



(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) 
1-0020344

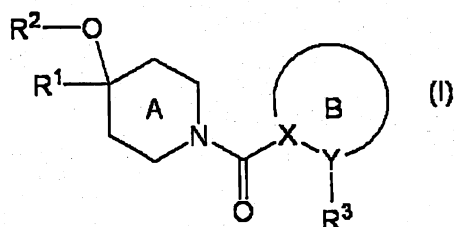
(51)⁷ **C07D 401/10, 401/14, 405/14, 413/10, (13) B**
413/14, 417/14, 498/08, A61K 31/506,
31/444, A61P 25/28

-
- | | |
|---|---------------------------------|
| (21) 1-2014-01486 | (22) 03.10.2012 |
| (86) PCT/JP2012/076257 03.10.2012 | (87) WO2013/054822A1 18.04.2013 |
| (30) 2011-222741 07.10.2011 JP | |
| (45) 25.01.2019 370 | (43) 25.08.2014 317 |
| (73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP) | |
| 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan | |
| (72) KOIKE, Tatsuki (JP), YOSHIKAWA, Masato (JP), ANDO, Haruhi (JP), FARNABY, William John (GB) | |
| (74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | |
-

(54) **HỢP CHẤT 1-ARYLCACBONYL-4-OXY-PIPERIDIN VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY HỮU ÍCH ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH THOÁI HÓA THẦN KINH**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu ích làm chất để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh và tương tự, hoặc muối của hợp chất này.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong bản mô tả, hoặc muối của hợp chất này. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có hoạt tính ức chế cholesterol 24-hydroxylaza (trong bản mô tả này còn được viết tắt là “CH24H”), được phẩm chứa hợp chất này và tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh Alzheimer là bệnh thoái hóa thần kinh cấp tiến khác biệt ở chỗ sự lắng protein amyloid β ($A\beta$), tích tụ tau phosphoryl hóa trong tế bào thần kinh (mờ rối tơ thần kinh), và sự chết tế bào thần kinh. Trong những năm gần đây, số lượng người mắc bệnh Alzheimer đang tăng do tuổi già, tuy nhiên phương pháp điều trị hiệu quả vẫn chưa được phát triển. Thuốc điều trị bệnh Alzheimer mà hiện được sử dụng trong y khoa chính thống chủ yếu là các chất ức chế axetylcholinesteraza (AChE). Trong khi các chất ức chế AChE tạo ra một mức độ nhất định và xác định sự hữu ích, bởi vì chúng nhằm bổ sung axetylcholin bị giảm nên việc điều trị bằng chất ức chế AChE đơn thuần là điều trị theo triệu chứng. Như vậy sự phát triển nhanh phương pháp chữa cơ bản và thuốc điều trị thực sự được mong muốn.

Sự có mặt của alen $\epsilon 4$ của apolipoprotein E (ApoE) kiểm soát sự chuyển hóa cholesterol được xem là yếu tố rủi ro cao của bệnh Alzheimer [tài liệu phi sáng chế 1: Science, tập 261, 921-923, 1993]. Sau phát hiện này cho thấy sự tương quan giữa đa dạng gen mang biểu hiện của protein kiểm soát chuyển hóa cholesterol và tần suất khởi phát bệnh Alzheimer, gợi ý sự tương quan giữa sự chuyển hóa cholesterol và bệnh Alzheimer [tài liệu phi sáng chế 2: Neurobiol. Aging, tập 24, 421-426, 2003, tài liệu phi sáng chế 3: Mol. Psychiatry, tập 8, 635-638, 2003]. Hơn nữa, có báo cáo là Cyp46 (tương tự như “cholesterol 24-hydroxylaza (CH24H)”), mà là cholesterol oxidaza biểu hiện cụ thể trong não, là yếu tố rủi ro của bệnh Alzheimer [tài liệu phi sáng chế 4: Neurosci. Lett., tập 328, trang 9-12, 2002]. Thêm nữa, cũng có báo cáo là Cyp46 (CH24H) được biểu hiện trong chu vi của amyloid tích tụ ở các bệnh nhân Alzheimer [tài liệu phi sáng chế 5: J. Biol. Chem., tập 279, trang 34674-34681, 2004], 24S-hydroxycholesterol (24-HC), mà là chất chuyển hóa của nó, gia tăng trong chất lỏng tủy sống não (CSF) ở các bệnh nhân Alzheimer [tài liệu phi sáng chế 6: Neurosci. Lett., tập 324, trang 83-85, 2002, tài liệu phi sáng chế 7: Neurosci. Lett., tập 397, trang 83-87, 2006] và 24-HC gây ra sự chết tế bào của tế bào SH-SY5Y, mà là đường nguyên bào thần kinh ở người [tài liệu phi sáng chế 8: Brain Res., tập 818, trang 171-175, 1999], và chuột được điều trị bằng 24-HC trong não

thất cho thấy trí nhớ ngắn hạn bị thương tổn, mà thường quan sát thấy trong bệnh Alzheimer, gợi ý rằng các noron hải mã bị tổn hại bởi 24-HC [tài liệu phi sáng chế 9: Neuroscience, tập 164, trang 398-403, 2009]. Các phát hiện này gợi ý rằng Cyp46 (CH24H) liên quan mật thiết đến bệnh lý học của bệnh Alzheimer. Vì vậy, hợp chất mà ức chế hoạt tính của Cyp46 (CH24H) (tức là, chất ức chế Cyp46 (CH24H)) ngăn sự chết tế bào thần kinh, sự gia tăng A β , viêm não và tương tự quan sát thấy trong bệnh Alzheimer, bằng cách làm giảm 24-HC trong não, và tiềm năng làm thuốc điều trị hoặc phòng ngừa cho thấy không chỉ là sự cải thiện triệu chứng mà còn ngăn sự phát triển. Hơn nữa, có báo cáo rằng chất ức chế AchE được sử dụng lâm sàng làm thuốc điều trị bệnh Alzheimer thể hiện hiệu quả cải thiện các rối loạn trí nhớ gây ra bởi A β ở chuột [tài liệu phi sáng chế 10: British Journal of Pharmacology, tập 149, trang 998-1012, 2006], và chất ức chế Cyp46 (CH24H) thể hiện hiệu quả cải thiện các rối loạn trí nhớ trong mẫu động vật có biểu hiện quá mức của A β (chuột biến đổi gen APP, chuột biến đổi gen hai lần APP/PS1 và mẫu chuột tương tự) tiềm năng làm thuốc điều trị bệnh Alzheimer.

Với khái niệm về tầng đầu tiên của bệnh Alzheimer có đề xuất về sự suy giảm nhận thức nhẹ, và khoảng một phần hai số người có rối loạn này được tiên đoán là phát triển thành bệnh Alzheimer trong tương lai. Trong những năm gần đây, có báo cáo là 24-HC gia tăng không chỉ ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer mà còn ở CSF của bệnh nhân mắc suy giảm nhận thức nhẹ [tài liệu phi sáng chế 7: Neurosci. Lett., tập 397, trang 83-87, 2006]. Phát hiện này gợi ý rằng Cyp46 (CH24H) liên quan đến bệnh lý học của chứng suy giảm nhận thức nhẹ, và vì vậy, chất ức chế Cyp46 (CH24H) tiềm năng làm thuốc điều trị mới cho bệnh Alzheimer hoặc thuốc phòng ngừa diễn biến của bệnh Alzheimer.

Trong những năm gần đây, hơn nữa, có báo cáo là 24-HC trong máu gia tăng trước khi biểu hiện của triệu chứng trong mẫu viêm não tủy miễn dịch, mà là mẫu động vật mắc đa xơ cứng là một trong các bệnh mất myelin trong hệ thần kinh trung ương [tài liệu phi sáng chế 11: J. Neurosci. Res., tập 85, trang 1499-1505, 2007]. Đa xơ cứng thường được phát triển ở người trẻ khoảng 30 tuổi và hiếm khi phát triển ở người già 60 tuổi hoặc già hơn. Có báo cáo là 24-HC gia tăng trong các bệnh nhân đa xơ cứng tuổi từ 21 đến 50 [tài liệu phi sáng chế 12: Neurosci. Lett., tập 331, trang 163-166, 2002]. Các phát hiện này gợi ý rằng Cyp46 (CH24H) liên quan đến bệnh lý học của đa xơ cứng, và vì vậy, chất ức chế Cyp46 (CH24H) tiềm năng làm thuốc điều trị hoặc phòng ngừa mới chứng đa xơ cứng.

Chấn thương sọ não (còn được gọi là TBI trong bản mô tả sáng chế) là tình trạng thể ảnh hưởng vô cùng có hại đến sức khỏe của mỗi cá nhân, mà với nó không có biện pháp cứu chữa nào hiệu quả. Trong quá trình hồi phục sau thương tổn mô trong TBI, sự phục hồi lại của màng tế bào thần kinh và sự phân bố cholesterol trong não hoạt hóa cùng

với sự tăng trưởng của tế bào thần kinh đệm được gợi ý [tài liệu phi sáng chế 13: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, tập 102, trang 8333-8338, 2005]. Ở mẫu chuột TBI, sự biểu hiện gia tăng của Cyp46 (CH24H) sau khi có báo cáo về chấn thương [tài liệu phi sáng chế 14: J. Neurotrauma, tập 25, trang 1087-1098, 2008]. Hơn nữa, cũng có báo cáo là 24-HC làm tổn thương các tế bào thần kinh [tài liệu phi sáng chế 8: Brain Res., tập 818, trang 171-175, 1999], và vì vậy, chất ức chế Cyp46 (CH24H) tiềm năng làm thuốc điều trị hoặc phòng ngừa mới đối với TBI.

Với tầm quan trọng về bệnh lý học của 24-HC trong các bệnh thoái hóa thần kinh, hoạt tính gia tăng biểu hiện gen bị viêm trong các tế bào thần kinh được báo cáo [tài liệu phi sáng chế 15: NeuroReport, tập 16, trang 909-913, 2005]. Ngoài ra, có gợi ý rằng phản ứng viêm trong não đi kèm với sự hoạt hóa tế bào thần kinh đệm là đặc điểm thay đổi về mặt bệnh lý học của các bệnh thoái hóa thần kinh [tài liệu phi sáng chế 16: Glia, tập 50, trang 427-434, 2005]. Trong những năm gần đây, hiệu quả điều trị bằng cách ngăn viêm não cũng được báo cáo đối với các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Huntington, bệnh Parkinson và bệnh xơ cứng cột bên teo cơ và tương tự [tài liệu phi sáng chế 17: Mol. Neurodegeneration, tập 4, trang 47-59, 2009]. Vì vậy, việc ngăn viêm não bằng cách giảm 24-HC bằng cách ức chế Cyp46 (CH24H) tiềm năng làm thuốc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Huntington, bệnh Parkinson, nhồi máu não, bệnh tăng nhãn áp, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ và tương tự.

Bệnh tăng nhãn áp là nguyên nhân chính của bệnh mù, và được xem là vấn đề xã hội nghiêm trọng. Tuy nhiên, chứng hẹp loại áp suất não thông thường mà là triệu chứng chính của bệnh không có cách cứu chữa hiệu quả. Trong những năm gần đây, cũng có công bố rằng sự đa dạng gen của Cyp46 (CH24H) liên kết với 24-HC huyết áp cao liên quan đến nguy cơ khởi phát của bệnh tăng nhãn áp [tài liệu phi sáng chế 18: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., tập 50, trang 5712-5717, 2009], và các chất ức chế Cyp46 (CH24H) tiềm năng làm thuốc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tăng nhãn áp.

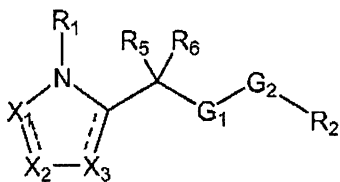
Co cứng là bệnh mà xảy ra cùng với sự kích thích do điện bất thường của các tế bào thần kinh trong não. Co cứng cũng là một trong các phát hiện lâm sàng đặc thù trong bệnh Alzheimer [tài liệu phi sáng chế 19: Epilepsia, tập 47, trang 867-872, 2006], và có báo cáo là co cứng được phát triển thường xuyên cao ở chuột biến đổi gen gấp đôi APP/PS1 mà là một loại trong các mẫu bệnh Alzheimer do sự biểu hiện quá mức A β [tài liệu phi sáng chế 20: J. Neurosci., tập 29, trang 3453-3462, 2012]. Có báo cáo là carbamazepin mà là thuốc điều trị co cứng thể hiện hiệu quả cải thiện trí nhớ ngắn hạn ở thí nghiệm Y-maze sử dụng mẫu co cứng ở chuột [tài liệu phi sáng chế 21: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, tập 48, trang 459-468, 1985]. Như vậy, trong mẫu động vật mắc các triệu chứng co cứng, chất ức chế Cyp46 (CH24H) thể hiện tác dụng cải thiện trí nhớ

ngăn hạn là tiềm năng làm thuốc điều trị hoặc phòng ngừa co cứng.

Do bệnh tâm thần phân liệt thể hiện các triệu chứng tâm lý như ảo giác, hoang tưởng, kích thích, trạng thái rối loạn thần kinh và tương tự, các thuốc điều trị bệnh này được phát triển từ các góc độ khác nhau. Trong những năm gần đây, các thay đổi trong sự chuyển hóa cholesterol được chỉ ra là liên quan đến tính bất thường của hoạt động thần kinh được thấy ở bệnh tâm thần phân liệt [tài liệu phi sáng chế 22: J. Psychiatry Neurosci., tập 36, trang 47-55, 2011]. Do các yếu tố độc hại tế bào như ứng suất oxy hóa cũng góp phần vào bệnh lý học của bệnh tâm thần phân liệt, độc tố tế bào thần kinh do 24-HC có thể làm trầm trọng các triệu chứng [tài liệu phi sáng chế 23: Psychoneuroendocrinology, tập 28, trang 83-96, 2003]. Vì vậy, chất ức chế Cyp46 (CH24H) mà ức chế sự chuyển hóa cholesterol thành 24-HC trong não là tiềm năng làm thuốc điều trị hoặc phòng ngừa mới bệnh tâm thần phân liệt.

Ví dụ về hợp chất có cấu trúc tương tự hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau đây.

Tài liệu sáng chế 1 bộc lộ hợp chất sau:



trong đó:

X_1 , X_2 và X_3 độc lập là N, O, S, C hoặc tương tự;

G_1 là CR_aR_b , NR_7 , hoặc heteroxycloalkyl chứa nitơ tùy ý được thế;

G_2 là liên kết đơn, alkyl tùy ý được thế hoặc tương tự;

R_1 là aryl, heteroaryl chứa nitơ hoặc tương tự;

R_2 là alkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế hoặc tương tự;

R_3 và R_4 độc lập là H, halogen, alkyl tùy ý được thế hoặc tương tự;

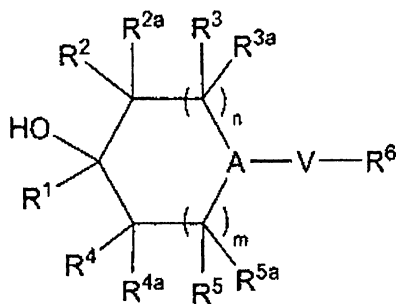
R_5 , R_6 , R_7 và R_8 độc lập là H, halogen, alkyl tùy ý được thế hoặc tương tự;

R_5 và R_6 kết hợp tùy ý tạo thành oxo; và

R_a và R_b độc lập là H, halogen, alkyl tùy ý được thế hoặc tương tự,

làm thuốc điều trị chứng viêm, bệnh Alzheimer và tương tự.

Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ hợp chất sau đây:



trong đó:

V là cacbonyl hoặc tương tự;

A là N hoặc C(H);

R^1 là H, alkyl tùy ý được thế, alkenyl tùy ý được thế, alkynyl tùy ý được thế hoặc tương tự;

$R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5$ và R^{5a} độc lập là H, halogen, alkyl tùy ý được thế hoặc tương tự;

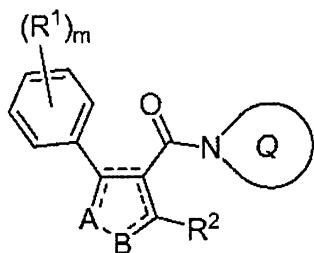
R^6 là $-R^8-OR^{10}$, alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế hoặc tương tự;

R^8 là liên kết đơn, alkynylen hoặc alkenylen; và

R^9 và R^{10} độc lập là H, halogen, alkyl tùy ý được thế hoặc tương tự,

làm thuốc điều trị bệnh tự miễn dịch, bệnh Alzheimer, chứng mất trí do tuổi già và tương tự.

Tài liệu sáng chế 3 bộc lộ hợp chất sau đây:



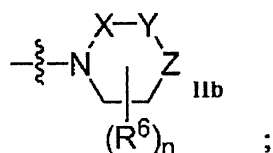
trong đó:

A-B là N-O, O-N hoặc N(H)-N;

R^1 là H, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, hydroxy, halogen hoặc tương tự;

R^2 là H, aryl, heteroaryl, C_{1-6} alkyl hoặc tương tự;

Q là vòng chứa nitơ (công thức (IIb) sau đây và công thức tương tự)



R^6 là H, hydroxy, aryl hoặc tương tự;

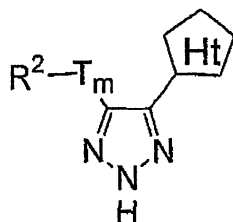
X, Y và Z độc lập là O, NR⁷ hoặc CR⁷₂;

R⁷ là H, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₁₋₄ alkoxy, heteroaryl-C₁₋₆ alkyl, aryl-C₁₋₆ alkyl hoặc tương tự; và

n là 0-3,

làm thuốc điều trị bệnh liên quan đến bệnh miễn dịch, chứng mất trí, chứng tăng huyết áp, đái tháo đường và tương tự (ví dụ bệnh Alzheimer và bệnh tương tự)

Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ hợp chất sau đây:



trong đó:

Ht là nhóm dị vòng (pyrrol-3-yl, [1,2,4]triazol-3-yl, [1,2,3]triazol-4-yl hoặc tetrazol-5-yl, pyrrol-3-yl có R³ và Qn-R⁴, và [1,2,4]triazol-3-yl hoặc [1,2,3]triazol-4-yl có R³ hoặc Qn-R⁴);

T và Q độc lập là -C(O)- hoặc tương tự;

m và n độc lập là 0-1;

R² là R hoặc tương tự;

R³ là R⁷, halogen, xyano hoặc tương tự;

R là nhóm C₁₋₆ hydrocacbon, C₆₋₁₀ aryl, C₆₋₁₀ heteroaryl, C₃₋₁₀ heteroxycloalkyl hoặc tương tự; và

R⁷ là H, nhóm C₁₋₆ hydrocacbon tùy ý được thế hoặc tương tự,

làm thuốc điều trị bệnh tự miễn dịch, bệnh Alzheimer và tương tự.

Danh mục tài liệu

Tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: WO 2009/117421

Tài liệu sáng chế 2: WO 2008/134547

Tài liệu sáng chế 3: WO 2008/011453

Tài liệu sáng chế 4: WO 02/088097

Tài liệu phi sáng chế:

Tài liệu phi sáng chế 1: Science, tập 261, 921-923, 1993

Tài liệu phi sáng chế 2: Neurobiol. Aging, tập 24, 421-426, 2003

Tài liệu phi sáng chế 3: Mol. Psychiatry, tập 8, 635-638, 2003

Tài liệu phi sáng chế 4: Neurosci. Lett., tập 328, trang 9-12, 2002

Tài liệu phi sáng chế 5: J. Biol. Chem., tập 279, trang 34674-34681, 2004

- Tài liệu phi sáng chế 6: Neurosci. Lett., tập 324, trang 83-85, 2002
 Tài liệu phi sáng chế 7: Neurosci. Lett., tập 397, trang 83-87, 2006
 Tài liệu phi sáng chế 8: Brain Res., tập 818, trang 171-175, 1999
 Tài liệu phi sáng chế 9: Neuroscience, tập 164, trang 398-403, 2009
 Tài liệu phi sáng chế 10: British Journal of Pharmacology, tập 149, trang 998-1012, 2006
 Tài liệu phi sáng chế 11: J. Neurosci. Res., tập 85, trang 1499-1505, 2007
 Tài liệu phi sáng chế 12: Neurosci. Lett., tập 331, trang 163-166, 2002
 Tài liệu phi sáng chế 13: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, tập 102, trang 8333-8338, 2005
 Tài liệu phi sáng chế 14: J. Neurotrauma, tập 25, trang 1087-1098, 2008
 Tài liệu phi sáng chế 15: NeuroReport, tập 16, trang 909-913, 2005
 Tài liệu phi sáng chế 16: Glia, tập 50, trang 427-434, 2005
 Tài liệu phi sáng chế 17: Mol. Neurodegeneration, tập 4, trang 47-59, 2009
 Tài liệu phi sáng chế 18: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., tập 50, trang 5712-5717, 2009
 Tài liệu phi sáng chế 19: Epilepsia, tập 47, trang 867-872, 2006
 Tài liệu phi sáng chế 20: J. Neurosci., tập 29, trang 3453-3462, 2012
 Tài liệu phi sáng chế 21: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, tập 48, trang 459-468, 1985
 Tài liệu phi sáng chế 22: J. Psychiatry Neurosci., tập 36, trang 47-55, 2011
 Tài liệu phi sáng chế 23: Psychoneuroendocrinology, tập 28, trang 83-96, 2003

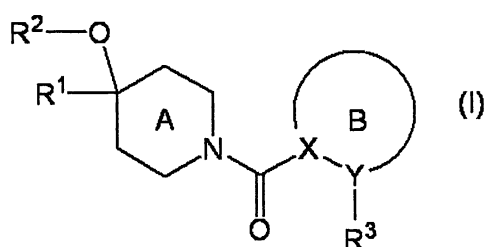
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính ức chế CH24H vượt trội mà hữu ích làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ, bệnh Huntington, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chấn thương sọ não, nhồi máu não, bệnh tăng nhãn áp, đa xơ cứng và tương tự), chứng động kinh, bệnh tâm thần phân liệt và tương tự.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu với nỗ lực giải quyết vấn đề nêu trên và đã tìm ra hợp chất có công thức (I) sau đây có tác dụng ức chế CH24H vượt trội, từ đó dẫn đến hoàn thiện sáng chế.

Theo đó, sáng chế đề xuất:

[1] Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R¹ là nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế;

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế;

R^3 là nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế;

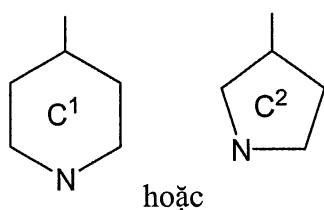
vòng A là vòng piperidin tùy ý được thế thêm (vòng piperidin được tùy ý liên kết cầu); và
vòng B là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế thêm (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nito),

hoặc muối của nó.

[2] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1] nêu trên, trong đó R^3 là nhóm dị vòng thơm chứa nito có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế.

[3] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1] nêu trên, trong đó R^3 là nhóm dị vòng thơm chứa nito có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

[4] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1] nêu trên, trong đó R^3 là nhóm có công thức:



trong đó:

vòng C^1 là dị vòng thơm chứa nito có 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nito; và

vòng C^2 là dị vòng thơm chứa nito có 5 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nito, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

[5] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1] nêu trên, trong đó vòng B là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nito), mỗi trong số đó là, ngoài R^3 và $-C(=O)-$ vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy, và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy.

[6] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1] nêu trên, trong đó vòng B là:

<

hoặc vòng oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan không có phần tử thế khác ngoài R^1 , R^2 -O- và -C(=O)-vòng B; và

vòng B là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà là, ngoài R^3 và -C(=O)-vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy.

