentyl, hexyl và 6,6,6-triflohexyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₂₋₆ alkenyl” bao gồm etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl và 5-hexenyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₂₋₆ alkynyl” bao gồm etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl và 4-metyl-2-pentylnyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl” bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[3.2.1]octyl và adamantyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý có 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm xyclopropyl, 2,2-difloxypropyl, 2,3-difloxypropyl, xyclobutyl, difloxybutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl” bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl và xyclooctenyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₆₋₁₄ aryl” bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 1-anthryl, 2-anthryl và 9-anthryl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₇₋₁₆ aralkyl” bao gồm benzyl, phenetyl, naphtylmetyl và phenylpropyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkoxy” bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý có 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm metoxy, diflometoxy, triflometoxy, etoxy, 2,2,2-trifloetoxyl, propoxy, isopropoxy, butoxy, 4,4,4-triflobutoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

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

xyclooctyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylthio” bao gồm methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentylthio và hexylthio.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nhóm phần tử thế A

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm nitro,
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm oxo,
- (5) nhóm hydroxy,
- (6) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa,
- (7) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (chẳng hạn, phenoxy, naphtoxy),
- (8) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy (chẳng hạn, benzyloxy),
- (9) nhóm heteroxycyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridyloxy),

- (10) nhóm heterocycloxy không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, morpholinoyloxy, piperidinoyloxy),
- (11) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy (chẳng hạn, axetoxy, propanoyloxy),
- (12) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyloxy (chẳng hạn, benzoyloxy, 1-naphthoyloxy, 2-naphthoyloxy),
- (13) nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyloxy (chẳng hạn, metoxycarbonyloxy, etoxycarbonyloxy, propoxycarbonyloxy, butoxycarbonyloxy),
- (14) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyloxy (chẳng hạn, methylcarbamoyloxy, ethylcarbamoyloxy, dimethylcarbamoyloxy, diethylcarbamoyloxy),
- (15) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbamoyloxy (chẳng hạn, phenylcarbamoyloxy, naphthylcarbamoyloxy),
- (16) nhóm heterocyclylcarbonyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoyloxy),
- (17) nhóm heterocyclylcarbonyloxy không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, morpholinylcarbonyloxy, piperidinylcarbonyloxy),
- (18) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyloxy tùy ý được halogen hóa (chẳng hạn, methylsulfonyloxy, triflometylsulfonyloxy),
- (19) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyloxy nhóm tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, phenylsulfonyloxy, toluensulfonyloxy),
- (20) nhóm C₁₋₆ alkylthio tùy ý được halogen hóa,
- (21) nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh,
- (22) nhóm dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh,
- (23) nhóm formyl,
- (24) nhóm carboxy,
- (25) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl tùy ý được halogen hóa,
- (26) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyl,
- (27) nhóm heterocyclylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh,
- (28) nhóm heterocyclylcarbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh,
- (29) nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl,
- (30) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-carbonyl (chẳng hạn, phenyloxycarbonyl, 1-naphthyloxycarbonyl, 2-naphthyloxycarbonyl),

- (31) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy-carbonyl (chẳng hạn, benzyloxycarbonyl, phenetyloxycarbonyl),
- (32) nhóm carbamoyl,
- (33) nhóm thiocarbamoyl,
- (34) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl,
- (35) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbamoyl (chẳng hạn, phenylcarbamoyl),
- (36) nhóm heteroxycylcarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylcarbamoyl, thienylcarbamoyl),
- (37) nhóm heteroxycylcarbamoyl không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, morpholinylcarbamoyl, piperidinylcarbamoyl),
- (38) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý được halogen hóa,
- (39) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl,
- (40) nhóm heteroxycylsulfonyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylsulfonyl, thienylsulfonyl),
- (41) nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl tùy ý được halogen hóa,
- (42) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfinyl (chẳng hạn, phenylsulfinyl, 1-naphtylsulfinyl, 2-naphtylsulfinyl),
- (43) nhóm heteroxycylsulfinyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylsulfinyl, thienylsulfinyl),
- (44) nhóm amino,
- (45) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino (chẳng hạn, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, dibutylamino, N-etyl-N-metylamino),
- (46) nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ arylamino (chẳng hạn, phenylamino),
- (47) nhóm heteroxycylamino thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylamino),
- (48) nhóm C₇₋₁₆ aralkylamino (chẳng hạn, benzylamino),
- (49) nhóm formylamino,
- (50) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonylamino (chẳng hạn, axetylamino, propanoylamino, butanoylamino),
- (51) nhóm (C₁₋₆ alkyl)(C₁₋₆ alkyl-carbonyl)amino (chẳng hạn, N-axetyl-N-metylamino),

- (52) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonylamino (chẳng hạn, phenylcarbonylamino, naphtylcarbonylamino),
- (53) nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonylamino (chẳng hạn, metoxycarbonylamino, etoxycarbonylamino, propoxycarbonylamino, butoxycarbonylamino, tert-butoxycarbonylamino),
- (54) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy-carbonylamino (chẳng hạn, benzyloxycarbonylamino),
- (55) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonylamino (chẳng hạn, metylsulfonylamino, etylsulfonylamino),
- (56) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonylamino tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, phenylsulfonylamino, toluensulfonylamino),
- (57) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa,
- (58) nhóm C₂₋₆ alkenyl,
- (59) nhóm C₂₋₆ alkynyl,
- (60) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl,
- (61) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl và
- (62) nhóm C₆₋₁₄ aryl.

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

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

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

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

vòng) ngưng tụ có 8 đến 14 cạnh như benzothiophenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, thienopyridinyl, furopyridinyl, pyrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, imidazopyrazinyl, imidazopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, fuopyrimidinyl, pyrolopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrazolotriazinyl, naphtho[2,3-b]thienyl, phenoxathiinyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, purinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolyl, carbazolyl, β -carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl và tương tự.

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

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

các nhóm dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai vòng hoặc ba vòng) ngưng tụ có 9 đến 14 cạnh như dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzimidazolyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrobenzothiazolyl, dihydrobenzoisothiazolyl, dihydronaphtho[2,3-b]thienyl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl, 4H-quinolizinyl, indolynyl, isoindolynyl, tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinyl, tetrahydrobenzoazepinyl, tetrahydroquinoxalinyl, tetrahydrophenanthridinyl, hexahydrophenothiazinyl, hexahydrophenoxazinyl, tetrahydrophthalazinyl, tetrahydronaphthyridinyl, tetrahydroquinazolinyl, tetrahydrocinnolyl, tetrahydrocarbazolyl, tetrahydro- β -carbolinyl, tetrahydroacrydinyl, tetrahydrophenazinyl, tetrahydrothioxanthenyl, octahydroisoquinolyl và tương tự.

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

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

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

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

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

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

Ở đây, nhóm hydrocarbon-sulfonyl có nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm hydrocarbon, nhóm heteroxycylsulfonyl có nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm dị vòng, nhóm hydrocarbon-sulfinyl có nghĩa là nhóm sulfinyl được liên kết với nhóm hydrocarbon và nhóm heteroxycylsulfinyl có nghĩa là nhóm sulfinyl được liên kết với nhóm dị vòng.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm axyl” bao gồm nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl-carbonyl (chẳng hạn, crotonoyl), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-carbonyl (chẳng hạn, xyclobutancarbonyl, xyclopentancarbonyl, xyclohexancarbonyl, xycloheptancarbonyl), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl-carbonyl (chẳng hạn, nhóm 2-xyclohexencarbonyl), nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxycylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxycylcarbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-carbonyl (chẳng hạn, phenyloxycarbonyl, naphtyloxycarbonyl), nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy-carbonyl (chẳng hạn, benzyloxycarbonyl, phenetyloxycarbonyl), nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₂₋₆ alkenyl-carbamoyl (chẳng hạn, diallylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-carbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-carbamoyl (chẳng hạn,

phenylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, nhóm heteroxycylcarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylcarbamoyl), nhóm thiocarbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, metylthiocarbamoyl, N-etyl-N-metylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, diallylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylthiocarbamoyl, xyclohexylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, phenylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-thiocarbamoyl (chẳng hạn, benzylthiocarbamoyl, phenetylthiocarbamoyl), nhóm heteroxycylthiocarbamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylthiocarbamoyl), nhóm sulfino, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl (chẳng hạn, metylsulfinyl, etylsulfinyl), nhóm sulfo, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, nhóm C_{6-14} arylsulfonyl, nhóm phosphono nhóm và nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylphosphono (chẳng hạn, dimetylphosphono, dietylphosphono, diisopropylphosphono, dibutylphosphono).

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

Các ví dụ ưu tiên về nhóm amino tùy ý được thể bao gồm nhóm amino, nhóm mono- hoặc di-(tùy ý được halogen hóa C_{1-6} alkyl)amino (chẳng hạn, metylamino, triflometylamino, dimetylamino, etylamino, dietylamino, propylamino, dibutylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenylamino (chẳng hạn, diallylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkylamino (chẳng hạn, xyclopropylamino, xyclohexylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} arylamino (chẳng hạn, phenylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkylamino (chẳng hạn, benzylamino, dibenzylamino), nhóm mono- hoặc di-(tùy ý được halogen hóa C_{1-6} alkyl)-carbonylamino (chẳng hạn, axetylamino, propionylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbonylamino (chẳng hạn, benzoylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbonylamino (chẳng hạn, benzylcarbonylamino), nhóm mono- hoặc di- heteroxycylcarbonylamino thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoylamino, isonicotinoylamino), nhóm mono- hoặc di- heteroxycylcarbonylamino không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, piperidinylcarbonylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkoxy-

carbonylamino (chẳng hạn, tert-butoxycarbonylamino), nhóm heteroxycylamino thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylamino), nhóm carbamoylamino, nhóm (mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl)amino (chẳng hạn, methylcarbamoylamino), nhóm (mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl)amino (chẳng hạn, benzylcarbamoylamino), nhóm C_{1-6} alkylsulfonylamino (chẳng hạn, methylsulfonylamino, etylsulfonylamino), nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino (chẳng hạn, phenylsulfonylamino), nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{1-6} alkyl-carbonyl)amino (chẳng hạn, N-acetyl-N-methylamino) và nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{6-14} aryl-carbonyl)amino (chẳng hạn, N-benzoyl-N-methylamino).

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

Các ví dụ ưu tiên về nhóm carbamoyl tùy ý được thể bao gồm nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-carbamoyl (chẳng hạn, diallylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-carbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylcarbamoyl, xyclohexylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbamoyl (chẳng hạn, phenylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbonyl-carbamoyl (chẳng hạn, axetylcarbamoyl, propionylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbonyl-carbamoyl (chẳng hạn, benzoylcarbamoyl) và nhóm heteroxycylcarbonyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylcarbamoyl).

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

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

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

Các ví dụ ưu tiên về nhóm sulfamoyl tùy ý được thể bao gồm nhóm sulfamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-sulfamoyl (chẳng hạn, metylsulfamoyl, etylsulfamoyl, dimethylsulfamoyl, diethylsulfamoyl, N-ethyl-N-methylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-sulfamoyl (chẳng hạn, diallylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-sulfamoyl (chẳng hạn, xyclopropylsulfamoyl, xyclohexylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-sulfamoyl (chẳng hạn, phenylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-sulfamoyl (chẳng hạn, benzylsulfamoyl, phenethylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbonyl-sulfamoyl (chẳng hạn, axetyl-sulfamoyl, propionylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbonyl-sulfamoyl (chẳng hạn, benzoylsulfamoyl) và nhóm heteroxycylsulfamoyl thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylsulfamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydroxy tùy ý được thể” bao gồm nhóm hydroxyl tùy ý có “phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxycylcarbonyl thơm

có 5 đến 14 cạnh, nhóm heterocyclylcarbonyl không thơm có 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl và nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl, mỗi trong số chúng tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm hydroxy tùy ý được thế bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₂₋₆ alkenyloxy (chẳng hạn, allyloxy, 2-butenyloxy, 2-pentenylloxy, 3-hexenyloxy), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy (chẳng hạn, xyclohexyloxy), nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (chẳng hạn, phenoxy, naphtyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy (chẳng hạn, benzyloxy, phenetyloxy), nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy (chẳng hạn, axetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pivaloyloxy), nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyloxy (chẳng hạn, benzoyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-carbonyloxy (chẳng hạn, benzylcarbonyloxy), nhóm heterocyclylcarbonyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoyloxy), nhóm heterocyclylcarbonyloxy không thơm có 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, piperidinylcarbonyloxy), nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyloxy (chẳng hạn, tert-butoxycarbonyloxy), nhóm heterocyclyloxy thơm có 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridyloxy), nhóm carbamoyloxy, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbamoyloxy (chẳng hạn, methylcarbamoyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyloxy (chẳng hạn, benzylcarbamoyloxy), nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyloxy (chẳng hạn, methylsulfonyloxy, etylsulfonyloxy) và nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyloxy (chẳng hạn, phenylsulfonyloxy).

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

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

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm silyl tùy ý được thế” bao gồm nhóm

silyl tùy ý có “1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ cycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl và nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A”.

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

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “vòng hydrocarbon” gồm có vòng hydrocarbon thơm C₆₋₁₄, C₃₋₁₀ cycloalkan và C₃₋₁₀ cycloalken.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “vòng hydrocarbon thơm C₆₋₁₄” gồm có benzen và naphthalen.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “C₃₋₁₀ cycloalkan” gồm có cyclopropan, cyclobutan, cyclopentan, cyclohexan, cycloheptan và cyclooctan.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “C₃₋₁₀ cycloalken” gồm có cyclopropen, cyclobuten, cyclopenten, cyclohexen, cyclohepten và cycloocten.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “dị vòng” gồm có dị vòng thơm và dị vòng không thơm, mỗi loại chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu tạo vòng ngoài nguyên tử cacbon.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “dị vòng thơm” gồm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là từ 5 đến 10 cạnh) chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu tạo vòng ngoài nguyên tử cacbon. Các ví dụ được ưu tiên về “dị vòng thơm” gồm có các dị vòng thơm monocyclic có 5 đến 6 cạnh như thiophen, furan, pyrrole, imidazol, pyrazol, thiazol, isothiazol, oxazol, isoxazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, triazol, tetrazol, triazin và tương tự; và dị vòng thơm polycyclic (tốt hơn là 2 hoặc 3 vòng) ngưng tụ có 8 đến 14 cạnh như benzothiophen, benzofuran, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzothiazol, benzisothiazol, benzotriazol, imidazopyridin, thienopyridin, furopyridin, pyrolopyridin, pyrazolopyridin, oxazolopyridin, thiazolopyridin, imidazopyrazin, imidazopyrimidin, thienopyrimidin, furopyrimidin, pyrolopyrimidin, pyrazolopyrimidin, oxazolopyrimidin, thiazolopyrimidin, pyrazolopyrimidin, pyrazolotriazin, naphtho[2,3-b]thiophen, phenoxathiin, indol, isoindol, 1H-indazol, purin, isoquinolin, quinolin, phthalazin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, xinnolin, carbazol, β-carbolin, phenanthridin, acridin, phenazin, phenothiazin, phenoxazin và tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “dị vòng không thơm” gồm có dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là 4 đến 10 cạnh) chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu tạo vòng ngoài nguyên tử cacbon. Các ví dụ được ưu tiên về “dị vòng không thơm” gồm có các dị vòng không thơm monoxyclic có 3 đến 8 cạnh như aziridin, oxiran, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, tetrahydrothiophen, tetrahydrofuran, pyrolin, pyrrolidin, imidazolin, imidazolidin, oxazolin, oxazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, thiazolin, thiazolidin, tetrahydroisothiazol, tetrahydrooxazol, tetrahydroisoxazol, piperidin, piperazin, tetrahydropyridin, dihydropyridin, dihydrothiopyran, tetrahydropyrimidin, tetrahydropyridazin, dihydropyran, tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran, morpholin, thiomorpholin, azepanin, diazepan, azepin, azocan, diazocan, oxepan và tương tự; và các dị vòng không thơm polyxyclic (tốt hơn là 2 hoặc 3 vòng) ngưng tụ có 9 đến 14 cạnh như dihydrobenzofuran, dihydrobenzimidazol, dihydrobenzoxazol, dihydrobenzothiazol, dihydrobenzisothiazol, dihydronaphtho[2,3-b]thiophene, tetrahydroisoquinolin, tetrahydroquinolin, 4H-quinolizin, indolin, isoindolin, tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin, tetrahydrobenzazepin, tetrahydroquinoxalin, tetrahydrophenanthridin, hexahydrophenothiazin, hexahydrophenoxazin, tetrahydropthalazin, tetrahydronaphththyridin, tetrahydroquinazolin, tetrahydrocinnolin, tetrahydrocarbazol, tetrahydro- β -carbolin, tetrahydroacridin, tetrahydrophenazin, tetrahydrothioxanthene, octahydroisoquinolin và tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “dị vòng chứa nitơ” gồm có “dị vòng” chứa ít nhất 1 nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu tạo vòng.

Định nghĩa của từng ký hiệu trong công thức (I) được mô tả chi tiết dưới đây.

Vòng A là vòng thơm tùy ý được thế.

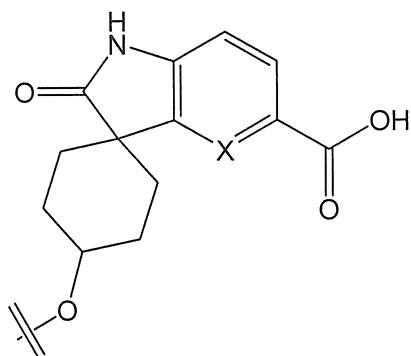
“Vòng thơm” của “vòng thơm tùy ý được thế” đối với vòng A là, ví dụ, vòng C₆₋₁₄ hydrocarbon thơm (tốt hơn là benzen) hoặc dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là, dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridin, pyrimidin, pyrazol)).

“Vòng thơm” của “vòng thơm tùy ý được thế” đối với vòng A là, ví dụ, tốt hơn là benzen hoặc dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là pyridin, pyrimidin, pyrazol).

“Vòng thơm” của “vòng thơm tùy ý được thế” đối với vòng A có thể được ngưng tụ với, ví dụ, vòng hydrocarbon vòng hoặc dị vòng.

“Vòng thơm” của “vòng thơm tùy ý được thế” đối với vòng A tùy ý có từ 1 đến 5 (tốt hơn là từ 1 đến 3) phần tử thế ở (các) vị trí có thể thế, ngoài phần tử thế của công thức

sau đây:



trong đó X là CH hoặc N. Các ví dụ về phân tử thể như vậy bao gồm nhóm thể A nêu trên. Khi có nhiều phân tử thể thì các phân tử thể có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Vòng A tốt hơn là vòng C₆₋₁₄ hydrocarbon thơm (ví dụ, benzen) hoặc dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridin, pyrimidin, pyrazol)), mỗi trong số chúng tùy ý được thế.

Vòng A tốt hơn nữa là vòng C₆₋₁₄ hydrocarbon thơm (ví dụ, benzen) hoặc dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là, dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridin, pyrimidin, pyrazol) mà tùy ý được ngưng tụ với dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, dihydropyran) (ví dụ, dihydropyranopyridin)), mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phân tử thể được chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (b) nhóm xyano,
- (c) nhóm carbamoyl,
- (d) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl),
- (e) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy),
- (f) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl) và
- (g) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy).

Vòng A tốt hơn nữa là:

(1) vòng C₆₋₁₄ hydrocarbon thơm (ví dụ, benzen) tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phân tử thể được chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (b) nhóm xyano,
- (c) nhóm carbamoyl,

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

(e) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(2) dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là, dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridin, pyrimidin, pyrazol), mà tùy ý được ngưng tụ với dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, dihydropyran) (ví dụ, dihydropyranopyridin)) tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

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

(b) nhóm xyano,

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

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

(e) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy).

Vòng A tốt hơn nữa là benzen hoặc dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridin), mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

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

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

(c) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy).

Vòng A vẫn tốt hơn nữa là:

(1) benzen được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

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

(b) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(2) dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridin) được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

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

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

Vòng A đặc biệt tốt hơn là pyridin được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo).

X là CH hoặc N.

Phương án được ưu tiên của hợp chất (I) bao gồm các hợp chất sau đây.

Hợp chất A

Hợp chất (I) trong đó:

vòng A là vòng hydrocarbon thơm C_{6-14} (ví dụ, benzen) hoặc dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là, dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridin, pyrimidin, pyrazol), mà tùy ý được ngưng tụ với dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, dihydropyran) (ví dụ, dihydropyranopyridin)), mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (b) nhóm xyano,
- (c) nhóm carbamoyl,
- (d) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl),
- (e) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy),
- (f) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl) và
- (g) nhóm C_{7-16} aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy); và

X là CH hoặc N.

Hợp chất B

Hợp chất (I) trong đó:

vòng A là:

(1) vòng hydrocarbon thơm C_{6-14} (ví dụ, benzen) tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (b) nhóm xyano,
- (c) nhóm carbamoyl,
- (d) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, triflometyl) và
- (e) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(2) dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là, dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridin, pyrimidin, pyrazol), mà tùy ý được ngưng tụ với dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, dihydropyran) (ví dụ, dihydropyranopyridin)) tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (b) nhóm xyano,

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

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

(e) nhóm C_{7-16} aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy); và

X là CH hoặc N.

Hợp chất C

Hợp chất (I) trong đó:

vòng A là benzen hoặc dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridin), mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

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

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

(c) nhóm C_{1-6} alkoxy ví dụ, metoxy); và

X là CH hoặc N.

Hợp chất D

Hợp chất (I) trong đó:

vòng A là:

(1) benzen được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

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

(b) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(2) dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridin) được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

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

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

X là CH hoặc N.

Hợp chất E

Hợp chất (I) trong đó:

vòng A là pyridin được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo); và

X là CH hoặc N.

Các ví dụ cụ thể của hợp chất (I) bao gồm, ví dụ, các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 115 được đề cập dưới đây.

Khi hợp chất (I) ở dạng muối, thì các ví dụ của nó bao gồm muối kim loại, muối amoni, muối với bazơ hữu cơ, muối với axit vô cơ, muối với axit hữu cơ, muối với axit amino kiềm hoặc axit. Các ví dụ được ưu tiên của muối kim loại bao gồm muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và tương tự; muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie, muối bari và tương tự; muối nhôm, và tương tự. Các ví dụ được ưu tiên của muối với bazơ hữu cơ bao gồm muối với trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, etanolamin, diethanolamin, triethanolamin, xyclohexylamin, dixyclohexylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin và tương tự. Các ví dụ được ưu tiên của muối với axit hữu cơ bao gồm muối với axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự. Các ví dụ được ưu tiên về muối với axit hữu cơ bao gồm muối với axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit phthalic, fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự. Các ví dụ được ưu tiên về muối với axit amino kiềm bao gồm các muối với arginin, lysin, ornithin và tương tự. Các ví dụ được ưu tiên về muối với axit amino bao gồm muối với axit aspartic, axit glutamic và tương tự.

