

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có thể được sử dụng để điều trị bệnh, ví dụ, bệnh ung thư, và chế phẩm và tiền dược chất chứa, hoặc để thu được hợp chất này. Phương pháp tạo ra hợp chất này cũng được bộc lộ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hội ung thư Hoa Kỳ ước tính rằng bệnh ung thư tiêu tốn của nền kinh tế Mỹ gần 200 triệu USD mỗi năm do chi phí điều trị y tế (khoảng 80 triệu USD mỗi năm) và do giảm sức sản xuất do chết và/hoặc tàn tật (khoảng 120 triệu USD mỗi năm). Tất nhiên, cũng có cả sự những tổn thất về người do được chẩn đoán, điều trị, và đôi khi chết vì nhiều dạng bệnh ung thư. Do chi phí xã hội và kinh tế để điều trị bệnh ung thư cao, nên các phương pháp mới để người thân điều trị bệnh ung thư luôn ưu tiên hàng đầu đối với các cơ quan như Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ cũng như các công ty dược phẩm chủ chốt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có thể được sử dụng để điều trị bệnh, ví dụ, bệnh ung thư.

Các bệnh tăng sinh, như bệnh ung thư, gây hại cho cơ thể với tốc độ phát triển tế bào nhanh gây trở ngại cho chức năng bình thường của các mô gần đó (hoặc xa đó). Do các tế bào sao chép nhanh, nên các hợp chất phá vỡ các con đường phiên mã có giá trị cao trong công cuộc chiến đấu với bệnh. Nghĩa là, nếu có thể phá vỡ chức năng của một hoặc nhiều protein có vai trò trong con đường phiên mã, thì quá trình tăng sinh (và khả năng di căn) của các tế bào ung thư sẽ được hạn chế. Việc phá vỡ này ít nhất giúp bệnh nhân sống thêm được vài tháng hoặc vài năm.

Một họ phức hợp protein liên quan đến các con đường phiên mã là thể ghép nối. Các thể ghép nối thường bao gồm trên 100 protein hoạt động cùng nhau để kiểm soát việc cắt bỏ exon (tức là, ghép intron) khỏi vật liệu di truyền (gen) trong quá trình phiên mã. Hợp chất can thiệp vào chức năng của các thể ghép nối hoặc

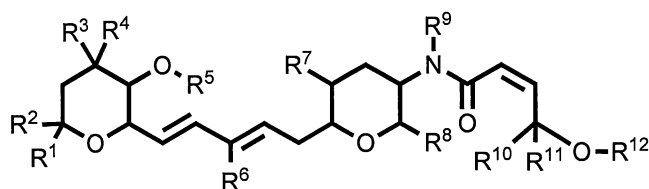
protein điều hòa thể ghép nối sẽ có tác dụng làm chậm hoặc dừng quá trình lan rộng bệnh tăng sinh.

Các phương án của sáng chế bao gồm hợp chất cho hiệu quả hạn chế sự phát triển của các tế bào tăng sinh và có thể sử dụng làm chất điều trị ung thư. Các phương án của sáng chế cũng bao gồm chế phẩm chứa các hợp chất này cũng như tiền dược chất mà tạo ra hợp chất nêu trên khi được dùng cho bệnh nhân. Hợp chất này hữu ích để điều trị bệnh ung thư, đặc biệt là bệnh ung thư tế bào u rắn, như bệnh ung thư vú, phổi, cổ, tuyến tiền liệt, buồng trứng, tuyến tụy, và tế bào thận. Hợp chất, chế phẩm, và tiền dược chất này có thể được dùng cho bệnh nhân cần điều trị bệnh tăng sinh, ví dụ, bệnh ung thư.

Các phương án của sáng chế còn bao gồm phương pháp điều chế hợp chất có tác dụng điều trị bệnh theo các phương án khác nhau của sáng chế. Phương pháp này bao gồm bước chuyển vị chéo phần rượu epoxy bằng phần amit khi có mặt chất xúc tác. Theo một phương án, phương pháp này bao gồm bước tạo ra phần rượu epoxy từ (R)-isopropyliden glyceraldhyt, tạo ra phần amit bằng cách sử dụng quy trình khử Corey-Bakshi-Shibata (CBS), sắp xếp lại theo Achmatowicz, cộng chọn lọc lập thể Michael, và kết hợp phần thứ nhất và phần thứ hai với phản ứng chuyển vị chéo. Phương pháp này có thể được thực hiện trong khoảng 20 bước trong các điều kiện phản ứng tiêu chuẩn và diễn ra với hiệu suất thu chất đồng phân đối ảnh cao (hiệu suất đối ảnh > 98%) và hiệu suất tốt.