[9] Hợp chất (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2,4'-bipyridin-3-yl)metanon hoặc muối của nó.

[10] Hợp chất 2,4'-bipyridin-3-yl(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon hoặc muối của nó.

[11] Hợp chất 2,4'-bipyridin-3-yl(4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon hoặc muối của nó.

[12] Hợp chất (4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon hoặc muối của nó.

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

[14] Thuốc theo mục [13] nêu trên, mà là thuốc ức chế cholesterol 24-hydroxylaza.

[15] Thuốc theo mục [13] nêu trên, mà là thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh.

[16] Thuốc theo mục [15] nêu trên, trong đó bệnh thoái hóa thần kinh là bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ, bệnh Huntington, bệnh Parkinson hoặc đa xơ cứng.

[17] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1] nêu trên để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh.

[18] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục [17] nêu trên, trong đó bệnh thoái hóa thần kinh là bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ, bệnh Huntington, bệnh Parkinson hoặc đa xơ cứng.

[19] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1] nêu trên để ức chế cholesterol 24-hydroxylaza ở động vật có vú.

[20] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1] nêu trên để sử dụng trong sản xuất thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh.

[21] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục [20] nêu trên, trong đó bệnh thoái hóa thần kinh là bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ, bệnh Huntington, bệnh Parkinson hoặc đa xơ cứng.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất có công thức (I) có hoạt tính ức chế CH_24H vượt trội mà hữu ích làm

thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ, bệnh Huntington, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chấn thương sọ não, nhồi máu não, bệnh tăng nhãn áp, đa xơ cứng và tương tự), chứng động kinh, bệnh tâm thần phân liệt và tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả sáng chế, “nguyên tử halogen” nghĩa là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{1-6} alkyl” nghĩa là, chẳng hạn như, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2-ethylbutyl hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{2-6} alkenyl” nghĩa là, chẳng hạn như, vinyl, 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, 5-hexenyl hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{2-6} alkynyl” nghĩa là, chẳng hạn như, etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1,1-dimetylprop-2-yn-1-yl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{1-6} alkoxy” nghĩa là, chẳng hạn như, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, hexyloxy hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{2-6} alkenyloxy” nghĩa là, chẳng hạn như, vinyloxy, 1-propenyloxy, 2-propenyloxy, 2-metyl-1-propenyloxy, 1-butenyloxy, 2-butenyloxy, 3-butenyloxy, 3-metyl-2-butenyloxy, 1-pentenyloxy, 2-pentenyloxy, 3-pentenyloxy, 4-pentenyloxy, 4-metyl-3-pentenyloxy, 1-hexenyloxy, 3-hexenyloxy, 5-hexenyloxy hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{2-6} alkynyloxy” nghĩa là, chẳng hạn như, etynyloxy, 1-propynyloxy, 2-propynyloxy, 1-butynyloxy, 2-butynyloxy, 3-butynyloxy, 1-pentynyloxy, 2-pentynyloxy, 3-pentynyloxy, 4-pentynyloxy, 1,1-dimetylprop-2-yn-1-yloxy, 1-hexynyloxy, 2-hexynyloxy, 3-hexynyloxy, 4-hexynyloxy, 5-hexynyloxy hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{1-6} alkylendioxy” nghĩa là, chẳng hạn như, metylendioxy, etylendioxy hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{1-6} alkoxy-cacbonyl” nghĩa là, chẳng hạn như, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, propoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl,

butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{1-6} alkyl-carbonyl” nghĩa là, chẳng hạn như, axetyl, propanoyl, butanoyl, 2-metylpropanoyl hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) mono- C_{1-6} alkylamino” nghĩa là, chẳng hạn như, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamino, tert-butylamino hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) di- C_{1-6} alkylamino” nghĩa là, chẳng hạn như, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, di-tert-butylamino hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{3-8} cycloalkyl” nghĩa là, chẳng hạn như, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{3-6} cycloalkyl” nghĩa là, chẳng hạn như, cycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon từ trong (nhóm) C_{3-8} cycloalkyl nêu trên.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{3-8} cycloalkyloxy” nghĩa là, chẳng hạn như, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, cyclooctyloxy hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{3-6} cycloalkyloxy” nghĩa là, chẳng hạn như, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{3-8} cycloalkenyl” nghĩa là, chẳng hạn như, cyclopropenyl (như 2-cyclopropen-1-yl), cyclobutenyl (như 2-cyclobuten-1-yl), cyclopentenyl (như 2-cyclopenten-1-yl, 3-cyclopenten-1-yl), cyclohexenyl (như 2-cyclohexen-1-yl, 3-cyclohexen-1-yl) hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{3-8} cycloalkenyloxy” nghĩa là, chẳng hạn như, cyclopropenyloxy (như 2-cyclopropen-1-yloxy), cyclobutenyloxy (như 2-cyclobuten-1-yloxy), cyclopentenyl (như 2-cyclopenten-1-yloxy, 3-cyclopenten-1-yloxy), cyclohexenyloxy (như 2-cyclohexen-1-yloxy, 3-cyclohexen-1-yloxy) hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{6-14} aryl” nghĩa là, chẳng hạn như, phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{6-14} aryloxy” nghĩa là, chẳng hạn như, phenoxy, 1-naphtyloxy, 2-naphtyloxy hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{7-14} aralkyl” nghĩa là, chẳng hạn như, benzyl, phenetyl hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “(nhóm) C_{7-14} aralkyloxy” nghĩa là, chẳng hạn như, benzyloxy, phenetyloxy hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “nhóm dị vòng” nghĩa là nhóm dị vòng thơm hoặc

nhóm dị vòng không thơm.

Trong bản mô tả sáng chế, “nhóm dị vòng thơm” nghĩa là nhóm dị vòng thơm đơn vòng hoặc nhóm dị vòng thơm ngưng tụ.

Trong bản mô tả sáng chế, các ví dụ về “nhóm dị vòng thơm đơn vòng” bao gồm nhóm dị vòng thơm đơn vòng 5 đến 7 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) chứa nguyên tử cấu thành vòng khác ngoài nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh (tùy ý được oxy hóa) và nguyên tử nitơ (tùy ý được oxy hóa). Các ví dụ bao gồm furyl (như 2-furyl, 3-furyl), thienyl (như 2-thienyl, 3-thienyl), pyridyl (như 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl), pyrimidinyl (như 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl), pyridazinyl (như 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl), pyrazinyl (như 2-pyrazinyl), pyrrolyl (như 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl), imidazolyl (như 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl), pyrazolyl (như 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl), thiazolyl (như 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl), isothiazolyl (như 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl), oxazolyl (như 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl), isoxazolyl (như 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl), oxadiazolyl (như 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl), thiadiazolyl (như 1,3,4-thiadiazol-2-yl), triazolyl (như 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl), tetrazolyl (như tetrazol-1-yl, tetrazol-5-yl), triazinyl (như 1,2,4-triazin-1-yl, 1,2,4-triazin-3-yl) và tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, ví dụ về “nhóm dị vòng thơm ngưng tụ” bao gồm nhóm dị vòng thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh, cụ thể là, nhóm được dẫn xuất từ vòng ngưng tụ trong đó vòng tương ứng nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 đến 7 cạnh được ngưng tụ bằng C₆₋₁₄ hydrocacbon thơm; và nhóm được dẫn xuất từ vòng ngưng tụ trong đó các vòng tương ứng với các nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 đến 7 cạnh được ngưng tụ. Các ví dụ bao gồm quinolyl (như 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 6-quinolyl), isoquinolyl (như 3-isoquinolyl), quinazolyl (như 2-quinazolyl, 4-quinazolyl), quinoxalyl (như 2-quinoxalyl, 6-quinoxalyl), benzofuranyl (như 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl), benzothienyl (như 2-benzothienyl, 3-benzothienyl), benzoxazolyl (như 2-benzoxazolyl), benzisoxazolyl (như 7-benzisoxazolyl), benzothiazolyl (như 2-benzothiazolyl), benzimidazolyl (như benzimidazol-1-yl, benzimidazol-2-yl, benzimidazol-5-yl), benzotriazolyl (như 1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl), indolyl (như indol-1-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, indol-5-yl), indazolyl (như 1H-indazol-3-yl), pyrolopyrazinyl (như 1H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-6-yl), imidazopyridyl (như 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, 2H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl), thienopyridyl (như thieno[2,3-b]pyridin-3-yl), imidazopyrazinyl (như 1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl), pyrazolopyridyl (như 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl),

pyrazolothienyl (như 2H-pyrazolo[3,4-b]thiophen-2-yl), pyrazolotriazinyl (như pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-yl) và tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “nhóm dị vòng không thơm” nghĩa là nhóm dị vòng không thơm đơn vòng hoặc nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ.

Trong bản mô tả sáng chế, ví dụ về “nhóm dị vòng không thơm đơn vòng” bao gồm nhóm dị vòng không thơm đơn vòng 3 đến 8 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) chứa ở dạng nguyên tử cấu thành vòng khác ngoài nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh (tùy ý được oxy hóa) và nguyên tử nitơ (tùy ý được oxy hóa). Ví dụ bao gồm azetidiny (như 1-azetidiny, 2-azetidiny), pyrrolidiny (như 1-pyrrolidiny, 2-pyrrolidiny), piperidyl (như piperidino, 2-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperidyl), morpholiny (như morpholino), thiomorpholiny (như thiomorpholino), piperazinyl (như 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 3-piperazinyl), oxazolidiny (như oxazolidin-2-yl), thiazolidiny (như thiazolidin-2-yl), dihydrothiopyrany (như dihydrothiopyran-3-yl, dihydrothiopyran-4-yl), imidazolidiny (như imidazolidin-2-yl, imidazolidin-3-yl), oxazoliny (như oxazolin-2-yl), thiazoliny (như thiazolin-2-yl), imidazoliny (như imidazolin-2-yl, imidazolin-3-yl), dioxolyl (như 1,3-dioxol-4-yl), dioxolany (như 1,3-dioxolan-4-yl), dihydrooxadiazolyl (như 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl), pyrany (như 2-pyrany, 4-pyrany), tetrahydropyrany (như 2-tetrahydropyrany, 3-tetrahydropyrany, 4-tetrahydropyrany), thiopyrany (như 4-thiopyrany), tetrahydrothiopyrany (như 2-tetrahydrothiopyrany, 3-tetrahydrothiopyrany, 4-tetrahydrothiopyrany), 1-oxidotetrahydrothiopyrany (như 1-oxidotetrahydrothiopyran-4-yl), 1,1-dioxidotetrahydrothiopyrany (như 1,1-dioxidotetrahydrothiopyran-4-yl), tetrahydrofuryl (như tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrofuran-2-yl), oxetany (như oxetan-2-yl, oxetan-3-yl), pyrazolidiny (như pyrazolidin-1-yl, pyrazolidin-3-yl), pyrazoliny (như pyrazolin-1-yl), tetrahydropyrimidiny (như tetrahydropyrimidin-1-yl), dihydrotriazolyl (như 2,3-dihydro-1H-1,2,3-triazol-1-yl), tetrahydrotriazolyl (như 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,2,3-triazol-1-yl), azepany (như 1-azepany, 2-azepany, 3-azepany, 4-azepany), dihydropyridyl (như dihydropyridin-1-yl, dihydropyridin-2-yl, dihydropyridin-3-yl, dihydropyridin-4-yl), tetrahydropyridyl (như 1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl) và tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, các ví dụ về “nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ” bao gồm nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh, cụ thể là, nhóm dẫn xuất từ vòng ngưng tụ dẫn xuất từ vòng ngưng tụ trong đó vòng tương ứng với nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh được ngưng tụ với hydrocacbon thơm C₆₋₁₄; nhóm dẫn xuất từ vòng ngưng tụ trong đó các vòng tương ứng với các nhóm dị vòng

không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh được ngưng tụ; nhóm dẫn xuất từ vòng ngưng tụ trong đó vòng tương ứng với nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh được ngưng tụ với vòng tương ứng với nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 đến 7 cạnh; và nhóm trong đó nhóm nêu trên được bão hòa một phần. Các ví dụ về nhóm này bao gồm dihydroindolyl (như 2,3-dihydro-1H-indol-1-yl), dihydroisoindolyl (như 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl), dihydrobenzofuranyl (như 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl), tetrahydrobenzofuranyl (như 4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-3-yl), dihydrobenzodioxinyl (như 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl), dihydrobenzodioxepinyl (như 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-2-yl), chromenyl (như 4H-chromen-2-yl, 2H-chromen-3-yl), dihydrochromenyl (như 3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl), dihydroquinolyl (như 1,2-dihydroquinolin-4-yl), tetrahydroquinolyl (như 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl), dihydroisoquinolyl (như 1,2-dihydroisoquinolin-4-yl), tetrahydroisoquinolyl (như 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl), dihydrophthalazinyl (như 1,4-dihydrophthalazin-4-yl) và tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, các ví dụ về “nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh” bao gồm furyl (như 2-furyl, 3-furyl), thienyl (như 2-thienyl, 3-thienyl), pyridyl (như 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl), pyrimidinyl (như 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl), pyridazinyl (như 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl), pyrazinyl (như 2-pyrazinyl), pyrrolyl (như 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl), imidazolyl (như 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl), pyrazolyl (như 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl), thiazolyl (như 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl), isothiazolyl (như 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl), oxazolyl (như 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl), isoxazolyl (như 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl), oxadiazolyl (như 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl), thiadiazolyl (như 1,3,4-thiadiazol-2-yl), triazolyl (như 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl), tetrazolyl (như tetrazol-1-yl, tetrazol-5-yl), triazinyl (như 1,2,4-triazin-1-yl, 1,2,4-triazin-3-yl) và tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, các ví dụ về “nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh” bao gồm nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh chứa, ở dạng nguyên tử cấu thành vòng khác ngoài nguyên tử cacbon, ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử nitơ. Các ví dụ về nhóm này bao gồm pyridyl (như 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl), pyrimidinyl (như 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl), pyridazinyl (như 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl), pyrazinyl (như 2-pyrazinyl), pyrrolyl (như 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl), imidazolyl (như 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl), pyrazolyl (như 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl), thiazolyl (như 2-

thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl), isothiazolyl (như 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl), oxazolyl (như 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl), isoxazolyl (như 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl), oxadiazolyl (như 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl), thiadiazolyl (như 1,3,4-thiadiazol-2-yl), triazolyl (như 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl), tetrazolyl (như tetrazol-1-yl, tetrazol-5-yl), triazinyl (như 1,2,4-triazin-1-yl, 1,2,4-triazin-3-yl) và tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “hydrocacbon thơm C_{6-14} ” nghĩa là, chẳng hạn như, benzen, naphtalen hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, “vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh” nghĩa là, chẳng hạn như, benzen, dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh hoặc tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, các ví dụ về “dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh” bao gồm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa, ở dạng nguyên tử cấu thành vòng khác ngoài nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh (tùy ý được oxy hóa) và nguyên tử nitơ (tùy ý được oxy hóa). Các ví dụ về nhóm này bao gồm furan, thiophen, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, pyrol, imidazol, pyrazol, thiazol, isothiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, thiadiazol, triazol, tetrazol, triazin và tương tự.

Trong bản mô tả sáng chế, các ví dụ về “dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh” bao gồm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh chứa, ở dạng nguyên tử cấu thành vòng khác ngoài nguyên tử cacbon, ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử nitơ. Các ví dụ về nhóm này bao gồm pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, pyrol, imidazol, pyrazol, thiazol, isothiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, thiadiazol, triazol, tetrazol, triazin và tương tự.

Mỗi ký hiệu của công thức (I) được giải thích dưới đây.

Trong công thức (I), R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế.

Trong công thức (I), R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế.

“Nhóm C_{1-6} alkyl” của “nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế” cho R^1 hoặc R^2 tùy ý có 1 đến 5 (tốt hơn là 1 đến 3) phần tử thế ở các vị trí có thể thế. Các ví dụ về phần tử thế bao gồm các phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A sau đây. Nếu số lượng phần tử thế là hai hoặc nhiều hơn thì các phần tử thế có thể là giống hoặc khác nhau.

Nhóm phần tử thế A:

- (1) nguyên tử halogen;
- (2) nhóm xyano;
- (3) nhóm nitro;

- (4) nhóm hydroxy;
- (5) nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
- (a) nguyên tử halogen,
 - (b) nhóm xyano
 - (c) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và
 - (d) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen;
- (6) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
- (a) nguyên tử halogen,
 - (b) nhóm xyano,
 - (c) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và
 - (d) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen;
- (7) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
- (a) nguyên tử halogen,
 - (b) nhóm xyano,
 - (c) nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen,
 - (d) nhóm C_{3-8} xycloalkenyl tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen,
 - (e) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen, và
 - (f) nhóm dị vòng thơm đơn vòng 5 hoặc 6 cạnh;
- (8) nhóm C_{2-6} alkenyloxy (như vinyloxy, propenyloxy, butenyloxy, pentenyloxy, hexenyloxy) tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen;
- (9) nhóm C_{2-6} alkynyloxy (như etynyloxy, propynyloxy, butynyloxy, pentynyloxy, hexynyloxy) tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen;
- (10) nhóm C_{3-8} xycloalkyloxy (như xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy) tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen;
- (11) nhóm C_{3-8} xycloalkenyloxy (như xyclopropenyloxy, xyclobutenyloxy, xyclopentenylloxy, xyclohexenyloxy) tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen;
- (12) nhóm C_{6-14} aryloxy tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen;
- (13) nhóm C_{7-14} aralkyloxy tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen;
- (14) nhóm cacbamoyl tùy ý được thế mono- hoặc di- bằng (các) phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
- (a) nhóm C_{1-6} alkyl,
 - (b) nhóm C_{3-6} xycloalkyl,
 - (c) nhóm C_{6-14} aryl,
 - (d) nhóm C_{1-6} alkoxy,

- (e) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh,
 - (f) nhóm dị vòng thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh,
 - (g) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh, và
 - (h) nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh;
- (15) nhóm sulfamoyl tùy ý được thế mono- hoặc di- bằng (các) phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
- (a) nhóm C₁₋₆ alkyl,
 - (b) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl,
 - (c) nhóm C₆₋₁₄ aryl,
 - (d) nhóm C₁₋₆ alkoxy,
 - (e) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh,
 - (f) nhóm dị vòng thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh,
 - (g) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh, và
 - (h) nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh;
- (16) nhóm formyl;
- (17) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl;
- (18) nhóm C₂₋₆ alkenyl-cacbonyl (như acryloyl, butenoyl, pentenoyl, hexenoyl, heptenoyl);
- (19) nhóm C₂₋₆ alkynyl-cacbonyl (như propioloyl, propynylcacbonyl, butynylcacbonyl, pentynylcacbonyl, hexynylcacbonyl);
- (20) nhóm C₃₋₈ xycloalkyl-cacbonyl (như xyclopropylcacbonyl, xyclobutylcacbonyl, xyclopentylcacbonyl, xyclohexylcacbonyl);
- (21) nhóm C₃₋₈ xycloalkenyl-cacbonyl (như xyclopropenylcacbonyl, xyclobutenylcacbonyl, xyclopentenylcacbonyl, xyclohexenylcacbonyl);
- (22) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl (như benzoyl, 1-naphtylcacbonyl, 2-naphtylcacbonyl);
- (23) nhóm C₃₋₈ xycloalkyl-C₁₋₆ alkyl-cacbonyl (như xyclopropylaxetyl, 3-xyclopropylpropionyl, xyclobutylaxetyl, xyclopentylaxetyl, xyclohexylaxetyl, xyclohexylpropionyl);
- (24) nhóm C₃₋₈ xycloalkenyl-C₁₋₆ alkyl-cacbonyl (như xyclopentenylaxetyl, xyclohexenylaxetyl, 3-xyclohexenylpropionyl, 3-xyclohexenylpropionyl);
- (25) nhóm C₇₋₁₄ aralkyl-cacbonyl (như phenylaxetyl, 3-phenylpropionyl);
- (26) nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như furylcacbonyl, thienylcacbonyl, pyrolylcacbonyl, oxazolylcacbonyl, isooxazolylcacbonyl, thiazolylcacbonyl, isothiazolylcacbonyl, imidazolylcacbonyl, pyridylcacbonyl, pyrazolylcacbonyl);
- (27) nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh (như

benzofuranylcacbonyl, isobenzofuranylcacbonyl, benzothienylcacbonyl, isobenzothienylcacbonyl, indolylcacbonyl, isoindolylcacbonyl, indazolylcacbonyl, benzimidazolylcacbonyl, benzoxazolylcacbonyl);

(28) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như oxiranylcacbonyl, azetidinylcacbonyl, oxetanylcacbonyl, thietanylcacbonyl, pyrrolidinylcacbonyl, tetrahydrofurylcacbonyl, thioranylcacbonyl, piperidylcacbonyl);

(29) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh (như dihydrobenzofuranyl);

(30) nhóm amino tùy ý được thế mono- hoặc di- bằng (các) phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (b) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (c) nhóm C_{3-8} xycloalkyl-cacbonyl,
- (d) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (e) nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh,
- (f) nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh,
- (g) có 3 đến 8 cạnh nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm đơn vòng, và
- (h) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh;

(31) nhóm sulfanyl;

(32) nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl (như metylsulfanyl, etylsulfanyl);

(33) nhóm C_{2-6} alkenylsulfanyl (như vinylsulfanyl, propenylsulfanyl);

(34) nhóm C_{2-6} alkynylsulfanyl (như etynylsulfanyl, propynylsulfanyl);

(35) nhóm C_{3-8} xycloalkylsulfanyl (như xyclopropylsulfanyl, xyclobutylsulfanyl);

(36) nhóm C_{3-8} xycloalkenylsulfanyl (như xyclopropenylsulfanyl, xyclobutenylsulfanyl);

(37) nhóm C_{6-14} arylsulfanyl (như phenylsulfanyl);

(38) nhóm C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6} alkylsulfanyl (như xyclopropylmetyl-sulfanyl);

(39) nhóm C_{3-8} xycloalkenyl- C_{1-6} alkylsulfanyl (như xyclopentenylmetyl-sulfanyl);

(40) nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl (như metylsulfinyl, etylsulfinyl);

(41) nhóm C_{2-6} alkenylsulfinyl (như vinylsulfinyl, propenylsulfinyl);

(42) nhóm C_{2-6} alkynylsulfinyl (như etynylsulfinyl, propynylsulfinyl);

(43) nhóm C_{3-8} xycloalkylsulfinyl (như xyclopropylsulfinyl, xyclobutylsulfinyl);

(44) nhóm C_{3-8} xycloalkenylsulfinyl (như xyclopropenylsulfinyl, xyclobutenylsulfinyl);

(45) nhóm C_{6-14} arylsulfinyl (như phenylsulfinyl);

(46) nhóm C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6} alkylsulfinyl (như xyclopropylmetyl-sulfinyl);

(47) nhóm C_{3-8} xycloalkenyl- C_{1-6} alkylsulfinyl (như xyclopentenylmetyl-sulfinyl);

(48) nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl (như metylsulfonyl, etylsulfonyl);