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

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

Mỗi trong số các hợp chất nguyên liệu thô và thuốc thử được sử dụng và hợp chất thu được ở mỗi bước trong phương pháp điều chế sau đây có thể ở dạng muối, và các ví dụ về muối như vậy bao gồm các muối tương tự như các muối của hợp chất theo sáng chế và tương tự.

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

Hợp chất thu được ở mỗi bước có thể được sử dụng một cách trực tiếp làm dung

dịch phản ứng hoặc làm sản phẩm thô cho phản ứng tiếp theo. Ngoài ra, hợp chất thu được ở mỗi bước có thể được phân lập và được tinh chế từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp đã biết, ví dụ, tách có nghĩa là cô, kết tinh, kết tinh lại, chưng cất, chiết dung môi, chưng cất phân đoạn, sắc ký cột và tương tự.

Khi hợp chất nguyên liệu thô và thuốc thử được sử dụng ở mỗi bước là có bán sẵn trên thị trường thì sản phẩm có bán sẵn trên thị trường cũng có thể được sử dụng trực tiếp.

Trong phản ứng ở mỗi bước, mặc dù thay đổi tùy thuộc vào loại thuốc thử và dung môi được sử dụng, thời gian phản ứng thông thường là từ 1 phút đến 48 giờ, tốt hơn là từ 10 phút đến 8 giờ, trừ khi có quy định khác.

Trong phản ứng ở mỗi bước, mặc dù thay đổi tùy thuộc vào loại thuốc thử và dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng thông thường là từ -78°C đến 300°C , tốt hơn là từ -78°C đến 150°C , trừ khi có quy định khác.

Trong phản ứng ở mỗi bước, mặc dù thay đổi tùy thuộc loại thuốc thử và dung môi được sử dụng, áp suất thông thường là từ 1 at đến 20 at, tốt hơn là từ 1 at đến 3 at, trừ khi có quy định khác.

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

Trong phản ứng ở mỗi bước, thuốc thử được sử dụng với lượng từ 0,5 đương lượng đến 20 đương lượng, tốt hơn là từ 0,8 đương lượng đến 5 đương lượng, tương ứng với cơ chất, trừ khi có quy định khác. Khi thuốc thử được sử dụng làm chất xúc tác thì thuốc thử được sử dụng với lượng từ 0,001 đương lượng đến 1 đương lượng, tốt hơn là từ 0,01 đương lượng đến 0,2 đương lượng, tương ứng với cơ chất. Khi thuốc thử được sử dụng làm dung môi phản ứng thì thuốc thử được sử dụng với lượng dung môi.

Trừ khi có quy định khác, phản ứng ở mỗi bước được thực hiện mà không cần dung môi, hoặc bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù hợp chất ban đầu thô trong dung môi thích hợp. Các ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi được mô tả trong các ví dụ và các dung môi sau đây.

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

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

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

các hydrocarbon no: xyclohexan, hexan và tương tự;

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

các hydrocarbon halogen hóa: diclometan, cacbon tetracolorua và tương tự;

các nitril: axetonitril và tương tự;

các sulfoxit: dimetyl sulfoxit và tương tự;

các bazơ hữu cơ thơm: pyridin và tương tự;

các anhydrit: axetic anhydrit và tương tự;

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

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

các este: etyl axetat và tương tự;

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

nước.

Các dung môi nêu trên có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp của 2 hoặc nhiều loại dung môi ở tỷ lệ thích hợp.

Khi bazơ được sử dụng cho phản ứng ở mỗi bước, các ví dụ của nó gồm có các bazơ được mô tả trong các ví dụ và các bazơ sau đây.

các bazơ vô cơ: natri hydroxit, magie hydroxit, natri carbonat, canxi carbonat, natri hydro carbonat và tương tự;

các bazơ hữu cơ: trietylamin, dietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, N,N-dimetylanilin, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecene, imidazol, piperidin và tương tự;

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

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

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

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

Khi axit hoặc chất xúc tác axit được sử dụng trong phản ứng ở mỗi bước, các ví dụ về nó bao gồm các chất được mô tả trong các ví dụ và các axit và chất xúc tác axit sau

đây.

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

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

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

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

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

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl như rượu hoặc nhóm phenol hydroxyl gồm có các nhóm bảo vệ loại ete như metoxymetyl ete, benzylete, tert-butyl dimethylsilylete, tetrahydropyranylete và tương tự; các nhóm bảo vệ loại carboxylat như este axit axetic và tương tự, các nhóm bảo vệ loại este axit sulfonic như este axit metansulfonic và tương tự; các nhóm bảo vệ loại carbonat như tert-butylcarbonat và tương tự, và tương tự.

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

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

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

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho thiol gồm có các nhóm bảo vệ loại ete như benzylthioete và tương tự; các nhóm bảo vệ loại este như este axit thioaxetic, thiocarbonat, thiocarbamat và tương tự, và tương tự.

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

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

Khi phản ứng khử được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về tác nhân khử được sử dụng gồm có các hydrua kim loại như lithi nhôm hydrua, natri triaxetoxymetaborohydrua, natri xyanoborohydrua, diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H), natri borohydrua, tetrametylamoni triaxetoxymetaborohydrua, lithi tri-sec-butylborohydrua và tương tự; các boran như phức chất boran tetrahydrofuran và tương tự; Raney niken; Raney coban; hydro; axit formic; trietylsilan và tương tự. Khi liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết ba được khử, phương pháp sử dụng chất xúc tác như paladi-cacbon, chất xúc tác Lindlar và tương tự có thể được sử dụng.

Khi phản ứng oxy hóa được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về tác nhân oxy hóa được sử dụng gồm có các peroxit như axit m-cloperbenzoic (MCPBA), hydro peroxit, tert-butylhydroperoxit và tương tự; các perchlorat như tetrabutylamoni perchlorat và tương tự; các clorat như natri clorat và tương tự; các clorit như natri clorit và tương tự; các periodat như natri periodat và tương tự; các thuốc thử iốt siêu hóa trị như iodosylbenzen và tương tự; các thuốc thử chứa mangan như mangan dioxit, kali permanganat và tương tự, các chì như chì tetraaxetat và tương tự, các thuốc thử chứa

crom như pyridin clocromat (PCC), pyridin dicromat (PDC), thuốc thử Jone và tương tự; các hợp chất halogen như N-bromsucinimit (NBS) và tương tự; oxy; ozon; phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin; osimi tetroxit; selen dioxit; 2,3-diclo-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon (DDQ) và tương tự.

Khi phản ứng hóa vòng gốc được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất mào đầu gốc được sử dụng gồm có các hợp chất azo như azobisisobutyronitril (AIBN) và tương tự; các chất khơi mào gốc hòa tan được trong nước như axit 4-4'-azobis-4-xyanopentanoic (ACPA) và tương tự; trietylboron trong sự có mặt của không khí hoặc oxy; benzoyl peroxit và tương tự. Các ví dụ về thuốc thử gốc được sử dụng gồm có tributylstannan, tris(trimetylsilyl)silan, 1,1,2,2-tetraphenyldisilan, diphenylsilan, samari iodua và tương tự.

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

Khi phản ứng Horner-Emmons được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về thuốc thử được sử dụng gồm có các phosphonoaxetat như metyl dimetylphosphonoaxetat, etyl dietylphosphonoaxetat và tương tự; và các bazơ như các hydrua kim loại kiềm, các lithi hữu cơ và tương tự.

Khi phản ứng Friedel-Crafts được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về thuốc thử được sử dụng gồm có tổ hợp của axit Lewis và axit clorit hoặc tổ hợp của axit Lewis và tác nhân alkyl hóa (ví dụ, alkyl halogenua, rượu, olefin v.v.). Theo cách khác, axit hữu cơ hoặc axit vô cơ cũng có thể được sử dụng thay cho axit Lewis, và anhydrit như anhydrit axetic và tương tự cũng có thể được sử dụng thay cho axit clorit.

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

Khi phản ứng cộng ái nhân bằng anion carbo, phản ứng cộng 1,4 ái nhân (phản ứng cộng Michael) bằng anion carbo hoặc phản ứng chuyển vị ái nhân bằng anion carbo được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về bazơ được sử dụng để tạo anion carbo gồm có các lithi hữu cơ, các alkoxit kim loại, các bazơ vô cơ, các bazơ hữu cơ và tương tự.

Khi thuốc thử Grignard được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về thuốc thử Grignard được sử dụng gồm có các arylmagie halogenua như phenylmagie bromua và tương tự; và các alkyl magie halogenua như etylmagie bromua và tương tự. Thuốc thử Grignard có thể được điều chế theo phương pháp đã biết, ví dụ, bằng phản ứng của alkyl

halogenua hoặc aryl halogenua với magie kim loại trong ete hoặc tetrahydrofuran làm dung môi.

Khi phản ứng ngưng tụ Knoevenagel được thực hiện ở mỗi bước, hợp chất có nhóm metylen được hoạt hóa bằng 2 nhóm hút điện tử (ví dụ axit malonic, dietyl malonat, malonitril, v.v) và bazơ (ví dụ, bazơ hữu cơ, alkoxit kim loại, bazơ vô cơ) được sử dụng làm thuốc thử.

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

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

Khi phản ứng amin hóa khử được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về tác nhân khử được sử dụng gồm có natri triaxetoxiborohydrua, natri xyanoborohydrua, hydro, axit formic và tương tự. Khi cơ chất là hợp chất amin, các ví dụ về hợp chất carbonyl được sử dụng gồm có paraformaldehyde, các aldehyt như axetaldehyt và tương tự, và các keton như xyclohexanon và tương tự. Khi cơ chất là hợp chất carbonyl, các ví dụ về amin được sử dụng gồm có amoni, các amin bậc 1 như metylamin và tương tự; các amin bậc 2 như dimetylamin và tương tự, và tương tự.

Khi phản ứng Mitsunobu được thực hiện ở mỗi bước, azodicarboxylat (ví dụ, dietyl azodicarboxylat (DEAD), diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) axit azodicarboxylic bis(2-metoxetyl) v.v.) và triphenylphosphin được sử dụng làm thuốc thử.

Khi phản ứng este hóa, phản ứng amit hóa hoặc phản ứng ure hóa được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về thuốc thử được sử dụng gồm có các axyl halogenua như clorua axit, bromua axit và tương tự; các axit carboxylic hoạt hóa như các anhydrit, các este hoạt hóa, các sulfat và tương tự. Các ví dụ về tác nhân hoạt hóa của axit carboxylic gồm có các tác nhân ngưng tụ carbodiimitt như 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua (WSCD) và tương tự; các tác nhân ngưng tụ triazin như 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholin clorua n-hydrat (DMT-MM) và tương tự; các tác nhân ngưng tụ carbonat như 1,1-carbonyldiimidazol (CDI) và tương tự; diphenylphosphoryl azide (DPPA); muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimetylaminophosphonium (thuốc thử BOP); 2-clo-1-metyl-pyridinium iodua (thuốc

thử Mukaiyama); thionyl clorua; các alkyl haloformat bậc thấp như etyl cloformat và tương tự; O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluron hexaflophosphat (HATU); axit sulfuric; các tổ hợp của chúng và tương tự. Khi tác nhân ngưng tụ carbodiimit được sử dụng, chất phụ gia như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), N-hydroxysuccinimit (HOSu), dimethylaminopyridin (DMAP) và tương tự có thể được bổ sung vào hệ phản ứng.

Khi phản ứng ghép cặp được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất xúc tác kim loại được sử dụng gồm có các hợp chất paladi như paladi(II) axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), diclobis(triethylphosphin)paladi(II), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II) clorua và tương tự; các hợp chất nicken như tetrakis(triphenylphosphin)nicken(0) và tương tự; các hợp chất rodi như tris(triphenylphosphin)rodi(III) clorua và tương tự; các hợp chất coban; các hợp chất đồng như đồng oxit, đồng(I) iodua và tương tự; các hợp chất platin và tương tự. Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung vào hệ phản ứng, và các ví dụ của nó gồm có các bazơ vô cơ và tương tự.

Khi phản ứng thiocarbonyl hóa được thực hiện ở mỗi bước, phospho pentasulfit thường được sử dụng làm thuốc thử thiocarbonyl hóa. Ngoài ra, thuốc thử có cấu trúc 1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfit (ví dụ, 2,4-bis(4-metoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfit (thuốc thử Lawesson) v.v.) cũng có thể được sử dụng thay cho phospho pentasulfit.

Khi phản ứng Wohl-Ziegler được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về tác nhân halogen hóa được sử dụng gồm có N-iodosuccinimit, N-bromosuccinimit (NBS), N-closuccinimit (NCS), bromin, sulfuryl clorua và tương tự. Ngoài ra, phản ứng có thể được tăng tốc bằng cách đưa chất mào đầu gốc như nhiệt, ánh sáng, benzoyl peroxit, azobisisobutyronitril và tương tự vào hệ phản ứng.

Khi phản ứng halogen hóa của nhóm hydroxy được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về tác nhân halogen hóa được sử dụng gồm có các axit hydrohalic và các axit halogenua của các axit vô cơ, cụ thể, axit clohydric, thionyl clorua, phospho oxycloclorua và tương tự để clo hóa, axit bromhydric 48% và tương tự để brom hóa. Ngoài ra, phương pháp điều chế alkyl halogenua bằng phản ứng giữa rượu và triphenylphosphin và cacbon tetracloclorua hoặc cacbon tetrabromua hoặc tương tự có thể được sử dụng. Ngoài ra phương pháp điều chế alkyl halogenua thông qua 2 bước bao gồm chuyển hóa rượu thành sulfonat tương ứng và sau đó phản ứng sulfonat với lithi bromua, lithi clorua hoặc natri iodua cũng có thể được sử dụng.

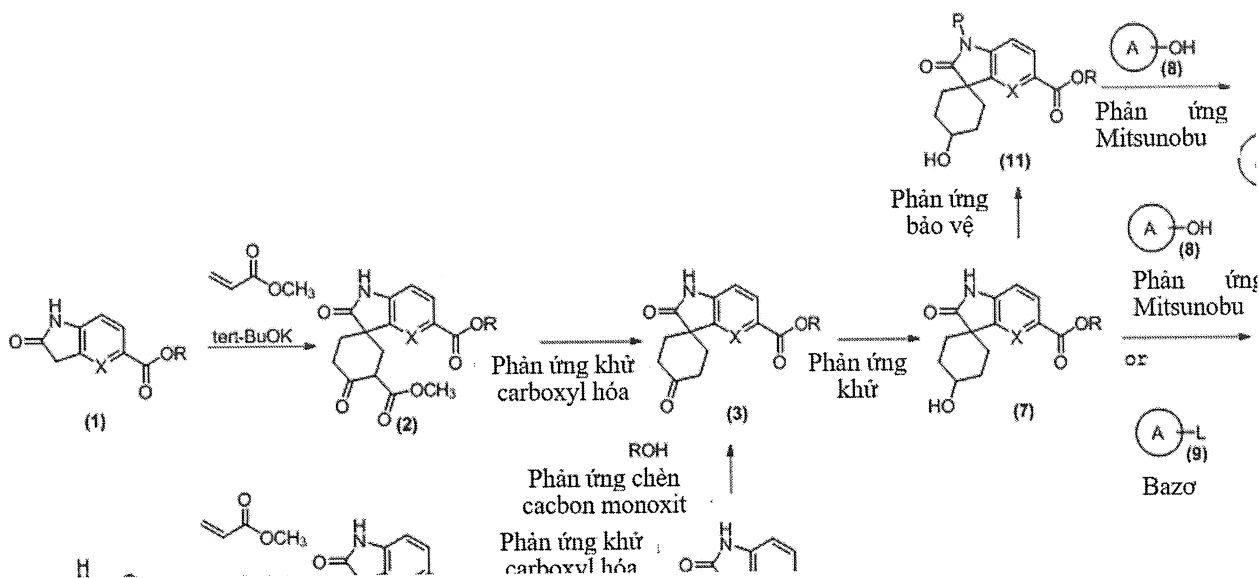
Khi phản ứng Arbuzov được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về thuốc thử được sử dụng gồm có các alkyl halogenua như ethyl bromoacetat và tương tự; và các phosphit như triethyl phosphit, tri(isopropyl) phosphit và tương tự.

Khi phản ứng sulfonat este hóa được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về tác nhân sulfonat hóa được sử dụng gồm có metansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua, metansulfonic anhydrit, p-toluensulfonic anhydrit và tương tự.

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

Khi phản ứng khử nước được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về tác nhân khử được sử dụng gồm có axit sulfuric, diphospho pentaoxit, phospho oxycloclorua, N,N'-dixiclohexylcarbodiimide, alumin, axit polyphosphoric và tương tự.

Hợp chất (I) có thể được điều chế từ hợp chất (1) hoặc (4) theo phương pháp sau đây.



trong đó R là nhóm C_{1-6} alkyl, Y là nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot), L là nhóm dời chuyển (ví dụ, nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom)), P là nhóm bảo vệ, và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên.

Hợp chất (2) có thể được điều chế bằng, ví dụ, cho phản ứng hợp chất (1) và methyl acrylat trong sự có mặt của bazơ thích hợp như kali tert-butoxit.

Hợp chất (3) có thể được điều chế bằng, ví dụ, phản ứng khử carboxyl hóa bằng cách gia nhiệt hợp chất (2). Muối thích hợp như lithi clorua, natri clorua, hoặc bazơ thích

hợp như natri hydroxit có thể được bổ sung vào hệ phản ứng.

Hợp chất (6) có thể được điều chế từ hợp chất (4) theo phương pháp điều chế hợp chất (3) từ hợp chất (1).

Hợp chất (3) còn có thể được điều chế bằng, ví dụ, phản ứng chèn cacbon monoxit của hợp chất (6) trong sự có mặt của rượu. Các ví dụ về chất xúc tác paladi được sử dụng gồm có paladi(II) axetat, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) và tương tự. Với bazơ, triethylamin và tương tự có thể được đề cập; với rượu, metanol, etanol và tương tự có thể được đề cập. Ngoài ra, phối tử như 1,3-bis(diphenylphosphino)propan và tương tự có thể được bổ sung vào phản ứng.

Hợp chất (7) có thể được điều chế bằng phản ứng khử hợp chất (3).

Hợp chất (10) có thể được điều chế bằng phản ứng Mitsunobu của hợp chất (7) và hợp chất (8). Nó còn có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất (7) và hợp chất (9) trong sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua, kali tert-butoxit. Trong trường hợp này, chất phụ gia như natri iodua và kali iodua có thể được bổ sung vào phản ứng.

Hợp chất (10) cũng có thể được điều chế bằng cách bảo vệ nguyên tử nitơ của hợp chất (7) bằng nhóm bảo vệ thích hợp để thu được hợp chất (11), thực hiện phản ứng Mitsunobu của hợp chất (11) và hợp chất (8) để thu được hợp chất (12), và khử bảo vệ hợp chất (12).

Hợp chất (I) có thể được điều chế bằng cách thủy phân hợp chất (10).

Hợp chất (1), (4), (8) và (9) có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp theo đó.

Khi hợp chất (I) có chất đồng phân quang, đồng phân lập thể, đồng phân hình học, hoặc đồng phân quay, thì các chất đồng phân này cũng được bao gồm trong hợp chất (I), và có thể thu được ở dạng sản phẩm riêng rẽ theo phương pháp tổng hợp và phương pháp phân tách đã biết (ví dụ, cô, chiết dung môi, sắc ký cột, kết tinh lại, v.v). Ví dụ, khi hợp chất (I) có chất đồng phân quang, thì chất đồng phân quang được phân giải từ hợp chất cũng được bao gồm trong hợp chất (I).

Chất đồng phân quang có thể được điều chế theo phương pháp đã biết. Cụ thể, chất đồng phân quang thu được sử dụng chất trung gian tổng hợp hoạt tính quang học hoặc bằng cách đưa sản phẩm racemic cuối cùng vào phân giải quang theo phương pháp đã biết.

Việc phân giải quang học có thể là phương pháp đã biết, phương pháp kết tinh lại

phân đoạn, phương pháp cột bất đối, phương pháp đồng phân phi đối hình, v.v.

1) Phương pháp kết tinh lại phân đoạn

Phương pháp trong đó muối của raxemat với hợp chất hoạt tính quang học (ví dụ, axit (+)-mandelic, axit (-)-mandelic, axit (+)-tartaric, axit (-)-tartaric, (+)-1-phenetylamin, (-)-1-phenetylamin, xinchonin, (-)-xinchonidin, bruxin v.v.) được tạo thành, mà được phân tách bằng phương pháp kết tinh lại phân đoạn, và nếu cần, bằng bước trung hòa để tạo ra chất đồng phân quang tự do.

2) Phương pháp cột bất đối

Phương pháp trong đó raxemat hoặc muối của nó được đưa vào cột (cột bất đối) để phân tách chất đồng phân quang cho phép phân tách. Trong trường hợp sắc ký lỏng, ví dụ, hỗn hợp của chất đồng phân quang được đưa vào cột bất đối như ENANTIO-OVM (do Tosoh Corporation sản xuất), CỘT BẤT ĐỐI series (do Daicel Chemical Industries, Ltd. sản xuất) và tương tự, và được phát triển bằng nước, các chất đệm khác nhau (ví dụ, chất đệm phosphat, v.v.) và các dung môi hữu cơ (ví dụ, etanol, metanol, 2-propanol, axetonitril, axit trifloaxetic, dietylamin, v.v.) làm dung môi, một cách riêng rẽ hoặc hỗn hợp để phân tách chất đồng phân quang. Trong trường hợp sắc ký khí, ví dụ, cột bất đối như CP-Chirasil-DeX CB (do GL Sciences Inc. sản xuất) và tương tự được sử dụng để cho phép phân tách.

3) Phương pháp đồng phân phi đối hình

Phương pháp trong đó hỗn hợp raxemic được điều chế thành hỗn hợp đồng phân phi đối hình bằng phản ứng hóa học với thuốc thử hoạt tính quang học, mà được tạo thành cơ chất riêng rẽ bằng các phương pháp tách thông thường (ví dụ, phương pháp kết tinh lại phân đoạn, phương pháp sắc ký, v.v.) và tương tự, và được đưa vào xử lý hóa học như thủy phân và tương tự để phân tách gốc thuốc thử hoạt tính quang học, từ đó thu được chất đồng phân quang. Ví dụ, khi hợp chất (I) chứa hydroxyl hoặc amino bậc một hoặc bậc hai trong phân tử, hợp chất và axit hữu cơ hoạt tính quang hóa (ví dụ, MTPA axit [α -metoxy- α -(triflometyl)phenylaxetic], axit (-)-mentoxyaxetic v.v.) và tương tự được đưa vào phản ứng ngưng tụ để tạo thành chất đồng phân phi đối hình của hợp chất este hoặc hợp chất amit tương ứng. Khi hợp chất (I) có nhóm carboxy, hợp chất và amin hoạt tính quang học hoặc thuốc thử rượu hoạt tính quang học được đưa vào phản ứng ngưng tụ để thu được các đồng phân phi đối hình của hợp chất amit hoặc hợp chất este tương ứng. Đồng phân phi đối hình phân tách được được chuyển hóa thành chất đồng phân quang của hợp chất gốc bằng cách thủy phân axit hoặc thủy phân bazơ.