Các phương án theo sáng chế bao gồm họ các hợp chất mới có thể được sử dụng làm chất điều trị chống ung thư. Các chất này có thể được tổng hợp bằng quy trình tổng hợp thẳng trực tiếp bao gồm bước chuyển vị chéo xúc tác của rượu epoxy vòng thành amit, như được nêu trong bản mô tả.

Các phương án khác nhau của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I và các chất đồng phân lập thể, các muối dược dụng, các tiền dược chất (ví dụ, este) hoặc các thể tiếp hợp kháng thể (xem, ví dụ, Patent Mỹ số 8,663,643, được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó:



I

trong đó:

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkenyloxy, $-(CH_2)_nC(O)NR^{16}R^{17}$ (trong đó R^{16} và R^{17} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6} -alkyl, và C_{1-6} -alkyl được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, và aryl; hoặc R^{16} và R^{17} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh), và C_{1-6} -alkyl được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, và nhóm bảo vệ O-hydroxy;

R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OH, C_{1-6} -alkyl (tùy ý được thế bằng Cl, F, NO_2 , OH, hoặc LG, trong đó LG là nhóm rời chuyển như nhóm rời chuyển -O-mesyl, -O-tosyl hoặc -O-besyl), $C(O)R^{13}$, F, Cl, NO_2 , trong đó mỗi R^{13} độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl; hoặc R^3 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với, tạo ra vòng epoxit;

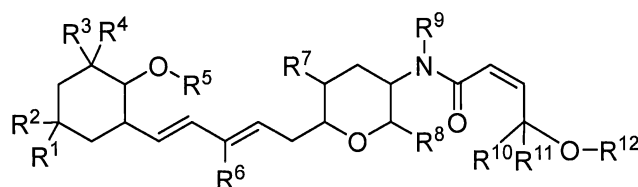
R^5 và R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, nhóm bảo vệ hydroxyl, C_{1-6} -alkyl, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, và $C(O)NR^{14}R^{15}$, trong đó mỗi R^{13} độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl, và trong đó R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; hoặc R^{14} và R^{15} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; và

R^7 là C_{1-6} -alkyl; và

R^8 , R^9 , R^{10} , và R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl.

Các phương án khác nhau khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức Ia và các chất đồng phân lập thể, các muối được dụng, các tiền dược chất (ví dụ, este) hoặc các thể tiếp hợp kháng thể của nó:



Ia

trong đó:

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkenyloxy, $-(CH_2)_nC(O)NR^{16}R^{17}$ (trong đó R^{16} và R^{17} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6} -alkyl, và C_{1-6} -alkyl được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, và aryl; hoặc R^{16} và R^{17} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh), và C_{1-6} -alkyl được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, và nhóm bảo vệ O-hydroxy;

R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OH, C_{1-6} -alkyl (tùy ý được thế bằng Cl, F, NO_2 , OH, hoặc LG, trong đó LG là nhóm rời chuyển như nhóm rời chuyển -O-mesyl, -O-tosyl hoặc -O-besyl), $C(O)R^{13}$, F, Cl, NO_2 , trong đó mỗi R^{13} độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl; hoặc R^3 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với, tạo ra vòng epoxit;

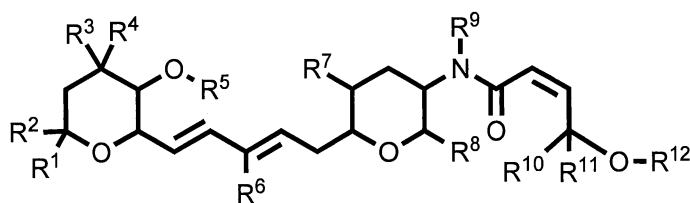
R^5 và R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, nhóm bảo vệ hydroxyl, C_{1-6} -alkyl, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, và $C(O)NR^{14}R^{15}$, trong đó mỗi R^{13} độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl, và trong đó R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; hoặc R^{14} và R^{15} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; và