- (49) nhóm C_{2-6} alkenylsulfonyl (như vinylsulfonyl, propenylsulfonyl);
- (50) nhóm C_{2-6} alkynylsulfonyl (như etynylsulfonyl, propynylsulfonyl);
- (51) nhóm C_{3-8} xycloalkylsulfonyl (như xyclopropylsulfonyl, xyclobutylsulfonyl);
- (52) nhóm C_{3-8} xycloalkenylsulfonyl (như xyclopropenylsulfonyl, xyclobutenylsulfonyl);
- (53) nhóm C_{6-14} arylsulfonyl (như phenylsulfonyl);
- (54) nhóm C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6} alkylsulfonyl (như xyclopropylmethylsulfonyl);
- (55) nhóm C_{3-8} xycloalkenyl- C_{1-6} alkylsulfonyl (như xyclopentenylmethylsulfonyl);
- (56) nhóm C_{6-14} aryl- C_{1-6} alkylsulfonyl (như benzylsulfonyl);
- (57) nhóm heteroxyclylsulfonyl thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như furylsulfonyl, thienylsulfonyl, pyridylsulfonyl);
- (58) nhóm heteroxyclylsulfonyl thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh (như benzofuranyl, isobenzofuranyl);
- (59) nhóm heteroxyclylsulfonyl không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như oxiranyl, azetidyl);
- (60) nhóm heteroxyclylsulfonyl không thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh (như dihydrobenzofuranyl);
- (61) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazolyl, morpholyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
- (a) nguyên tử halogen,
 - (b) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và
 - (c) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen;
- (62) nhóm dị vòng thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh (như benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, isobenzothienyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
- (a) nguyên tử halogen,
 - (b) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và
 - (c) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen;
- (63) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như oxiranyl, azetidyl, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidyl, piperazyl, dihydrooxadiazolyl, thiazolyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
- (a) nguyên tử halogen,
 - (b) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,
 - (c) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và
 - (d) nhóm oxo;

(64) nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh (như dihydrobenzofuranyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen,
- (b) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và
- (d) nhóm oxo;

(65) nhóm heterocycloxy thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như furyloxy, thienyloxy, pyrolyloxy, oxazolyloxy, isooxazolyloxy, thiazolyloxy, isothiazolyloxy, imidazolyloxy, pyridyloxy, pyrazolyloxy);

(66) nhóm heterocycloxy thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh (như benzofuranyloxy, isobenzofuranyloxy, benzothienyloxy, isobenzothienyloxy, indolyloxy, isoindolyloxy, indazolyloxy, benzimidazolyloxy, benzoxazolyloxy);

(67) nhóm heterocycloxy không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như oxiranyloxy, azetidinyloxy, oxetanyloxy, thietanyloxy, pyrrolidinyloxy, tetrahydrofuryloxy, thioranyloxy, piperidyloxy);

(68) nhóm heterocycloxy không thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh (như dihydrobenzofuranyloxy);

(69) nhóm cacboxy;

(70) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl;

(71) nhóm C_{2-6} alkenyloxy-cacbonyl (như vinyloxy-cacbonyl, propenyloxy-cacbonyl, butenyloxy-cacbonyl, pentenyloxy-cacbonyl, hexenyloxy-cacbonyl);

(72) nhóm C_{2-6} alkynyloxy-cacbonyl (như etynyloxy-cacbonyl, propynyloxy-cacbonyl, butynyloxy-cacbonyl, pentynyloxy-cacbonyl, hexynyloxy-cacbonyl);

(73) nhóm C_{3-8} xycloalkyloxy-cacbonyl (như xyclopropyloxy-cacbonyl, xyclobutyloxy-cacbonyl, xyclopentyloxy-cacbonyl, xyclohexyloxy-cacbonyl);

(74) nhóm C_{3-8} xycloalkenyloxy-cacbonyl (như xyclopropenyloxy-cacbonyl, xyclobutenyloxy-cacbonyl, xyclopentenylloxy-cacbonyl, xyclohexenyloxy-cacbonyl);

(75) nhóm C_{6-14} aryloxy-cacbonyl (như phenoxycacbonyl, 1-naphtyloxy-cacbonyl, 2-naphtyloxy-cacbonyl);

(76) nhóm C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-6} alkoxy-cacbonyl (như xyclopropylmetyloxy-cacbonyl, xyclopropyletyloxy-cacbonyl, xyclobutylmetyloxy-cacbonyl, xyclopentylmetyloxy-cacbonyl, xyclohexylmetyloxy-cacbonyl, xyclohexyletyloxy-cacbonyl);

(77) nhóm C_{3-8} xycloalkenyl- C_{1-6} alkoxy-cacbonyl (như xyclopentenylmetyloxy-cacbonyl, xyclohexenylmetyloxy-cacbonyl, xyclohexenyletyloxy-cacbonyl, xyclohexenylpropyloxy-cacbonyl);

- (78) nhóm C₇₋₁₄ aralkyloxy-cacbonyl (như benzyloxycacbonyl, phenetyloxycacbonyl);
 (79) nhóm mono-C₁₋₆ alkylthiocacbamoyl (như metylthiocacbamoyl, etylthiocacbamoyl, propylthiocacbamoyl);
 (80) nhóm di-C₁₋₆ alkylthiocacbamoyl (như dimetylthiocacbamoyl, dietylthiocacbamoyl, dipropylthiocacbamoyl);
 (81) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonoyloxy (như axetyloxy, propanoyloxy, butanoyloxy, 2-metylpropanoyloxy);
 (82) nhóm imino tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; và
 (83) nhóm C₁₋₆ alkylendioxy (như metylendioxy, etylendioxy).

Trong một phương án ưu tiên, R¹ tốt hơn là nhóm C₁₋₆ alkyl (tốt hơn là nhóm C₁₋₃ alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C₆₋₁₄ aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
 - (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 - (b) nhóm xyano, và
 - (c) nhóm C₁₋₆ alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl), và
- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny).

Theo phương án ưu tiên khác, R¹ tốt hơn là nhóm C₁₋₆ alkyl (tốt hơn là nhóm C₁₋₃ alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C₆₋₁₄ aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
 - (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 - (b) nhóm xyano, và
 - (c) nhóm C₁₋₆ alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
 - (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 - (b) nhóm xyano, và
 - (c) nhóm C₁₋₆ alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo), và
- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny) tùy ý được

thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (b) nhóm xyano, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo).

R^1 tốt hơn là nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (b) nhóm xyano, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

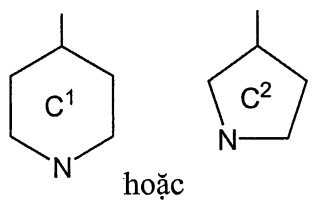
(2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl), và

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny).

R^2 tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl)), tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

Trong công thức (I), R^3 là nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thể.

“nhóm dị vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh” của “nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thể” cho R^3 tốt hơn là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl), tốt hơn nữa là nhóm có công thức:



trong đó

vòng C^1 dị vòng thơm chứa nitơ có 6 cạnh được thể tùy ý chứa ít nhất một nguyên tử nitơ; và

vòng C^2 là dị vòng thơm chứa nitơ có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl).

“Nhóm dị vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh” của “nhóm dị vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thể” cho R^3 tùy ý có 1 đến 5 (tốt hơn là từ 1 đến 3) các phần tử thể ở các vị trí có thể thể. Các ví dụ về phần tử thể này bao gồm các phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể B sau đây. Nếu số lượng các phần tử thể là hai hoặc nhiều hơn thì các phần tử thể có thể là giống hoặc khác nhau.

Nhóm phần tử thể B:

(1) nhóm phần tử thể A nêu trên;

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

(a) nguyên tử halogen,

(b) nhóm xyano,

(c) nhóm hydroxy,

(d) nhóm C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) nguyên tử halogen,

(ii) nhóm xyano, và

(iii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen;

(e) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) nguyên tử halogen,

(ii) nhóm xyano, và

(iii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(f) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(g) nhóm amino tùy ý được thế mono- hoặc di- bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl,

(h) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh,

(i) nhóm dị vòng thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh,

(j) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh,

(k) nhóm dị vòng không thơm ngưng tụ có 8 đến 12 cạnh,

(l) nhóm cacboxy, và

(m) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen;

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

(a) nguyên tử halogen,

(b) nhóm hydroxy,

(c) nhóm C_{1-6} alkoxy,

(d) nhóm amino tùy ý được thế mono- hoặc di- bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl,

(e) nhóm cacboxy, và

(f) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl;

(4) nhóm C_{7-14} aralkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) nguyên tử halogen,

(b) nhóm hydroxy,

(c) nhóm C_{1-6} alkoxy, và

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

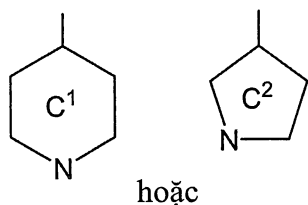
(5) nhóm oxo.

Trong một phương án ưu tiên, R^3 tốt hơn là nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo).

Theo phương án ưu tiên khác, R^3 tốt hơn là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl).

R^3 tốt hơn là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo).

R^3 tốt hơn nữa là nhóm có công thức:



trong đó

vòng C^1 là dị vòng thơm chứa nitơ có 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nitơ; và

vòng C^2 là dị vòng thơm chứa nitơ có 5 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nitơ,

(tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl),

mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo).

Trong công thức (I), vòng A là vòng piperidin tùy ý được thế thêm (vòng piperidin được tùy ý liên kết cầu).

“Vòng piperidin” của “vòng piperidin tùy ý được thế thêm” cho vòng A được tùy ý liên kết cầu. Các ví dụ về vòng piperidin được liên kết cầu bao gồm oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan và tương tự.

“Vòng piperidin” của “vòng piperidin tùy ý được thế thêm” cho vòng A tùy ý có, ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B, 1 đến 4 (tốt hơn là 1 đến 3) các phần tử thế ở các vị trí có thể thế. Các ví dụ về phần tử thế bao gồm các phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế B nêu trên. Nếu số lượng các phần tử thế là hai hoặc nhiều hơn thì các phần tử thế có thể là giống hoặc khác nhau.

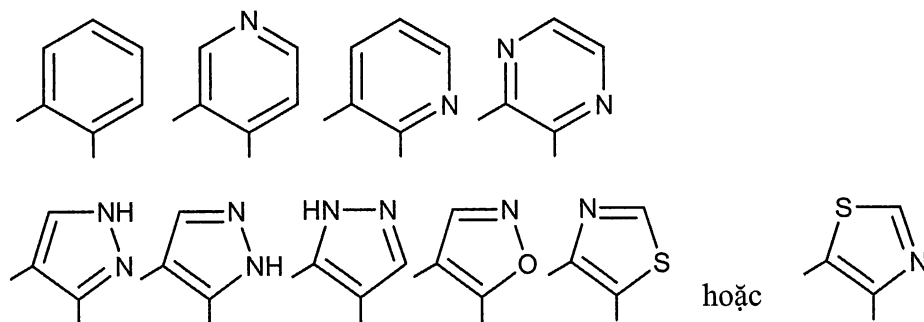
Vòng A tốt hơn là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B, hoặc vòng oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan không có phần tử thế nào

khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B.

Vòng A tốt hơn là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B.

Trong công thức (I), vòng B là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế thêm (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nito).

Trong một phương án ưu tiên, “vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh” của “vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế thêm” cho vòng B tốt hơn là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nito), tốt hơn là:



Theo phương án ưu tiên khác, “vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh” của “vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế thêm” cho vòng B tốt hơn là vòng thơm 6 cạnh (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nito), tốt hơn là benzen, pyridin hoặc pyrazin.

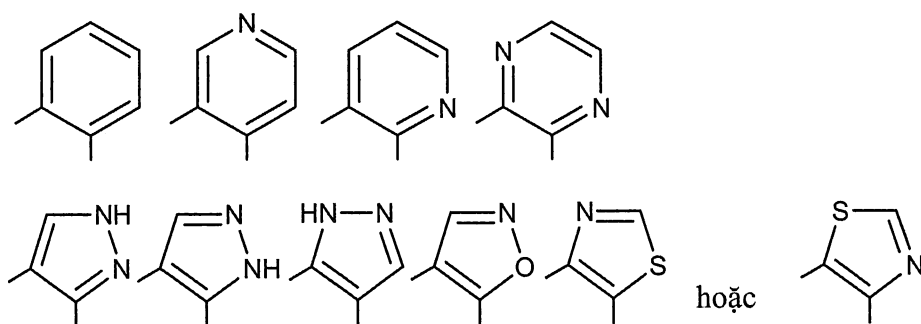
“Vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh” của “vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế thêm” cho vòng B tùy ý có, ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, 1 đến 4 (tốt hơn là 1 đến 3) các phần tử thế ở các vị trí có thể thế. Các ví dụ về phần tử thế bao gồm các phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế B nêu trên. Nếu số lượng các phần tử thế là hai hoặc nhiều hơn thì các phần tử thế có thể là giống hoặc khác nhau.

Trong một phương án ưu tiên, vòng B tốt hơn là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin) (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nito), mà ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy), và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy (như metylendioxy),

tốt hơn là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nito), mỗi trong số đó mà, ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
 (2) nhóm C₁₋₆ alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 (3) nhóm C₁₋₆ alkoxy (như metoxy), và
 (4) nhóm C₁₋₆ alkylendioxy (như metylendioxy),
 tốt hơn nữa là:



mỗi trong số đó, ngoài R³ và -C(=O)-vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
 (2) nhóm C₁₋₆ alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 (3) nhóm C₁₋₆ alkoxy (như metoxy), và
 (4) nhóm C₁₋₆ alkylendioxy (như metylendioxy).

Theo phương án ưu tiên khác, vòng B tốt hơn là vòng thơm 6 cạnh (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ, tốt hơn là benzen, pyridin hoặc pyrazin), mà, ngoài R³ và -C(=O)-vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
 (2) nhóm C₁₋₆ alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 (3) nhóm C₁₋₆ alkoxy (như metoxy), và
 (4) nhóm C₁₋₆ alkylendioxy (như metylendioxy).

Các ví dụ ưu tiên của hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất sau đây.

[Hợp chất A]

Hợp chất có công thức (I) trong đó

R¹ là nhóm C₁₋₆ alkyl (tốt hơn là nhóm C₁₋₃ alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C₆₋₁₄ aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 (b) nhóm xyano, và
 (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl), và
 (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny);
 R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl));
 R^3 là nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);
 vòng A là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B; và
 vòng B là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin) (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ), mà ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy), và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất B1]

Hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
 - (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 - (b) nhóm xyano, và
 - (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl), và
- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny);

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl)) (tốt hơn là nguyên tử hydro);

R^3 là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl,

pyridazinyl hoặc oxazolyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B; và

vòng B là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ), mỗi trong số đó, ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy), và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất B2]

Hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
 - (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 - (b) nhóm xyano, và
 - (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl), và
- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny);

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl)) (tốt hơn là nguyên tử hydro);

R^3 là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B; và

vòng B là vòng thơm có 6 cạnh (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ, tốt hơn là benzen, pyridin hoặc pyrazin), mà ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(2) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

(3) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy), và

(4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất C]

Hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

(b) nhóm xyano, và

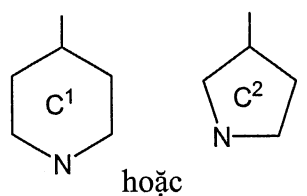
(c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

(2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl), và

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny);

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl)) (tốt hơn là nguyên tử hydro);

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó

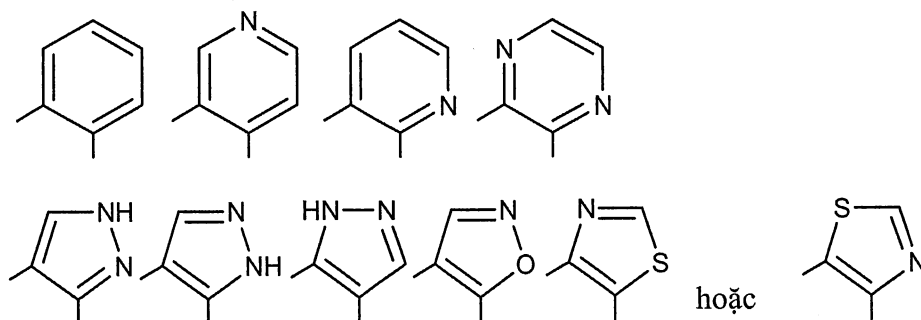
vòng C^1 là dị vòng thơm chứa nitơ có 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nitơ; và

vòng C^2 là dị vòng thơm chứa nitơ có 5 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nitơ,

(tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl), mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B; và

vòng B là



mỗi trong số đó mà ngoài R^3 và $-C(=O)-$ vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy), và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất D1]

Hợp chất có công thức (I) trong đó

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (b) nhóm xyano, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (b) nhóm xyano, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo), và

- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (b) nhóm xyano, và

(c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl)) (tốt hơn là nguyên tử hydro);

R^3 là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B, hoặc vòng oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B; và

vòng B là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin) (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ), mà ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy), và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất D2]

Hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
 - (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 - (b) nhóm xyano, và
 - (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl), và
- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny);

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl)) (tốt hơn là nguyên tử hydro);

R^3 là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên

tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thể nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B; và

vòng B là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin) (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ), mà ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất E1]

Hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (b) nhóm xyano, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (b) nhóm xyano, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo), và

- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (b) nhóm xyano, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl)) (tốt

hơn là nguyên tử hydro);

R^3 là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B, hoặc vòng oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B; và

vòng B là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ), mỗi trong số đó, ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy), và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất E2]

Hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
 - (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 - (b) nhóm xyano, và
 - (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl), và
- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazolinyl);

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl)) (tốt hơn là nguyên tử hydro);

R^3 là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B; và

vòng B là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin (X và Y độc lập là

nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ), mỗi trong số đó, ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như a nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy), và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất E3]

Hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

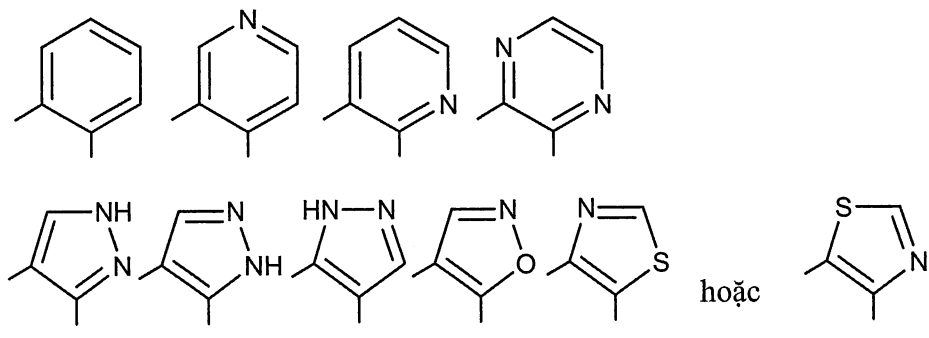
- (1) nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
 - (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 - (b) nhóm xyano, và
 - (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl), và
- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny);

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl)) (tốt hơn là nguyên tử hydro);

R^3 là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B; và

vòng B là



mỗi trong số đó, ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế

được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy), và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất F1]

Hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (b) nhóm xyano, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

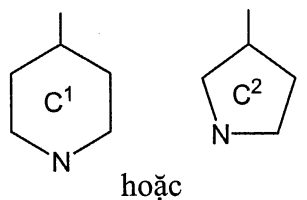
- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (b) nhóm xyano, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo), và

- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (b) nhóm xyano, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl)) (tốt hơn là nguyên tử hydro);

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó

vòng C¹ là dị vòng thơm chứa nitơ có 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nitơ; và

vòng C² là dị vòng thơm chứa nitơ có 5 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nitơ,

(tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl), mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R¹, R²-O- và -C(=O)-vòng B, hoặc vòng oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan không có phần tử thế nào khác ngoài R¹, R²-O- và -C(=O)-vòng B; và

vòng B là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin) (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ), mà ngoài R³ và -C(=O)-vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) vòng C₁₋₆ alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) vòng C₁₋₆ alkoxy (như metoxy), và
- (4) nhóm C₁₋₆ alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất F2]

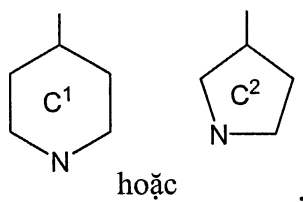
Hợp chất có công thức (I) trong đó:

R¹ là nhóm C₁₋₆ alkyl (tốt hơn là nhóm C₁₋₃ alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C₆₋₁₄ aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
 - (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 - (b) nhóm xyano, và
 - (c) nhóm C₁₋₆ alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl), và
- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny);

R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl (tốt hơn là nhóm C₁₋₃ alkyl (như metyl)) (tốt hơn là nguyên tử hydro);

R³ là nhóm có công thức:



trong đó

vòng C¹ là dị vòng thơm chứa nitơ có 6 cạnh tùy ý được thể chứa ít nhất một nguyên tử nitơ; và

vòng C² là dị vòng thơm chứa nitơ có 5 cạnh tùy ý được thể chứa ít nhất một nguyên tử nitơ,

(tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl), mỗi trong số đó tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thể nào khác ngoài R¹, R²-O- và -C(=O)-vòng B; và

vòng B là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin) (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ), mà ngoài R³ và -C(=O)-vòng A, tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm C₁₋₆ alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) nhóm C₁₋₆ alkoxy (như metoxy), và
- (4) nhóm C₁₋₆ alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất G1]

Hợp chất có công thức (I) trong đó:

R¹ là nhóm C₁₋₆ alkyl (tốt hơn là nhóm C₁₋₃ alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C₆₋₁₄ aryl (như phenyl) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (b) nhóm xyano, và
- (c) nhóm C₁₋₆ alkoxy (như metoxy) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

(b) nhóm xyano, và

(c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo), và

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

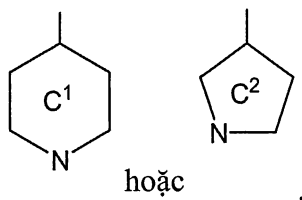
(a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

(b) nhóm xyano, và

(c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl)) (tốt hơn là nguyên tử hydro);

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó

vòng C^1 là dị vòng thơm chứa nitơ có 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nitơ; và

vòng C^2 là dị vòng thơm chứa nitơ có 5 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nitơ,

(tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl), mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B, hoặc vòng oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B; và

vòng B là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ), mỗi trong số đó, ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(2) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

(3) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy), và

(4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất G2]

Hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như methyl, ethyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

(b) nhóm xyano, và

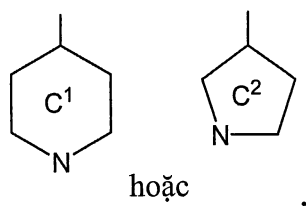
(c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),

(2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl), và

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazolinyl);

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như methyl)) (tốt hơn là nguyên tử hydro);

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó

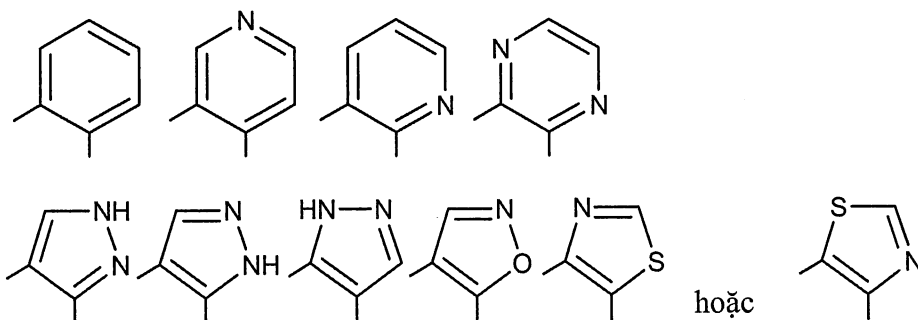
vòng C^1 là dị vòng thơm chứa nitơ có 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nitơ; và

vòng C^2 là dị vòng thơm chứa nitơ có 5 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nitơ,

(tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl), mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B; và

vòng B là:



mỗi trong số đó, ngoài R^3 và $-C(=O)-$ vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy), và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất G3]

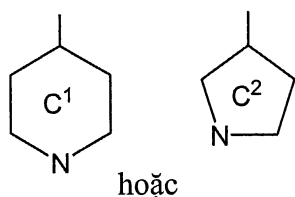
Hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nhóm C_{6-14} aryl (như phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:
 - (a) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
 - (b) nhóm xyano, và
 - (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (như metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (như pyridyl), và
- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh (như thiazoliny);

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là nhóm có công thức:



trong đó:

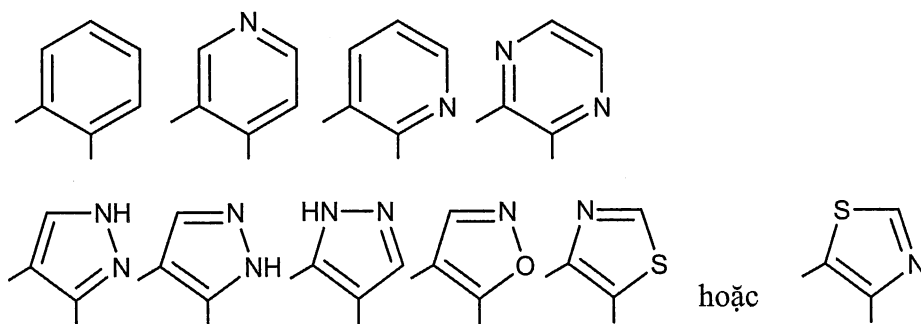
vòng C^1 là dị vòng thơm chứa nitơ có 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nitơ; và

vòng C² là dị vòng thơm chứa nitơ có 5 cạnh tùy ý được thể chứa ít nhất một nguyên tử nitơ,

(tốt hơn là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc oxazolyl), mỗi trong số đó tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo);

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thể nào khác ngoài R¹, R²-O- và -C(=O)-vòng B; và

vòng B là:



mỗi trong số đó, ngoài R³ và -C(=O)-vòng A, tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen (như nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm C₁₋₆ alkyl (như metyl, tert-butyl) tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (như nguyên tử flo),
- (3) nhóm C₁₋₆ alkoxy (như metoxy), và
- (4) nhóm C₁₋₆ alkylendioxy (như metylendioxy),

hoặc muối của nó.