Hợp chất (I) có thể là tinh thể.

Tinh thể của hợp chất (I) có thể được sản xuất theo phương pháp kết tinh đã biết.

Các ví dụ về phương pháp kết tinh gồm có phương pháp kết tinh từ dung dịch, phương pháp kết tinh từ hơi, phương pháp kết tinh từ chất nóng chảy, và tương tự.

“Phương pháp kết tinh từ dung dịch” thường là phương pháp chuyển trạng thái không bão hòa thành trạng thái siêu bão hòa bằng cách thay đổi các yếu tố liên quan đến độ hòa tan của các hợp chất (thành phần dung môi, độ pH, nhiệt độ, cường độ ion, trạng thái oxy hóa khử, v.v.) hoặc lượng dung môi. Các ví dụ cụ thể của nó gồm có phương pháp cô, phương pháp làm lạnh chậm, phương pháp phản ứng (phương pháp phân tán, phương pháp điện phân), phương pháp tăng trưởng thủy nhiệt, phương pháp thông lượng và tương tự. Các ví dụ về dung môi được sử dụng gồm có các hydrocarbon thơm (ví dụ, benzen, toluen, xylen, v.v.), các hydrocarbon halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, v.v.), các hydrocarbon no (ví dụ, hexan, heptan, xyclohexan, v.v.), các ete (ví dụ, diethyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, v.v.), các nitril (ví dụ, axetonitril, v.v.), các keton (ví dụ, axeton, v.v.), các sulfoxit (ví dụ, dimetyl sulfoxit, v.v.), các axit amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, v.v.), các este (ví dụ, etyl axetat, v.v.), các rượu (ví dụ, metanol, etanol, 2-propanol, v.v.), nước và tương tự. Các dung môi này được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp 2 hoặc nhiều loại với tỷ lệ thích hợp (ví dụ, từ 1:1 đến 1:100 (tỷ lệ thể tích)). Khi cần thiết, tinh thể hạt có thể được sử dụng.

“Phương pháp kết tinh từ hơi” là, ví dụ, phương pháp hóa hơi (phương pháp ống kín, phương pháp dòng khí), phương pháp phản ứng pha khí, phương pháp vận chuyển hóa học và tương tự.

“Phương pháp kết tinh từ chất nóng chảy” là, ví dụ phương pháp kết đông thông thường (phương pháp kéo, phương pháp nhiệt gradien, phương pháp Bridgman), phương pháp vùng nóng chảy (phương pháp thủy chấn vùng, phương pháp vùng nóng chảy di động), phương pháp tăng trưởng cụ thể (phương pháp VLS, phương pháp epitaxy pha lỏng) và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên về phương pháp kết tinh gồm có phương pháp bao gồm hòa tan hợp chất (I) trong dung môi thích hợp (ví dụ, các rượu như metanol, etanol v.v.) ở nhiệt độ từ 20°C đến 120°C, và làm nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ (ví dụ, từ 0 50°C, tốt hơn là từ 0 đến 20°C) không cao hơn nhiệt độ hòa tan, và tương tự.

Các tinh thể theo sáng chế thu được từ đó có thể được phân tách, ví dụ, bằng cách lọc và tương tự.

Phương pháp phân tích tinh thể thu được thường là phương pháp phân tích tinh thể bằng nhiễu xạ bột tia X. Với phương pháp xác định hướng tinh thể, phương pháp cơ học hoặc phương pháp quang học và tương tự cũng có thể được sử dụng.

Tinh thể của hợp chất (I) thu được bằng phương pháp điều chế được đề cập ở trên có thể có độ tinh khiết cao, chất lượng cao và độ hút ẩm thấp, có thể không bị biến tính ngay cả sau khi bảo quản lâu dài trong điều kiện chung, và có thể được hy vọng là vượt trội về độ ổn định. Ngoài ra, nó cũng có thể vượt trội về các đặc tính sinh học (ví dụ, được động học (độ hấp thụ, phân phối, chuyển hóa, bài tiết), biểu hiện hiệu lực, v.v) và có thể là cực kỳ hữu ích làm thuốc chữa bệnh.

Tiền dược chất của hợp chất (I) có nghĩa là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) bằng phản ứng do enzym, axit dạ dày và tương tự dưới điều kiện sinh lý trong cơ thể sống, tức là, hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) bằng cách khử, thủy phân, oxy hóa enzym và tương tự; hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) bằng cách thủy phân và tương tự nhờ axit dạ dày, và tương tự. Các ví dụ về tiền dược chất đối với hợp chất (I) gồm có hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm amino trong hợp chất (I) vào axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm amino trong hợp chất (I) vào eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuryl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa, tert-butyl hóa, và tương tự); hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm hydroxyl trong hợp chất (I) vào axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc bor hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm hydroxyl trong hợp chất (I) vào axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa hoặc dimethylaminomethylcarbonyl hóa, và tương tự); hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm carboxyl trong hợp chất (I) vào este hóa hoặc amit hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm carboxyl trong hợp chất (I) vào etyl este hóa, phenyl esterific hóa, carboxymetyl este hóa, dimethylaminometyl este hóa, pivaloyloxymetyl este hóa, etoxycarbonyloxyetyl esterific hóa, phthalidyl este hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este hóa, xyclohexyloxycarbonyl etyl este hóa hoặc metylamit hóa, và tương tự) và tương tự. Những hợp chất này có thể được điều chế từ hợp chất (I) theo phương pháp đã biết.

Tiền dược chất của hợp chất (I) cũng có thể là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) dưới các điều kiện sinh lý được mô tả trong tài liệu “IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)”, tập 7, Design of Molecules, các trang 163-198, do HIROKAWA SHOTEN xuất bản (1990).

Theo sáng chế, hợp chất (I) và tiền dược chất của hợp chất (I) đôi khi được gọi

chung là “hợp chất theo sáng chế”.

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

Ngoài ra, hợp chất (I) có thể là hợp chất được đánh dấu hoặc được thế bằng đồng vị (ví dụ, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I và tương tự) và tương tự. Hợp chất được đánh dấu hoặc được thế bằng đồng vị có thể được sử dụng, ví dụ, làm chất đánh dấu (chất đánh dấu PET) được sử dụng trong chụp cắt lớp phóng xạ (PET), và hữu ích trong lĩnh vực chẩn đoán y tế.

Hợp chất (I) cũng có thể bao gồm dạng chuyển đổi đơ te ri trong đó ^1H được đổi thành $^2\text{H(D)}$.

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

Hợp chất (I) có thể là đồng tinh thể được dụng hoặc muối của nó. Đồng tinh thể hoặc muối của nó có nghĩa là chất nền tinh thể được cấu thành bằng 2 hoặc nhiều chất rắn cụ thể ở nhiệt độ trong phòng, mỗi loại có các đặc tính vật lý khác nhau (ví dụ, cấu trúc, điểm nóng chảy, nhiệt độ nóng chảy, độ hút ẩm, độ hòa tan và độ ổn định, v.v.). Đồng tinh thể hoặc muối của nó có thể được điều chế theo phương pháp kết tinh đã biết.

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

Do hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế IP6K vượt trội, nó cũng có thể hữu ích làm thuốc điều trị an toàn dựa trên hoạt tính này.

Ví dụ, thuốc điều trị theo sáng chế chứa hợp chất theo sáng chế có thể được kỳ vọng là thể hiện độc tính thấp (ví dụ, độc tính cấp tính, độc tính mãn tính, độc tính sinh sản, độc tính di truyền, độc tính trên tim, độc tính gây ung thư), và được sử dụng cho động vật có vú (ví dụ, chuột nhắt, chuột, chuột cảnh, thỏ, mèo, chó, bò, cừu, khỉ, người, v.v.) làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến IP6K.

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị đái tháo đường (ví dụ, đái tháo đường tuýp 1, đái tháo đường typ 2, đái tháo đường thai kỳ, đái tháo đường béo phì), bệnh tim mạch (ví dụ, suy tim, rối loạn nhịp tim, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh van tim, bệnh xơ vữa động mạch), bệnh béo phì (ví dụ, bệnh dưỡng bào ác tính, béo phì ngoại sinh, béo phì tăng tiết insulin, béo phì tăng tế bào mỡ, béo phì tuyến yên, béo phì tăng huyết tương, béo phì giảm năng tuyết giáp, béo phì vùng dưới đồi, béo phì triệu chứng, béo phì trẻ em, béo phì thân trên, béo phì do ăn uống, béo phì do giảm năng tuyến sinh dục, tế bào mast hệ thống, béo phì đơn thuần, béo phì trung tâm, v.v.), các bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), ăn nhiều, tăng mỡ máu/rối loạn mỡ máu (ví dụ, tăng triglycerit

trong máu, bệnh tăng cholesterol trong máu, LDL-cholesterol trong máu cao, LDL-cholesterol trong máu giảm, tăng lipit máu sau khi ăn), tăng phosphat trong máu, giảm phosphat trong máu, tăng kali trong máu, tăng huyết áp, các biến chứng tiểu đường [ví dụ, bệnh lý thần kinh, bệnh võng mạc, bệnh thận, bệnh cơ tim đái tháo đường, đục thủy tinh thể, vi mạch, thiếu xương, hôn mê tăng thẩm thấu đái tháo đường, nhiễm trùng (ví dụ nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng đường tiêu hóa, nhiễm trùng mô mềm da, nhiễm trùng chi dưới), hoại tử tiểu đường, giãn lực khô miệng, giãn lực, bệnh mạch não, rối loạn tuần hoàn máu ngoại biên], hội chứng chuyển hóa (bệnh lý với không ít hơn 3 bệnh lý được chọn từ triglycerit trong máu tăng, HDL cholesterol trong máu giảm, tăng huyết áp, béo phì ở bụng và giảm khả năng dung nạp glucoza), thiếu cơ, rối loạn cảm xúc, suy giảm chức năng tình dục, trầm cảm, lo âu, rối loạn thần kinh, xơ cứng động mạch, viêm khớp gối, bệnh thận cấp tính, tăng nhãn áp, bệnh thiếu máu cục bộ, nhồi máu cơ tim, nhồi máu não, sa sút trí tuệ, bệnh thoái hóa thần kinh [ví dụ, xơ cứng teo cơ một bên], bệnh về ty thể, bệnh viêm võng mạc sắc tố, glaucoma, loãng xương, nhiễm trùng nấm và tương tự.

Đối với tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh đái tháo đường, Hiệp hội Đái tháo đường Nhật Bản đã xuất bản báo cáo “Report of the Committee on the Classification và Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus” năm 2010.

Theo báo cáo này, đái tháo đường là tình trạng thể hiện bất kỳ trong số: mức glucoza trong máu lúc đói (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) không thấp hơn 126 mg/dL, mức thử nghiệm dung nạp glucoza đường miệng 75g (OGTT 75g) 2 giờ (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) không thấp hơn 200 mg/dL, mức glucoza trong máu khi không đói (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) không thấp hơn 200 mg/dL và HbA1c (trị số tiêu chuẩn quốc tế) không thấp hơn 6,5%. HbA1c (trị số tiêu chuẩn quốc tế) được biểu thị bằng trị số tương đương với NGSP tiêu chuẩn quốc tế (National Glycohemoglobin Standardization Program), mà là trị số HbA1c (trị số JDS) (%) được biểu hiện bằng trị số JDS thông thường (Hiệp hội Đái tháo đường Nhật Bản) cộng thêm 0,4%. Tình trạng không rơi vào bệnh đái tháo đường nêu trên và khác với “tình trạng thể hiện mức glucoza trong máu lúc đói (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) thấp hơn 110 mg/dL hoặc mức thử nghiệm dung nạp glucoza đường miệng 75g (75g OGTT) 2 giờ (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) thấp hơn 140 mg/dL” (loại thông thường) được gọi là “typ ranh giới”.

Theo báo cáo của WHO (Tổ chức Y tế thế giới) năm 2016, đái tháo đường là tình trạng thể hiện mức glucoza trong máu lúc đói (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) không thấp hơn 126 mg/dL, hoặc mức thử nghiệm dung nạp glucoza đường miệng

75g 2 giờ (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) không thấp hơn 200 mg/dL.

Theo các báo cáo nêu trên, dung nạp glucoza suy giảm (IGT) là tình trạng thể hiện mức glucoza trong máu lúc đói (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) không thấp hơn 126 mg/dL và mức thử nghiệm dung nạp glucoza đường miệng 75g 2 giờ (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) không thấp hơn 140 mg/dL và thấp hơn 200 mg/dL. Theo báo cáo của WHO, tình trạng thể hiện mức glucoza trong máu lúc đói (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) không thấp hơn 110 mg/dL và thấp hơn 126 mg/dL và, nếu có trị số đo lường thì mức thử nghiệm dung nạp glucoza đường miệng 75g 2 giờ (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) thấp hơn 140 mg/dL được gọi là IFG (glucoza lúc đói suy giảm).

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị đái tháo đường, typ ranh giới, dung nạp glucoza suy giảm hoặc IFG (glucoza lúc đói suy giảm), như được đánh giá theo các báo cáo nêu trên. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng có thể ngăn ngừa tiến triển typ ranh giới, dung nạp glucoza suy giảm hoặc IFG (glucoza lúc đói suy giảm) thành đái tháo đường.

Tình trạng lâm sàng của bệnh suy tim được Hiệp Hội tim New York (NYHA) phân loại thành 4 giai đoạn được trình bày trong bảng 1 theo mức độ nghiêm trọng.

Bảng 1

Phân loại suy tim theo NYHA

Mức độ	Triệu chứng của bệnh nhân
Mức độ I	Bệnh tim, nhưng không làm hạn chế hoạt động thể chất. Hoạt động thể chất thông thường không gây ra mệt mỏi quá mức, đánh trống ngực, khó thở hoặc đau thắt ngực.
Mức độ II	Hạn chế nhẹ hoạt động thể chất. Không có triệu chứng khi nghỉ ngơi. Hoạt động thể chất thông thường dẫn đến mệt mỏi, đánh trống ngực, khó thở hoặc đau thắt ngực.
Mức độ III	Hạn chế hoạt động thể chất đáng kể. Không có triệu chứng khi nghỉ ngơi. Hoạt động thể chất ít hơn hoạt động thể chất thông thường dẫn đến mệt mỏi, đánh trống ngực, khó thở hoặc đau thắt ngực.
Mức độ IV	Tất cả hoạt động thể chất bị hạn chế do bệnh tim. Các triệu chứng suy tim và đau thắt ngực tồn tại ngay cả khi nghỉ ngơi.

	Một nỗ lực nhỏ làm nặng thêm các triệu chứng này.
--	---

mức độ IIs: Giới hạn nhẹ hoạt động thể chất

mức độ IIm: Giới hạn vừa phải hoạt động thể chất

Phân loại giai đoạn AHA/ACC (Hiệp Hội Tim mạch Hoa Kỳ/Trường Đại học Tim mạch Hoa Kỳ) chia thành 4 giai đoạn được trình bày ở bảng 2 theo mức độ nghiêm trọng.

Bảng 2

Phân loại giai đoạn suy tim AHA/ACC

Giai đoạn	Định nghĩa
A	Có yếu tố nguy cơ nhưng không rối loạn chức năng tim
B	Rối loạn chức năng tâm thu thất trái không có triệu chứng
C	Suy tim có triệu chứng
D	Suy tim khó điều trị

Phân loại NYHA và phân loại giai đoạn AHA/ACC thường tương ứng với nhau như được trình bày trong bảng 3 sau đây.

Bảng 3

Quan hệ tương ứng giữa phân loại NYHA và phân loại giai đoạn AHA/ACC

Phân loại NYHA	Phân loại giai đoạn AHA/ACC
-	A
mức độ I	B
mức độ II	C
mức độ III	
mức độ IV	
mức độ IV	D

Hợp chất theo sáng chế cũng được sử dụng làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều

trị suy tim, cung lượng tim thấp, suy tim thiếu máu cục bộ, suy tim không thiếu máu cục bộ, suy tim mất bù, suy tim cấp tính hoặc suy tim mất cấp bù cấp tính, được đánh giá bởi các báo cáo nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để cải thiện phân suất tổng máu thấp hoặc tăng phân suất tổng máu ở những đối tượng bị suy tim.

Hợp chất của sáng chế cũng có thể ngăn chặn sự tăng nặng chức năng tim hoặc ngăn chặn sự tiến triển của tình trạng tăng nặng ở những đối tượng bị suy tim. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể làm giảm tải cho tim, ngăn chặn chứng phì đại tim, ngăn chặn xơ bứu giáp và ngăn chặn tăng chết tế bào theo chương trình ở những đối tượng bị suy tim.

Hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng chuyển hóa. Do bệnh nhân mắc hội chứng chuyển hóa có tỷ lệ mắc bệnh tim mạch rất cao so với bệnh nhân mắc bệnh liên quan đến lối sống, nên phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng chuyển hóa là khá quan trọng để ngăn ngừa các bệnh tim mạch.

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa được WHO công bố năm 1999 và NCEP công bố năm 2001. Theo tiêu chí của WHO, bệnh nhân mắc ít nhất hai trường hợp béo phì ở bụng, rối loạn lipit máu (TG cao hoặc HDL thấp) và tăng huyết áp ngoài tăng insulin máu hoặc dung nạp glucoza suy giảm được chẩn đoán là hội chứng chuyển hóa (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999). Theo tiêu chí của Bảng điều trị dành cho người lớn III của Chương trình giáo dục cholesterol quốc gia, mà là một chỉ số để kiểm soát bệnh tim thiếu máu cục bộ ở Mỹ thì bệnh nhân mắc ít nhất ba trường hợp béo phì ở bụng, tăng triglycerit máu, HDL cholesterol máu giảm, tăng huyết áp và dung nạp glucoza suy giảm được chẩn đoán là hội chứng chuyển hóa (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để ngăn ngừa thứ phát và ngăn chặn sự tiến triển của các bệnh khác nhau đã nêu ở trên (ví dụ, biến cố tim mạch như nhồi máu cơ tim và tương tự).

Ở đây, “phòng ngừa” bệnh nêu trên có nghĩa là, ví dụ, sử dụng thuốc chứa hợp chất theo sáng chế cho những bệnh nhân được dự kiến có nguy cơ khởi phát cao do một

số yếu tố liên quan đến bệnh nhưng đã không phát triển bệnh hoặc bệnh nhân đã phát bệnh nhưng không có triệu chứng chủ quan, hoặc sử dụng thuốc có chứa hợp chất theo sáng chế cho những bệnh nhân lo ngại thể hiện tái phát bệnh sau khi điều trị bệnh.

Thuốc chứa hợp chất theo sáng chế có thể cho phép sử dụng riêng rẽ hợp chất theo sáng chế hoặc ở dạng dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được trộn với chất mang được dụng theo phương pháp đã biết (ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu Japanese Pharmacopoeia v.v.) làm phương pháp điều chế dược phẩm. Thuốc điều trị chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng an toàn ở dạng, ví dụ viên nén (bao gồm viên nén bao đường, viên nén bao phim, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên uống tan rã, viên ngậm trong miệng, v.v), hạt nhỏ, bột, hạt, viên nang (bao gồm viên nang mềm, vi nang), viên ngậm det, siro, chất lỏng, nhũ tương, huyền phù, chế phẩm kiểm soát giải phóng (ví dụ, chế phẩm giải phóng tức thì, chế phẩm giải phóng chậm, vi nang giải phóng chậm), sol khí, phim (ví dụ, phim phân rã đường miệng, màng dính niêm mạc miệng), thuốc tiêm (ví dụ tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm màng bụng), tiêm truyền nhỏ giọt, chế phẩm loại hấp thụ qua da, kem, thuốc mỡ, thuốc xúc ngoài da, chế phẩm kết dính, thuốc đạn (ví dụ, thuốc đặt hậu môn, thuốc đặt âm đạo), viên, chế phẩm dùng đường mũi, chế phẩm qua phổi (xông), thuốc nhỏ mắt và tương tự, bằng đường miệng hoặc ngoài ruột (ví dụ, sử dụng trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong nội tạng, trong mũi, trong da, truyền, trong não, trong trực tràng, trong âm đạo, trong bụng và trong khối u, sử dụng ở vùng quanh khối u và sử dụng trực tiếp tại vùng tổn thương).

Hàm lượng hợp chất theo sáng chế trong thuốc điều trị theo sáng chế là khoảng từ 0,01 đến 100% trọng lượng của toàn bộ thuốc điều trị. Liều có thể thay đổi tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh và tương tự. Ví dụ, sử dụng đường miệng cho bệnh nhân (trọng lượng cơ thể khoảng 60kg) mắc bệnh đái tháo đường, từ khoảng 0,01mg/kg trọng lượng cơ thể đến khoảng 500mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là từ khoảng 0,1mg/kg trọng lượng cơ thể đến khoảng 50mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn nữa là từ khoảng 1mg/kg trọng lượng cơ thể đến khoảng 30mg/kg trọng lượng cơ thể thành phần hoạt tính (Hợp chất (I)) có thể được sử dụng một lần đến vài lần mỗi ngày.

Chất mang được dụng, mà có thể được sử dụng để sản xuất thuốc điều trị theo sáng chế, có thể được ví dụ bằng các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ mà thường được sử dụng làm chất phối chế, ví dụ, tá dược, chất làm trơn, tác nhân kết dính và chất gây rã đối với chế phẩm dạng rắn; hoặc dung môi, tác nhân hòa tan, tác nhân tạo huyền phù, tác nhân đẳng trương, tác nhân đệm, tác nhân làm mượt và tương tự đối với chế phẩm dạng lỏng. Ngoài ra, khi cần thiết, các chất phụ gia thông thường như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất hấp phụ, tác nhân làm ướt và tương tự

cũng có thể được sử dụng khi thích hợp với lượng thích hợp.

Liều dược phẩm theo sáng chế ở dạng chế phẩm giải phóng chậm thay đổi tùy thuộc vào loại và hàm lượng hợp chất (I), dạng bào chế, thời gian giải phóng thuốc chậm, động vật mục tiêu được sử dụng (ví dụ, động vật có vú như chuột, chuột đồng, chuột cảnh, chuột lang, thỏ, mèo, chó, bò, ngựa, lợn, cừu, khỉ, người, v.v) và đối tượng sử dụng. Ví dụ, đối với sử dụng bằng đường ngoài ruột, cần từ khoảng 0,1 đến khoảng 100mg hợp chất (I) giải phóng khỏi chế phẩm được sử dụng mỗi tuần.

Các ví dụ về tá dược gồm có lactoza, đường kính, D-mannitol, tinh bột, tinh bột bắp, xenluloza tinh thể, axit silic khan nhẹ và tương tự.

Các ví dụ về chất làm trơn gồm có magie stearat, canxi stearat, bột talc, silica dạng keo và tương tự.