[Hợp chất G4]

Hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

- (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2,4'-bipyridin-3-yl)metanon,
 2,4'-bipyridin-3-yl(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon,
 2,4'-bipyridin-3-yl(4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon, and
 (4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon
 hoặc muối của nó.

Khi hợp chất có công thức (I) ở dạng muối, các ví dụ về muối này bao gồm muối kim loại, muối amoni, muối của bazơ hữu cơ, muối của axit vô cơ, muối của axit hữu cơ, muối của axit amin có tính kiềm hoặc axit, và tương tự. Các ví dụ 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 ưu tiên của muối của bazơ hữu cơ bao gồm các muối của trimetylamin,

trietylamin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, xyclohexylamin, dixyclohexylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin và tương tự. Các ví dụ ưu tiên về muối của axit vô cơ bao gồm muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự. Các ví dụ ưu tiên của muối của axit hữu cơ bao gồm muối của axit fomic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tactric, axit maleic, axit xitric, axit suxinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự. Các ví dụ ưu tiên về muối của axit amin có tính kiềm bao gồm muối của acginin, lizin, ornithin và tương tự. Các ví dụ ưu tiên về muối của axit amin có tính axit bao gồm muối của axit aspactic, axit glutamic và tương tự.

Trong số các muối này, muối được dụng được ưu tiên. Ví dụ, khi hợp chất có nhóm chức có tính axit thì các ví dụ về nó bao gồm các muối vô cơ như các muối kim loại kiềm (như muối natri, muối kali và muối tương tự), các muối kim loại kiềm thổ (như muối canxi, muối magie và muối tương tự) và tương tự, muối amoni và muối tương tự, và khi hợp chất có nhóm chức có tính kiềm thì các ví dụ về nó bao gồm các muối của axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự, và các muối của axit hữu cơ như axit axetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tactric, axit maleic, axit xitric, axit suxinic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự.

[Phương pháp sản xuất]

Hợp chất theo sáng chế và các hợp chất khởi đầu có thể được sản xuất theo phương pháp đã biết, ví dụ như phương pháp được thể hiện trong sơ đồ sau đây và tương tự. Sau đây, “nhiệt độ trong phòng” thường là 0 - 40°C và, trừ khi được định nghĩa khác, mỗi ký hiệu trong các công thức hóa học được mô tả trong các sơ đồ là như được định nghĩa nêu trên. Trong các công thức, mỗi hợp chất bao gồm các muối, và các ví dụ về muối này bao gồm các loại tương tự các muối của hợp chất theo sáng chế và tương tự. Hợp chất thu được trong mỗi bước có thể được sử dụng trực tiếp ở dạng hỗn hợp phản ứng hoặc ở dạng sản phẩm thô cho phản ứng tiếp theo. Nó cũng có thể được tách từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp thông thường, và có thể dễ dàng được tinh chế bằng phương pháp tách như kết tinh lại, chưng cất, phép sắc ký và tương tự. Nếu hợp chất trong công thức có bán sẵn trên thị trường thì sản phẩm có bán sẵn cũng có thể được sử dụng trực tiếp. Nếu mỗi vòng trong công thức (1) có một phần tử thế thì tiền chất tương ứng cũng có phần tử thế tương tự.

Khi hợp chất khởi đầu có nhóm amino, nhóm cacboxyl, nhóm hydroxy hoặc nhóm dị vòng, các nhóm này có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thường được sử dụng trong hóa học peptit và tương tự. Bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ nếu cần sau phản ứng

thì có thể thu được hợp chất mục tiêu. Việc bảo vệ và khử bảo vệ có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết, ví dụ như phương pháp được mô tả trong tài liệu “Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed”, John Wiley and Sons, Inc. (1999) (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts). Trong các sơ đồ sau đây, P^1 là nhóm bảo vệ cacboxy, và P^2 là nhóm bảo vệ cho nguyên tử nitơ của amin hoặc amit, và nhóm bảo vệ đã biết có thể được sử dụng. Ví dụ, P^1 tốt hơn là nhóm benzyl, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm tert-butyl hoặc tương tự, và P^2 tốt hơn là nhóm tert-butoxycarbonyl, nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm benzyl hoặc tương tự.

Các ví dụ về “nhóm rời chuyển” đối với $LG^1 - LG^4$ bao gồm nguyên tử halogen (như nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot và nguyên tử tương tự), C_{1-6} alkylsulfonyloxy tùy ý được thế bằng (các) nguyên tử halogen (như nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot và nguyên tử tương tự) (như metansulfonyloxy, etansulfonyloxy, triflometansulfonyloxy và nhóm tương tự), C_{6-10} arylsulfonyloxy tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (như metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-etylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2-etylbutyl và nhóm tương tự) (như benzensulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy và nhóm tương tự), C_{1-6} alkylsulfonyl (như metansulfonyl, etansulfonyl và nhóm tương tự) và tương tự. Ngoài ra, phần tử thế có thể chuyển hóa thành nhóm rời chuyển được bao gồm trong $LG^1 - LG^4$, và nó có thể được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển bằng phản ứng đã biết trong bước mong muốn. Ví dụ khi $LG^1 - LG^4$ là nhóm metylthio nó được chuyển hóa thành nhóm metansulfonyl bằng phản ứng oxy hóa.

Mỗi bước sau đây có thể được thực hiện không có dung môi, hoặc bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù hợp chất nguyên liệu khởi đầu trong dung môi thích hợp trước phản ứng. Trong trường hợp này, dung môi có thể được sử dụng riêng, hoặc hai hoặc các loại dung môi này có thể được trộn theo tỷ lệ thích hợp và được sử dụng. Các ví dụ cụ thể về dung môi được sử dụng trong phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế bao gồm các dung môi sau đây.

rượu: metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, rượu tert-butyl, 2-metoxyetanol và rượu tương tự.

ete: dietyl ete, diisopropyl ete, diphenyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan và ete tương tự.

hydrocacbon thơm: benzen, clobenzen, toluen, xylen và hydrocacbon tương tự.

hydrocacbon no: xyclohexan, hexan và hydrocacbon tương tự.

amit: N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, hexametylphosphoric triamit và amit tương tự.

hydrocacbon halogen hóa: diclometan, cloroform, cacbon tetraclorea, 1,2-dicloetan và hydrocacbon tương tự.

nitril: axetonitril, propionitril và nitril tương tự.

sulfoxit: dimetylsulfoxit và sulfoxit tương tự.

bazơ hữu cơ thơm: pyridin, lutidin và bazơ tương tự.

axit anhydrit: anhydrit axetic và axit tương tự.

axit hữu cơ: axit focmic, axit axetic, axit propionic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic và axit tương tự.

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

este: metyl axetat, etyl axetat, butyl axetat và este tương tự.

xeton: axeton, metyletyl xeton và xeton tương tự.

Ví dụ cụ thể về chất chống muối bazơ hoặc axit được sử dụng trong phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất sau đây.

bazơ vô cơ: natri hydroxit, kali hydroxit, magie hydroxit và bazơ tương tự.

muối kiềm: natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, canxi cacbonat, natri hydro cacbonat và muối tương tự.

bazơ hữu cơ: trietylamin, diisopropyletylamin, tributylamin, xyclohexyldimetylamin, pyridin, lutidin, 4-dimetylaminopyridin, N,N-dimetylanilin, N-metylpiperidin, N-metylpyrolidin, N-metylmorpholin, 1,5-diazabixyclo[4.3.0]-5-nonen, 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan, 1,8-diazabixyclo[5.4.0]-7-undexen, imidazol và bazơ tương tự.

ankoxit kim loại: natri metoxit, natri etoxit, kali tert-butoxit và ankoxit tương tự.

hydrua kim loại kiềm: natri hydrua, kali hydrua và hydrua tương tự.

amit kim loại: natri amit, lithidiisopropylamit, lithihexametyldisilazit và amit tương tự.

chất phản ứng hữu cơ lithi: metyllithi, n-butyllithi, sec-butyllithi, tert-butyllithi và chất tương tự.

Ví dụ cụ thể về axit hoặc chất xúc tác axit được sử dụng trong phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất sau đây.

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

axit hữu cơ: axit axetic, axit trifloaxetic, axit oxalic, axit phtalic, axit fumaric, axit tactric, axit maleic, axit xitric, axit suxinic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit 10-camphorsulfonic và axit tương tự.

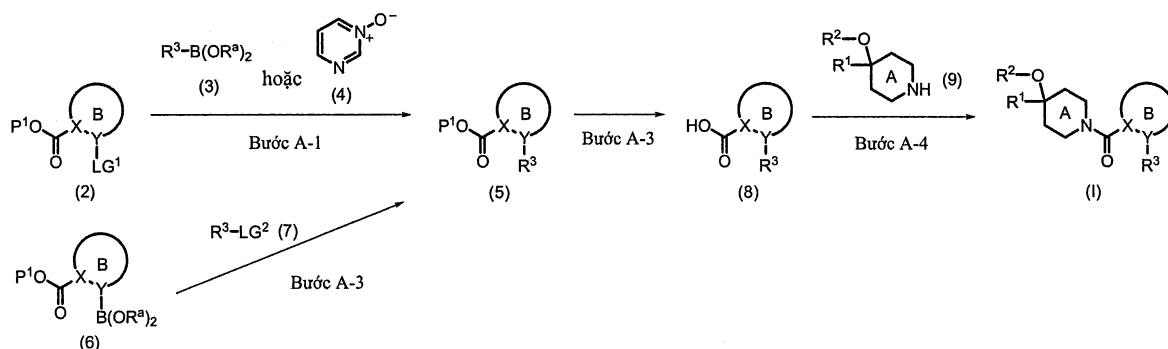
axit Lewis: phức bo triflorua ete, kẽm iodua, nhôm clorua khan, kẽm clorua khan, sắt clorua khan và axit tương tự.

Hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế A, phương pháp điều chế B hoặc phương pháp tương tự được giải thích dưới đây.

Các ký hiệu trong mỗi sơ đồ trong phương pháp điều chế được định nghĩa như trên, trừ khi được định nghĩa khác. Trong mỗi phản ứng trong phương pháp điều chế A và B, R^a là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế (như metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl và nhóm tương tự), hoặc hai R^a kết hợp tùy ý tạo thành vòng như 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và tương tự.

[Phương pháp điều chế A]

(Sơ đồ 1)



trong đó mỗi ký hiệu như được định nghĩa nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo trình tự các bước phản ứng từ bước A-1 đến bước A-4.

(Bước A-1)

Hợp chất có công thức (5) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (2) phản ứng với hợp chất có công thức (3) hoặc hợp chất có công thức (4) ($R^3 = 4$ -pyrimidinyl). Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác kim loại. Chất xúc tác kim loại tốt hơn là hợp chất paladi [như paladi(II) axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), diclobis(triethylphosphin)paladi(II), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), phức của paladi(II) axetat và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen và chất tương tự]. Lượng chất xúc tác kim loại được sử dụng là khoảng 0,000001 – 1,0 mol mỗi 1 mol hợp chất có công thức (2). Chất xúc tác kim loại có thể được sử dụng cùng với phối tử phosphin. Lượng phối tử phosphin được sử dụng khoảng 0,01 – 5 mol mỗi 1 mol hợp chất có công thức (2). Ví dụ về phối tử phosphin bao gồm triphenylphosphin, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen, tri-tert-butylphosphin và tương tự. Ngoài ra, muối như tri-tert-butylphosphin tetrafloroborat có thể được sử dụng. Phản ứng này thường được thực hiện với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về bazơ bao gồm bazơ vô cơ, muối kiềm và tương tự. Nếu muốn, phản ứng có thể được thực hiện bằng cách bổ sung phụ gia như đồng(I) xyanua, đồng(I) bromua và tương tự. Lượng hợp chất có công thức (3) hoặc hợp chất có công

thức (4) được sử dụng là khoảng 0,8 – 10 mol mỗi 1 mol hợp chất có công thức (2). Lượng bazơ được sử dụng là khoảng 1 – 20 mol mỗi 1 mol hợp chất có công thức (2). Lượng phụ gia được sử dụng là khoảng 0,000001 – 5,0 mol mỗi 1 mol hợp chất có công thức (2). Khi chất xúc tác kim loại không ổn định với oxy được sử dụng cho phản ứng, phản ứng này tốt hơn là được thực hiện trong dòng khí trơ như khí argon, khí nitơ và tương tự. Phản ứng này được thực hiện thuận lợi trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là phản ứng xảy ra, ví dụ ưu tiên về dung môi này bao gồm rượu, ete, hydrocacbon thơm, hydrocacbon no, amit, hydrocacbon halogen hóa, nitril, este, nước, dung môi hỗn hợp của chúng và tương tự. Khi nhiệt độ phản ứng thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng, nhiệt độ này thường là 1 phút- 200 giờ. Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là 0 - 150°C. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện cùng với bức xạ của vi sóng để thúc đẩy phản ứng.

(Bước A-2)

Hợp chất có công thức (5) cũng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (6) phản ứng với hợp chất có công thức (7). Phản ứng này được thực hiện theo cùng cách thức như trong Bước A-1.

Nếu muốn, hợp chất có công thức (5) đã điều chế trong Bước A-1 hoặc Bước A-2 có thể được cho tham gia bước khử. Ví dụ, khi hợp chất có công thức (5) chứa N-oxido hoặc nguyên tử halogen, nó được loại bỏ bằng phản ứng khử đã biết sử dụng paladi cacbon và tương tự.

(Bước A-3)

Hợp chất có công thức (8) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ P¹ của hợp chất có công thức (5). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong “Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed”, John Wiley and Sons, Inc. (1999) (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), hoặc tương tự.

Hợp chất có công thức (8) cũng có thể được điều chế theo phương pháp đã biết, hoặc phương pháp tương tự.

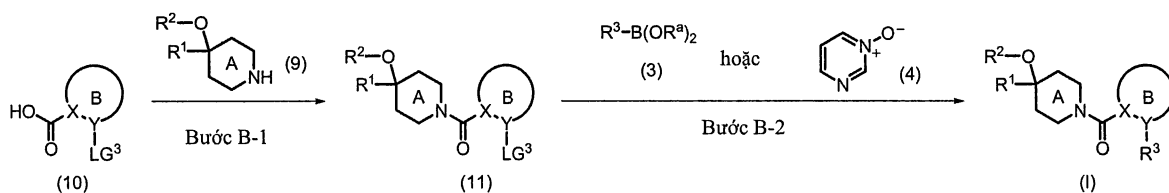
(Bước A-4)

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách cho axit cacboxylic có công thức (8) hoặc dẫn xuất phản ứng của axit này phản ứng với hợp chất có công thức (9). Ví dụ của dẫn xuất phản ứng này của axit cacboxylic bao gồm axit halogenua như axit clorua, axit bromua và tương tự; axit amit với pyrazol, imidazol, benzotriazol và tương tự; trộn axit anhydrit với axit axetic, axit propionic, axit butyric và tương tự; axit azit; este được hoạt hóa như este của dietoxyposphat, este của diphenoxyposphat, este của p-nitrophenyl, este của 2,4-dinitrophenyl, este của xyanometyl, este của

pentaclophenyl, este với N-hydroxysuxinimit, este với N-hydroxyphtalimit, este với 1-hydroxybenzotriazol, este với 6-clo-1-hydroxybenzotriazol, este với 1-hydroxy-1H-2-pyridon, và tương tự; thioeste được hoạt hóa như 2-pyridyl thioeste, 2-benzothiazolyl thioeste và tương tự, và thioeste tương tự. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế bằng cách cho axit cacboxylic có công thức (8) phản ứng trực tiếp với hợp chất có công thức (9) với sự có mặt của chất ngưng tụ thích hợp, thay vì sử dụng dẫn xuất phản ứng. Ví dụ về chất ngưng tụ bao gồm N,N'-carbodiimit được thể hai phần tử như N,N'-dixiclohexylcarbodiimit, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit (WSC) hydroclorua và tương tự; azolide như N,N'-cacbonyldiimidazol và tương tự; chất khử hydrat như N-etoxycacbonyl-2-etoxi-1,2-dihydroquinolin, phosphorus oxyclorea, alkoxyaxetylen và tương tự; 2-halogenopyridini như 2-clometylpyridini iodua, 2-flo-1-metylpyridini iodua và tương tự; phosphorylxyanua như dietylphosphorylxyanua và tương tự; 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflororat (TATU) và tương tự. Khi chất ngưng tụ được sử dụng thì phản ứng được xem là diễn ra qua dẫn xuất phản ứng của axit cacboxylic có công thức (8). Lượng axit cacboxylic có công thức (8) hoặc dẫn xuất phản ứng của nó được sử dụng thường khoảng 0,8 - 5 mol mỗi 1 mol hợp chất có công thức (9). Phản ứng này được thực hiện thuận lợi trong dung môi trơ với phản ứng. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là phản ứng xảy ra, ví dụ ưu tiên về dung môi này bao gồm ete, hydrocacbon thơm, hydrocacbon no, amit, hydrocacbon được halogen hóa, nitril, sulfoxit, bazơ hữu cơ thơm, dung môi hỗn hợp của chúng. Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của muối kiềm, bazơ hữu cơ hoặc tương tự để thúc đẩy phản ứng. Ngoài ra, khi chất có tính axit được giải phóng do phản ứng, muối kiềm, bazơ hữu cơ và tương tự có thể được sử dụng để loại bỏ nó khỏi hệ phản ứng. Khi thời gian phản ứng thay đổi phụ thuộc chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng thì thời gian thường là 10 phút - 72 giờ. Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là 0 - 100°C.

[Phương pháp điều chế B]

(Sơ đồ 2)



trong đó mỗi ký hiệu như được định nghĩa nêu trên.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế theo trình tự các bước phản ứng từ bước B-1 đến bước B-2.

(Bước B-1)

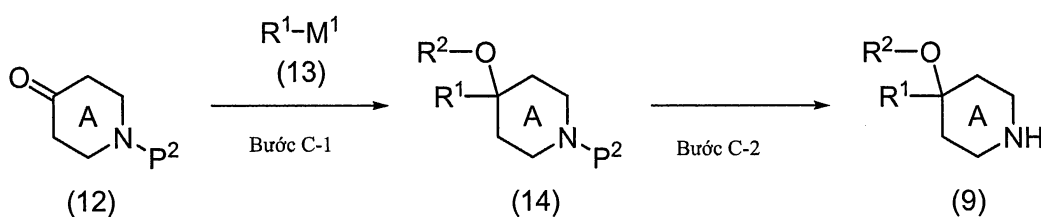
Hợp chất có công thức (11) có thể được điều chế bằng cách cho axit cacboxylic có công thức (10) hoặc dẫn xuất phản ứng của nó phản ứng với hợp chất có công thức (9). Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước A-4.

(Bước B-2)

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (11) phản ứng với hợp chất có công thức (3) hoặc hợp chất có công thức (4) ($R^3 = 4$ -pyrimidinyl). Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước A-1.

[Phương pháp điều chế C]

(Sơ đồ 3)



trong đó M^1 là nguyên tử magie và gốc nguyên tử halogen có nguồn gốc từ chất phản ứng Grignard, hoặc gốc nguyên tử lithi có nguồn gốc từ chất phản ứng hữu cơ lithi; và các ký hiệu còn lại là như được định nghĩa nêu trên.

Hợp chất có công thức (9) có thể là sản phẩm có bán sẵn trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo trình tự các bước phản ứng từ bước C-1 đến bước C-2. Ngoài ra, hợp chất có công thức (9) cũng có thể được điều chế theo phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

(Bước C-1)

Hợp chất có công thức (14) trong đó R^2 là nguyên tử hydro có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (12) phản ứng với chất phản ứng kim loại hữu cơ có công thức (13). Ví dụ về chất phản ứng kim loại hữu cơ bao gồm các chất phản ứng Grignard, các chất phản ứng lithi hữu cơ và tương tự. Lượng chất phản ứng kim loại hữu cơ được sử dụng là khoảng 1 - 10 mol mỗi 1 mol hợp chất có công thức (12). Phản ứng này được thực hiện thuận lợi trong dung môi trơ với phản ứng này. Dung môi không bị giới hạn cụ thể miễn là phản ứng diễn ra, ví dụ ưu tiên về dung môi này bao gồm ete, hydrocacbon thơm, hydrocacbon no, amit, hydrocacbon halogen hóa, nitril, sulfoxit, dung môi hỗn hợp của chúng và tương tự. Khi thời gian phản ứng thay đổi phụ thuộc chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng thì thời gian thường là 10 phút - 100 giờ. Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là $-78 - 50^\circ\text{C}$.

Nếu muốn, hợp chất thu được cho tham gia bước alkyl hóa. Ví dụ, hợp chất thu được có thể được cho phản ứng với hợp chất được thể hiện bằng $R^{2a}LG^4$ trong đó R^{2a} là

nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, với sự có mặt của bazơ.

(Bước C-2)

Hợp chất có công thức (9) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ P^2 của hợp chất có công thức (14). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu “Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed”, John Wiley and Sons, Inc. (1999) (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), hoặc tương tự.

Hợp chất khởi đầu và/hoặc chất trung gian điều chế cho hợp chất có công thức (I) nêu trên có thể tạo thành muối, mà không bị giới hạn cụ thể miễn là phản ứng này có thể được thực hiện và, ví dụ, các chất tương tự các muối tùy ý được tạo thành bởi hợp chất có công thức (I) nêu trên và chất tương tự, và tương tự được sử dụng.