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

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

Các ví dụ về dung môi gồm có nước để tiêm, rượu, propylen glycol, Macrogol, dầu mè, dầu bắp, dầu oliu và tương tự.

Các ví dụ về tác nhân hòa tan gồm có polyetylen glycol, propylen glycol, D-mannitol, benzyl benzoat, etanol, trisaminometan, cholesterol, trietanolamin, natri carbonat, natri xitrat và tương tự.

Các ví dụ về tác nhân tạo huyền phù gồm có các chất hoạt động bề mặt như stearyl trietanolamin, natri lauryl sulfat, axit laurylaminopropionic, lexithin, benzalkon clorua, benzeton clorua, glycerin monostearat và tương tự; các polymer ưa nước như poly(vinyl rượu), polyvinylpyrrolidon, carboxymetylxenluloza natri, metyloxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và tương tự; và tương tự.

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

Các ví dụ về tác nhân đệm gồm có các dung dịch đệm như phosphat, axetat carbonat, xitrat và tương tự.

Các ví dụ về tác nhân làm mượt gồm có rượu benzyl và tương tự.

Các ví dụ về chất bảo quản gồm có parahydroxybenzoat, clobutanol, rượu benzyl, rượu phenyletyl, axit dehydroaxetic, axit sorbic và tương tự.

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

Để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh khác nhau, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng cùng với các thuốc điều trị khác. Trong phần sau đây, thuốc được sử dụng khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng cùng với thuốc khác được gọi là “tác nhân kết hợp theo sáng chế”.

Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với các thuốc sau đây (thuốc kết hợp).

(1) tác nhân điều trị đái tháo đường

các chế phẩm insulin (ví dụ, các chế phẩm insulin động vật được chiết xuất từ tuyến tụy của bò hoặc lợn; các chế phẩm insulin của người được tổng hợp di truyền sử dụng nấm men hoặc *Escherichia coli*, insulin kẽm, insulin kẽm protamin; phân đoạn hoặc dẫn xuất của insulin (ví dụ, INS-1), chế phẩm insulin sử dụng đường miệng), các chất nhạy insulin (ví dụ, pioglitazon hoặc muối của nó (tốt hơn là hydroclorua), rosiglitazon hoặc muối của nó (tốt hơn là maleat), Metaglidasen, AMG-131, Balaglitazone, MBX-2044, Rivoglitazone, Aloglitazar, Chiglitazar, Lobeglitazone, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, hợp chất được mô tả trong tài liệu WO2007/013694, WO2007/018314, WO2008/093639 và WO2008/099794), các chất ức chế α -glucosidaza (ví dụ, vogliboza, acarboza, miglitol, emiglitat), biguanide (ví dụ, metformin hoặc muối của nó (tốt hơn là hydroclorua), buformin hoặc muối của nó (ví dụ, hydroclorua, fumarat, succinat)), chất kích thích bài tiết insulin [sulfonylurea (ví dụ, tolbutamit, glibenclamit, gliclazide, clorpropamit, tolazamit, axetohexamit, glycopyramit, glimepiride, glipizide, glybuzole), repaglinide, nateglinide, mitiglinide hoặc muối canxi hydrat của nó], các chất ức chế dipeptidyl-peptidaza (ví dụ, Alogliptin hoặc muối của nó (tốt hơn là benzoat), Vildagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin, Teneligliptin, Linagliptin, Anagliptin, Melogliptin, Dutogliptin, PF-00734200, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, Trelagliptin hoặc muối của nó (tốt hơn là muối axit succinic)), chất chủ vận β_3 (ví dụ, N-5984), chất chủ vận GPR40 (ví dụ, fasiglifam, hợp chất được mô tả trong tài liệu WO2004/041266, WO2004/106276, WO2005/063729, WO2005/063725, WO2005/087710, WO2005/095338, WO2007/013689 hoặc WO2008/001931), chất chủ vận thụ thể GLP-1 [ví dụ, GLP-1, tác nhân GLP-1MR, Liraglutide, Exenatide, AVE-0010, BIM-51077,

Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, Albiglutide], semaglutide, chất chủ vận amylin (ví dụ, pramlintide), chất ức chế phosphotyrosin phosphatase (ví dụ, natri vanadate), chất ức chế gluconeogenesis (ví dụ, chất ức chế glycogen phosphorylase, chất ức chế glucoza-6-phosphatase, chất đối vận glucagon, chất ức chế FBPase), chất ức chế SGLT2 (chất đồng vận chuyển natri-glucoza 2) (ví dụ, ipragliflozin, dapagliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin, canagliflozin, empagliflozin, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, Remogliflozin, ASP1941), chất ức chế SGLT1, chất ức chế 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (ví dụ, BVT-3498), adiponectin hoặc chất chủ vận của nó, chất ức chế IKK (ví dụ, AS-2868), các thuốc cải thiện kháng leptin, chất chủ vận thụ thể somatostatin, chất hoạt hóa glucokinase (ví dụ, Piragliatin, AZD1656, AZD6370, TTP-355, hợp chất được mô tả trong tài liệu WO2006/112549, WO2007/028135, WO2008/047821, WO2008/050821, WO2008/136428 hoặc WO2008/156757), GIP (Glucoza-dependent insulinotropic peptide) và tương tự.

(2) tác nhân điều trị các biến chứng tiểu đường

Các chất ức chế aldoza reductase (ví dụ, Tolrestat, Epalrestat, Zopolrestat, Fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201), Lidorestat), các yếu tố dinh dưỡng thần kinh và các thuốc tăng cường nó (ví dụ, NGF, NT-3, BDNF, các chất thúc đẩy sản xuất – bài tiết dinh dưỡng thần kinh được mô tả trong tài liệu WO01/14372 (ví dụ, 4-(4-clophenyl)-2-(2-methyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-methylphenoxy)propyl]oxazol), hợp chất được mô tả trong tài liệu WO2004/039365)), các thuốc thúc đẩy tái tạo thần kinh (ví dụ, Y-128), chất ức chế PKC (ví dụ, ruboxistaurin mesylat), chất ức chế AGE (ví dụ, ALT-946, pyratoxanthine, N-phenacylthiazol bromua (ALT-766), ALT-711, EXO-226, Pyridorin, Pyridoxamin), các chất chủ vận thụ thể GABA (ví dụ, gabapentin, Pregabalin), chất ức chế tái hấp thụ serotonin·noradrenaline (ví dụ, duloxetine), chất ức chế kênh natri (ví dụ, Lacosamit), chất khử oxy hoạt tính (ví dụ, axit thiocetic), thuốc giãn mạch não (ví dụ, tiapuride, mexiletine), các chất chủ vận thụ thể somatostatin (BIM23190), các chất ức chế điều chỉnh tín hiệu chết tế bào theo chương trình (ASK-1) và tương tự.

(3) thuốc điều trị suy tim

(i) chất đối kháng thụ thể β

carvedilol, metoprolol, atenolol và tương tự.

(ii) thuốc lợi tiểu

hydrochlorothiazide, spironolactone, furosemide, indapamid, bendrofluazide, xyclopenthiazide và tương tự.

(iii) thuốc tim mạch

digoxin, dobutamin và tương tự.

(iv) thuốc chống trầm cảm

spironolactone, eplerenone và tương tự.

(v) thuốc hạ nhịp tim

ivabradine và tương tự.

(vi) thuốc tiêm trợ tim tĩnh mạch

h-ANP và tương tự.

(vii) các thuốc khác

relaxin và tương tự.

(4) Các thuốc khác

(viii) chất nhạy Ca

MCC-135 và tương tự.

(ix) chất đối kháng kênh Ca

nifedipine, diltiazem, verapamil, lomerizine hydroclorua, amlodipine besylate và tương tự.

(x) thuốc chống tiểu cầu, thuốc chống đông máu

heparin, aspirin, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban và tương tự.

(xi) chất ức chế HMG-CoA reductaza

atorvastatin, simvastatin và tương tự.

(xii) thuốc hạ đường huyết

probenecid, allopurinol, febuxostat và tương tự.

(xiii) thuốc chẹn α

doxazosin và tương tự.

(xiv) tác nhân hấp phụ đường miệng

kremezin và tương tự.

(xv) thuốc điều trị tăng kali máu

calcicol và tương tự.

(xvi) thuốc điều trị tăng phosphat máu

sevelamer, lanthanum carbonat và tương tự.

(xvii) thuốc cải thiện nhiễm toan chuyển hóa

natri bicarbonat và tương tự.

(xviii) vitamin loại hoạt động

Đối với việc điều trị kết hợp, thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp là không bị hạn chế, và hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc kết hợp có thể được sử dụng cho đối tượng sử dụng một cách đồng thời, hoặc có thể được sử dụng vào các thời điểm khác nhau. Liều dùng thuốc kết hợp có thể được xác định theo liều sử dụng lâm sàng, và có thể được lựa chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh, kết hợp và tương tự.

Dạng sử dụng của sử dụng kết hợp là không bị giới hạn cụ thể, và hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp chỉ cần được kết hợp khi sử dụng. Các ví dụ về cách sử dụng như vậy gồm có các cách sau:

(1) sử dụng chế phẩm duy nhất thu được bằng cách xử lý đồng thời hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp, (2) sử dụng đồng thời 2 loại chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp, mà được sản xuất riêng rẽ, bằng cùng đường sử dụng, (3) sử dụng 2 loại chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp, được sản xuất riêng rẽ, bằng cùng đường sử dụng theo cách so le, (4) sử dụng đồng thời 2 loại chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp, được sản xuất riêng rẽ, bằng các đường sử dụng khác nhau, (5) sử dụng 2 loại chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp, mà được sản xuất riêng biệt, bằng đường sử dụng khác nhau theo cách so le (ví dụ: sử dụng theo thứ tự hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp, hoặc theo thứ tự ngược lại) và tương tự.

Tỷ lệ trộn hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp trong tác nhân kết hợp theo sáng chế có thể được chọn thích hợp dựa trên đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh và tương tự.

Ví dụ, mặc dù hàm lượng hợp chất theo sáng chế trong tác nhân kết hợp theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng bào chế, nó thường từ khoảng 0,01 đến khoảng 100% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến khoảng 20% trọng lượng toàn chế phẩm.

Hàm lượng thuốc kết hợp trong tác nhân kết hợp theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng bào chế, và thường từ khoảng 0,01 đến khoảng 100% trọng lượng, tốt hơn là từ

khoảng 0,1 đến khoảng 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến khoảng 20% trọng lượng toàn chế phẩm.

Mặc dù hàm lượng của chất phụ gia như chất mang và tương tự trong tác nhân kết hợp theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng bào chế, nó thường từ khoảng 1 đến khoảng 99,99% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 10 đến khoảng 90% trọng lượng toàn chế phẩm.

Khi hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp được bào chế riêng rẽ thì hàm lượng tương tự có thể được áp dụng.

Lượng bất kỳ của thuốc kết hợp có thể được chấp nhận miễn là các tác dụng phụ không gây ra vấn đề. Liều hàng ngày của thuốc kết hợp thay đổi tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng, tuổi, giới tính, trọng lượng cơ thể, sự khác biệt về độ nhạy của đối tượng, thời gian sử dụng, khoảng cách liều và tính chất, dược lý, loại dược phẩm, loại thành phần hoạt tính, và tương tự và không bị giới hạn cụ thể, và lượng của thuốc là, trong trường hợp sử dụng đường miệng, ví dụ, thường từ khoảng 0,01 đến khoảng 200mg, tốt hơn là từ khoảng 0,01 đến khoảng 500mg, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,1 đến khoảng 100mg, mỗi 1kg động vật có vú và liều này thường được sử dụng 1 lần đến 4 lần chia trong ngày.

Khi tác nhân kết hợp theo sáng chế được sử dụng, hợp chất theo sáng chế và thuốc kết hợp có thể được sử dụng đồng thời, hoặc có thể được sử dụng theo cách so le. Khi được sử dụng ở các khoảng thời gian, khoảng liều tùy thuộc vào thành phần hữu hiệu, dạng liều và phương pháp sử dụng, và, ví dụ, khi thuốc kết hợp được sử dụng trước, thì phương pháp trong đó hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong khoảng thời gian từ 1 phút đến 3 ngày, tốt hơn là từ 10 phút đến 1 ngày, tốt hơn nữa là từ 15 phút đến 1 giờ, sau khi sử dụng thuốc kết hợp là ví dụ. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng trước, thì phương pháp trong đó thuốc kết hợp được sử dụng trong khoảng thời gian từ 1 phút đến 1 ngày, tốt hơn là từ 10 phút đến 6 giờ, tốt hơn nữa là từ 15 phút đến 1 giờ sau khi sử dụng hợp chất theo sáng chế là ví dụ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết trong phần sau đây bằng cách tham khảo các ví dụ, ví dụ thực nghiệm và ví dụ bào chế, các ví dụ này không được hiểu là nhằm giới hạn và sáng chế có thể được thay đổi trong phạm vi của sáng chế này.

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

Việc rửa giải bằng sắc ký cột trong các ví dụ được thực hiện dưới sự quan sát bằng TLC (sắc ký lớp mỏng), trừ khi có quy định khác. Trong quan sát TLC, 60 F₂₅₄ do Merck sản xuất được sử dụng làm đĩa TLC và, với chất rửa giải, dung môi được sử dụng làm dung môi rửa giải trong sắc ký cột được sử dụng. Đầu dò UV được sử dụng để phát hiện. Trong sắc ký cột silica gel, “NH” có nghĩa là sử dụng silica gel liên kết aminopropylsilan và “Diol” có nghĩa là sử dụng silica gel liên kết 3-(2,3-dihydroxypropoxy)propylsilan. Trong HPLC điều chế (sắc ký lỏng hiệu năng cao), “C18” có nghĩa là sử dụng silica gel liên kết octadecyl. Tỷ lệ dung môi rửa giải là các tỷ lệ trộn lẫn thể tích, trừ khi có quy định khác.

Đối với phân tích ¹H NMR, phần mềm ACD/SpecManager (tên thương mại) và tương tự được sử dụng. Các đỉnh của nhóm hydroxyl, nhóm amino và tương tự, mà có các đỉnh proton rất nhẹ, đôi khi không được mô tả.

MS được đo bằng LC/MS. Đối với phương pháp ion hóa, phương pháp ESI hoặc phương pháp APCI được sử dụng. Dữ liệu chỉ các chỉ số được phát hiện. Thông thường, đỉnh ion phân tử được quan sát nhưng có nó có thể được quan sát ở dạng ion mảnh. Trong trường hợp muối, đỉnh ion phân tử hoặc đỉnh ion mảnh của dạng tự do thường được quan sát.

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

Đối với các trị số phân tích nguyên tố (Anal.), các trị số theo lý thuyết (Calcd) và các trị số thực nghiệm (Found) được mô tả.

Trong các ví dụ, đỉnh do nhiễu xạ bột tia X có nghĩa là đỉnh được đo ở nhiệt độ trong phòng sử dụng Ultima IV (Rigaku Corporation, Japan) với tia Cu-làm tia nguồn. Các điều kiện đo như sau.

Áp suất điện/dòng điện: 40kV/50mA

Tốc độ quét: 6 độ/phút

Phạm vi quét 2 Theta: 2-35 độ

Độ kết tinh do nhiễu xạ bột tia X trong các ví dụ được tính bằng phương pháp Hermans.

Phép phân tích cấu trúc tinh thể tia X trong các ví dụ gồm có đo dữ liệu nhiễu xạ bằng XtaLAB P200 do Rigaku Corporation sản xuất. Pha khởi đầu được xác định bằng phương pháp trực tiếp (SIR2008 (Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Casciarano, G. L.; De Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Siliqi, D.; Spagna, R. SIR2008: Program for the Solution of Crystal Structures from X-ray Data; CNR Institute

of Crystallography: Bari, Italy, 2007.)) và cấu trúc được tinh chỉnh sử dụng phương pháp bình phương tối thiểu ma trận toàn phần (SHELXL-2014/7 (Sheldrick, G.M. Acta Cryst. A 2008, 64, 112-122.)). Yếu tố nhiệt độ dị hướng được áp dụng với nguyên tử không hydro và yếu tố nhiệt độ đẳng hướng được áp dụng với nguyên tử hydro.

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

mp: điểm nóng chảy

MS: phổ khối

M: nồng độ mol

N: trạng thái bình thường

CDCl₃: deuterocloform

DMSO-d₆: deuterodimetyl sulfoxit

CD₃OD: metanol đơteri hóa

¹H NMR: cộng hưởng từ hạt nhân proton

LC/MS: khối phổ sắc ký lỏng

ESI: ion hóa điện tử phun

APCI: ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển

TFA: axit trifloaxetic

Ví dụ 1

Axit (1r,4r)-4-(2,4-diclophenox)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

A) dimetyl 2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-3,5'-dicarboxylat

Hỗn hợp chứa metyl 2-oxoindolin-5-carboxylat (57,4g), kali tert-butoxit (1,68g) và dimetyl sulfoxit (300ml) được bổ sung metyl acrylat (81ml) ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Vào lúc đó, nhiệt độ bên trong tăng lên 60°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nito ở nhiệt độ 60°C trong 30 phút, và kali tert-butoxit (20,3g) được bổ sung 4 lần (tổng lượng 81g) cách nhau 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nito ở 60°C trong 1 giờ, được trung hòa bằng axit clohydric 6N ở nhiệt độ từ 10°C đến 15°C, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước, dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng etyl axetat-hexan (1:4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (72,0g).

MS: $[M-H]^-$ 330,0.

B) Metyl 2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa dimetyl 2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-3,5'-dicarboxylat (105g), nước (5,71ml), natri clorua (18,5g) và dimetyl sulfoxit (400ml) được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (55,2g).

MS: $[M-H]^-$ 272,0.

C) Metyl (1s,4s)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (I) và metyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (II)

Dung dịch chứa metyl 2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (3,05g) trong tetrahydrofuran (75ml) được bổ sung natri borohydrua (0,844g) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1N ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (I) (1,35g) và hợp chất nêu ở đề mục (II) (110mg).

hợp chất nêu ở đề mục (I)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,60-1,82 (6H, m), 1,87-2,03 (2H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,59 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,82-7,86 (2H, m), 10,65 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).; MS: $[M-H]^-$ 274,0.

hợp chất nêu ở đề mục (II)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,56-1,73 (6H, m), 1,98-2,02 (2H, m), 3,68 (1H, brs), 3,83 (3H, s), 4,83 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 10,78 (1H, brs).; MS: $[M-H]^-$ 274,0.

D) Metyl (1r,4r)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa diisopropyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 1,9 mol/l, 2,87ml), triphenylphosphin (1,43g) và tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung 2,4-diclophenol (0,711g) ở nhiệt độ trong phòng, và dung dịch chứa metyl (1s,4s)-4-hydroxy-2'-oxo-

1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (1,00g) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, nước được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,37g) ở dạng sản phẩm tinh khiết thô.

MS: $[M-H]^-$ 418,1.

E) Axit (1r,4r)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa methyl (1r,4r)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (1,37g), tetrahydrofuran (15ml) và metanol (15ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2N (16,3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng nước, lớp nước được rửa bằng etyl axetat, được trung hòa bằng axit clohydric 6N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) và chất rắn thu được được kết tinh từ metanol/nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (320mg).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,69 (2H, dd, $J = 11,1, 6,2$ Hz), 1,82-1,98 (4H, m), 2,23-2,37 (2H, m), 4,85 (1H, brs), 6,94 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,37 (2H, s), 7,62 (1H, s), 7,85 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,89 (1H, s), 10,72 (1H, s), 12,68 (1H, brs).

Ví dụ 3

Axit (1r,4r)-2'-oxo-4-(2,4,6-triclophenoxy)-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

A) Methyl (1r,4r)-2'-oxo-4-(2,4,6-triclophenoxy)-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa diisopropyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 1,9mol/l, 0,287ml), triphenylphosphin (143mg) và tetrahydrofuran (4ml) được bổ sung 2,4,6-triclophenol (86mg) và methyl (1s,4s)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (100mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 60 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được

chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (260mg) ở dạng sản phẩm tinh khiết thô.

MS: $[M-H]^-$ 452,0.

B) Axit (1r,4r)-2'-oxo-4-(2,4,6-triclophenoxy)-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa metyl (1r,4r)-2'-oxo-4-(2,4,6-triclophenoxy)-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (165mg), tetrahydrofuran (2ml) và metanol (2ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2N (1,81ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và nước và etyl axetat được bổ sung vào phần cặn. Lớp nước được phân tách, được trung hòa bằng axit clohydric 6N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng etanol được gia nhiệt để thu được hợp chất nêu ở đề mục (115mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,67-1,89 (4H, m), 1,99-2,09 (2H, m), 2,19 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,53-4,63 (1H, m), 6,91-7,00 (1H, m), 7,73 (2H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H, s), 10,79 (1H, s), 12,68 (1H, brs).

Ví dụ 4

Axit (1r,4r)-4-((3,5-diflopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

A) Metyl (1r,4r)-4-((3,5-diflopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa metyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (1,50g) và N,N-dimetylformamit (50ml) được bổ sung natri hydrua (60% trong dầu, 436mg) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút và 2,3,5-triflopyridin (1,09g) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu mỡ) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (500mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,77-1,95 (6H, m), 2,33-2,34 (2H, m), 3,85 (3H, s),

5,28-5,27 (1H, m), 6,99-7,01 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,90-7,94 (2H, m), 7,98-8,02 (1H, m), 8,09 (1H, s), 10,86 (1H, s).

B) Axit (1r,4r)-4-((3,5-diflopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa metyl (1r,4r)-4-((3,5-diflopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (500mg), tetrahydrofuran (10ml) và nước (10ml) được bổ sung lithi hydroxit monohidrat (216mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ và được cô. Phần cặn được bổ sung axit clohydric 3N để điều chỉnh độ pH=3,0, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (260mg).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,90-1,97 (4H, m), 2,10-2,12 (2H, m), 2,41-2,43 (2H, m), 5,35-5,41 (1H, m), 7,00-7,02 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,55-7,59 (1H, m), 7,92 (1H, s), 7,93-8,01 (1H, m), 8,16 (1H, s).

Ví dụ 9

Axit (1s,4s)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

A) metyl (1s,4s)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa metyl 2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (26g) và tetrahydrofuran (300ml) được bổ sung phức chất boran-tetrahydrofuran (dung dịch tetrahydrofuran 1mol/l, 95ml) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước ở nhiệt độ 0°C và axit clohydric 1N (8ml), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,6g).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,58-1,84 (6H, m), 1,86-2,06 (2H, m), 3,65-3,87 (4H, m), 4,60 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,92 (1H, dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz), 7,73-7,90 (2H, m), 10,65 (1H, s).; MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 274,0.

B) Metyl (1s,4s)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat

Huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu, 3,71g) và tetrahydrofuran (200ml) được bổ sung methyl (1s,4s)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (8,50g) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Sau khi khuấy, 3,5-diclo-2-flopyridin (6,15g) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,9g).

MS: $[M+H]^+$ 421,1.

C) Axit (1s,4s)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa methyl (1s,4s)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (100g), metanol (500ml) và tetrahydrofuran (500ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2N (475ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 2N (475ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C đến 25°C trong 1 giờ. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng metanol/nước (1:1, 200ml) để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn thu được được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (300ml) ở nhiệt độ 80°C, các chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và dimetyl sulfoxit (60ml) được bổ sung vào. Etanol (630ml) được bổ sung vào chất lọc trong khi duy trì ở nhiệt độ 50°C và nước (180ml) được bổ sung ở nhiệt độ 50°C đến 60°C. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Sau khi khuấy, hỗn hợp được làm nguội từ từ xuống nhiệt độ trong phòng, được làm lạnh thêm bằng nước đá và được khuấy. Hỗn hợp được lọc, và chất lọc được rửa bằng etanol-nước (1:1, 200ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (80g). Dữ liệu tinh thể của hợp chất nêu ở đề mục được trình bày ở bảng 4 và cấu trúc phân tử thu được bằng phân tích cấu trúc tia X tinh thể riêng rẽ được trình bày ở Fig.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,78-2,09 (6H, m), 2,18-2,35 (2H, m), 5,28-5,40 (1H, m), 6,92 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,95 (1H, s), 8,15-8,26 (2H, m), 10,72 (1H, s), 12,64 (1H, brs).; MS: $[M-H]^-$ 404,9.; Phân tích theo lý thuyết đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$: C, 56,04; H, 3,96; N, 6,88. Theo thực nghiệm: C, 55,67; H, 4,12; N, 7,10.; mp 302 °C.

Bảng 4

Công thức phân tử	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₄
trọng lượng phân tử	407,25
màu tinh thể, dạng tinh thể	Không màu, dạng tấm
Nhiệt độ (K)	100
Kích thước tinh thể (mm)	0,151 x 0,122 x 0,068
Hệ tinh thể	Đơn hình
Nhóm không gian	I2/a
Hằng số mạng (Å, °)	a = 17,5416(4) b = 7,1049(3) c = 31,6985(9) $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 90,346(2)^\circ$
Thể tích (Å ³)	3950,6(2)
Z	8
Mật độ (tính toán) (g/cm ³)	1,369
Bức xạ	Cu-K α (1,5419 Å)
Hệ số hấp thụ (mm ⁻¹)	0,319
Độ phù hợp F ²	1,060
R ₁ [I > 2 σ (I)]	0,055
wR ₂ (tất cả dữ liệu)	0,168

Ví dụ 14

Axit (1r,4r)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa metyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (1,00g) và tetrahydrofuran (60ml) được bổ sung natri hydrua

(60% trong dầu, 436mg) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút và 3,5-diclo-2-flopyridin (723mg) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ, N,N-dimetylformamit (60ml) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước được làm lạnh bằng nước đá và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được chất rắn màu trắng. Hỗn hợp chứa chất rắn thu được, tetrahydrofuran (20ml) và nước (20ml) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (130mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được điều chỉnh đến độ pH=3,0 bằng cách bổ sung axit clohydric 3N và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,00g).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ1,84-1,85(2H, m), 2,03-2,11 (4H, m), 2,46-2,48 (2H, m), 5,43-5,44(1H, m), 7,00-7,02 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,92-7,93(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,98-8,00 (1H, t, J = 8,0, 1,2 Hz), 8,09-8,11 (1H, t, J = 8,0, 1,2 Hz), 8,12 (1H, s).

Ví dụ 15

Axit (1s,4s)-4-(2,4-diclophenox)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

A) metyl (1s,4s)-4-(2,4-diclophenox)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa diisopropyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 1,9mol/l, 0,315ml), triphenylphosphin (157mg) và tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung 2,4-diclophenol (78mg) ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch chứa metyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (110mg) trong tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (116mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ1,81-1,99 (6H, m), 2,21 (2H, dd, J = 12,9, 7,0 Hz), 3,82 (3H, s), 4,70-4,76 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,27-7,34 (1H, m), 7,34-7,45 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,83-7,92 (2H, m), 10,76 (1H, brs).; MS: [M-H]⁻ 418,1.

B) Axit (1s,4s)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa methyl (1s,4s)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (115mg), dung dịch nước natri hydroxit 2N (1,35ml), tetrahydrofuran (2ml) và metanol (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm, được cô dưới áp suất giảm, và nước và etyl axetat được bổ sung vào phần cặn. Lớp nước được phân tách, được trung hòa bằng axit clohydric 6N, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,0mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,78-1,98 (6H, m), 2,20 (2H, d, J = 9,5 Hz), 4,66-4,83 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,25-7,33 (1H, m), 7,34-7,43 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,90 (1H, s), 10,70 (1H, s), 12,64 (1H, brs).

Ví dụ 16

Axit (1r,4r)-4-((3-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro [xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

A) 3-clo-5-xyclopropyl-2-metoxypyridin

Hỗn hợp chứa axit xyclopropylboronic (1,26g), 5-bromo-3-clo-2-metoxypyridin (2,50g), toluen (30ml) và nước (3ml) được bổ sung paladi(II) axetat (126mg), trixyclohexylphosphin (315mg) và trikali phosphat (7,16g), và hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,20g).

MS: [M+H]⁺ 184,3.

B) 3-clo-5-xyclopropylpyridin-2-ol

Dung dịch chứa 3-clo-5-xyclopropyl-2-metoxypyridin (2,10g) trong N,N-dimetylformamit (30ml) được bổ sung pyridin hydroclorua (13,2g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước muối bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, rửa hai lần bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng dung dịch hỗn hợp hexan-toluen (1:1) để thu được hợp chất nêu

ở đề mục (820mg).

MS: $[M+H]^+$ 170,3.

C) Metyl 5'-clo-2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-3-carboxylat

Hỗn hợp chứa 5-clo-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-one (23,0g), kali tert-butoxit (784mg) và dimetyl sulfoxit (200ml) được bổ sung nhỏ giọt metyl acrylat (37,2ml) ở nhiệt độ 40°C trong 30 phút trong môi trường nitơ, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt từ từ đến 60°C. Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, kali tert-butoxit (46,1g) được bổ sung thành 6 phần cách nhau 10 phút, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng etyl axetat, và nước đá được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,7g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,84-1,94 (2H, m), 2,006-2,10 (1H, m), 2,34-2,72 (3H, m), 3,68 (3H, s), 7,27-7,32 (2H, m), 10,79 (1H, s), 12,15 (1H, s).

D) 5'-clo-4H-spiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2',4(1'H)-dion

Hỗn hợp chứa metyl 5'-clo-2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-3-carboxylat (13,7g), dimetyl sulfoxit (140ml) và nước (11ml) được bổ sung lithi clorua (9,45g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 24 giờ. Nước đá được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,2g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,03-2,09 (4H, m), 2,54-2,60 (2H, m), 2,69-2,76 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 10,86 (1H, s).

E) Metyl 2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa 5'-clo-4H-spiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2',4(1'H)-dion (5,50g), metanol (50ml) và N,N-dimetylformamit (50ml) được bổ sung [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (1,61g) và trietylamin (6,12ml), và hỗn hợp được khuấy trong môi trường cacbon monoxit (0,5 Mpa) ở nhiệt độ 100°C trong 6 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm đến còn một nửa. Phần cô được rót vào nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,76g).

MS: $[M+H]^+$ 275,1.

F) Metyl 5'-bromo-2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-3-carboxylat

Hỗn hợp chứa 5-bromo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2(3H)-one (2g) và dimetyl sulfoxit (20ml) được bổ sung kali tert-butoxit (0,068g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Sau khi khuấy, metyl acrylat (2,64ml) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 40°C đến 45°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, kali tert-butoxit (3,16g) được bổ sung ở nhiệt độ 45°C trên 30 phút và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Nước đá được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu hỏa) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1g).

MS: $[M+H]^+$ 353,2.

G) 5'-bromo-4H-spiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2',4(1'H)-dion

Hỗn hợp chứa metyl 5'-bromo-2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-3-carboxylat (24g) và dimetyl sulfoxit (72ml) được bổ sung dung dịch nước (72ml) chứa natri hydroxit (2,73g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng n-pentan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14g).

MS: $[M+H]^+$ 295,1.

H) Metyl 2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa 5'-bromo-4H-spiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-2',4(1'H)-dion (0,50g), metanol (1ml) và N,N-dimetylformamit (2,5ml) được bổ sung triethylamin (0,47ml) ở nhiệt độ trong phòng, hoạt động khử khí được thực hiện bằng

argon, và 1,3-bis (diphenylphosphino)propan (0,139g) và paladi(II) axetat (0,038g) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí cacbon monoxit (300 psi) ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ, được lọc qua Celite, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,235g).

MS: $[M+H]^+$ 275,2.

I) Metyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (I) và metyl (1s,4s)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (II)

Hỗn hợp chứa metyl 2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (1,71g) và tetrahydrofuran (50ml) được bổ sung natri borohydrua (0,472g) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1N ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC (cột bất đối PAKOJ (MC001), pha động: hexan/etanol (70/30, v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (I) (1,05g) và hợp chất nêu ở đề mục (II) (0,57g).

hợp chất nêu ở đề mục (I)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,50-1,67 (2H, m), 1,74-2,06 (6H, m), 3,72 (1H, d, J = 3,3 Hz), 3,85 (3H, s), 4,67 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,2 Hz), 10,92 (1H, brs).

hợp chất nêu ở đề mục (II)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,52-1,71 (2H, m), 1,75-2,04 (6H, m), 3,75 (1H, d, J = 2,8 Hz), 3,84 (3H, s), 4,59 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,2 Hz), 10,87 (1H, brs).

J) Metyl (1r,4r)-4-((3-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa triphenylphosphin (285mg), diisopropyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 1,9mol/l, 0,571ml), 3-clo-5-xyclopropylpyridin-2-ol (184mg) và toluen (5ml) được bổ sung metyl (1s,4s)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (150mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước

natri hydro carbonat bão hòa ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (38,4mg).

MS: $[M+H]^+$ 428,1.

K) Axit (1r,4r)-4-((3-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro [xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa methyl (1r,4r)-4-((3-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (38,4mg), dung dịch nước natri hydroxit 2N (0,135ml), tetrahydrofuran (3ml) và metanol (1ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 5 giờ và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Nước và etyl axetat được bổ sung vào phần cặn thu được, lớp nước được phân tách, được trung hòa bằng axit clohydric 6N và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC (L-cột 2 ODS, pha động: nước/axetonitril (chứa 0,1% TFA)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,0mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,56-0,69 (2H, m), 0,87-1,02 (2H, m), 1,75-1,95 (3H, m), 2,15-2,48 (6H, m), 5,39 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,84 (1H, brs).

Ví dụ 29

Axit (1r,4r)-4-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro [xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa diisopropyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 1,9mol/l, 0,031ml), 3-clo-2-hydroxy-5-(triflometyl)pyridin (31,6mg) và toluen (0,5ml) được bổ sung huyền phù chứa methyl (1s,4s)-4-hydroxy-2'-oxospiro[xyclohexan-1,3'-indolin]-5'-carboxylat (0,028g) trong toluen (0,5ml) ở nhiệt độ 80°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và phản ứng được làm dừng nước. Lớp hữu cơ được phân tách và được cô bằng cách thổi khí ở nhiệt độ 60°C. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC (Actus Triart C18, pha động: nước/axetonitril (10mM amoni bicarbonat)). Phần đoạn thu được được cô bằng cách thổi khí ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp chứa phần cặn, tetrahydrofuran (0,3ml) và metanol (0,3ml) được bổ sung natri hydroxit 2N (0,50ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng axit clohydric 6N và được tinh chế bằng HPLC (Actus Triart C18, pha động: nước/axetonitril (10mM amoni bicarbonat)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục

(12,1mg).

Ví dụ 81

Axit (1s,4s)-4-((5-clo-3-metylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

A) Metyl (1s,4s)-4-((5-clo-3-metylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro [xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa triphenylphosphin (285mg), diisopropyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 1,9mol/l, 0,571ml) và toluen (5ml) được bổ sung 5-clo-3-metylpyridin-2-ol (156mg) ở nhiệt độ trong phòng, metyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (150mg) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (289mg) ở dạng sản phẩm tinh khiết thô.

MS: $[M+H]^+$ 402,1.

B) Axit (1s,4s)-4-((5-clo-3-metylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro [xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa metyl (1s,4s)-4-((5-clo-3-metylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (289mg), dung dịch nước natri hydroxit 2N (3,60ml), tetrahydrofuran (4ml) và metanol (4ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ, và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Nước và etyl axetat được bổ sung vào phần cặn, và lớp nước được phân tách và được trung hòa bằng axit clohydric 6N. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC (L-Column 2 ODS, pha động: nước/axetonitril(chứa 0,1% TFA)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (36,9mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,69 (2H, brs), 2,04 (4H, brs), 2,23 (3H, brs), 2,36 (2H, brs), 5,32 (1H, brs), 7,31 (1H, brs), 7,71 (1H, brs), 7,87-8,19 (2H, m), 10,96 (1H, brs), 12,73 (1H, brs).

Ví dụ 83

Axit (1s,4s)-4-(4-clo-2-metoxyphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-

indol]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa diisopropyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 1,9mol/l, 0,612ml), triphenylphosphin (305mg) và tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung 4-clo-2-metoxyphenol (184mg) và metyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (160mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan), và chất rắn thu được được rửa bằng diisopropylete-etyl axetat để thu được chất rắn màu trắng. Hỗn hợp chứa chất rắn thu được, natri hydroxit 2N (3,46ml), tetrahydrofuran (4ml) và metanol (4ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Nước và etyl axetat được bổ sung vào phần cặn, và lớp nước được phân tách, được trung hòa bằng axit clohydric 6N và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC (L-Cột 2 ODS, pha động: nước/axetonitril (chứa 0,1% TFA)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,5mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ1,69-1,98 (6H, m), 2,07-2,30 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,39-4,72 (1H, m), 6,86-6,96 (2H, m), 7,00-7,13 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (1H, s), 10,68 (1H, s), 12,62 (1H, brs).

Ví dụ 87

Axit (1s,4s)-4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

A) Metyl (1s,4s)-4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat

Huyền phù chứa natri hydrua (60% trong dầu, 65,4mg) và tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung metyl (1s,4s)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (150mg) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Sau khi khuấy, 5-clo-2,3-diflopyridin (98mg) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl

axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (189mg).

MS: $[M+H]^+$ 405,1.

B) Axit (1s,4s)-4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa metyl (1s,4s)-4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylat (189mg), dung dịch nước natri hydroxit 2N (2,33ml), tetrahydrofuran (4ml) và metanol (4ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung nước và etyl axetat. Lóp nước được phân tách, được trung hòa bằng axit clohydric 6N và được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng dietylete-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (101mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,71-2,09 (6H, m), 2,18-2,37 (2H, m), 5,24-5,44 (1H, m), 6,92 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,94 (1H, s), 8,03 (1H, dd, $J = 10,1, 2,0$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 10,70 (1H, s), 12,61 (1H, brs).

Ví dụ 97

Axit (1s,4s)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

A) Metyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa lithi tri-sec-butylborohydrua (dung dịch tetrahydrofuran 1,02M, 7,15ml) và tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung dung dịch chứa metyl 2',4-dioxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (1,0g) trong tetrahydrofuran (20ml) ở nhiệt độ -60°C đến -70°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ, dung dịch amoni clorua nước bão hòa và nước muối bão hòa được bổ sung ở nhiệt độ -70°C, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng etanol-dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (740mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49-1,72 (2H, m), 1,73-2,09 (6H, m), 3,64-3,77 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,67 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,22-7,34 (1H, m), 7,87-7,99 (1H, m), 10,45-11,30 (1H, m).; MS: $[M+H]^+$ 277,3.

B) 1'-tert-butyl 5'-metyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-

b]pyridin]-1',5'-(2'H)-dicarboxylat

Hỗn hợp chứa di-tert-butyl dicarbonat (9,66g), natri hydro carbonat (4,96g), methyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (8,15g) và tetrahydrofuran (300ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, tetrahydrofuran (200ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy thêm trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,2g).

MS: $[M+H]^+$ 377,3.

C) 1'-tert-butyl 5'-methyl (1s,4s)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-1',5'-(2'H)-dicarboxylat

Dung dịch chứa diethyl azodicarboxylat (5,49ml) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung huyền phù chứa 1'-tert-butyl 5'-methyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-1',5'-(2'H)-dicarboxylat (8,70g), 3,5-diclopyridin-2-ol (5,69g), triphenylphosphin (9,09g) trong tetrahydrofuran (150ml) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan), và chất rắn thu được được rửa bằng hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,80g).

MS: $[M+H]^+$ 522,2.

D) Methyl (1s,4s)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa 1'-tert-butyl 5'-methyl (1s,4s)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-1',5'-(2'H)-dicarboxylat (10,3g) và dung dịch axit clohydric metanol 10% (500ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat-tetrahydrofuran. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,26g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,61-1,84 (2H, m), 1,94-2,21 (4H, m), 2,25-2,40 (2H, m), 3,86 (3H, s), 5,27-5,44 (1H, m), 7,31 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,90-8,01 (1H, m), 8,17-8,20 (1H, m), 8,21-8,29 (1H, m), 10,91-11,06 (1H, m).

E) Axit (1s,4s)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa methyl (1s,4s)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (14,8g), dung dịch nước natri hydroxit 1N (150ml), metanol (150ml) và tetrahydrofuran (150ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ, axit clohydric 1N (150ml) và nước được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và chất rắn thu được được kết tinh từ ethanol/nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,7g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,61-1,82 (2H, m), 1,94-2,20 (4H, m), 2,27-2,46 (2H, m), 5,35 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,31 (1H, s), 7,95 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,17-8,20 (1H, m), 8,21-8,25 (1H, m), 10,68-11,32 (1H, m), 12,31-13,10 (1H, m).; MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 405,9.; Phân tích theo lý thuyết đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$, C; 52,96. H; 3,70, N; 10,29. Found. C; 52,97, H; 3,62, N; 10,31.; mp 282-283 °C.

Ví dụ 98

Axit (1r,4r)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

A) Metyl (1r,4r)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat

Dung dịch chứa diisopropyl azodicarboxylat (1,65g), triphenylphosphin (2,14g), 3,5-diclopyridin-2-ol (908mg) và methyl (1s,4s)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (901mg) trong tetrahydrofuran (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và metanol (5ml) được bổ sung vào phần cặn. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (470mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422,1.

B) Axit (1r,4r)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

Dung dịch chứa methyl (1r,4r)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (300mg) trong nước

(5ml)/tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (149mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 24 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh bằng axit clohydric 1N đến pH=4 và kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc. Kết tủa thu được được tinh chế bằng HPLC (Boston Green ODS, pha động: nước (chứa axit formic 0,225%)/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (146mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ1,70-1,79 (2H, m), 1,79-2,00 (2H, m), 2,10-2,21 (2H, m), 2,21-2,45 (2H, m), 5,15-5,25 (1H, m), 7,30 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,99 (1H, s), 12,83 (1H, brs).

Ví dụ 101

Axit (1s,4s)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

A) Metyl (1s,4s)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat

Dung dịch chứa metyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (40mg) và 2,4-diclophenol (28,3mg) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung triphenylphosphin (45,6mg) và diisopropyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 1,9mol/l, 0,114ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (21mg).

MS: [M+H]⁺ 421,1.

B) Axit (1s,4s)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa metyl (1s,4s)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (21mg), metanol (2ml) và tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1N (1ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric 1N và chất rắn màu trắng tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng etanol-nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ1,70 (2H, d, J = 5,3 Hz), 1,96-2,14 (4H, m), 2,30 (2H, d, J = 17,6 Hz), 4,84 (1H, brs), 7,27 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (2H, s), 7,59 (1H, s), 7,92 (1H,

d, J = 8,1 Hz), 10,92 (1H, s), 12,80 (1H, brs).

Ví dụ 102

Axit (1r,4r)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

A) Metyl (1r,4r)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat

Hỗn hợp chứa metyl (1s,4s)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (40mg), 2,4-diclophenol (28,3mg) và tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 1,9mol/l, 0,152ml) và triphenylphosphin (57,0mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40mg).

MS: [M+H]⁺ 421,1.

B) Axit (1r,4r)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

Hỗn hợp chứa metyl (1r,4r)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (21mg), tetrahydrofuran (1ml) và metanol (1ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1N (0,5ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric 1N, chất rắn màu trắng tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước-etanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục (20mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ1,66-1,97 (4H, m), 2,14 (2H, brs), 2,21-2,37 (2H, m), 4,64 (1H, brs), 7,29 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,36 (2H, s), 7,58 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,95 (1H, s), 12,76 (1H, brs).

Ví dụ 115

Axit (1s,4s)-4-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic

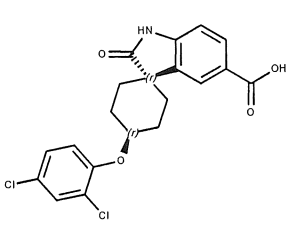
Hỗn hợp chứa triphenylphosphin (285mg), diisopropyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 1,9mol/l, 0,571ml) và toluen (5ml) được bổ sung 3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-ol (214mg) và metyl (1r,4r)-4-hydroxy-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-

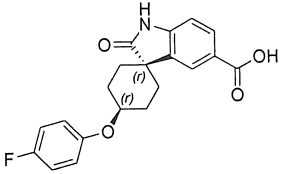
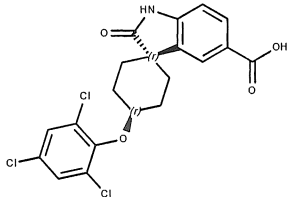
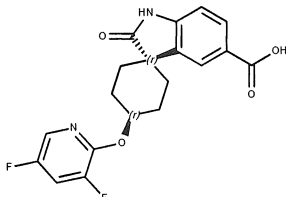
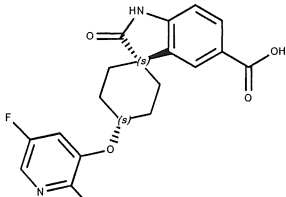
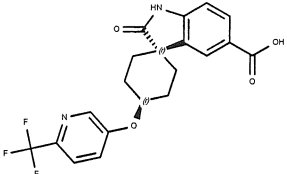
pyrrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylat (150mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được chất dầu màu vàng nhạt. Hỗn hợp chứa dầu thu được, dung dịch nước natri hydroxit 2N (4,01ml), tetrahydrofuran (4ml) và metanol (4ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Nước và etyl axetat được bổ sung vào phần cặn thu được, lớp nước được phân tách và được trung hòa bằng axit clohydric 6N và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC (L-Column 2 ODS, pha động: nước/axetonitril (chứa TFA 0,1%)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30,6mg).