Với các đồng phân cấu tạo (các dạng E, Z) của hợp chất có công thức (I), chúng có thể được tách và tinh chế khi quy trình đồng phân hóa diễn ra bằng, ví dụ, cách tách thông thường như chiết, kết tinh lại, chưng cất, phép sắc ký và tương tự, và có thể điều chế hợp chất tinh khiết. Ngoài ra, cũng có thể đồng phân hóa liên kết đôi bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu Jikken Kagaku Kouza (Courses in Experimental Chemistry) 14 (The Chemical Society of Japan ed.), trang 251 đến 253, 4th Edition Jikken Kagaku Kouza 19 (The Chemical Society of Japan ed.), trang 273 đến 274 hoặc phương pháp theo đó, sử dụng sự gia nhiệt, chất xúc tác axit, phức kim loại chuyển tiếp, chất xúc tác kim loại, chất xúc tác gốc, chiếu xạ ánh sáng hoặc chất xúc tác bazơ mạnh và tương tự, và thu được chất đồng phân tinh khiết tương ứng.

Nếu muốn, hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp bằng cách thực hiện việc khử bảo vệ, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa, phản ứng hydro hóa, phản ứng oxy hóa, phản ứng khử, phản ứng kéo dài chuỗi cacbon, và phản ứng trao đổi phần tử thế một lần hoặc hai hoặc nhiều lần kết hợp.

Trong mỗi phản ứng nêu trên, nếu hợp chất có nhóm chức như nhóm amino, nhóm cacboxyl hoặc nhóm hydroxy thì phản ứng này có thể được thực hiện sau khi nhóm bảo vệ thường được sử dụng trong hóa học peptit và tương tự được dẫn vào trong những nhóm này. Bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ nếu cần sau phản ứng thì có thể thu được hợp chất mục tiêu.

Ví dụ về nhóm bảo vệ bao gồm formyl; C_{1-6} alkyl-cacbonyl (như axetyl, propionyl và nhóm tương tự), phenylcacbonyl, C_{1-6} alkoxy-cacbonyl (như metoxycacbonyl, etoxycacbonyl và nhóm tương tự), phenyloxycacbonyl, C_{7-10} aralkyloxy-cacbonyl (như benzyloxycacbonyl và nhóm tương tự), trityl, phthaloyl và tương tự, mỗi trong số đó tùy ý được thế. Ví dụ về phần tử thế bao gồm nguyên tử halogen (như flo, clo, brom, iot và nguyên tử tương tự), C_{1-6} alkyl-cacbonyl (như axetyl,

propionyl, valeryl và nhóm tương tự), nitro và tương tự. Số lượng các phần tử thế là, ví dụ, từ 1 đến 3.

Phương pháp loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết, và ví dụ, phương pháp sử dụng axit, bazơ, tia cực tím, hydrazin, phenylhydrazin, natri N-metyldithiocacbammat, tetrabutylamoni florua, paladi axetat và tương tự, phương pháp khử, và tương tự có thể được sử dụng.

Hợp chất có công thức (I) thu được như vậy, chất trung gian phản ứng khác và hợp chất khởi đầu của nó có thể được tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp chiết, cô, trung hòa, lọc, chưng cất, kết tinh lại, phép sắc ký cột, phép sắc ký lớp mỏng, phép sắc ký lỏng sơ bộ hiệu năng cao (HPLC sơ bộ), phép sắc ký lỏng sơ bộ áp suất vừa (LC sơ bộ áp suất vừa) và tương tự.

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

Hợp chất có công thức (I) có thể là tiền dược chất, và tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) là kết quả của phản ứng với enzym, axit dạ dày và chất tương tự. dưới các điều kiện sinh lý *in vivo*, như vậy hợp chất mà qua quá trình oxy hóa bằng enzym, khử, thủy phân và quá trình tương tự để chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) và hợp chất mà qua thủy phân và tương tự bằng axit dạ dày và chất tương tự để chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I).

Ví dụ về tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) bao gồm:

- (1) hợp chất thu được bằng cách cho nhóm amino trong hợp chất có công thức (I) tham gia axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (như hợp chất thu được bằng cách cho nhóm amino trong hợp chất có công thức (I) tham gia quy trình 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, etoxycarbonyl hóa, tert-butoxycarbonyl hóa, axetyl hóa, xyclopropylcarbonyl hóa);
- (2) hợp chất thu được bằng cách cho nhóm hydroxy trong hợp chất có công thức (I) tham gia quy trình axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc bo hóa (như hợp chất thu được bằng cách cho nhóm hydroxy trong hợp chất có công thức (I) tham gia quy trình axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, suxinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa hoặc dimetylaminometylcarbonyl hóa);
- (3) hợp chất thu được bằng cách cho nhóm cacboxyl trong hợp chất có công thức (I) tham gia quy trình este hóa hoặc amit hóa (như hợp chất thu được bằng cách cho nhóm

cacboxyl trong hợp chất có công thức (I) tham gia quy trình etyl este hóa, phenyleste hóa, cacboxymetylestes hóa, dimetylaminometylestes hóa, pivaloyloxymetylestes hóa, etoxycacbonoxyetylestes hóa, phtalidylestes hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metylestes hóa, xyclohexyloxycacbonyletylestes hóa hoặc metylamit hóa) và tương tự. Bất kỳ một trong các hợp chất này có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (I) theo phương pháp đã biết.

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

Trong bản mô tả sáng chế, hợp chất có công thức (I), và tiền dược chất của nó còn được gọi chung là “hợp chất theo sáng chế”.

Nếu hợp chất có công thức (I) có các chất đồng phân như đồng phân quang học, đồng phân lập thể, đồng phân vị trí, đồng phân quay và tương tự, các đồng phân như vậy và hỗn hợp của chúng cũng được bao gồm trong hợp chất có công thức (I). Ví dụ, nếu hợp chất có công thức (I) có các đồng phân quang học, đồng phân quang học phân giải từ hợp chất này cũng được bao gồm trong hợp chất có công thức (I). Các đồng phân này có thể thu được ở dạng sản phẩm đơn theo các phương pháp tổng hợp hoặc các phương pháp tách đã biết (như phương pháp cô, chiết dung môi, phép sắc ký cột, kết tinh lại và phương pháp tương tự).

Hợp chất có công thức (I) có thể là tinh thể, và dạng tinh thể đơn và hỗn hợp các dạng tinh thể đều được bao gồm trong hợp chất có công thức (I). Tinh thể có thể được điều chế bằng quy trình kết tinh theo phương pháp kết tinh đã biết.

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

Hợp chất có công thức (I) có thể được dán nhãn đồng vị (như ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I và đồng vị tương tự) và tương tự.

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

Hợp chất có công thức (I) có thể là đồng tinh thể được dụng hoặc muối của nó. Đồng tinh thể hoặc muối của nó nghĩa là chất dạng tinh thể được cấu thành bởi hai hoặc các chất rắn cụ thể ở nhiệt độ trong phòng, mỗi chất rắn này có đặc tính vật lý khác nhau (như cấu tạo, điểm nóng chảy, nhiệt nóng chảy, độ hút ẩm, độ tan và tính ổn định và đặc tính tương tự). Đồng tinh thể hoặc muối của nó có thể được điều chế theo phương pháp đồng kết tinh hóa đã biết.

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

Hợp chất theo sáng chế có độc tố thấp, và có thể được sử dụng nguyên gốc hoặc

ở dạng dược phẩm bằng cách trộn với chất mang dược dụng và chất tương tự làm thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh đề cập dưới đây cho động vật có vú (như người, chuột nhắt, chuột, thỏ, chó, mèo, bò, ngựa, lợn, khỉ).

Ở dạng chất mang dược dụng, các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ thường được sử dụng làm nguyên liệu điều chế có thể được sử dụng. Chúng được kết hợp ở dạng tá dược, chất bôi trơn, chất dính và chất gây rã cho các chế phẩm rắn, hoặc dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm và chất làm dịu cho các chế phẩm rắn, và tương tự, và các phụ gia điều chế như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất nhuộm màu, chất tạo ngọt và tương tự có thể được thêm vào nếu cần.

Ví dụ ưu tiên về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, D-manitol, D-sorbitol, tinh bột, tinh bột gelatin hóa, dextrin, xenluloza tinh thể, hydroxypropylxenluloza thể thấp, natri cacboxymetylxenluloza, gồm arabic, gồm pullulan, axit silixic khan nhẹ, nhôm silicat tổng hợp và magie alumin metasilicat.

Ví dụ ưu tiên về chất bôi trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, bột tancar và chất keo silic dioxit.

Ví dụ ưu tiên chất liên kết bao gồm tinh bột gelatin hóa, sucroza, gelatin, gồm arabic, metylxenluloza, cacboxymetylxenluloza, natri cacboxymetylxenluloza, xenluloza tinh thể, sucroza, D-manitol, trihaloza, dextrin, pullulan, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza và polyvinylpyrrolidon.

Ví dụ ưu tiên về chất gây rã bao gồm lactoza, sucroza, tinh bột, cacboxymetylxenluloza, canxi cacboxymetylxenluloza, croscarmeloza natri, tinh bột natri cacboxymetyl, axit silixic khan nhẹ và hydroxypropylxenluloza thể thấp.

Ví dụ ưu tiên về dung môi bao gồm nước để tiêm, nước muối sinh lý, dung dịch Ringer, rượu, propylen glycol, polyetylen glycol, dầu vừng, dầu ngô, dầu oliu và dầu hạt bông.

Ví dụ ưu tiên về chất hòa tan bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, D-manitol, trihaloza, benzyl benzoat, etanol, trisaminometan, cholesterol, trietanolamin, natri cacbonat, natri xitrat, natri salixylat và natri axetat.

Ví dụ ưu tiên về chất tạo huyền phù bao gồm chất hoạt động bề mặt như stearyltriethanolamin, natri lauryl sulfat, lauryl aminopropionat, lexithin, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, glyxerol monostearat và tương tự; polyme ưa nước như rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, natri cacboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và tương tự; polysorbat; và dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen.

Ví dụ ưu tiên về chất đẳng trương bao gồm natri clorua, glyxerol, D-manitol, D-sorbitol và glucoza.

Ví dụ ưu tiên về chất đệm bao gồm các chất đệm như phosphat, axetat, cacbonat, xitrat và tương tự.

Ví dụ ưu tiên về chất làm dịu bao gồm rượu benzyl.

Ví dụ ưu tiên về chất bảo quản bao gồm p-oxybenzoat, clobutanol, rượu benzyl, rượu phenetyl, axit dehydro axetic và axit xobic.

Ví dụ ưu tiên về chất chống oxy hóa bao gồm sunfit và ascobat.

Ví dụ ưu tiên về chất tạo màu bao gồm các chất màu nước nhựa đường thực phẩm tan trong nước (như các chất màu thực phẩm như Food Color Red số 2 và 3, Food Color Yellow số 4 và 5, Food Color Blue số 1 và 2 và các chất màu thực phẩm tương tự), chất nhuộm màu đỏ tía tan trong nước (như muối nhôm của chất màu nhựa đường tan trong nước nêu trên) và thuốc nhuộm tự nhiên (như β -caroten, clophyll, oxit sắt đỏ).

Ví dụ ưu tiên về chất tạo ngọt bao gồm sacarin natri, dikali glyxyrrhizinat, chất tạo vị ngọt và stevia.

Ví dụ về dạng liều lượng của chế phẩm bao gồm các chế phẩm dùng đường miệng như viên nén (bao gồm viên nén bọc đường, viên nén bao phim, viên nén dưới lưỡi, viên nén gây rã dùng đường miệng), viên nang (bao gồm viên nang mềm, vi nang), hạt, bột, viên thuốc dẹt, xirô, nhũ tương, huyền phù, màng (như màng rã dùng đường miệng) và tương tự; và thuốc dùng ngoài ruột như tiêm (như tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm trong cơ, tiêm màng bụng, truyền nhỏ giọt), chế phẩm dùng ngoài (như chế phẩm da, thuốc mỡ), thuốc đạn (như thuốc đạn dùng ở trực tràng, thuốc đạn dùng ở âm đạo), viên nhỏ, chế phẩm dùng đường mũi, chế phẩm dùng qua phổi (thuốc xông), thuốc nhỏ mắt và tương tự.

Các chất này có thể được sử dụng an toàn tương ứng qua đường miệng hoặc ngoài ruột (như sử dụng cục bộ, qua trực tràng, trong tĩnh mạch).

Các chế phẩm này có thể là chế phẩm kiểm soát giải phóng (như vi nang giải phóng kéo dài) như chế phẩm giải phóng ngay, chế phẩm giải phóng kéo dài và tương tự.

Dược phẩm có thể được điều chế theo phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực phối chế dược, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu Japanese Pharmacopoeia, và tương tự.

Khi hàm lượng của hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm thay đổi phụ thuộc dạng liều lượng, liều lượng hợp chất theo sáng chế và tương tự, ví dụ, là khoảng 0,1 đến 100% trọng lượng.

Trong quy trình điều chế chế phẩm dùng đường miệng, có thể phủ nếu cần nhằm mục đích phủ vị, đặc tính tan trong ruột hoặc độ bền.

Ví dụ về nền phủ được sử dụng để phủ bao gồm nền phủ đường, nền phủ dạng màng tan trong nước, nền phủ dạng phim tan trong ruột và nền phủ dạng phim giải phóng

kéo dài.

Với nền phủ đường, sucroza được sử dụng. Hơn nữa, một hoặc các loại được chọn từ nhóm bao gồm bột talc, canxi cacbonat kết tủa, gelatin, gôm arabic, gôm pullulan, sáp cacnauba và tương tự có thể được sử dụng kết hợp.

Ví dụ về nền phủ dạng màng tan trong nước bao gồm xenluloza polyme như hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, metylhydroxyetyl xenluloza và xenluloza tương tự; polyme tổng hợp như polyvinylaxetal diethylaminoaxetat, aminoalkyl metacrylat copolyme E [Eudragit E (nhãn hiệu)], polyvinylpyrrolidon và polyme tương tự; và polysacarit như gôm pullulan và polysacarit tương tự.

Ví dụ về nền phủ dạng màng tan trong ruột bao gồm polyme xenluloza như hydroxypropylmetyl xenluloza phtalat, hydroxypropylmetyl xenluloza axetat suxinat, cacboxymetyetyl xenluloza, xenluloza axetat phtalat và polyme tương tự; polyme acrylic như copolyme axit metacrylic L [Eudragit L (nhãn hiệu)], copolyme axit metacrylic LD [Eudragit L-30D55 (nhãn hiệu)], copolyme axit metacrylic S [Eudragit S (nhãn hiệu)] và polyme tương tự; và các chất xuất hiện tự nhiên như senlac và chất tương tự.

Ví dụ về nền phủ dạng màng giải phóng kéo dài bao gồm polyme xenluloza như etyl xenluloza và polyme tương tự; và polyme acrylic như copolyme aminoalkyl metacrylat RS [Eudragit RS (nhãn hiệu)], huyền phù copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat [Eudragit NE (nhãn hiệu)] và polyme tương tự.

Các nền phủ nêu trên có thể được sử dụng sau khi trộn với hai hoặc các loại ở các tỷ lệ thích hợp. Để phủ, ví dụ, tác nhân chắn sáng như titan oxit, sắt đỏ (III) oxit và tương tự có thể được sử dụng.

Hợp chất theo sáng chế thể hiện độc tố thấp (như độc tố cấp tính, độc tố mạn tính, độc tố di truyền, độc tố sinh sản, độc tố hại tim, độc gây ung thư) và ít tác dụng phụ. Vì vậy, nó có thể được sử dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị hoặc chẩn đoán các bệnh ở động vật có vú (như người, bò, ngựa, chó, mèo, khỉ, chuột nhắt, chuột).

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế CH24H vượt trội và có thể ngăn sự chết tế bào thần kinh, sự gia tăng A β , viêm não và tương tự.

Theo đó, hợp chất theo sáng chế hữu ích để phòng ngừa, cải thiện các triệu chứng, ngăn ngừa sự phát triển hoặc điều trị các bệnh liên quan đến chức năng tăng cường của CH24H, ví dụ, bệnh thoái hóa thần kinh.

Trong bản mô tả sáng chế, “bệnh thoái hóa thần kinh” là bệnh liên quan đến biến tính của các mô thần kinh.

Ví dụ cụ thể về bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ, bệnh Huntington, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chấn

thương sọ não, nhồi máu não, bệnh tăng nhãn áp, đa xơ cứng và tương tự.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hữu ích để phòng ngừa, cải thiện các triệu chứng, ngăn ngừa sự phát triển hoặc điều trị các bệnh liên quan đến chức năng tăng cường của CH24H, ví dụ, chứng động kinh, bệnh tâm thần phân liệt và tương tự.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế hữu ích để phòng ngừa, cải thiện các triệu chứng, ngăn ngừa sự phát triển hoặc điều trị các bệnh liên quan đến chức năng tăng cường của CH24H, ví dụ, chứng co thắt và tương tự.

Liều lượng hợp chất theo sáng chế thay đổi phụ thuộc đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh đích, các triệu chứng và điều kiện tương tự. Ví dụ, khi hợp chất được sử dụng qua đường miệng ở bệnh nhân người lớn (trọng lượng cơ thể 60kg), liều lượng của nó là khoảng 0,01 đến 100mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi liều, tốt hơn là 0,05 đến 30mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi liều, tốt hơn là 0,1 đến 10mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi liều và lượng này được mong muốn sử dụng trong 1 đến 3 phần mỗi ngày.

Nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho mỗi trong số các bệnh nêu trên, nó có thể được sử dụng trong hỗn hợp thích hợp với thuốc hoặc phương pháp điều trị thường được sử dụng cho bệnh đó.

Ví dụ về thuốc (sau đây còn gọi tắt là “thuốc đi kèm”) được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất ức chế axetylcolin esteraza (như donepezil, rivastigmine, galanthamin, zanafezil và chất tương tự), chất kháng chứng mất trí (như memantine), chất ức chế sự sản sinh sự bài tiết, tích tụ, đông tụ và/hoặc lắng protein β amyloid, các chất ức chế β secretaza (như 6-(4-biphenyl)metoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]tetralin, 6-(4-biphenyl)metoxy-2-(N,N-dimethylamino)metyltetralin, 6-(4-biphenyl)metoxy-2-(N,N-dipropylamino)metyltetralin, 2-(N,N-dimethylamino)metyl-6-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)metoxytetralin, 6-(4-biphenyl)metoxy-2-[2-(N,N-diethylamino)etyl]tetralin, 2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]-6-(4'-metylbiphenyl-4-yl)metoxytetralin, 2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]-6-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)metoxytetralin, 6-(2',4'-dimethoxybiphenyl-4-yl)metoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]tetralin, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)phenyl]metoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]tetralin, 6-(3',4'-dimethoxybiphenyl-4-yl)metoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]tetralin, dạng hoạt tính của chúng, muối của chúng và hydrat của chúng, OM99-2 (WO01/00663)), thuốc ức chế γ secretaza, thuốc ức chế đông tụ protein β amyloid (như PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (JP-A-11-514333), PPI-558 (JP-A-2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), vaccin β amyloid, enzym thoái biến β amyloid và tương tự, các chất hoạt hóa chức năng não (như aniracetam, nicergoline), thuốc điều trị khác cho bệnh Parkinson [(như các chất chủ vận thụ thể dopamin (như L-DOPA, bromocriptine, pergolide, talipexole, pramipexole, Cabergoline, adamantadine), các chất ức chế monoamin oxidaza (MAO) (như

deprenyl, Selgiline (selegiline), remacemide, riluzole), thuốc chống tiết cholin (như trihexyphenidyl, biperiden), các chất ức chế COMT (như entacapone)], thuốc điều trị xơ cứng cột bên teo cơ (như riluzole và chất tương tự, yếu tố dinh dưỡng thần kinh), thuốc điều trị hành vi bất thường, đi lang thang và tương tự do sự phát triển của chứng mất trí (như thuốc giảm đau, thuốc an thần), các chất ức chế cơ chế gây chết tế bào theo chương trình (như CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), các chất hoạt hóa biệt hóa hoặc tái tạo nơ ron (như leteprinim, xaliproden (SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, prosaptide, 5,6-dimetoxy-2-[2,2,4,6,7-pentametyl-3-(4-metylphenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]isoindolin, 5,6-dimetoxy-2-[3-(4-isopropylphenyl)-2,2,4,6,7-pentametyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]isoindolin, 6-[3-(4-isopropylphenyl)-2,2,4,6,7-pentametyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]-6,7-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol và các dạng hoạt hóa, muối và hydrat của chúng), thuốc chống suy nhược (như desipramin, amitriptyline, imipramin, tramadol), thuốc chống chứng động kinh (như lamotrigine), thuốc an thần (như benzodiazepine), thuốc kháng viêm không steroid (như meloxicam, tenoxicam, indomethacin, ibuprofen, celecoxib, rofecoxib, aspirin, indomethacin), thuốc kháng thấp khớp làm giảm bệnh (disease-modifying anti-rheumatic drug-DMARD), thuốc kháng xytokin (như thuốc ức chế TNF, thuốc ức chế MAP kinaza), thuốc steroid (như dexamethasone, hexestrol, cortisone axetat), thuốc điều trị sự không cầm được hoặc bài niệu thường xuyên (như flavoxat hydroclorua, oxybutynin hydroclorua, propiverin hydroclorua), các chất ức chế phosphodiesteraza (như sildenafil (xítlat)), các chất đối kháng dopamin (như apomorphine và chất tương tự), thuốc chống chứng loạn nhịp tim (như mexiletine), hoocmon giới tính hoặc dẫn xuất của nó (như progesterone, estradiol, estradiol benzoat), thuốc điều trị chứng loãng xương (như alfacalcidol, calcitriol, elcatonin, calcitonin salmon, estriol, ipriflavone, dinatri pamidronat, natri alendronat hydrat, dinatri incadronat), parathyroid hoocmon (PTH), chất đối kháng thụ thể canxi, thuốc điều trị chứng mất ngủ (như thuốc benzodiazepin, thuốc không benzodiazepin, chất chủ vận melatonin), thuốc điều trị bệnh tâm thần phân liệt (như thuốc chống loạn thần điển hình như haloperidol và tương tự; thuốc chống loạn thần không điển hình như clozapin, olanzapin, risperidon, aripiprazol và tương tự; thuốc đóng vai trò làm thụ thể metabotropic glutamat hoặc thụ thể liên kết kênh ion; chất ức chế phosphodiesteraza) và tương tự.

Ngoài ra, việc sử dụng kết hợp với phương pháp cấy ghép tế bào gốc thần kinh hoặc tiền tố thần kinh được điều chế từ tế bào gốc phôi thai hoặc mô thần kinh, hoặc mô thần kinh phôi, và việc sử dụng kết hợp với dược phẩm như thuốc ngăn đáp ứng miễn dịch sau khi cấy ghép và tương tự.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc đi kèm sau đây.

(1) thuốc điều trị đái tháo đường

Ví dụ, các chế phẩm insulin (như chế phẩm insulin động vật được chiết từ tuyến tụy của bò, lợn; chế phẩm insulin người được tổng hợp gen sử dụng *Escherichia coli*, nấm men; insulin kẽm; insulin protamin kẽm; mảnh insulin hoặc các dẫn xuất (như INS-1), chế phẩm insulin dùng đường miệng), chất làm nhạy insulin (như pioglitazon hoặc muối của nó (tốt hơn là hydroclorua), rosiglitazon hoặc muối của nó (tốt hơn là maleat), Tesaglitazar, Ragaglitazar, Muraglitazar, Edaglitazone, Metaglidasen, Naveglitazar, AMG-131, THR-0921), chất ức chế α -glucosidaza (như voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate), biguanide (như metformin, buformin hoặc muối của nó (như hydroclorua, fumarat, suxinat)), chất kích thích bài tiết insulin [sulfonilurea (như tolbutamit, glibenclamit, gliclazit, clorpropamit, tolazamit, axetohexamit, glyclopýramit, glimepirit, glipizit, glybuzol), repaglinit, nateglinit, mitiglinit hoặc muối canxi hydrat của nó, chất bài tiết insulin phụ thuộc glucoza (như axit [(3S)-6-({2',6'-dimetyl-4'-[3-(metylsulfonyl)propoxy]biphenyl-3-yl}metoxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl] axetic hoặc muối của nó)], chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (như Alogliptin, Vildagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin, T-6666, TS-021), chất chủ vận β_3 (như AJ-9677), chất chủ vận GPR40, chất chủ vận thụ thể GLP-1 [như GLP-1, thuốc GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], chất chủ vận amylin (như pramlintit), các chất ức chế phosphotyrosin phosphataza (như natri vanadat), chất ức chế hình thành glucoza trong cơ thể động vật (như chất ức chế glycogen phosphorylaza, chất ức chế glucoza-6-phosphataza, các chất đối kháng glucagon), chất ức chế SGLUT (chất đồng vận chuyển natri-glucoza) (như T-1095), chất ức chế 11 β -hydroxysteroid dehydrogenaza (như BVT-3498), adiponectin hoặc chất chủ vận của nó, chất ức chế IKK (như AS-2868), thuốc cải thiện kháng leptin, các chất chủ vận thụ thể somatostatin, các chất hoạt hóa glucokinaza (như Ro-28-1675), GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide) và tương tự.