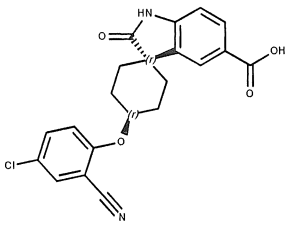
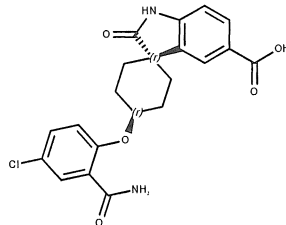
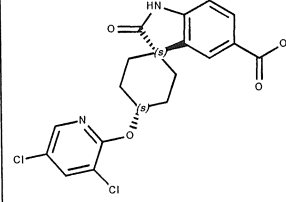
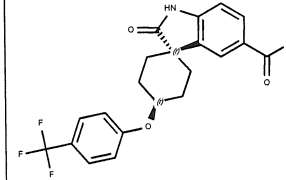
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ1,61-1,90 (2H, m), 1,92-2,22 (4H, m), 2,25-2,47 (2H, m), 5,50 (1H, brs), 7,31 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,41 (1H, s), 8,58 (1H, s), 10,97 (1H, s), 12,73 (1H, brs).

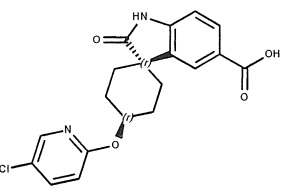
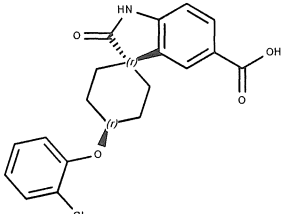
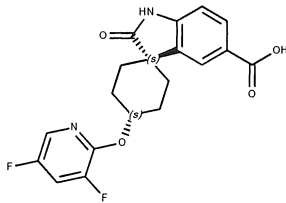
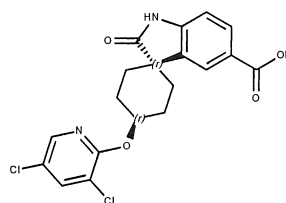
Các hợp chất ví dụ được trình bày trong bảng 5 sau đây. Trong bảng này, MS thể hiện các trị số đo. Các hợp chất của các ví dụ 2, 5 - 8, 10 - 13, 17 - 28, 30 - 80, 82, 84 - 86, 88 - 96, 99, 100, 103 - 114 trong bảng sau đây được điều chế theo phương pháp được trình bày trong các ví dụ nêu trên hoặc phương pháp tương tự.

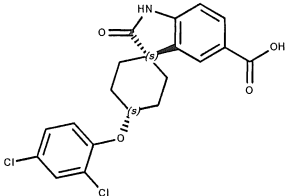
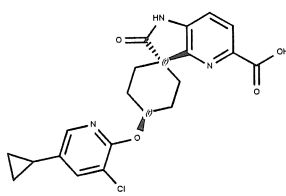
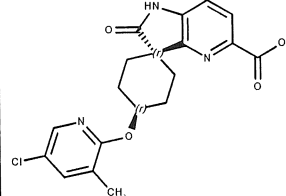
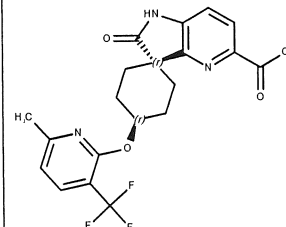
Bảng 5

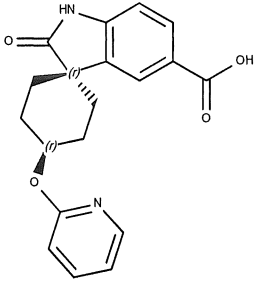
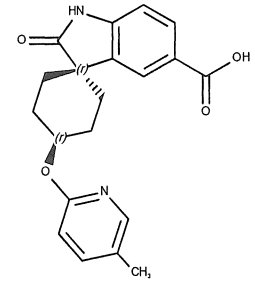
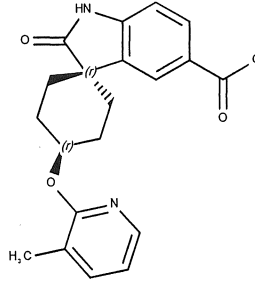
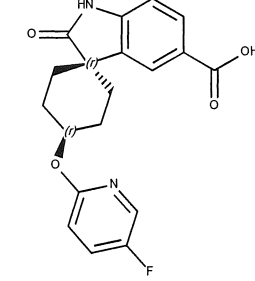
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
1	axit (1r,4r)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		404

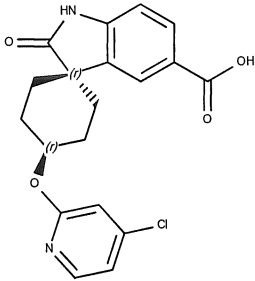
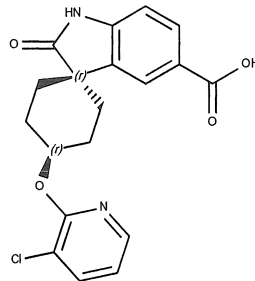
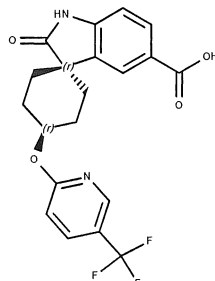
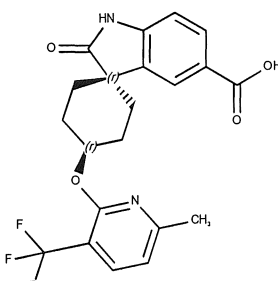
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
2	axit (1r,4r)-4-(4-flophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		353,9
3	axit (1r,4r)-2'-oxo-4-(2,4,6-triclophenoxy)-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		437,9
4	axit (1r,4r)-4-((3,5-diflopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		373
5	axit (1s,4s)-4-((2,5-diflopyridin-3-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		373
6	axit (1r,4r)-2'-oxo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		405

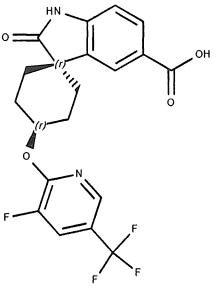
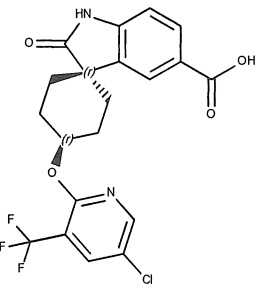
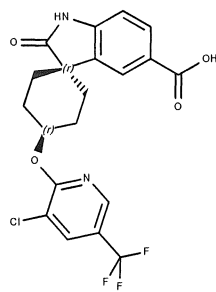
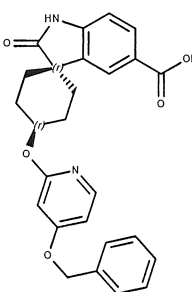
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
7	axit (1r,4r)-4-(4-clo-2-cyanophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		397,1
8	axit (1r,4r)-4-(2-carbamoyl-4-clophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		413,1
9	axit (1s,4s)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		404,9
10	axit (1r,4r)-2'-oxo-4-(4-(triflometyl)phenoxy)-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		404,1

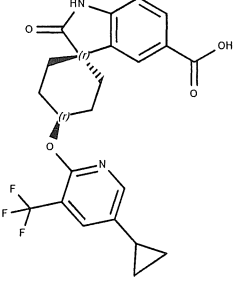
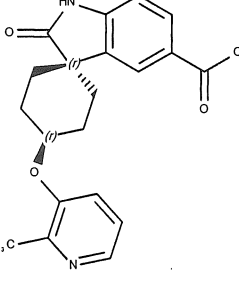
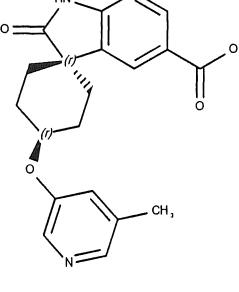
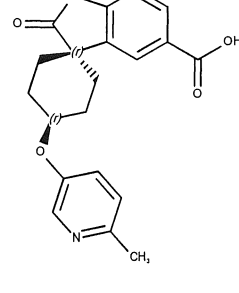
Vi dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
11	axit (1r,4r)-4-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		371
12	axit (1r,4r)-4-(2-clophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		370,1
13	axit (1s,4s)-4-((3,5-diflopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		375,1
14	axit (1r,4r)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		404,9

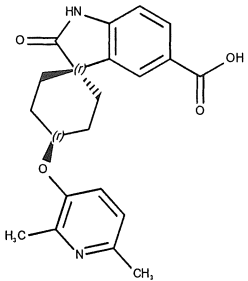
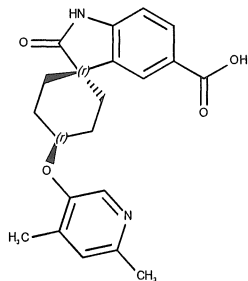
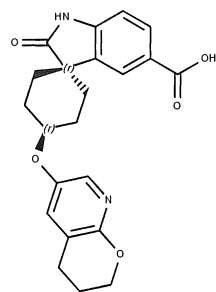
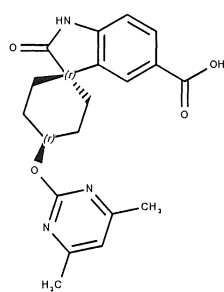
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
15	axit (1s,4s)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		404
16	axit (1r,4r)-4-((3-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		414,1
17	axit (1r,4r)-4-((5-clo-3-metylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		386
18	axit (1r,4r)-4-((6-metyl-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		420,1

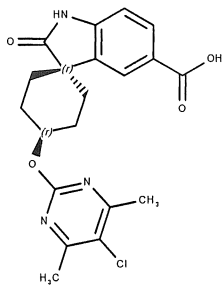
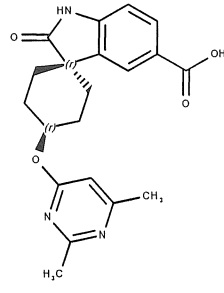
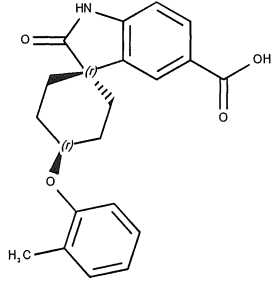
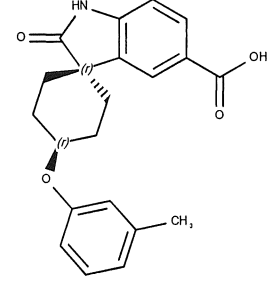
Vi dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
19	axit (1r,4r)-2'-oxo-4-(pyridin-2-yloxy)-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		337
20	axit (1r,4r)-4-((5-methylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		353,1
21	axit (1r,4r)-4-((3-methylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		351,1
22	axit (1r,4r)-4-((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		355,1

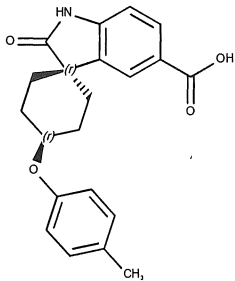
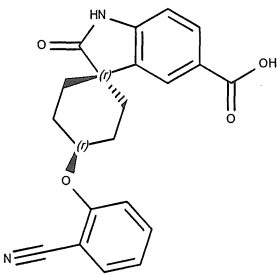
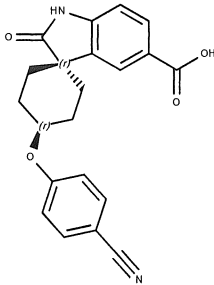
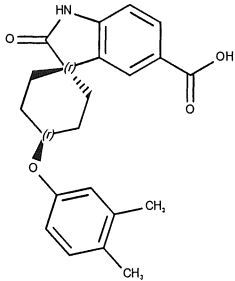
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
23	axit (1r,4r)-4-((4-clopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		371,4
24	axit (1r,4r)-4-((3-clopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		371,1
25	axit (1r,4r)-2'-oxo-4-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		405,1
26	axit (1r,4r)-4-((6-metyl-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		419,1

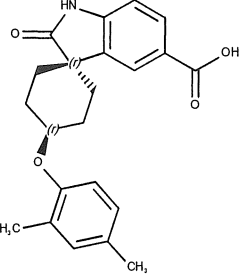
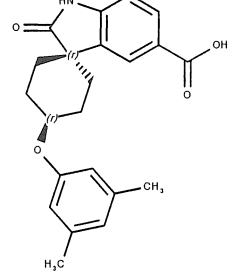
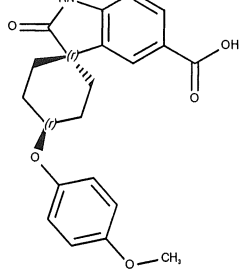
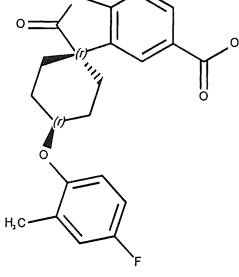
Vi dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
27	axit (1r,4r)-4-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		423,1
28	axit (1r,4r)-4-((5-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		439,1
29	axit (1r,4r)-4-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		439,1
30	axit (1r,4r)-4-((4-(benzyloxy)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		445,2

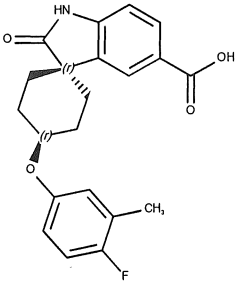
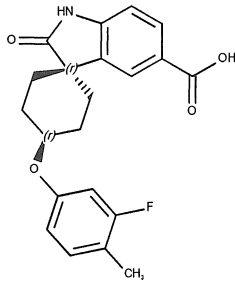
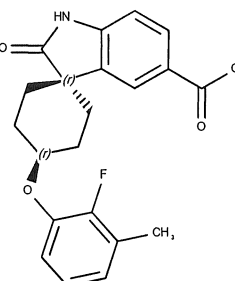
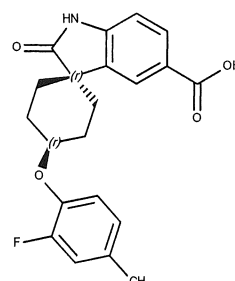
Vi dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
31	axit (1r,4r)-4-((5-xyclopropyl-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		445,1
32	axit (1r,4r)-4-((2-metylpyridin-3-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		353,1
33	axit (1r,4r)-4-((5-metylpyridin-3-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		353,1
34	axit (1r,4r)-4-((6-metylpyridin-3-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		353,1

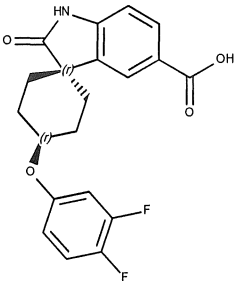
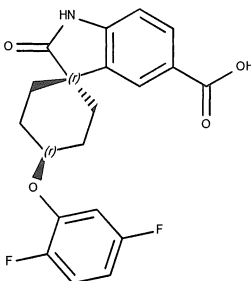
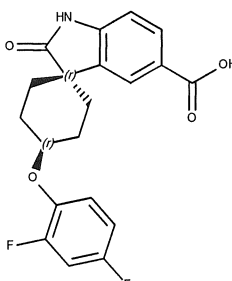
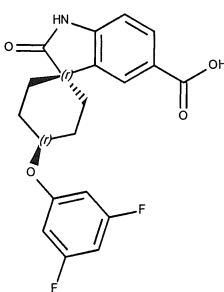
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
35	axit (1r,4r)-4-((2,6-dimethylpyridin-3-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		367,2
36	axit (1r,4r)-4-((4,6-dimethylpyridin-3-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		367,1
37	axit (1r,4r)-4-(3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-6-yloxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		395,2
38	axit (1r,4r)-4-((4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		368,2

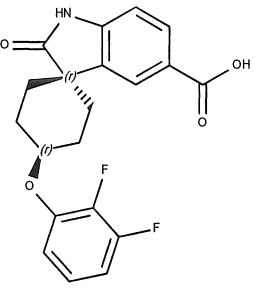
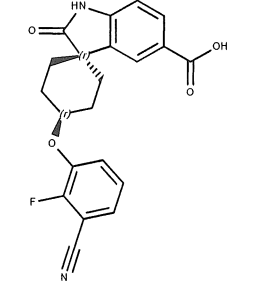
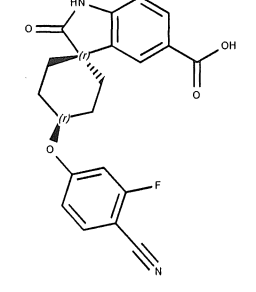
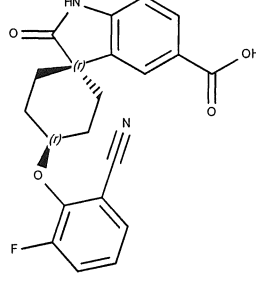
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
39	axit (1r,4r)-4-((5-clo-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		400,1
40	axit (1r,4r)-4-((2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		368,1
41	axit (1r,4r)-4-(2-methylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		350,1
42	axit (1r,4r)-4-(3-methylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		350,1

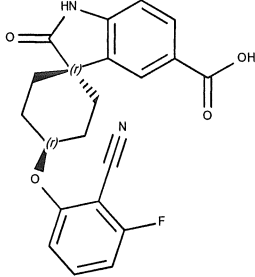
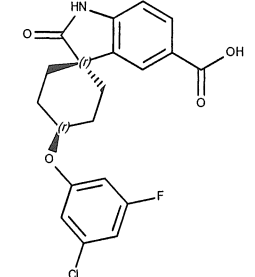
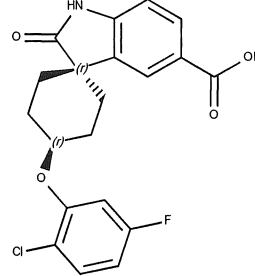
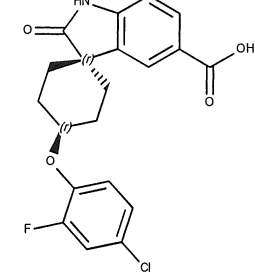
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
43	axit (1r,4r)-4-(4-metylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		350
44	axit (1r,4r)-4-(2-cyanophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		363,2
45	axit (1r,4r)-4-(4-cyanophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		361,1
46	axit (1r,4r)-4-(3,4-dimetylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		364,1

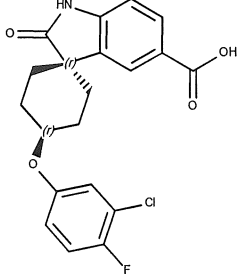
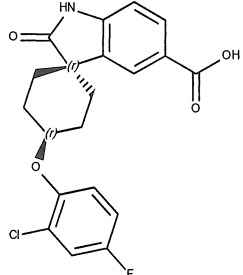
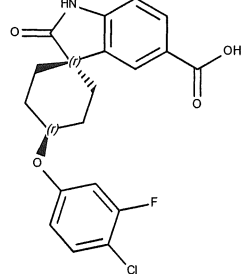
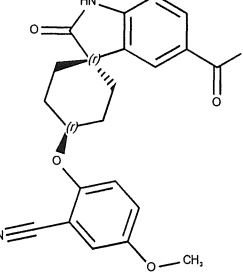
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
47	axit (1r,4r)-4-(2,4-dimetylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		364,1
48	axit (1r,4r)-4-(3,5-dimetylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		364,1
49	axit (1r,4r)-4-(4-metoxylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		366,1
50	axit (1r,4r)-4-(4-fluor-2-metylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		368,1

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
51	axit (1r,4r)-4-(4-flo-3-metylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		368,1
52	axit (1r,4r)-4-(3-flo-4-metylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		368,1
53	axit (1r,4r)-4-(2-flo-3-metylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		368,1
54	axit (1r,4r)-4-(2-flo-4-metylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		368,2

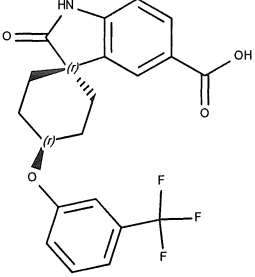
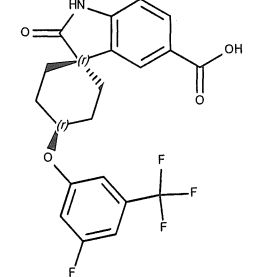
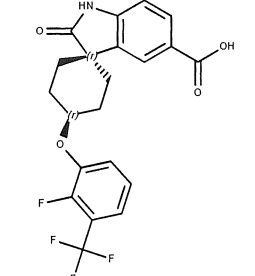
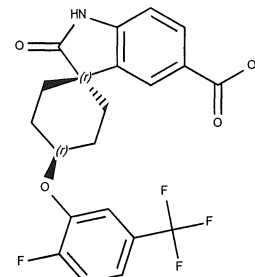
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
55	axit (1r,4r)-4-(3,4-diflophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		372,3
56	axit (1r,4r)-4-(2,5-diflophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		372,1
57	axit (1r,4r)-4-(2,4-diflophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		372,1
58	axit (1r,4r)-4-(3,5-diflophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		372,1

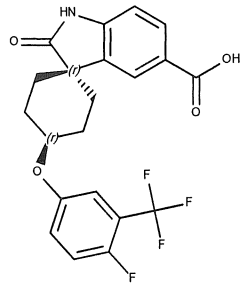
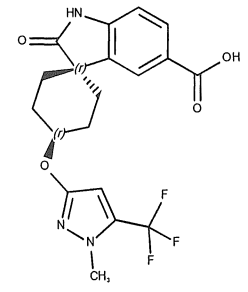
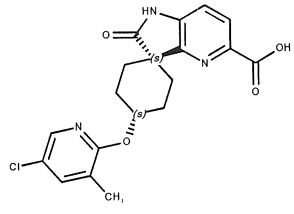
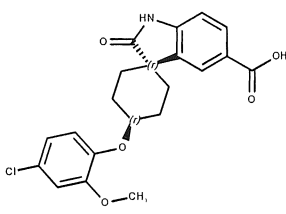
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
59	axit (1r,4r)-4-(2,3-diflophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		372,1
60	axit (1r,4r)-4-(3-cyano-2-flophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		379,2
61	axit (1r,4r)-4-(4-cyano-3-flophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		379,1
62	axit (1r,4r)-4-(2-cyano-6-flophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		381,1

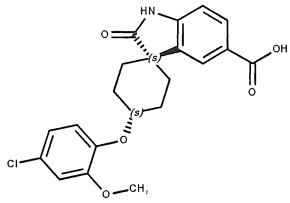
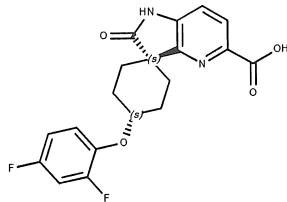
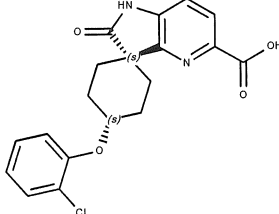
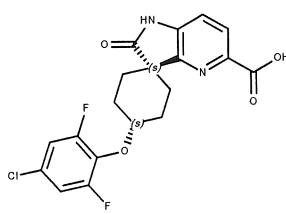
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
63	axit (1r,4r)-4-(2-cyano-3-flophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		381,1
64	axit (1r,4r)-4-(3-clo-5-flophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		388,1
65	axit (1r,4r)-4-(2-clo-5-flophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		388,1
66	axit (1r,4r)-4-(4-clo-2-flophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		388

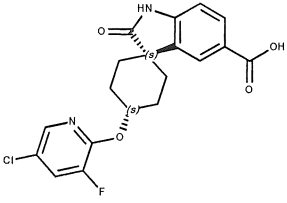
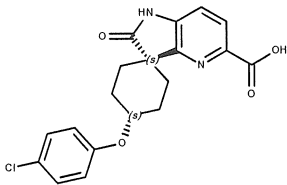
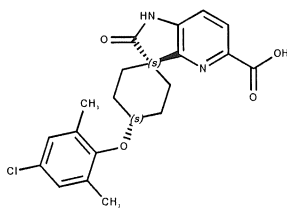
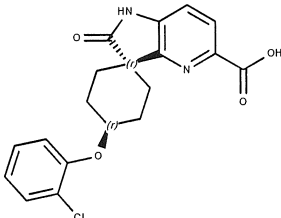
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
67	axit (1r,4r)-4-(3-clo-4-flophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		388,1
68	axit (1r,4r)-4-(2-clo-4-flophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		388,1
69	axit (1r,4r)-4-(4-clo-3-flophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		388
70	axit (1r,4r)-4-(2-cyano-4-metoxiphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		393,2

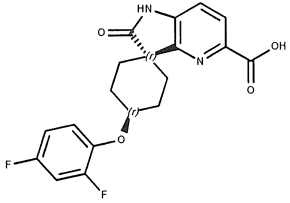
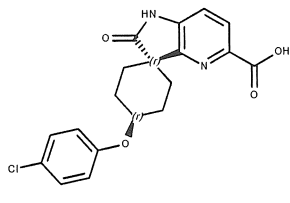
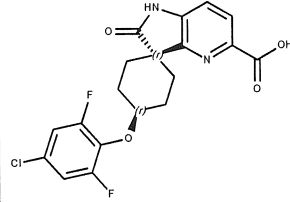
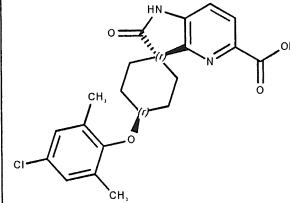
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
71	axit (1r,4r)-4-(4-clo-3-cyanophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		395,1
72	axit (1r,4r)-4-(2-clo-4-cyanophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		395,1
73	axit (1r,4r)-4-(3-clo-4-cyanophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		395,1
74	axit (1r,4r)-2'-oxo-4-(2-(triflometyl)phenoxy)-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		404,1

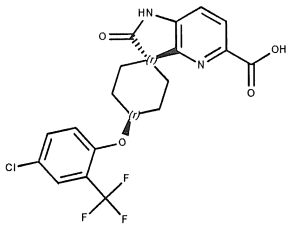
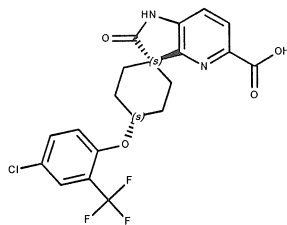
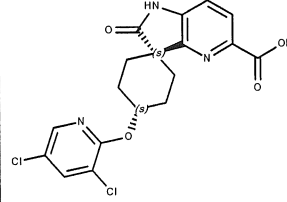
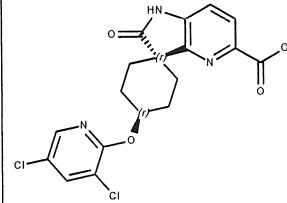
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
75	axit (1r,4r)-2'-oxo-4-(3-(triflometyl)phenoxy)-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		404,2
76	axit (1r,4r)-4-(3-flo-5-(triflometyl)phenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		422,1
77	axit (1r,4r)-4-(2-flo-3-(triflometyl)phenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		422,1
78	axit (1r,4r)-4-(2-flo-5-(triflometyl)phenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		422,1

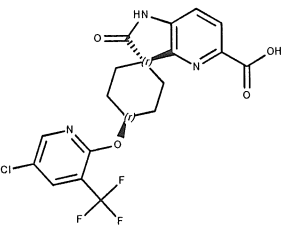
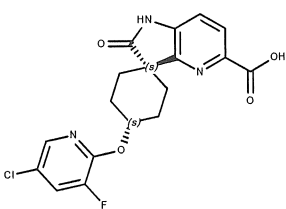
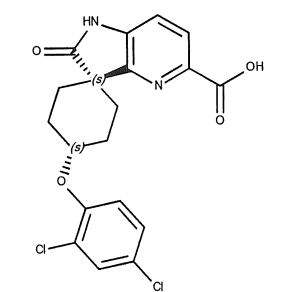
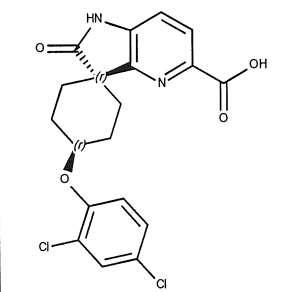
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
79	axit (1r,4r)-4-(4-flu-3-(triflometyl)phenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		422,1
80	axit (1r,4r)-4-((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		410,1
81	axit (1s,4s)-4-((5-clo-3-metylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		385,6
82	axit (1r,4r)-4-(4-clo-2-metoxypheoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		400

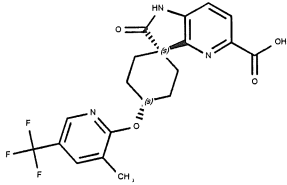
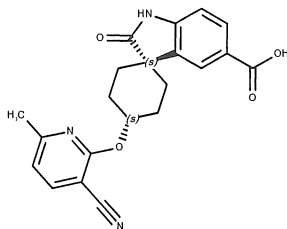
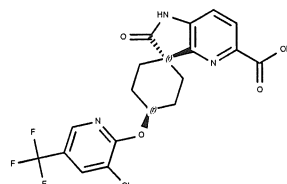
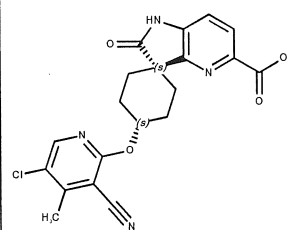
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
83	axit (1s,4s)-4-(4-clo-2-metoxyphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		402,1
84	axit (1s,4s)-4-(2,4-diflophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		373
85	axit (1s,4s)-4-(2-clophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		370,9
86	axit (1s,4s)-4-(4-clo-2,6-diflophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		406,9

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
87	axit (1s,4s)-4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		391,1
88	axit (1s,4s)-4-(4-clophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		370,9
89	axit (1s,4s)-4-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		399
90	axit (1r,4r)-4-(2-clophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		373,1

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
91	axit (1r,4r)-4-(2,4-diflophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		375,1
92	axit (1r,4r)-4-(4-clophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		373,1
93	axit (1r,4r)-4-(4-clo-2,6-diflophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		407
94	axit (1r,4r)-4-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		401,1

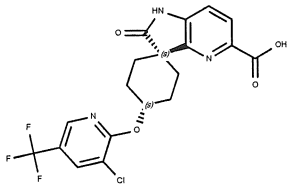
Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
95	axit (1r,4r)-4-(4-clo-2-(triflometyl)phenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		439
96	axit (1s,4s)-4-(4-clo-2-(triflometyl)phenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		439
97	axit (1s,4s)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		405,9
98	axit (1r,4r)-4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xcyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		408

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
99	axit (1r,4r)-4-((5-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		440
100	axit (1s,4s)-4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		389,9
101	axit (1s,4s)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		404,9
102	axit (1r,4r)-4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		407

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
103	axit (1s,4s)-4-((3-metyl-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		420,1
104	axit (1s,4s)-4-((3-cyano-6-metylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		376
105	axit (1r,4r)-4-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		440
106	axit (1s,4s)-4-((5-clo-3-cyano-4-metylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		411,1

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
107	axit (1s,4s)-2'-oxo-4-phenoxy-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		336
108	axit (1s,4s)-4-(4-clophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		370,1
109	axit (1r,4r)-4-((5-xyclopropyl-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		446,1
110	axit (1s,4s)-4-((5-clo-3-cyanopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		397,1

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
111	axit (1s,4s)-4-((3-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		412,1
112	axit (1r,4r)-4-((3-metyl-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		420
113	axit (1r,4r)-2'-oxo-4-phenoxy-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		335,9
114	axit (1r,4r)-4-(4-clophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic		370

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
115	axit (1s,4s)-4-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic		440

Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm ức chế enzym IP6K

Phương pháp

Các enzym IP6K1 người và IP6K2 người được điều chế bằng cách chuyển gen IP6K1 người (1-441) hoặc gen IP6K2 người (1-426) vào các tế bào côn trùng Sf-9 và được tinh chế bằng cột ái lực GST. Enzym IP6K3 người được điều chế bằng cách chuyển gen IP6K3 (1-410) người vào BL21 (DE3) *Escherichia coli* và được tinh chế bằng cột ái lực Ni-NTA (nicken- axit nitrilotriaxetic). Các enzym IP6K3 chuột lớn và IP6K3 chuột nhất được điều chế bằng cách chuyển gen IP6K3 (1-401) chuột lớn hoặc gen IP6K3 (1-396) chuột nhất vào các tế bào FreeStyle™293 và được tinh chế bằng Cột ái lực GST. Các enzym được sử dụng sau khi bảo quản ở nhiệt độ -70°C. Hoạt tính ức chế enzym IP6K của hợp chất thử nghiệm được đo bằng phương pháp thực nghiệm sau đây và sử dụng thử nghiệm ADP-Glo™ Kinaza (do Promega sản xuất). Hợp chất thử nghiệm được pha loãng với chất đệm thử nghiệm (20mM HEPES (pH 7,5), 6mM MgCl₂, Tween-20, 01%, 1mM DTT) được bổ sung đầu tiên 2μl vào đĩa 384 lỗ. Tiếp đó, ATP•dung dịch trộn lẫn cơ chất IP6 (IP6K1 người, IP6K2, IP6K3: ATP•IP6 = 135μM•45μM, IP6K3 chuột lớn: ATP•IP6 = 300μM•4,5μM, IP6K3 chuột nhất: ATP•IP6 = 150μM•15μM) được bổ sung 2μl. Dung dịch enzym IP6K đã được pha loãng với chất đệm thử nghiệm được bổ sung 2μl để bắt đầu phản ứng enzym. Thực hiện ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian nhất định (120 phút đối với riêng IP6K3 chuột lớn và 69 phút cho các loại khác). Sau khi ủ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch ADP-Glo được điều chế theo quy trình Promega được bổ sung 3μl vào đĩa 384 lỗ và được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, dung dịch phát hiện Kinaza được bổ sung 6μl vào đĩa 384 lỗ và được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Sau khi phản ứng, cường độ phát quang

được đo bằng phần mềm đọc đĩa Envision (do PerkinElmer sản xuất). Hoạt tính ức chế của từng hợp chất được tính toán làm trị số hoạt tính tương đối với cường độ phát quang của lỗ không có enzym là ức chế 100%. Các kết quả được trình bày ở bảng 6.

Bảng 6

	Hoạt tính ức chế IP6K của các ví dụ hợp chất		
	Phương pháp ADP-Glo		
	Tỷ lệ ức chế (%) ở nồng độ hợp chất 0,1 μ M		
Ví dụ	IP6K1 người	IP6K2 người	IP6K3 người
1	100	100	99
2	101	94	100
3	101	101	85
4	66	79	99
5	86	89	94
6	96	93	97
7	100	101	86
8	100	97	95
9	98	101	94
10	98	100	102
11	100	97	102
12	95	97	101
13	100	97	100
14	100	100	90
15	99	101	91

	Hoạt tính ức chế IP6K của các ví dụ hợp chất		
	Phương pháp ADP-Glo		
	Tỷ lệ ức chế (%) ở nồng độ hợp chất 0,1 μ M		
16	99	89	98
17	92	91	93
18	54	62	77
19	40	45	70
20	79	95	98
21	79	91	96
22	72	72	90
23	72	79	92
24	86	92	92
25	95	97	98
26	98	97	92
27	97	93	96
28	95	98	96
29	99	96	99
30	81	84	97
31	101	101	100
32	63	67	88
33	37	40	74
34	63	76	91

	Hoạt tính ức chế IP6K của các ví dụ hợp chất		
	Phương pháp ADP-Glo		
	Tỷ lệ ức chế (%) ở nồng độ hợp chất 0,1 μ M		
35	82	96	98
36	72	92	95
37	51	50	82
38	55	47	86
39	80	74	95
40	14	18	49
41	93	93	98
42	81	90	97
43	98	99	100
44	88	83	94
45	96	93	97
46	97	98	99
47	99	96	99
48	86	91	97
49	100	99	100
50	101	100	96
51	98	97	96
52	99	100	96
53	96	96	97

	Hoạt tính ức chế IP6K của các ví dụ hợp chất		
	Phương pháp ADP-Glo		
	Tỷ lệ ức chế (%) ở nồng độ hợp chất 0,1 μ M		
54	99	100	101
55	96	95	99
56	97	92	99
57	99	97	100
58	72	83	90
59	87	86	97
60	87	90	98
61	100	95	100
62	95	91	99
63	69	87	96
64	80	93	94
65	93	95	97
66	99	100	96
67	93	98	97
68	93	98	98
69	100	100	96
70	99	99	99
71	88	90	95
72	99	97	97

	Hoạt tính ức chế IP6K của các ví dụ hợp chất		
	Phương pháp ADP-Glo Tỷ lệ ức chế (%) ở nồng độ hợp chất 0,1 μ M		
73	98	97	91
74	93	92	92
75	89	94	89
76	81	86	86
77	94	99	98
78	96	96	98
79	87	89	97
80	62	82	89
81	96	100	100
82	98	101	99
83	97	100	102
84	75	59	91
85	81	71	95
86	55	50	80
87	107	102	102
88	101	97	97
89	9	14	26
90	49	47	61
91	69	60	79

	Hoạt tính ức chế IP6K của các ví dụ hợp chất		
	Phương pháp ADP-Glo Tỷ lệ ức chế (%) ở nồng độ hợp chất 0,1 μ M		
92	97	92	98
93	92	96	101
94	91	97	101
95	88	91	96
96	95	99	101
97	101	101	110
98	91	94	107
99	51	64	83
100	76	98	97
101	104	100	98
102	105	94	97
103	98	99	99
104	95	99	98
105	86	94	95
106	96	97	95
107	94	93	92
108	97	101	99
109	94	95	95
110	84	96	96

	Hoạt tính ức chế IP6K của các ví dụ hợp chất		
	Phương pháp ADP-Glo Tỷ lệ ức chế (%) ở nồng độ hợp chất 0,1 μ M		
111	91	99	98
112	90	90	97
113	79	79	85
114	99	101	96
115	97	99	99

Ví dụ thử nghiệm 2

Hiệu quả làm giảm IP7 mô ở chuột

Phương pháp

Chất dẫn thuốc (metyl xenluloza 0,5%) và hợp chất 97 (Hợp chất của ví dụ 97) được sử dụng đường miệng với liều 1, 3, 10mg/kg cho chuột đực béo Zucker 20 tuần tuổi (có được từ TAKEDA RABICS), và mức độ IP7 của gan, cơ xương (cơ đùi) và mỡ (mỡ mào tinh hoàn) được đo sau 6 giờ và 24 giờ.

Phương pháp đo IP7

Phương pháp chiết 1

Các mô đã được bảo quản cryo được bổ sung 1,0ml dung dịch nước chứa natri hydroxit 1N/axit etylendiamintetraaxetic mỗi 100mg mô, được nghiền bằng hạt zirconia dưới điều kiện 4°C và được để trong nước đá trong 1 giờ. 0,1ml axit axetic 25% được bổ sung mỗi 0,4ml chất lỏng nghiền, và chúng được trộn lẫn và được ly tâm (15000 vòng/phút, 5 phút, 4°C). Tiếp theo, dịch nổi được đưa vào siêu lọc (13000 vòng/phút, 5 phút, 4°C; bộ lọc ly tâm màng microcon YM-3 (Millipore)). Phân đoạn chuyển được khô phục, lượng axit axetic 1,5%/dung dịch nước octylamin 1,5% bằng nhau được bổ sung và hỗn hợp được khuấy mạnh liệt (Vortex) và 0,05ml được tiêm vào LC/MS/MS.

Phương pháp chiết 2

Các mô đã được bảo quản cryo được bổ sung 0,3ml axit perchloric 3,6% trên mỗi 100mg mô và hỗn hợp được nghiền bằng hạt zirconia dưới điều kiện 4°C. Tiếp theo,

0,1ml dung dịch nước kali clorua 30% được bổ sung thêm mỗi 0,3ml axit perchloric 3,6% nữa, và chúng được trộn lẫn và được ly tâm (15000 vòng/phút, 5 phút, 4°C). Tiếp theo, dịch nổi được đưa vào siêu lọc (13000 vòng/phút, 5 phút, 4°C; bộ lọc ly tâm màng microcon YM-3 (Millipore)). Chất lọc qua được thu gom, lượng axit axetic 1,5%/dung dịch nước octylamin 1,5% bằng nhau bằng nhau được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy mạnh liệt (Vortex) và 0,01ml được tiêm vào LC/MS/MS.

Các mẫu được đưa vào xử lý loại bỏ protein bằng phương pháp chiết 1 và phương pháp chiết 2 được đo bằng hệ thống LC/MS/MS chứa hệ Nexera UHPLC (Shimadzu Corporation) và QTRAP (nhãn hiệu thương mại đã được đăng ký) hệ phổ khối 5500 (SCIEX) kết hợp. Cột được sử dụng là cột Triat PEEK (30×2,1mm, 3µm, GL Sciences Inc.), dung môi A được sử dụng là dung dịch nước chứa dung dịch amoniac 0,1%/octylamin 0,01%/octylamin 0,002%/metanol. Tốc độ chảy được đặt ở 0,7ml mỗi phút, nhiệt độ cột được đặt ở 50°C, tỷ lệ dung môi B với dung môi A được thiết lập như dưới đây và axit inositolpolyphosphoric được phân tách trên sắc ký. Sau khi tiêm mẫu, phép đo được thực hiện ở chế độ đẳng dòng 2% trong từ 0 đến 0,5 phút, gradien từ 2% đến 50% trong 0,5 đến 2 phút, gradien từ 50% đến 90% trong từ 2 đến 5 phút, đẳng dòng 90% trong từ 5 đến 6 phút và đẳng dòng 2% trong từ 6 đến 8 phút. Chất rửa giải được ion hóa ở chế độ ion âm bằng phép đo phổ khối và cường độ ion của phân tử mục tiêu đo được đo dưới điều kiện MRC trong bảng 7. Các điều kiện của thiết bị là điện áp phun ion 4500V, nhiệt độ đầu dò tăng áp (turbo) 400°C, khí nóng 40l mỗi phút, nitơ 12l mỗi phút làm khí màng chắn, hệ số nhân 2100V, điện thế phân nhóm -80V, điện thế thoát va chạm tế bào -11V.

Bảng 7

Phân tử mục tiêu đo	Ion tiền chất (m/z)	Ion sản phẩm (m/z)	CE (V)	Thời gian rửa giải (phút)
IP5	579	481	-38	3,89
IP6	659	561	-35	4,01
IP7	739	641	-35	4,08
	739	159	-85	4,08
IP8	819	721	-38	4,11

CE: năng lượng va chạm

Trị số diện tích của sắc ký khối thu được bằng phép đo được tính bằng MultiQuant phiên bản 3.0 (SCIEX).

Kết quả

Các kết quả được thể hiện ở Fig.2. Hợp chất 97 thể hiện sự giảm duy trì và phụ thuộc liều đối với mức IP7 của gan, cơ và mỡ.

* $p < 0,025$ đối với chuột được xử lý bằng chất dẫn thuốc bằng thử nghiệm William một đuôi (one-tailed William test)

$p < 0,025$ đối với chuột được xử lý bằng chất dẫn thuốc bằng thử nghiệm Shirley William một đuôi (one-tailed Shirley William test)

Ví dụ thử nghiệm 3

Hiệu quả làm giảm tăng đường huyết lúc không đói ở chuột đái tháo đường

Phương pháp

Chất dẫn thuốc (metyl xenluloza 0,5%), hợp chất 97 với liều 3 hoặc 10mg/kg và metformin với liều 150mg/kg được sử dụng đường miệng cho chuột béo đực Zucker 12 tuần có huyết sắc tố glycosyl hóa cân bằng, trọng lượng cơ thể và glucoza trong máu lúc không đói ($n=6$, các con chuột nạc Zucker ($n=4$) mua được từ CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC. làm đối chứng thông thường) và mức độ glucoza trong máu được đo trong 24 giờ.

Kết quả

Các kết quả được trình bày ở Fig.3 và Fig.4. Hợp chất 97 thể hiện hiệu quả làm giảm mức tăng đường huyết kéo dài lúc không đói và tác dụng giảm đường huyết đáng kể (giảm AUC glucoza lên đến 24 giờ) được xác nhận ở nhóm sử dụng hợp chất 97 (10mg/kg).

Trung bình $\pm$ SD, $n=6$ (ZF) và 4(ZL)

ZF: Zucker béo

ZL: Zucker nạc

Compd 97: Hợp chất 97

Met: Metformin

$p < 0,025$ đối với chuột ZF được xử lý bằng chất dẫn thuốc bằng thử nghiệm Shirley Williams

Ví dụ thử nghiệm 4

Hiệu quả cải thiện dung nạp glucoza và giảm IP7 mô ở chuột bị suy giảm dung nạp glucoza

Phương pháp

Chất dẫn thuốc (metyl xenluloza 0,5%) hoặc hợp chất 9 (Hợp chất của ví dụ 9) ở liều 0,3, 3, và 30mg/kg được sử dụng đường miệng cho chuột béo Zucker đực 17 tuần tuổi ($n=6$, có được từ Takeda RABICS) có huyết sắc tố được glucosyl hóa cân bằng và trọng lượng cơ thể và chuột được nhịn ăn trong 16 giờ. Tiếp đó, glucoza trong máu lúc đói được đo, glucoza được nạp đường miệng (2g/kg) và mức độ glucoza trong máu được đo trong 120 phút. Sau khi thu gom mẫu máu trong 120 phút, các mô (cơ dếp và gan) được thu gom ngay và hàm lượng IP7 trong mô được đo.

Kết quả

Các kết quả được trình bày ở Fig.5 đến Fig.9. Ở chuột bị suy giảm dung nạp glucoza, sử dụng hợp chất 9 làm giảm glucoza trong máu lúc đói từ 3mg/kg và cải thiện dung nạp glucoza từ 0,3mg/kg (glucoza AUC trong từ 0 đến 120 phút). Hiệu quả cải thiện dung nạp glucoza (glucoza AUC trong từ 0 đến 120 phút) tương quan tốt với sự giảm IP7 trong cơ (cơ dếp) và gan.

Trung bình $\pm$ SD, $n=6$.

* $p<0,025$ đối với chuột ZF được xử lý bằng chất dẫn thuốc bằng thử nghiệm William 1 đầu

$p<0,025$ đối với chuột ZF được xử lý bằng chất dẫn thuốc bằng thử nghiệm Shirley William 1 đầu.