(2) thuốc điều trị biến chứng đái tháo đường

Ví dụ, có thể đề cập đến các chất ức chế andoza reductaza (như tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112), yếu tố dinh dưỡng thần kinh và thuốc tăng cường yếu tố này (như NGF, NT-3, BDNF, các yếu tố dinh dưỡng thần kinh và thuốc tăng cường được mô tả trong công bố đơn số WO01/14372 (như 4-(4-clophenyl)-2-(2-metyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-metylphenoxy)propyl]oxazol)), thuốc thúc đẩy tái tạo dây thần kinh (như Y-128), chất ức chế PKC (như ruboxistaurin mesylat), chất ức chế AGE (như ALT946, pimagedin, pyratoxanthin, N-phenaxylthiazoli bromua (ALT766), ALT-711, EXO-226, Pyridorin, pyridoxamin), các chất chống muối oxy hoạt hóa (như axit thioctic), chất giãn mạch máu não (như tiapurit, mexiletin), các chất chủ vận

thụ thể somatostatin (như BIM23190), chất ức chế điều tiết kinaza-1(ASK-1) tín hiệu cơ chế gây chết tế bào theo chương trình và tương tự.

(3) thuốc điều trị chứng tăng lipid huyết

Ví dụ, hợp chất statin (như pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, hoặc muối của nó (như muối natri, muối canxi)), chất ức chế squalene synthaza (như lapaquistat axetat hoặc muối của nó), hợp chất fibrat (như bezafibrat, clofibrat, simfibrat, clinofibrat), chất ức chế ACAT (như Avasimibe, Eflucimibe), nhựa trao đổi anion (như colestyramin), probucol, thuốc axit nicotinic (như nicomol, niceritrol), etyl icosapentat, phytosterol (như soysterol, gamma oryzanol) và tương tự.

(4) thuốc chống chứng tăng huyết áp

Ví dụ, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (như captopril, enalapril, delapril), chất đối kháng angiotensin II (như candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, axit 1-[[2'-(2,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]metyl]-2-etoxy-1H-benzimidazol-7- cacboxylic, Azilsartan, Azilsartan medoxomil), chất đối kháng canxi (như manidipin, nifedipin, amlodipin, efonidipin, nifedipin), chất mở kênh kali (như levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121), clonidin và tương tự.

(5) thuốc chống béo phì

Ví dụ, thuốc chống béo phì tác dụng chủ yếu (như dexfenfluramin, fenfluramin, phentermine, sibutramin, amfepramon, dexamphetamin, mazindol, phenylpropanolamin, clobenzorex; chất đối kháng thụ thể MCH (như SB-568849; SNAP-7941; các hợp chất được mô tả trong công bố đơn số WO01/82925 và WO01/87834); chất đối kháng neuropeptit Y (như CP-422935); các chất đối kháng thụ thể cannabinoit (như SR-141716, SR-147778); chất đối kháng ghrelin; chất ức chế 11 β -hydroxysteroid dehydrogenaza (như BVT-3498)), chất ức chế lipaza tuyến tụy (như orlistat, cetilistat), chất chủ vận β 3 (như AJ-9677, AZ40140), peptit chán ăn anorectic (như leptin, CNTF (yếu tố dinh dưỡng thần kinh thể mi)), chất chủ vận cholexystokinin (như lintitript, FPL-15849), thuốc gây chán ăn (như P-57) và tương tự.

(6) thuốc lợi tiểu

Ví dụ, dẫn xuất xanthine (như theobrom natri salixylat, theobrom canxi salixylat), chế phẩm thiazit (như ethiazit, xyclopentiazit, triclometyazide, hydroclothiazit, hydroflumetiazit, benzyhydroclothiazit, penflutizide, polythiazit, metyclothiazit), chế phẩm antialdosteron (như spironolacton, triamteren), chất ức chế cacbonic anhydraza (như axetazolamit), thuốc clobenzensulfonamit (như clortalidon, mefrusit, indapamit), azosemit, isosorbit, axit etacrynic, piretanit, bumetanit, furosemit và tương tự.

(7) thuốc hóa học trị liệu

Ví dụ, thuốc alkyl hóa (như xyclophosphamit, ifosfamid), các chất đối kháng chuyển hóa (như methotrexat, 5-floraxil hoặc dẫn xuất của nó), kháng sinh kháng u (như mitomycin, adriamycin), thuốc kháng u nguồn gốc thực vật (như vincristin, vindesin, Taxol), cisplatin, carboplatin, etoposid và tương tự. Trong số này, Furtulon và NeoFurtulon mà là các dẫn xuất 5-floraxil, và tương tự được ưu tiên.

(8) thuốc miễn dịch trị liệu

Ví dụ, các thành phần vi sinh vật hoặc vi khuẩn (như dẫn xuất dipeptid muramyl, Picibanil), polysaccharit có hoạt tính tiềm năng miễn dịch (như lentinan, schizophyllan, krestin), xytokin thu được bằng kỹ thuật gen (như interferon, interleukin (IL)), các yếu tố kích thích cụm khuẩn (như yếu tố kích thích cụm khuẩn bạch cầu hạt, erythropoietin) và tương tự, với ưu tiên cho các interleukin như IL-1, IL-2, IL-12 và tương tự.

(9) thuốc chống đông máu

Ví dụ, heparin (như heparin natri, heparin canxi, dalteparin natri), warfarin (như warfarin kali), thuốc kháng thrombin (như argatroban), thuốc tan cục huyết (như urokinaza, tisokinaza, alteplaza, nateplaza, monteplaza, pamiteplaza), chất ức chế tích tụ platelet (như ticlopidin hydroclorua, cilostazol, etyl icosapentat, beraprost natri, sarpogrelat hydroclorua) và tương tự.

(10) thuốc cải thiện hội chứng suy giảm sức khỏe về cả thể chất

Ví dụ, các chất ức chế xyclooxygenaza (như indomethaxin và chất tương tự) [Cancer Research, Tập 49, trang 5935-5939, 1989], các dẫn xuất progesteron (như megestrol axetat) [Journal of Clinical Oncology, Tập 12, trang 213-225, 1994], glucocorticoid (như dexamethason và chất tương tự), thuốc metoclopramid, thuốc tetrahydrocannabinol (các công bố đơn đã được đề cập ở trên), thuốc cải thiện chuyển hóa thành chất béo (như axit eicosapentanoic và chất tương tự) [British Journal of Cancer, Tập 68, trang 314-318, 1993], hormone tăng trưởng, IGF-1, hoặc kháng thể yếu tố gây ra hội chứng suy giảm sức khỏe về cả thể chất như TNF- α , LIF, IL-6, oncostatin M và tương tự.

Hai hoặc các loại thuốc đi kèm nêu trên có thể được sử dụng kết hợp theo tỷ lệ thích hợp.

Có thể sử dụng hợp chất theo sáng chế cho mỗi bệnh kết hợp sinh học (như kháng thể, chế phẩm vaccin và tương tự), hoặc ở dạng điều trị kết hợp bằng phương pháp điều trị gen và tương tự.

Ví dụ về kháng thể và chế phẩm vaccin bao gồm chế phẩm vaccin chống lại angiotensin II, chế phẩm vaccin chống lại CETP, kháng thể CETP, kháng thể TNF α và kháng thể chống xytokin khác, chế phẩm vaccin amyloid β , vaccin đái tháo đường typ 1 (như

DIAPEP-277 do Peptor Ltd. sản xuất), kháng thể kháng HIV, chế phẩm vacxin HIV và tương tự, kháng thể hoặc chế phẩm vacxin chống lại xytokin, enzym renin-angiotensin và sản phẩm của nó, kháng thể hoặc chế phẩm vacxin chống lại enzym hoặc protein liên quan đến sự chuyển hóa lipid huyết, kháng thể hoặc vacxin chống lại enzym hoặc protein liên quan đến hiện tượng đông máu hoặc hệ phân hủy fibrin, kháng thể hoặc chế phẩm vacxin chống lại protein liên quan đến sự chuyển hóa đường hoặc kháng insulin và tương tự.

Ngoài ra, việc sử dụng kết hợp với chế phẩm sinh học liên quan đến yếu tố tăng trưởng như GH, IGF và tương tự là có thể.

Ví dụ về phương pháp điều trị gen bao gồm phương pháp điều trị sử dụng gen liên quan đến xytokin, enzym renin-angiotensin và sản phẩm của nó, protein G, chất chủ vận liên hợp protein G và enzym phosphoryl hóa của nó, phương pháp điều trị sử dụng ADN môi như môi NF κ B và tương tự, phương pháp điều trị sử dụng sự kháng cảm giác, phương pháp điều trị sử dụng gen liên quan đến enzym hoặc protein liên quan đến sự chuyển hóa lipid huyết (như gen liên quan đến sự chuyển hóa, sự bài tiết hoặc hấp phụ cholesterol hoặc triglycerit hoặc HDL-cholesterol hoặc phospholipid huyết), phương pháp điều trị sử dụng gen liên quan đến enzym hoặc protein liên quan đến điều trị sự hình thành mạch gây tắc mạch ngoại vi và tương tự (như các yếu tố tăng trưởng như HGF, VEGF và yếu tố tương tự), phương pháp điều trị sử dụng gen liên quan đến protein liên quan đến sự chuyển hóa đường hoặc chất kháng insulin, kháng cảm giác đối với xytokin như TNF và tương tự, và tương tự.

Ngoài ra, có thể sử dụng kết hợp với các phương pháp tái tạo nội tạng như tái tạo tim, tái tạo thận, tái tạo lá lách, tái tạo mạch máu và tương tự hoặc điều trị cấy ghép tế bào sử dụng tế bào tủy xương (tế bào tủy đơn bào, tế bào tủy gốc) hoặc cơ quan nhân tạo sử dụng kỹ thuật mô (như mạch máu nhân tạo và mảnh cơ tim).

Thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế và thời gian sử dụng thuốc đi kèm là không bị giới hạn, và chúng có thể được sử dụng đồng thời hoặc theo cách đan xen ở đối tượng sử dụng. Thêm nữa, hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm có thể được sử dụng làm hai loại chế phẩm chứa mỗi thành phần hoạt tính, hoặc mỗi chế phẩm chứa cả hai thành phần hoạt tính.

Liều lượng thuốc đi kèm có thể được xác định thích hợp dựa vào liều lượng được sử dụng trong các trường hợp lâm sàng. Tỷ lệ trộn hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm có thể được xác định thích hợp phụ thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh đích, triệu chứng, cách kết hợp và tương tự. Khi đối tượng sử dụng là người, ví dụ, thuốc đi kèm có thể được sử dụng với lượng 0,01 - 100 phần trọng lượng tương ứng với 1 phần trọng lượng hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết dưới đây bằng các ví dụ, ví dụ thí nghiệm và ví

dụ phối chế mà không được xem là giới hạn, và sáng chế có thể được thay đổi trong phạm vi của sáng chế.

Trong các ví dụ sau đây, “nhiệt độ trong phòng” thường là khoảng 10°C đến khoảng 35°C. Các tỷ lệ chỉ dẫn là các dung môi được trộn là các tỷ lệ trộn theo thể tích, trừ khi được định nghĩa khác. % nghĩa là % trọng lượng, trừ khi được định nghĩa khác.

Trong phép sắc ký cột silica gel, NH là sử dụng silica gel liên kết aminopropylsilan. Trong HPLC (phép sắc ký lỏng hiệu năng cao), C18 là sử dụng silica gel liên kết octadexyl. Các tỷ lệ dung môi rửa giải là các tỷ lệ trộn theo thể tích, trừ khi được định nghĩa khác.

Các từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả là như sau.

THF: tetrahydrofuran

DME: 1,2-dimethoxyetan

DMF: N,N-dimethylformamit

DMA: N,N-dimethylacetamit

DMSO: dimethyl sulfoxit

ESI: phương pháp phun ion

APCI: ion hóa học trong không khí

$[M+H]^+$: đỉnh ion phân tử

M: nồng độ mol

N: nồng độ N

IPE: diisopropyl ete

HATU: 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl uroni hexafluorophosphat

DMTMM: dimethoxy[1.3.5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholini clorua

HPLC: phép sắc ký lỏng hiệu năng cao

TFA: axit trifluoroacetic

mp: điểm nóng chảy

^1H NMR (phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton) được đo bằng loại biến đổi Fourier NMR. Để phân tích, ACD/SpecManager (nhãn hiệu) và tương tự được sử dụng. Các đỉnh với các proton rất nhẹ như nhóm hydroxy, nhóm amino và tương tự được mô tả theo ghi chú.

MS (phổ khối) được đo bằng LC/MS (phổ kế khối phép sắc ký lỏng). Với phương pháp ion hóa, phương pháp ESI (ElectroSpray Ionization- ion hóa phun ion), hoặc phương pháp APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization- ion hóa học áp suất khí) được sử dụng. Dữ liệu chỉ dẫn các phát hiện. Thông thường, đỉnh ion phân tử được quan sát thấy. Trong trường hợp hợp chất có nhóm tert-butoxycarbonyl (-Boc), đỉnh sau khi loại bỏ nhóm tert-butoxycarbonyl hoặc nhóm tert-butyl có thể được quan sát ở

dạng ion mảnh. Trong trường hợp hợp chất có nhóm hydroxy (-OH), đỉnh sau khi loại bỏ H₂O 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 thấy.

Giá trị phân tích nguyên tố (Anal.) thể hiện giá trị được đo (Calcd) và giá trị kết quả (Found).

Ví dụ 1

(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon

A) metyl 5-metyl-2-(pyridin-4-yl)benzoat

Gia nhiệt hỗn hợp gồm metyl 2-bromo-5-metylbenzoat (5,2g), axit pyridin-4-boronic (4,2g), natri cacbonat (4,8g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (1,3g), nước (10ml) và DME (50ml) trong hồi lưu qua đêm trong khí nitơ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, và được lọc qua silica gel. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,5g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (3H, s), 3,65 (3H, s), 7,18-7,25 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,73 (1H, s), 8,59-8,64 (2H, m).

B) axit 5-metyl-2-(pyridin-4-yl)benzoic hydroclorua

Gia nhiệt hỗn hợp gồm metyl 5-metyl-2-(pyridin-4-yl)benzoat (8,8g), axit clohydric 6N (65ml) và axit axetic (100ml) trong hồi lưu qua đêm. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, và rửa chất rắn thu được bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,6g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 214.3.

C) (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon

Khuấy huyền phù trong DMF (5,0ml) chứa axit 5-metyl-2-(pyridin-4-yl)benzoic hydroclorua (0,33g), 4-benzyl-4-hydroxypiperidin (0,38g), HATU (0,75g) và triethylamin (0,92ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan), và sau đó tinh chế bằng HPLC sơ bộ (C18, pha động: nước /axetonitril (chứa TFA 0,1%)), cô phần cất thu được dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào phần cặn, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Kết tinh lại chất rắn thu được từ etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,33g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,01-1,13 (2H, m), 1,22-1,49 (2H, m), 2,20-2,47 (4H, m), 2,56-2,78 (2H, m), 2,82-3,09 (2H, m), 4,09-4,29 (1H, m), 4,31-4,39 (1H, m), 6,99-

7,28 (6H, m), 7,29-7,49 (4H, m), 8,52-8,66 (2H, m).

Ví dụ 2

(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(3-metyl-5-(pyridin-4-yl)-1,2-oxazol-4-yl)metanon

A) etyl 3-metyl-5-(pyridin-4-yl)-1,2-oxazol-4-cacboxylat

Thêm iot (2,2g) vào hỗn hợp gồm etyl axetoaxetat (7,1ml) và dung dịch metylamin THF 2M (28ml) dưới bể nước, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước muối bão hòa, và chiết bằng etyl axetat/THF. Làm khô dịch chiết qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm.

Thêm trietylamin (12ml) và isonicotinoyl clorua (5,2g) vào dung dịch toluen chứa phần cặn thu được (60ml), và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc nguyên liệu không tan và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng nước muối bão hòa, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm.

Gia nhiệt huyền phù chứa phần cặn thu được và hydroxylamin hydroclorua (2,6g) trong axit axetic (50ml) trong hồi lưu trong 3 giờ, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào phần cặn, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,95g).

MS (APCI⁺): [M+H]⁺ 233,2.

B) Axit 3-metyl-5-(pyridin-4-yl)-1,2-oxazol-4-cacboxylic

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1N (5,0ml) vào dung dịch chứa etyl 3-metyl-5-(pyridin-4-yl)-1,2-oxazol-4-cacboxylat (0,95g) trong dung môi hỗn hợp gồm THF (20ml)/metanol (10ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng, và rửa hỗn hợp này bằng etyl axetat. Axit hóa lớp nước thu được bằng axit clohydric 1N, thêm natri clorua vào đó cho đến khi hỗn hợp này trở nên bão hòa, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,48g).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 204,9.

C) (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(3-metyl-5-(pyridin-4-yl)-1,2-oxazol-4-yl)metanon

Khuấy huyền phù trong DMF (5,0ml) chứa axit 3-metyl-5-(pyridin-4-yl)-1,2-oxazol-4-cacboxylic (0,25g), 4-benzyl-4-hydroxypiperidin (0,35g), HATU (0,70g) và trietylamin (0,85ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão

hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan), và sau đó tinh chế bằng HPLC sơ bộ (C18, pha động: nước/axetonitril (chứa TFA 0,1%)), và cô phần cất thu được dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào phần cặn, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,29g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12-1,37 (2H, m), 1,41-1,60 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,65 (2H, brs), 3,05-3,31 (3H, m), 4,21-4,37 (1H, m), 4,54 (1H, s), 7,03-7,34 (5H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 8,73 (2H, d, $J = 5,3$ Hz).

Ví dụ 4

4-((4-hydroxy-1-(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperidin-4-yl)metyl)benzonitril

A) tert-butyl 4-(4-bromobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat

Thêm nhỏ giọt 1,2-dibromoetan (0,90ml) vào huyền phù chứa magie (2,9g) trong dietyl ete (50 ml) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Thêm nhỏ giọt dung dịch dietyl ete (150ml) chứa 4-bromobenzyl bromua (25g) vào hỗn hợp phản ứng này hơn 30 phút hoặc lâu hơn ở 0°C , và sau đó thêm nhỏ giọt dung dịch dietyl ete (200 ml) chứa tert-butyl 4-oxopiperidin-1-cacboxylat (16g) hơn 30 phút hoặc lâu hơn ở 0°C . Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa (200ml) vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (9H, s), 1,47 (2H, brs), 1,55 (2H, dd, $J = 12,0, 3,6$ Hz), 2,71 (2H, s), 3,08 (2H, t, $J = 11,6$ Hz), 3,85 (2H, brs), 7,07 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 8,4$ Hz).

B) tert-butyl 4-(4-xyanobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat

Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl 4-(4-bromobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat (35g), $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ (12g), paladi(II) axetat (1,1g), natri cacbonat (11g), 2-propanol (7,5ml) và DMA (150ml) ở 120°C trong 12 giờ. Cho hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với diclometan, và lọc qua celit. Rửa dịch lọc bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô qua magie sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (9H, s), 1,47 (2H, brs), 1,55-1,56 (2H, m), 2,82 (2H, s), 3,09 (2H, t, $J = 11,6$ Hz), 3,87 (2H, brs), 7,33 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,4$

Hz).

C) 4-(4-xyanobenzyl)-4-hydroxypiperidin hydroclorua

Thêm dung dịch HCl/1,4-dioxan 4,0M (76ml) vào dung dịch 1,4-dioxan (50 ml) chứa tert-butyl 4-(4-xyanobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat (19g) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Gôm chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat (100ml) và dietyl ete (200ml), và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,3g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,52 (2H, d, J = 13,2 Hz), 1,72 (2H, td, J = 13,2, 4,8 Hz), 2,83 (2H, s), 2,93-3,07 (4H, m), 5,00 (1H, s), 7,45 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,86 (1H, brs), 9,15 (1H, brs).

D) 4-((4-hydroxy-1-(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperidin-4-yl)metyl)benzonitril

Thu được hợp chất nêu ở đề mục theo phương pháp tương tự như phương pháp trong ví dụ 1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -0,07-0,93 (1H, m), 0,96-1,14 (1H, m), 1,21-1,54 (2H, m), 2,28-2,48 (4H, m), 2,55-3,08 (4H, m), 4,08-4,30 (1H, m), 4,49 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,12-7,50 (7H, m), 7,65-7,76 (2H, m), 8,60 (2H, dd, J = 16,2, 5,3 Hz).

Ví dụ 8

(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon

A) 1-(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperidin-4-on

Khuấy huyền phù chứa axit 5-metyl-2-(pyridin-4-yl)benzoic hydroclorua (2,0g), piperidin-4-on hydroclorua (1,2g), DMTMM (3,3g) và N-metylmorpholin (2,6ml) trong DMF (30ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, và sau đó qua đêm ở 100°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,73g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 295,1.

B) (4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon

Thêm dung dịch metylmagie bromua-dietyl ete 3M (0,84 mL) vào dung dịch THF (10ml) chứa 1-(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperidin-4-on (0,37g) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,19g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,09-1,64 (8H, m), 2,42 (3H, s), 2,58-3,27 (3H, m), 4,18-

4,39 (1H, m), 7,09-7,56 (5H, m), 8,61 (2H, d, J = 4,5 Hz).

Ví dụ 9

(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-(pyridin-4-yl)-1,3-benzodioxol-4-yl)metanon

A) (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-bromo-1,3-benzodioxol-4-yl)metanon

Khuấy huyền phù chứa axit 5-bromo-1,3-benzodioxole-4-carboxylic (0,50g), 4-benzyl-4-hydroxypiperidin (0,59g), HATU (1,2g) và triethylamin (1,4ml) trong DMF (5,0ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (ethyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,85g).

MS (APCI⁺): [M+H]⁺ 418,1.

B) (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-(pyridin-4-yl)-1,3-benzodioxol-4-yl)metanon

Khuấy hỗn hợp gồm (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-bromo-1,3-benzodioxol-4-yl)metanon (0,50g), axit pyridin-4-boronic (0,22g), natri cacbonat (0,38g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,069g), nước (0,50ml) và DME (2,5ml) ở 150°C trong 1 giờ trong khi chiếu vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, ethyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,85g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,18-0,32 (1H x 1/2, m), 1,03-1,12 (1H x 1/2, m), 1,15-1,36 (2H, m), 1,42-1,74 (2H, m), 2,38-2,52 (1H, m), 2,72 (1H, s), 2,75-2,88 (1H, m), 2,97-3,25 (2H, m), 4,40-4,54 (1H, m), 6,10 (2H, s), 6,87-6,98 (2H, m), 7,02-7,16 (2H, m), 7,22-7,34 (4H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 8,53-8,67 (2H, m).