Ví dụ thử nghiệm 5

Hiệu quả kéo dài sự sống ở mẫu chuột suy tim

Phương pháp

Chất dẫn thuốc (dung dịch metylxenluloza 0,5%), hợp chất 97 (10mg/kg) và hợp chất 9 (10mg/kg) được sử dụng đường miệng 1 lần mỗi ngày ($n=21$) cho chuột đực CSQ TG (6 tuần tuổi) làm mẫu bệnh cơ tim dẫn. Với nhóm đối chứng thông thường, chuột không Tg ($n=5$) thu được từ cùng lứa được sử dụng.

Kết quả

Các kết quả được trình bày ở Fig.10. Như đường cong tỷ lệ sống sót Kaplan-Meier thể hiện, tất cả các hợp chất cho thấy hiệu quả kéo dài sự sống đáng kể trên tuổi thọ của chuột CSQ TG.

Compd 9: Hợp chất 9, Compd 97: Hợp chất 97

n = 21 (chuột CSQ TG), n = 5 (chuột không TG)

Hợp chất 9, log-rank $\chi^2 = 5,7672$ *P < 0,05;

Hợp chất 97, log-rank $\chi^2 = 5,9304$ *P < 0,05.

Ví dụ bào chế 1 (sản xuất viên nang)

1) Hợp chất của ví dụ 1	30 mg
2) xenluloza bột mịn	10 mg
3) lactoza	19 mg
4) magie stearat	1 mg
Tổng	60 mg

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

Ví dụ bào chế 2 (sản xuất viên nén)

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

Tổng lượng 1), 2) và 3) và 4) (30g) được nhào với nước, làm khô chân không và được sàng. Bột được sàng được trộn với 4) (14g) và 5) (1g), và hỗn hợp được đục bằng máy tạo viên nén, nhờ đó thu được 1000 viên nén chứa 30mg hợp chất của ví dụ 1 mỗi viên nén.

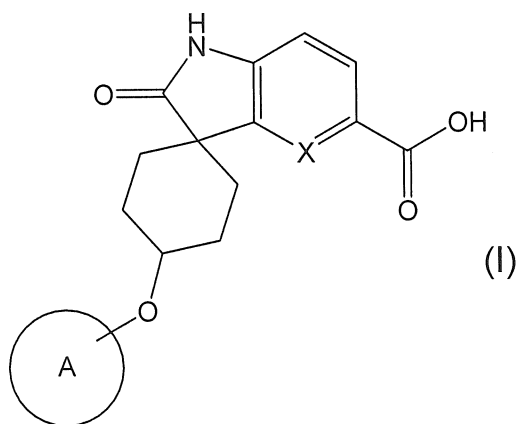
Khả năng áp dụng công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế IP6K và được cho là hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh như suy tim, đái tháo đường và tương tự.

Đơn này dựa trên đơn xin cấp bằng patent số 2017-066579 được nộp ở Nhật Bản (ngày nộp: 30 tháng 3, 2017), nội dung của nó được bao gồm toàn bộ vào đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



trong đó:

vòng A là vòng thơm tùy ý được thế;

X là CH hoặc N

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó vòng A là vòng hydrocarbon thơm C_{6-14} hoặc dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen,
- (b) nhóm xyano,
- (c) nhóm carbamoyl,
- (d) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa,
- (e) nhóm C_{1-6} alkoxy,
- (f) nhóm C_{3-10} xycloalkyl, và
- (g) nhóm C_{7-16} aralkyloxy,

hoặc muối của nó.

3. Axit 4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

4. Axit 4-((3,5-diclopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

5. Axit 2'-oxo-4-(2,4,6-triclophenoxy)-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-

carboxylic hoặc muối của nó.

6. Axit 4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

7. Axit 4-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

8. Axit 4-(4-clo-2-metoxyphenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

9. Axit 4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

10. Axit 4-(2,4-diclophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

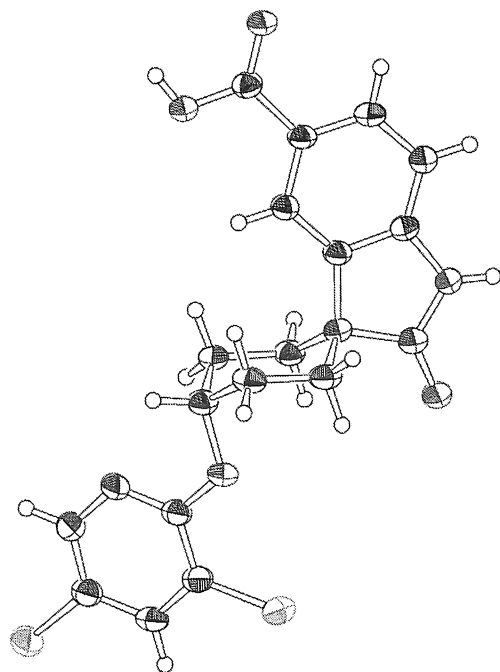
11. Axit 4-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-pyrolo[3,2-b]pyridin]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

12. Axit 4-((3,5-diflopyridin-2-yl)oxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

13. Axit 4-(4-clo-2-flophenoxy)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyclohexan-1,3'-indol]-5'-carboxylic hoặc muối của nó.

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

Fig.1



(hình ORTEP, mức xác suất 50%)

Fig.2

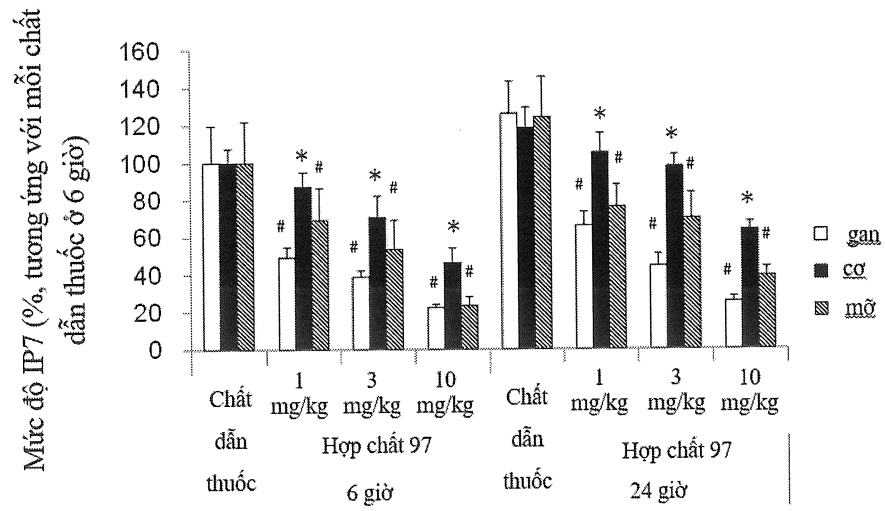


Fig.3

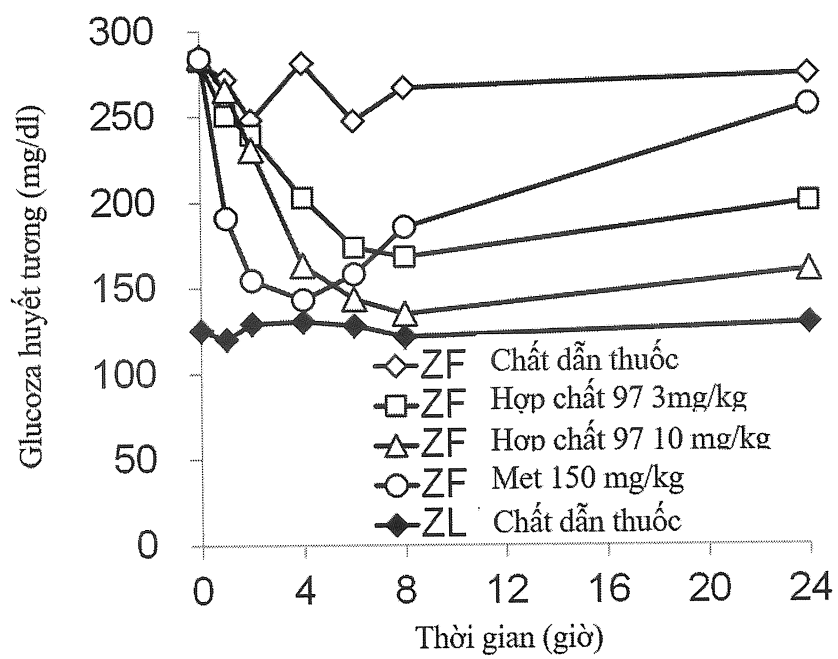


Fig.4

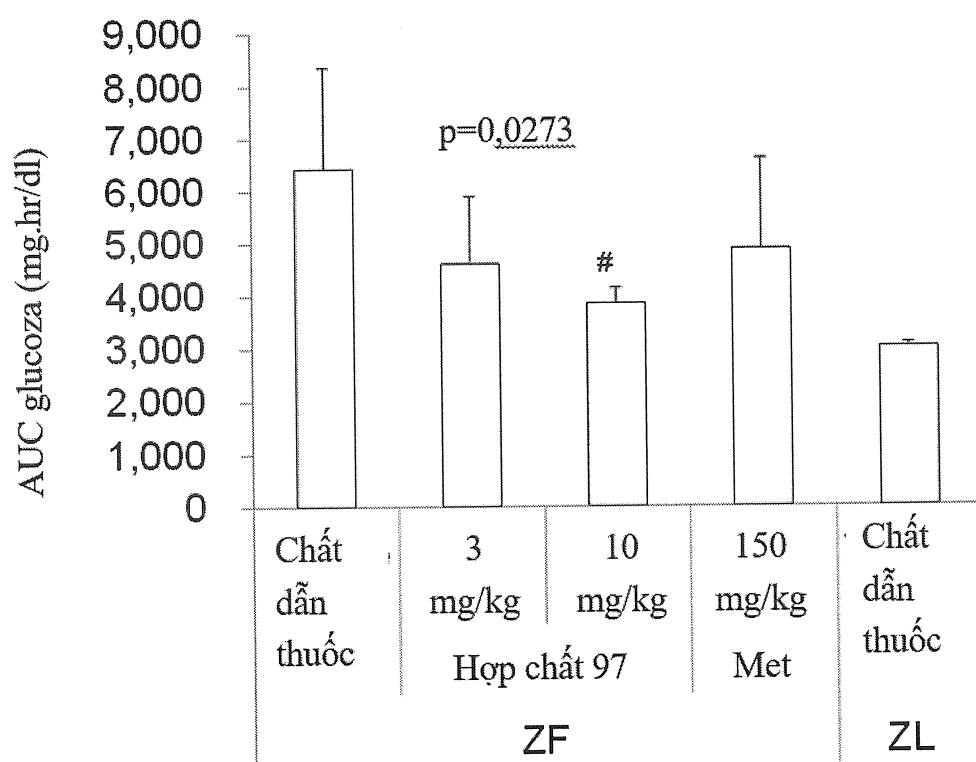


Fig.5

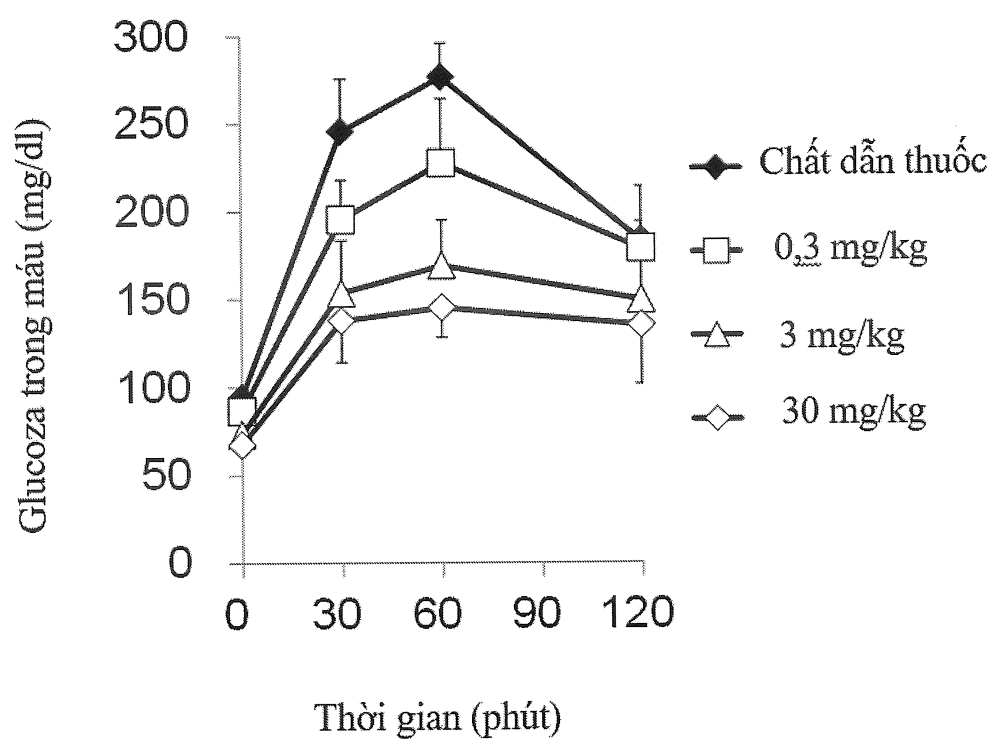


Fig.6

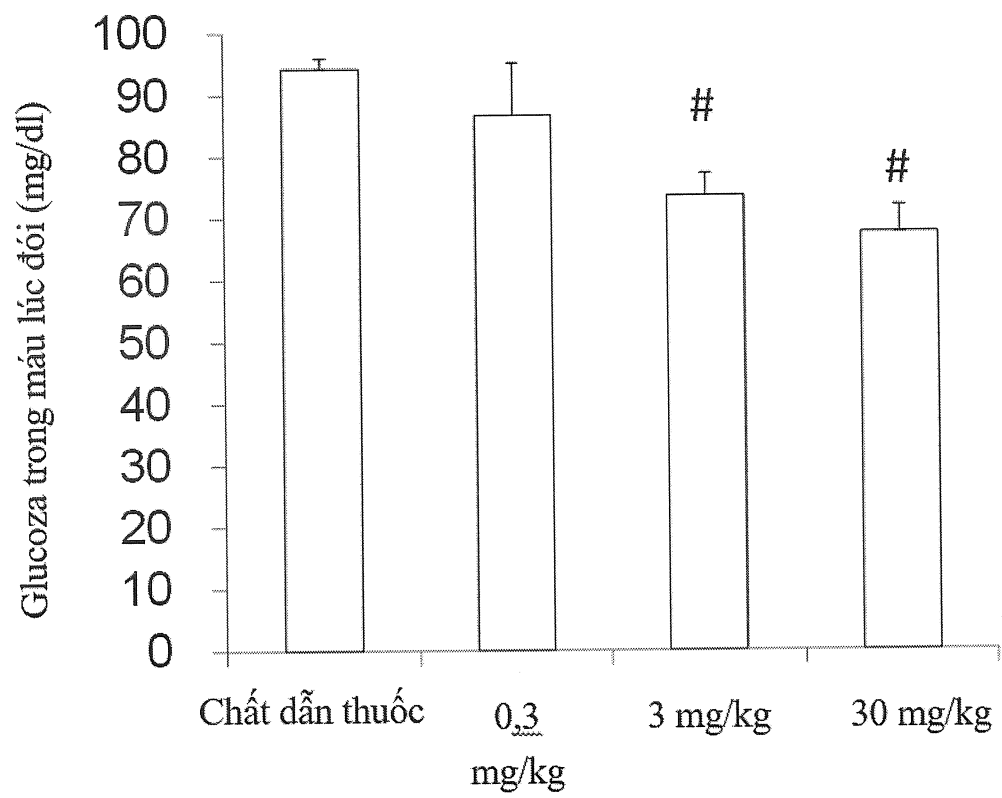


Fig.7

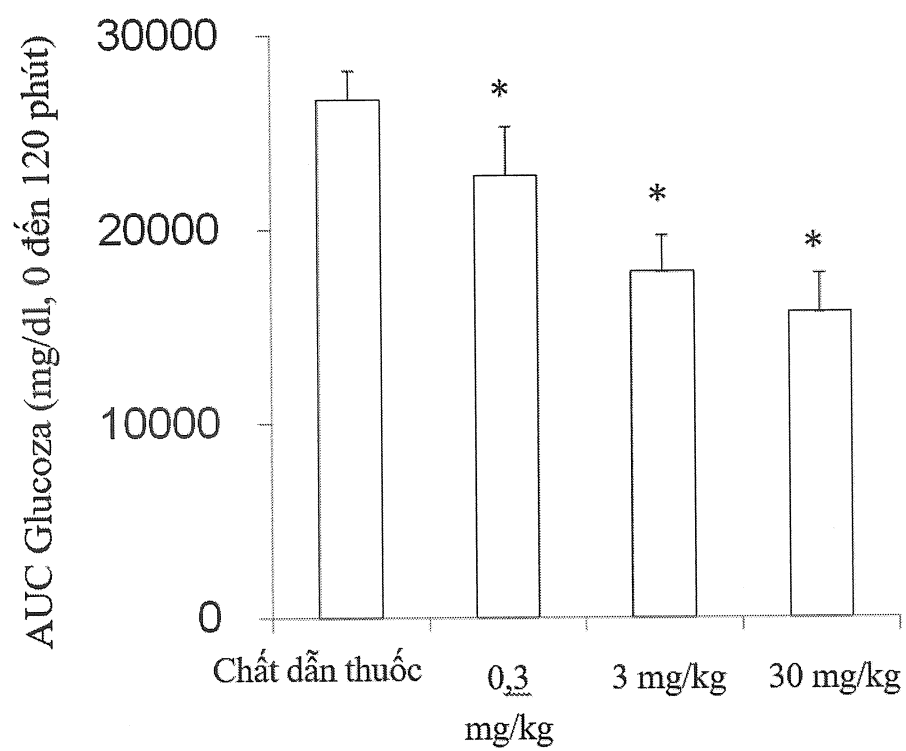


Fig.8

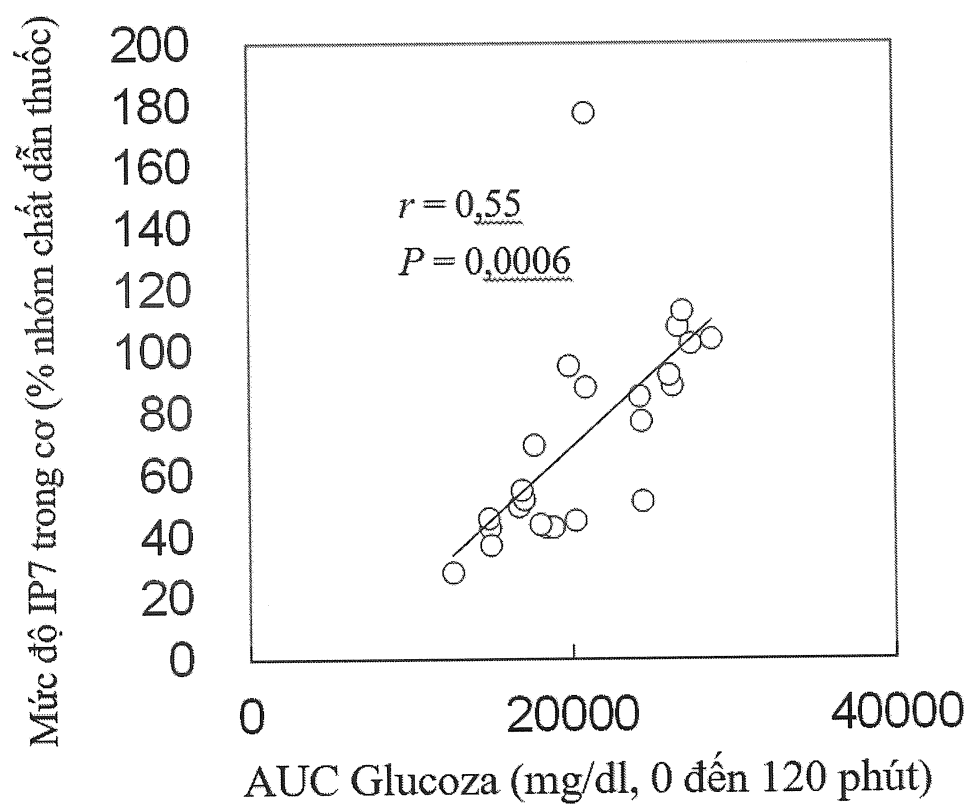


Fig.9

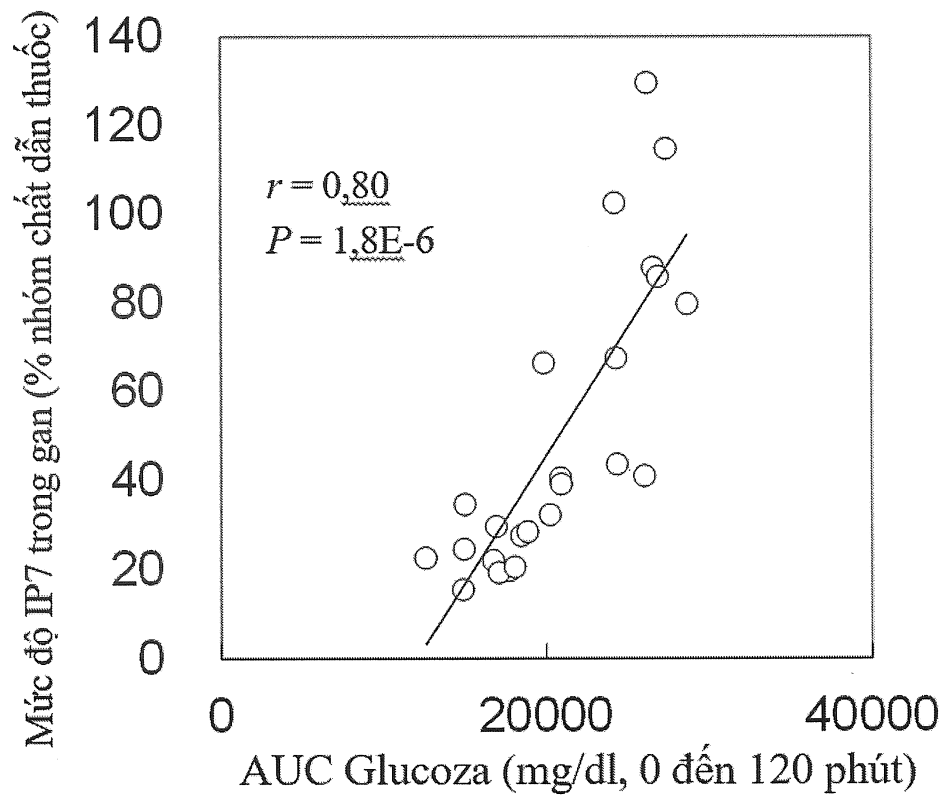


Fig.10