Ví dụ 14

(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metanon

A) methyl 2-(6-clopyrimidin-4-yl)benzoat

Khuấy hỗn hợp gồm methyl 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (2,0g), 2,6-diclopyrimidin (1,4g), natri cacbonat (2,4g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,44g), nước (2,0ml) và DME (10ml) ở 150°C trong 1 giờ trong khi chiếu xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (ethyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,60g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,75 (3H, s), 7,49-7,67 (4H, m), 7,90 (1H, dd, J = 7,3, 1,3 Hz), 9,01 (1H, d, J = 1,3 Hz).

B) methyl 2-(pyrimidin-4-yl)benzoat

Khuấy huyền phù chứa methyl 2-(6-clopyrimidin-4-yl)benzoat (0,60g), triethylamin (1,7ml) và paladi cacbon 10% (chứa nước (50%), 0,26g) trong metanol (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trong khí hydro. Lọc hỗn hợp phản ứng, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Thêm etyl axetat vào phần cặn, và rửa hỗn hợp này bằng nước muối bão hòa. Làm khô dịch chiết qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,49g).

MS (APCI+): $[M+H]^+$ 215,2.

C) Axit 2-(pyrimidin-4-yl)benzoic hydroclorua

Gia nhiệt hỗn hợp gồm methyl 2-(pyrimidin-4-yl)benzoat (0,49g), axit axetic (2,0ml) và axit clohydric 6N (10ml) trong hồi lưu trong 5 giờ. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm, và rửa phần cặn thu được bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,45g).

MS (APCI+): $[M+H]^+$ 201,2.

D) (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metanon

Khuấy huyền phù chứa axit 2-(pyrimidin-4-yl)benzoic hydroclorua (0,20g), 4-benzyl-4-hydroxypiperidin (0,24g), HATU (0,48g) và triethylamin (0,59 ml) trong DMF (3,0ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,11g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,29-1,42 (2H, m), 1,50-1,78 (3H, m), 2,61-2,82 (2H, m), 2,86-3,40 (3H, m), 4,37-4,60 (1H, m), 7,06-7,46 (6H, m), 7,47-7,84 (4H, m), 8,66-8,81 (1H, m), 8,85-9,27 (1H, m).

Ví dụ 16

(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-metyl-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)metanon

A) etyl 2-isonicotinoyl-3-oxobutanoat

Khuấy hỗn hợp gồm axit isonicotinic (10g) và thionyl clorua (18ml) ở 70°C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, thêm diclometan (280ml) vào phần cặn này, và thêm magie clorua (II) (5,1g), pyridin (8,5g) và etyl 3-oxobutanoat (14g) vào đó ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và rót vào trong nước, và chiết hỗn hợp này bằng diclometan. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,46 (3H, s), 3,96 (2H, q, $J = 6,8$

Hz), 7,36 (2H, m), 8,75 (2H, brs).

B) etyl 5-metyl-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat

Thêm hydrazin (1,7g) vào dung dịch chứa etyl 2-isonicotinoyl-3-oxobutanoat (8,0g) trong etanol (80ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và rót vào trong dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,4g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,51 (3H, s), 4,25 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 7,63 (2H, dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz), 8,66 (2H, dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz), 11,84 (1H, brs).

C) axit 5-metyl-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic

Thêm natri hydroxit (8,0g) và nước (10ml) vào dung dịch etanol (20 ml) chứa etyl 5-metyl-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (3,1g), và gia nhiệt hỗn hợp này trong hồi lưu qua đêm. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm, điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này đến 5 bằng axit clohydric 2N, và cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Gom chất rắn thu được bằng cách lọc và rửa bằng nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,4g).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,49 (3H, s), 7,68 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,61 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 12,5 (1H, brs), 13,5 (1H, brs).

D) (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-metyl-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)metanon

Khuấy hỗn hợp gồm axit 5-metyl-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (0,47g) và thionyl clorua (5ml) ở 70°C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và thêm diclometan (5,0ml) và trietylamin (0,29g) vào phần cặn này. Bỏ sung hỗn hợp này vào dung dịch chứa 4-benzyl-4-hydroxypiperidin (0,36g) trong diclometan (5ml), và gia nhiệt hỗn hợp này trong hồi lưu trong 3 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào trong nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan), và sau đó tinh chế lại bằng phép sắc ký cột silica gel (NH , etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,070g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (2H, s), 1,63 (2H, s), 2,31 (3H, s), 2,67 (2H, s), 3,07-3,16 (1H, m), 3,30-3,34 (1H, m), 3,49 (2H, s), 4,59 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 7,11 (2H, s), 7,28-7,33 (3H, m), 7,56 (2H, s), 8,61 (2H, d, $J = 4,8$ Hz).

Ví dụ 30

(4-flo-2-(pyridin-4-yl)phenyl)(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)metanon

A) metyl 4-flo-2-(pyridin-4-yl)benzoat

Khuấy hỗn hợp gồm methyl 2-bromo-4-flobenzoat (1,5g), axit pyridin-4-boronic (0,95g), natri cacbonat (1,0g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,22g), nước (1,5 ml) và DME (9,0ml) ở 120°C trong 1 giờ trong khi chiếu xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết này bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô qua magie sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,89g).

MS (APCI+): $[M+H]^+$ 232,1.

B) axit 4-flo-2-(pyridin-4-yl)benzoic hydroclorua

Khuấy hỗn hợp gồm methyl 4-flo-2-(pyridin-4-yl)benzoat (0,88g) và axit clohydric 6N (13ml) ở 90°C trong 18 giờ. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,96g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27-7,65 (2H, m), 7,82-8,26 (3H, m), 8,95 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 13,25 (1H, brs).

C) (4-flo-2-(pyridin-4-yl)phenyl)(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)metanon

Khuấy huyền phù chứa axit 4-flo-2-(pyridin-4-yl)benzoic hydroclorua (0,15g), 4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-ol (0,17g), HATU (0,34g) và trietylamin(0,41ml) trong DMF (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết này bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô qua magie sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,16g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,97-1,12 (1H, m), 1,20-1,34 (1H, m), 1,39-1,60 (2H, m), 2,55 (1H, s), 2,74-3,29 (4H, m), 4,40 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,01-7,23 (4H, m), 7,31-7,54 (3H, m), 7,63 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 8,44 (1H, brs), 8,58-8,76 (2H, m).

Ví dụ 37

(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon

A) tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat

Thêm dung dịch THF (10ml) chứa 4-flobenzyl clorua (6,3ml) vào huyền phù chứa magie (1,2g) và 1,2-dibromoetan (0,11ml) trong THF (30ml) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ, và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến -78°C, thêm dung dịch THF (10ml) chứa tert-butyl 4-oxopiperidin-1-cacboxylat (5,0g) vào đó, và cho ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 2 ngày. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và sau đó là dung dịch nước kali natri tetrat bão hòa, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế

phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan), và kết tinh từ etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,8g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,34-1,72 (13H, m), 2,73 (2H, s), 3,09 (2H, t, $J = 11,3$ Hz), 3,85 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 6,95-7,06 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m).

B) 4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin hydroclorua

Thêm dung dịch HCl/etanol 2,0M (20ml) vào dung dịch etanol (10ml) chứa tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat (2,0g), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm, và kết tinh lại chất rắn thu được từ etanol/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40-1,77 (4H, m), 2,71 (2H, s), 2,86-3,16 (4H, m), 4,79 (1H, s), 7,02-7,33 (4H, m), 8,83 (2H, brs).

C) (4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon

Thu được hợp chất nêu ở đề mục theo phương pháp tương tự như phương pháp trong ví dụ 1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,08-1,56 (5H, m), 2,28-2,47 (4H, m), 2,51-2,82 (2H, m), 2,87-3,15 (2H, m), 4,33-4,59 (1H, m), 6,88-7,57 (9H, m), 8,52-8,75 (2H, m).

Ví dụ 44

(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2,4'-bipyridin-3-yl)metanon

A) etyl 2,4'-bipyridin-3-cacboxylat

Khuấy hỗn hợp gồm etyl 2-clonicotinat (16,2g), axit pyridin-4-boronic (12,9g), natri cacbonat (27,8g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (5,04g), nước (50,0ml) và DME (250ml) qua đêm ở 100°C trong khí nitơ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,1g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 7,39-7,48 (3H, m), 8,21 (1H, dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz), 8,66-8,74 (2H, m), 8,81 (1H, dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz).

B) axit 2,4'-bipyridin-3-cacboxylic dihydroclorua

Gia nhiệt dung dịch chứa etyl 2,4'-bipyridin-3-cacboxylat (14,1g) trong axit clohydric 6N (200ml) trong hồi lưu qua đêm. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm, thêm vào phần cặn thu được toluen, và làm bay hơi dung môi lần nữa dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,4g).

MS (APCI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 201,1.

C) (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2,4'-bipyridin-3-yl)metanon

Khuấy huyền phù chứa axit 2,4'-bipyridin-3-cacboxylic dihydroclorua (5,0g), 4-

benzyl-4-hydroxypiperidin (3,9g), HATU (10g) và triethylamin(13ml) trong DMF (50ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan), và kết tinh lại từ etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,2g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,06-1,74 (5H, m), 2,34-3,18 (5H, m), 4,42-4,60 (1H, m), 6,98-7,15 (2H, m), 7,21-7,34 (3H, m), 7,41 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 7,70-7,83 (2H, m), 8,62-8,81 (3H, m).

mp 150-152°C

Ví dụ 54

(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon

A) metyl 2-(3-oxitpyrimidin-4-yl)nicotinat

Khuấy hỗn hợp gồm metyl 2-clonicotinat (2,0g), pyrimidin 1-oxit (0,95g), kali cacbonat (3,2g), paladi(II) axetat (0,13g), tri-tert-butylphosphin tetraflororat (0,51g), đồng(I) xyanua (0,10g) và 1,4-dioxan (20ml) ở 150°C trong 2 giờ trong khi chiếu xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, và lọc qua celit. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,48g).

MS (APCI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232,1.

B) metyl 2-(pyrimidin-4-yl)nicotinat

Khuấy huyền phù chứa metyl 2-(3-oxitpyrimidin-4-yl)nicotinat (0,28g), triethylamin (0,84ml) và 10% paladi cacbon (chứa nước (50%), 0,20g) trong metanol (10ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ trong khí hydro. Lọc hỗn hợp phản ứng, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,20g).

MS (APCI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 216,0.

C) axit 2-(pyrimidin-4-yl)nicotinic dihydroclorua

Gia nhiệt hỗn hợp gồm metyl 2-(pyrimidin-4-yl)nicotinat (0,19g), axit axetic (1,0ml) và axit clohydric 6N (5ml) trong hồi lưu trong 5 giờ. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,26g).

MS (APCI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 202,1.

D) (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon

Khuấy huyền phù chứa axit 2-(pyrimidin-4-yl)nicotinic dihydroclorua (0,24g), 4-benzyl-4-hydroxypiperidin (0,20g), HATU (0,50g) và triethylamin (0,74ml) trong DMF (6ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết

hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan), và kết tinh lại từ etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,085g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27-2,00 (5H, m), 2,80 (2H, s), 3,09-3,52 (3H, m), 4,43-4,67 (1H, m), 7,12-7,22 (2H, m), 7,28-7,50 (4H, m), 7,61-7,75 (1H, m), 8,16-8,27 (1H, m), 8,73-9,23 (3H, m).

Ví dụ 67

2,4'-bipyridin-3-yl(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon

Khuấy huyền phù chứa axit 2-clonicotinic (0,15g), 4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin hydroclorua (0,26g), HATU (0,43g) và triethylamin (0,66ml) trong DMF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn này trong DME (5,0ml), và thêm axit pyridin-4-boronic (0,13g), natri cacbonat (0,20g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,055g) và nước (1,0ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp này ở 140°C trong 1 giờ trong khi chiếu xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan), và sau đó tinh chế bằng HPLC sơ bộ (C18, pha động: nước/axetonitril (chứa TFA 0,1%)), và cô phần cất thu được dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào phần cặn, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,21g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,83-1,58 (5H, m), 2,31-2,50 (1H, m), 2,56-3,18 (4H, m), 4,39-4,62 (1H, m), 6,89-7,18 (4H, m), 7,42 (1H, dd, $J = 7,5, 4,9$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,69-7,86 (2H, m), 8,67 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 8,71-8,83 (2H, m).

Ví dụ 70

4-((1-(2,4'-bipyridin-3-yl)cacbonyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metylbenzonitril

A) 4-(1-((2-clopyridin-3-yl)cacbonyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)benzonitril

Khuấy huyền phù chứa axit 2-clonicotinic (0,20g), 4-(4-xyanobenzyl)-4-hydroxypiperidin hydroclorua (0,32g), HATU (0,72g) và triethylamin (0,89ml) trong DMF (4,0ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan, và lọc qua silica gel có tính kiềm. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,45g).

MS (APCI+): $[M+H]^+$ 356,0.

B) 4-((1-(2,4'-bipyridin-3-yl)carbonyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methylbenzonitril

Khuấy hỗn hợp gồm 4-(1-((2-clopyridin-3-yl)carbonyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)benzonitril (0,45g), axit pyridin-4-boronic (0,19g), natri cacbonat (0,40g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,073g), nước (0,60 ml) và DME (3,0ml) ở 150°C trong 1 giờ trong khi chiếu xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,27g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,00-1,62 (5H, m), 2,35-3,17 (5H, m), 4,41-4,63 (1H, m), 7,16-7,45 (3H, m), 7,50-7,85 (5H, m), 8,65 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,71-8,84 (2H, m).

Ví dụ 82

(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl)metanon

A) methyl 2-(1,3-oxazol-5-yl)benzoat

Thêm kali cacbonat (15g) vào dung dịch metanol (250ml) chứa methyl 2-formylbenzoat (15g) và tosylmethyl isoxyanua (18g) metanol (250 ml), và gia nhiệt hỗn hợp này trong hồi lưu trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, pha loãng phần cặn bằng etyl axetat, và rửa hỗn hợp này bằng nước và nước muối bão hòa. Làm khô dịch chiết qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,0g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (3H, s), 7,30 (1H, s), 7,40-7,50 (1H, m), 7,50-7,65 (2H, m), 7,75-7,85 (1H, m), 7,94 (1H, s).

B) axit 2-(1,3-oxazol-5-yl)benzoic

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 2N (20 ml) vào dung dịch THF (40ml) chứa methyl 2-(1,3-oxazol-5-yl)benzoat (4,0g), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng, và rửa hỗn hợp này bằng tert-butyl methyl ete. Điều chỉnh độ pH của lớp nước thu được đến 2 bằng axit clohydric 2N, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Rửa phần cặn này bằng etyl axetat/ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,3g).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,45 (1H, s), 7,50-7,60 (1H, m), 7,60-7,70 (2H, m), 7,70-7,80 (1H, m), 8,46 (1H, s), 13,19 (1H, brs).

C) (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl)metanon

Khuấy huyền phù chứa axit 2-(1,3-oxazol-5-yl)benzoic (0,30g), 4-benzyl-4-

hydroxypiperidin (0,36g), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua (0,46g), 1-hydroxybenzotriazol (0,40g) và triethylamin (0,40g) trong DMF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa dịch chiết này bằng nước and nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (ethyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,28g).

MS (APCI+): $[M+H]^+$ 363,2.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90-1,05 (0,5H, m), 1,20-1,40 (2H, m), 1,40-1,55 (0,5H, m), 1,55-1,65 (1,5H, m), 1,70-1,80 (0,5H, m), 2,60-2,83 (2H, m), 3,00-3,30 (3H, m), 4,50-4,70 (1H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,20-7,25 (0,5H, m), 7,30-7,40 (4H, m), 7,40-7,50 (2,5H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,79 (0,5H, s), 7,89 (0,5H, s).

Ví dụ 86

2,4'-bipyridin-3-yl(4-(3,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon

A) tert-butyl 4-(3,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat

Thêm dung dịch diethyl ete (10ml) chứa 3,4-diflobenzyl bromua (10g) vào huyền phù chứa magie (1,2g) và 1,2-dibromoetan (0,11ml) trong diethyl ete (30ml) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ, và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng THF (30ml), và làm mát đến -78°C . Thêm dung dịch chứa tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (5,0g) trong THF (10ml) vào đó, và cho ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy qua đêm. Thêm vào hỗn hợp phản ứng này một lượng nhỏ axit clohydric 1N ở 0°C để ngừng phản ứng. Thêm dung dịch nước kali natri tetrat bão hòa vào đó, và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, ethyl axetat/hexan), và kết tinh lại từ ethyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,9g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,37-1,68 (14H, m), 2,71 (2H, s), 3,09 (2H, t, $J = 11,5$ Hz), 3,86 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 6,90 (1H, ddd, $J = 6,1, 4,1, 2,3$ Hz), 6,97-7,18 (2H, m).

B) 4-(3,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin hydrochlorua

Thêm dung dịch HCl/etanol 2,0M (36ml) vào dung dịch etanol (30ml) chứa tert-butyl 4-(3,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (4,7g), và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm, và kết tinh lại chất rắn thu được từ ethyl axetat/diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,5g).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,38-1,81 (4H, m), 2,72 (2H, s), 2,88-3,14 (4H, m), 4,91 (1H, s), 6,97-7,16 (1H, m), 7,23-7,43 (2H, m), 8,98 (2H, brs).

C) 2,4'-bipyridin-3-yl(4-(3,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon

Khuấy huyền phù chứa axit 2,4'-bipyridin-3-cacboxylic dihydroclorua (0,30g), 4-(3,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin hydroclorua (0,38g), HATU (0,63g) và triethylamin (0,77ml) trong DMF (4,0ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô qua magie sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,32g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,84-1,00 (1H, m), 1,11-1,38 (2H, m), 1,43-1,60 (1H, m), 2,28-2,49 (1H, m), 2,55-2,75 (1H, m), 2,78-3,17 (3H, m), 4,41-4,62 (1H, m), 6,67-7,01 (2H, m), 7,01-7,17 (1H, m), 7,43 (1H, dd, $J = 7,5, 4,9$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 7,71-7,86 (2H, m), 8,67 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,72-8,84 (2H, m).

Ví dụ 87

2,4'-bipyridin-3-yl(4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon

A) tert-butyl 4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat

Thêm dung dịch diethyl ete (10ml) chứa 2,4-diflobenzyl bromua (10g) vào huyền phù chứa magie (1,2g) và 1,2-dibromoetan (0,11ml) trong diethyl ete (30ml) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ, và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng THF (30ml), và làm mát đến -78°C , và thêm dung dịch chứa tert-butyl 4-oxopiperidin-1-cacboxylat (5,0g) trong THF (10ml) vào đó. Cho ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy qua đêm. Thêm vào hỗn hợp phản ứng này một lượng nhỏ axit clohydric 1N ở 0°C để ngừng phản ứng. Thêm dung dịch nước kali natri tetrat bão hòa vào đó, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan), và kết tinh lại từ etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,9g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,38-1,52 (11H, m), 1,56-1,73 (2H, m), 2,78 (2H, d, $J = 1,1$ Hz), 3,10 (2H, t, $J = 11,5$ Hz), 3,86 (2H, d, $J = 10,2$ Hz), 6,76-6,90 (2H, m), 7,19 (1H, td, $J = 8,6, 6,6$ Hz).

B) 4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin hydroclorua

Thêm dung dịch HCl/etanol 2,0M (28ml) vào dung dịch etanol (30ml) chứa tert-butyl 4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat (3,7g) và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm, và kết tinh lại chất rắn thu được từ etyl axetat/diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,9g).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,39-1,87 (4H, m), 2,73 (2H, s), 2,87-3,16 (4H, m),

4,92 (1H, s), 7,04 (1H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,18 (1H, td, J = 9,9, 2,4 Hz), 7,30-7,50 (1H, m), 8,76 (1H, brs), 9,10 (1H, brs).

C) 2,4'-bipyridin-3-yl(4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon

Khuấy huyền phù chứa axit 2,4'-bipyridin-3-cacboxylic dihydroclorua (0,30g), 4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin hydroclorua (0,38g), HATU (0,63g) và trietylamin (0,77ml) trong DMF (4,0ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết này bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô qua magie sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,30g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,81-1,62 (4H, m), 2,36-2,57 (1H, m), 2,60-3,20 (4H, m), 4,39-4,62 (1H, m), 6,71-6,90 (2H, m), 6,95-7,20 (1H, m), 7,36-7,49 (1H, m), 7,63 (1H, brs), 7,74 (2H, brs), 8,53-8,88 (3H, m).

Ví dụ 92

(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon

Khuấy huyền phù chứa axit 2-(pyrimidin-4-yl)nicotinic dihydroclorua (0,25g), 4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin hydroclorua (0,22g), HATU (0,52g) và trietylamin (0,76ml) trong DMF (3ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan), và kết tinh lại từ etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,050g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21-1,98 (5H, m), 2,76 (2H, s), 3,10-3,50 (3H, m), 4,44-4,67 (1H, m), 6,96-7,07 (2H, m), 7,09-7,20 (2H, m), 7,40-7,50 (1H, m), 7,62-7,76 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,74 (1H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz), 8,81-9,23 (2H, m).

mp 171-173°C

Ví dụ 44

(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2,4'-bipyridin-3-yl)metanon

A) (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-clopyridin-3-yl)metanon

Thêm thionyl clorua (0,51ml) vào hỗn hợp gồm axit 2-clonicotinic (1,0g), toluen (15ml) và DME (5ml) và khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 4 giờ trong khí nitơ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, hòa tan phần cặn này trong THF (15ml), và thêm trietylamin (0,97ml) và 4-benzyl-4-hydroxypiperidin (1,1g) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ, bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào đó, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất

giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,9g).

MS (APCI+): $[M+H]^+$ 331,1.

B) (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2,4'-bipyridin-3-yl)metanon

Khuấy hỗn hợp gồm (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-clopyridin-3-yl)metanon (5,0g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,87g), axit pyridin-4-boronic (2,2g), natri cacbonat (4,8g), DMF (50ml) và nước (10ml) qua đêm ở 100°C trong khí nitơ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng muối bão hòa, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,4g). Kết tinh hợp chất này từ etyl axetat/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng các tinh thể.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,05-1,73 (5H, m), 2,34-2,53 (1H, m), 2,61-3,25 (4H, m), 4,37-4,64 (1H, m), 6,96-7,16 (2H, m), 7,19-7,34 (3H, m), 7,42 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,54-7,85 (3H, m), 8,60-8,83 (3H, m).

mp 150°C

Ví dụ 92

(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon

A) etyl 2-(1-etoxyvinyl)nicotinat

Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (7,3g) vào hỗn hợp gồm etyl 2-clonicotinat (23g), tributyl(1-etoxyvinyl)tin (64ml) và toluen (400ml) và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở 80°C trong khí argon. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan), và sau đó tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31-1,42 (6H, m), 3,91 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,34 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,95 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz), 8,64 (1H, dd, $J = 4,9, 1,9$ Hz).

B) etyl 2-axetylnicotinat

Thêm axit clohydric 2M (370ml) vào hỗn hợp gồm etyl 2-(1-etoxyvinyl)nicotinat (27g) và axeton (300ml) và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm, và thêm vào phần cặn này etyl axetat và dung dịch chiết bằng nước natri hydro cacbonat bão hòa, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,69 (3H, s), 4,39 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 7,7, 4,7$ Hz), 8,02 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz), 8,71 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz).

C) (4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon

Gia nhiệt hỗn hợp gồm etyl 2-axetylnicotinat (15g), N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (150ml) và axetonitril (150ml) trong hồi lưu qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Rửa chất rắn thu được bằng dung môi hỗn hợp gồm etyl axetat và hexan, và hòa tan trong n-butanol (150ml) và N,N-diisopropyletylamin (150ml). Thêm focmamidin axetat (48g) vào đó, và gia nhiệt hỗn hợp này trong hồi lưu trong 3 ngày, và cô dưới áp suất giảm. Thêm etyl axetat vào phần cặn, và rửa hỗn hợp này bằng nước và nước muối bão hòa. Thêm kali cacbonat vào lớp nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để lần lượt tạo ra etyl 2-(pyrimidin-4-yl)nicotinat (5,8g) và butyl 2-(pyrimidin-4-yl)nicotinat (1,8g). Hòa tan hỗn hợp của chúng trong dung môi hỗn hợp gồm etanol (100ml) và nước (20ml), thêm dung dịch nước lithi hydroxit 4M (13ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và hòa tan phần cặn thu được trong nước. Điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến 4 bằng axit clohydric 1M, và cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Thêm vào phần cặn thu được DMF (100ml), trietylamin (15ml), 4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin hydroclorua (6,5g) và HATU (13g), và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng, loại bỏ nguyên liệu không tan bằng cách lọc, và chiết dịch lọc bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, etyl axetat/hexan), và sau đó tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (metanol/etyl axetat), và kết tinh từ etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,5g) ở dạng các tinh thể.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,18-2,09 (5H, m), 2,77 (2H, brs), 3,08-3,63 (3H, m), 4,61 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 6,91-7,86 (6H, m), 8,25 (1H, brs), 8,68-9,36 (3H, m).

mp 174°C

Ví dụ 102

(4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl)metanon

Khuấy huyền phù chứa axit 2-(1,3-oxazol-5-yl)benzoic (0,15g), 4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin hydroclorua (0,16g), HATU (0,36g) và trietylamin (1,1ml) trong DMF (5,0ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước và nước

muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (ethyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,26g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,81-1,86 (5H, m), 2,67 (1H, s), 2,79 (1H, s), 2,99-3,36 (3H, m), 4,60 (1H, m), 6,74-6,90 (2H, m), 7,04-7,23 (1H, m), 7,27-7,52 (4H, m), 7,71 (1H, m), 7,90 (1H, s).

Ví dụ 105

(4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon

Khuấy huyền phù chứa axit 2-(pyrimidin-4-yl)nicotinic dihydroclorua (0,36g), 4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin hydroclorua (0,42g), HATU (0,75g) và triethylamin (1,1ml) trong DMF (5ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Làm bay hơi dung môi này dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, ethyl axetat/hexan), và kết tinh lại từ ethyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,18g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,29-2,01 (5H, m), 2,80 (2H, s), 3,09-3,49 (3H, m), 4,40-4,66 (1H, m), 6,76-6,91 (2H, m), 7,10-7,24 (1H, m), 7,38-7,51 (1H, m), 7,60-7,76 (1H, m), 8,17-8,29 (1H, m), 8,70-8,78 (1H, m), 8,79-8,90 (1H, m), 8,91-9,23 (1H, m).

Các hợp chất theo các ví dụ được điều chế theo phương pháp nêu trên hoặc phương pháp tương tự được thể hiện trong các bảng dưới đây. MS trong các bảng này là các kết quả.

Bảng 1

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
1	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		387,2
2	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(3-metyl-5-(pyridin-4-yl)-1,2-oxazol-4-yl)metanon		378,1
3	(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		388,2
4	4-((4-hydroxy-1-(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperidin-4-yl)metyl)benzonitril		412,3
5	(4-hydroxy-4-isopropylpiperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		339,2
6	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-fluor-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		391,2
7	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-clo-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		407,1
8	(4-hydroxy-4-metyl-piperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		311,2

Bảng 2

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
9	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-(pyridin-4-yl)-1,3-benzodioxol-4-yl)metanon		417,1
10	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-methoxy-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		403,2
11	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		373,2
12	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(4-methyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		387,2
13	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(4-fluoro-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		391,3
14	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metanon		374,2
15	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-methyl-2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metanon		388,2
16	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-methyl-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)metanon		377,2

Bảng 3

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
17	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(1,5-dimethyl-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)metanon		391,2
18	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(3-fluoro-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		391,2
19	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-fluoro-6-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		391,2
20	(5-fluoro-2-(pyridin-4-yl)phenyl)(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-1-yl)metanon		392,2
21	(4-ethyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-methyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		325,2
22	(4-hydroxy-4-propylpiperidin-1-yl)(5-methyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		339,3
23	(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-1-yl)(2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		374,2
24	(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-1-yl)(5-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl)metanon		381,1

Bảng 4

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
25	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl)metanon		380,2
26	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(4-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)metanon		380,2
27	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(3-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		387,2
28	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(3-flopyridin-4-yl)phenyl)metanon		391,2
29	(2-(3-flopyridin-4-yl)phenyl)(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)metanon		392,1
30	(4-flo-2-(pyridin-4-yl)phenyl)(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)metanon		392,1
31	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-metyl-5-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl)metanon		394,2
32	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)metanon		377,2

Bảng 5

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
33	(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl) piperidin-1-yl)(1-metyl-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)metanon		378,2
34	(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl) piperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl) phenyl)metanon		375,2
35	(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl) piperidin-1-yl)(2-metyl-5-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl)metanon		395,2
36	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-metyl-6-(pyridin-4-yl) phenyl)metanon		387,2
37	(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		405,2
38	(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		391,2
39	(4-(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylmetyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl) phenyl)metanon		396,2
40	(4-(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-ylmetyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyridin-4-yl)phenyl) metanon		382,1

Bảng 6

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
41	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-(pyridin-4-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanon		431,1
42	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(1-tert-butyl-5-(pyridin-4-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanon		478,2
43	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-metyl-4-(pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)metanon		394,2
44	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2,4'-bipyridin-3-yl)metanon		374,2
45	((7-endo)-7-benzyl-7-hydroxy-3-oxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)(2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		415,2
46	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metanon		392,2
47	(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metanon		410,2
48	(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metanon		392,2

Bảng 7

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
49	(4-(2-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		391,2
50	(4-(3-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		391,2
51	(4-(3-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metanon		392,1
52	(4-(2-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metanon		392,2
53	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(4,5-diflo-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		409,1
54	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon		375,2
55	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(4,5-diflo-2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metanon		410,1
56	(4,5-diflo-2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)metanon		411,2

Bảng 8

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
57	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metanon		392,1
58	(5-flo-2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)metanon		393,2
59	(4-benzyl-4-metoxypiperidin-1-yl)(5-metyl-2-(pyridin-4-yl)phenyl)metanon		401,2
60	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-metyl-4-(pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)metanon		395,2
61	(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)(2-metyl-4-(pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)metanon		396,2
62	(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-metyl-4-(pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)metanon		413,1
63	(4-flo-2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)metanon		393,2
64	2,4'-bipyridin-3-yl(4-(2-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon		392,1

Bảng 9

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
65	2,4'-bipyridin-3-yl(4-(3-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon		392,1
66	2,4'-bipyridin-3-yl(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)metanon		375,2
67	2,4'-bipyridin-3-yl(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon		392,1
68	4-((4-hydroxy-1-(2-(pyrimidin-4-yl)benzoyl)piperidin-4-yl)metyl)benzonitril		399,2
69	4-((1-(4-flo-2-(pyrimidin-4-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)benzonitril		417,1
70	4-((1-(2,4'-bipyridin-3-ylcacbonyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)benzonitril		399,1
71	2-((1-(2,4'-bipyridin-3-ylcacbonyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)benzonitril		399,2
72	3-((1-(2,4'-bipyridin-3-ylcacbonyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)benzonitril		399,1

Bảng 10

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
73	4-((4-hydroxy-1-((2-metyl-4-(pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)cacbonyl)piperidin-4-yl)metyl)benzonitril		420,1
74	2-((1-(4-flo-2-(pyrimidin-4-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)benzonitril		417,2
75	3-((1-(4-flo-2-(pyrimidin-4-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)benzonitril		417,1
76	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(3-(pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)metanon		375,2
77	2-((1-(5-flo-2-(pyrimidin-4-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)benzonitril		417,1
78	3-((1-(5-flo-2-(pyrimidin-4-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)benzonitril		417,1
79	4-((1-(5-flo-2-(pyrimidin-4-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)benzonitril		417,1
80	(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metanon		410,2

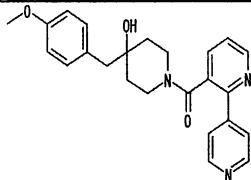
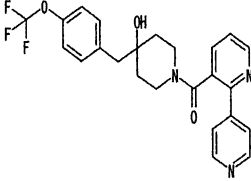
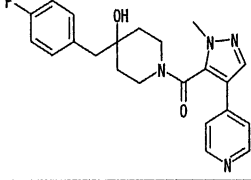
Bảng 11

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
81	(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(3-(pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)metanon		393,2
82	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl)metanon		363,2
83	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metanon		377,2
84	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(3,4'-bipyridin-3'-yl)metanon		374,2
85	(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyridazin-4-yl)phenyl)metanon		374,2
86	2,4'-bipyridin-3-yl(4-(3,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon		410,2
87	2,4'-bipyridin-3-yl(4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon		410,2
88	(4-(3,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-metyl-4-(pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)metanon		431,1

Bảng 12

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
89	(4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-metyl-4-(pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)metanon		431,0
90	(4-(2,3-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-metyl-4-(pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl)metanon		431,0
91	4-((4-hydroxy-1-((2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)carbonyl)piperidin-4-yl)metyl)benzonitril		400,2
92	(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon		393,2
93	2,4'-bipyridin-3-yl(4-(2,3-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon		410,1
94	4-((4-hydroxy-1-(2-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperidin-4-yl)metyl)benzonitril		398,2
95	4-((1-(5-flo-2-(pyridin-4-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)benzonitril		416,1
96	4-((1-(4-flo-2-(pyridin-4-yl)benzoyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)benzonitril		416,1

Bảng 13

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
97	2,4'-bipyridin-3-yl(4-hydroxy-4-(4-methoxybenzyl)piperidin-1-yl)metanon		404,1
98	2,4'-bipyridin-3-yl(4-hydroxy-4-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)piperidin-1-yl)metanon		458,1
99	(4-(4-fluorobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(1-methyl-4-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)metanon		395,2

Bảng 14

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức hóa học	MS
100	(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl)metanon		381,1
101	(4-(3,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl)metanon		399,1
102	(4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl)metanon		399,1
103	4-((4-hydroxy-1-(2-(1,3-oxazol-5-yl)benzoyl)piperidin-4-yl)methyl)benzonitril		388,1
104	(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-1-yl)(2-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl)metanon		364,2
105	(4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon		411,1
106	(4-(3,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon		411,1

Ví dụ phối chế 1 (sản xuất viên nang)

1) hợp chất theo ví dụ 1	30 mg
2) bột xenluloza được chia nhỏ	10 mg
3) lactoza	19 mg
4) magie stearat	1 mg
Tổng	60 mg

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

Ví dụ phối chế 2 (sản xuất viên nén)

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

Tổng lượng 1), 2) và 3) và 4) (30g) được nhào với nước, làm khô qua chân không, và được rây. Bột đã rây được trộn với 4) (14g) và 5) (1g), và hỗn hợp này được đột bằng máy sản xuất viên nén, nhờ đó thu được 1000 viên nén chứa 30mg hợp chất theo ví dụ 1 mỗi viên nén.

Ví dụ thí nghiệm 1: Cấu tạo vectơ biểu hiện CH24H (CYP46) người

ADN plasmit để biểu hiện CH24H người trong tế bào FreeStyle 293 được sản xuất như sau. Sử dụng Full-Length Mammalian Gene Collection No.4819975 (Invitrogen) làm mẫu, và hai loại ADN tổng hợp sau đây:

5'-GCCCCGGAGCCATGAGCCCCGGGCTG-3' (SEQ ID NO: 1) và

5'-GTCCTGCCTGGAGGCCCTCAGCAG-3' (SEQ ID NO: 2),

PCR được thực hiện để mở rộng 91-1625 bp vùng CH24H (BC022539) người. Mẫu thu được được vô tính sử dụng TOPO TA Cloning Kit (Invitrogen). Mẫu thu được được tái tạo dòng thuần phân dòng thành pcDNA3.1(+) phân loại bằng BamHI và XhoI để tạo ra ADN plasmit (pcADN3.1(+)/hCH24H) đối với biểu hiện CH24H người.

Ví dụ thí nghiệm 2: Biểu hiện của CH24H người và điều chế CH24H lysat người

Biểu hiện của CH24H người được thực hiện sử dụng FreeStyle 293 Expression System (Invitrogen). Theo sổ tay đi kèm FreeStyle 293 Expression System và sử dụng ADN plasmit (pcADN3.1(+)/hCH24H) đối với biểu hiện CH24H người được cấu tạo trong Ví dụ thí nghiệm 1, biểu hiện tạm thời sử dụng tế bào FreeStyle 293-F được thực hiện. Sau khi chuyển nạp, các tế bào được cấy cùng với lắc ở 37°C, 8% CO₂, 125 vòng/phút trong 2 ngày. Các tế bào được gom bằng cách ly tâm, và tạo huyền phù trong

chất đệm để huyền phù (100mM kali phosphat (pH 7,4), 0,1mM EDTA, 1mM DTT, Glyxerol 20%). Cho sản phẩm được tạo huyền phù đứt đoạn bằng thiết bị khuấy đều polytron (do Kinematica sản xuất), và ly tâm ở $9000\times g$ trong 10 phút, và chất nổi trên bề mặt được gom lại. Chất nổi trên bề mặt gom lại được bảo quản cryo (-80°C) ở dạng sản phẩm tiêu chuẩn CH24H lysat người.

Ví dụ thí nghiệm 3: Đo hoạt tính ức chế CH24H

Để đo hoạt tính ức chế CH24H, sử dụng CH24H lysat người được điều chế trong ví dụ thí nghiệm 2, lượng 24-HC được sản sinh từ cholesterol bằng sự xúc tác của CH24H được đo với sự có mặt của hợp chất thí nghiệm, và lượng này được so với lượng khi không có mặt hợp chất thí nghiệm. Tức là, dung dịch hợp chất thí nghiệm ở các nồng độ được trộn với chất đệm phản ứng (50mM kali phosphate chứa 0,1% BSA và Complete, chất ức chế rượu cocc tai không EDTA-protease, pH 7,4) và CH24H lysat người. Sau đó, [^{14}C] cholesterol (hoạt tính riêng 53 mCi/mmol, 15 μM) được bổ sung, và phản ứng CH24H được thực hiện ở 37°C trong 5 giờ. Sau khi hoàn thiện phản ứng, dung dịch tất phản ứng gồm clooform/metanol/nước chung cất (2:2:1 thể tích/thể tích) được bổ sung, và 24-HC tạo thành được chiết bằng cách lắc. Dịch chiết được áp dụng phép sắc ký lớp mỏng silica gel (etyl axetat:toluen=4:6), và phân đoạn ^{14}C -24HC thu được được đo bằng BAS2500 (Fujifilm Corporation).

Hiệu suất ức chế (%) được đo từ tỷ lệ của tính phóng xạ với sự có mặt của hợp chất thí nghiệm so với tính phóng xạ trong trường hợp không có mặt hợp chất thí nghiệm. Các kết quả được thể hiện trong các bảng 15 và 16 sau đây.

Bảng 15

Hợp chất thí nghiệm	Hiệu suất ức chế (%) ở 1 μ M
Ví dụ 1	92
Ví dụ 2	90
Ví dụ 5	70
Ví dụ 9	87
Ví dụ 14	92
Ví dụ 25	94
Ví dụ 26	92
Ví dụ 30	91
Ví dụ 32	92
Ví dụ 34	90
Ví dụ 39	90
Ví dụ 41	93
Ví dụ 44	95
Ví dụ 54	90
Ví dụ 56	90
Ví dụ 58	84
Ví dụ 59	83
Ví dụ 60	82
Ví dụ 63	82
Ví dụ 67	89
Ví dụ 70	89
Ví dụ 82	87
Ví dụ 86	89
Ví dụ 87	89
Ví dụ 92	88
Ví dụ 97	87

Bảng 16

Hợp chất thí nghiệm	Hiệu suất ức chế (%) ở 1 μ M
Ví dụ 102	89
Ví dụ 105	95

Ví dụ thí nghiệm 4: Thí nghiệm định lượng 24-HC

Động vật được sử dụng là chuột cái 6 tuần tuổi C57BL/6N (3 con/nhóm). Tạo huyền phù hợp chất thí nghiệm trong dung dịch nước metylxenluloza 0,5% [133-14255 WAKO] (1mg/ml). Trọng lượng cơ thể của chuột được đo, và dung dịch này được ép sử dụng qua đường miệng và lặp lại một lần mỗi ngày trong 3 ngày. Ở 16 giờ sau lần thứ 3 sử dụng, một nửa não được phục hồi, và lượng 24-HC được đo.

Trọng lượng ướt của não được đo, và não được đồng nhất hóa bằng khoảng 4 lần lượng nước muối (0,5 ml). Dung dịch này được sử dụng làm dịch chiết não. 24-HC trong

dịch chiết não được đo bằng dung dịch axetonitril (98% axetonitril, 1,98% metanol, 0,02% axit formic), và được định lượng bằng HPLC. Giá trị trung bình của lượng 24-HC được đo và các kết quả được thể hiện trong các giá trị tương ứng với nhóm đối chứng là 100%. Các kết quả được thể hiện trong bảng 17 sau đây.

Bảng 17

Hợp chất thí nghiệm	Hiệu suất giảm (%) ở 10mg/kg
Ví dụ 14	67
Ví dụ 30	87
Ví dụ 44	55
Ví dụ 54	64
Ví dụ 62	71
Ví dụ 67	43
Ví dụ 70	60
Ví dụ 87	37
Ví dụ 92	60
Ví dụ 105	40

Ví dụ thí nghiệm 5: Thí nghiệm Y-maze sử dụng chuột biến đổi gen hai lần APP/PS1

Động vật được sử dụng là chuột cái 3 tháng tuổi được biến đổi gen hai lần APP/PS1 (10-15 con/nhóm). Hợp chất thí nghiệm được tạo huyền phù trong dung dịch nước methylxenluloza [133-14255 WAKO] 0,5% (1mg/ml). Trọng lượng cơ thể của chuột được đo, và dung dịch được ép sử dụng qua đường miệng và lặp lại một lần mỗi ngày trong 14 ngày. Ở 16 giờ sau lần sử dụng thứ 13, hành vi xen kẽ tự phát ở thí nghiệm Y-maze được đo. Sử dụng căn cố định của thiết bị thí nghiệm dạng chữ Y làm điểm bắt đầu, tần suất chuyển động của căn khác được đo trong 5 phút. Hai lần đi vào đầu tiên được trừ khỏi tổng số lần đi vào. Ngoài ra, chuột mà vào ít hơn 10 lần về tổng số được loại ra. Chuyển động của căn khác từ căn cố định mà chuột vào lần cuối mà được xem là hành vi xen kẽ, và tỷ lệ của tổng số lần chuyển động được đo làm hiệu suất hành vi xen kẽ tự phát. Với các đối tượng so sánh, nhóm đối chứng (nhóm điều trị không dùng hợp chất thí nghiệm) và nhóm đối chứng ở chuột hoang được sử dụng. Các kết quả được thể hiện trong bảng 18 sau đây.

Bảng 18

Hợp chất thí nghiệm	Hiệu suất hành vi xen kẽ tự phát (%)			
	Chuột hoang	Chuột biến đổi gen hai lần APP/PS1		
	nhóm đối chứng	nhóm đối chứng	10 mg/kg	30 mg/kg
Ví dụ 44	68	56	71	71
Ví dụ 92	71	57	62	72

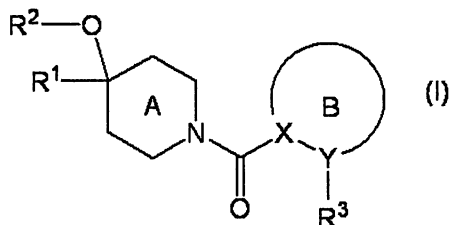
Khả năng ứng dụng công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế CH24H vượt trội mà hữu ích làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh (như bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ, bệnh Huntington, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chấn thương sọ não, nhồi máu não, bệnh tăng nhãn áp, đa xơ cứng và tương tự), chứng động kinh, bệnh tâm thần phân liệt và tương tự.

Đơn sáng chế này dựa trên đơn sáng chế số 2011-222741 nộp tại Nhật Bản, các nội dung này được bao gồm đầy đủ trong đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế;

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế;

R^3 là nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế;

vòng A là vòng piperidin tùy ý được thế (vòng piperidin tùy ý có liên kết cầu); và

vòng B là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ) mà, ngoài R^3 và $-C(=O)-$ vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

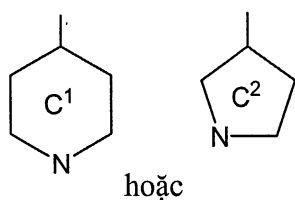
- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy, và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy,

hoặc muối của hợp chất này.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R^3 là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R^3 là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R^3 là nhóm có công thức:



trong đó:

vòng C^1 là dị vòng thơm chứa nitơ có 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử nitơ; và

vòng C^2 là dị vòng thơm chứa nitơ có 5 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nguyên tử

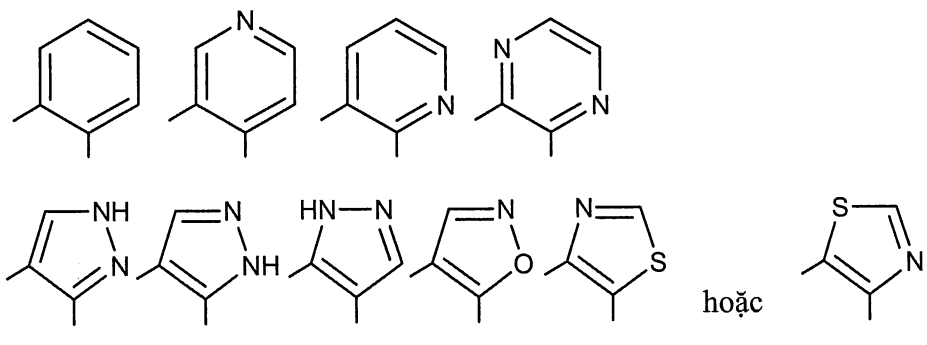
nito,

mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó vòng B là benzen, thiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin hoặc pyrazin (X và Y độc lập là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nito), mỗi trong số đó, ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy, và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy.

6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó vòng B là:



mỗi trong số đó, ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (3) nhóm C_{1-6} alkoxy, và
- (4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy.

7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R^2 là nguyên tử hydro.

8. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó:

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

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

- (a) nguyên tử halogen,
- (b) nhóm xyano, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen

(2) nhóm dị vòng thơm đơn vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- (a) nguyên tử halogen,

(b) nhóm xyano, và

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

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(a) nguyên tử halogen,

(b) nhóm xyano, và

(c) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen;

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 là nhóm dị vòng thơm chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen;

vòng A là vòng piperidin không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B, hoặc vòng oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan không có phần tử thế nào khác ngoài R^1 , R^2 -O- và $-C(=O)$ -vòng B; và

vòng B là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà, ngoài R^3 và $-C(=O)$ -vòng A, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(3) nhóm C_{1-6} alkoxy và

(4) nhóm C_{1-6} alkylendioxy.

9. Hợp chất (4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl) (2,4'-bipyridin-3-yl)metanon hoặc muối của nó.

10. Hợp chất 2,4'-bipyridin-3-yl(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon hoặc muối của nó.

11. Hợp chất 2,4'-bipyridin-3-yl(4-(2,4-diflobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)metanon hoặc muối của nó.

12. Hợp chất (4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl) (2-(pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)metanon hoặc muối của nó.

13. Thuốc chứa hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm 1.