R^7 là C_{1-6} -alkyl; và

R^8 , R^9 , R^{10} , và R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức I và chất đồng phân lập thể, muối dược dụng, tiền dược chất (ví dụ, este) hoặc thể tiếp hợp kháng thể của nó:



I

trong đó:

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkenyloxy, $-(CH_2)_nC(O)NR^{16}R^{17}$ (trong đó R^{16} và R^{17} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6} -alkyl, và C_{1-6} -alkyl được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, và aryl; hoặc R^{14} và R^{15} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh), và C_{1-6} -alkyl được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, và nhóm bảo vệ O-hydroxy;

R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OH, C_{1-6} -alkyl (tùy ý được thế bằng Cl, F, NO_2 , OH, hoặc LG, trong đó LG là nhóm rời chuyển như nhóm rời chuyển -O-mesyl, -O-tosyl hoặc -O-besyl), $C(O)R^{13}$, F, Cl, NO_2 , trong đó mỗi R^{13} độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl; hoặc R^3 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với, tạo ra vòng epoxit;

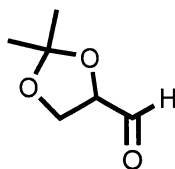
R^5 và R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, nhóm bảo vệ hydroxyl, C_{1-6} -alkyl, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, và $C(O)NR^{14}R^{15}$, trong đó mỗi R^{13} độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl, và trong đó R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; hoặc R^{14} và R^{15} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; và

R^7 là C_{1-6} -alkyl;

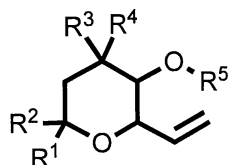
R^8 , R^9 , R^{10} , và R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl;

phương pháp này bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có công thức II:



II

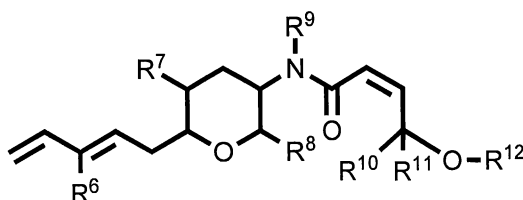
thành hợp chất có công thức III:



III

trong đó mỗi R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 được xác định trong bản mô tả; và

bước cho hợp chất có công thức III tiếp xúc với hợp chất có công thức IV:



IV

trong đó R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , và R^{12} được xác định trong bản mô tả;

khi có mặt chất xúc tác chuyển vị olefin để tạo ra hợp chất có công thức I.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “C₁₋₆-alkyl” được dùng để chỉ nhóm hydrocarbyl béo no hóa trị một có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm hydrocarbyl mạch thẳng và phân nhánh như methyl (CH₃-), ethyl (CH₃CH₂-), n-propyl (CH₃CH₂CH₂-), isopropyl ((CH₃)₂CH-), n-butyl (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutyl ((CH₃)₂CHCH₂-), sec-butyl ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-butyl ((CH₃)₃C-), n-pentyl (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), và neopentyl ((CH₃)₃CCH₂-). Thuật ngữ C₁₋₆-alkyl cũng bao gồm nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “C₂₋₆-alkenyl” (ví dụ, trong C₂₋₆-alkenyloxy) được dùng để chỉ nhóm hydrocarbyl không no hóa trị một có 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm hydrocarbyl mạch thẳng và phân nhánh như vinyl (CH₂=CH-), propenyl (CH₂=CHCH₂-), và isopropenyl ((CH₃)(CH₂)C-). Thuật ngữ C₂₋₆-alkyl còn bao gồm nhóm xycloalkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopentenyl và xyclohexenyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” như được sử dụng trong bản mô tả được dùng để chỉ vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh, như 5 đến 6 cạnh, có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, và chứa ít nhất 1 nguyên tử cacbon. Heteroaryl có thể là hệ vòng một vòng, hai vòng, hoặc ba vòng. Các heteroaryl tiêu biểu là triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, furyl, benzofuranyl, thiophenyl, benzothiophenyl, quinolinyl, pyrrolyl, indolyl, oxazolyl, benzoxazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, pyrimidyl, azepinyl, oxepinyl, và quinoxalinyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “aryl” được dùng rộng rãi để chỉ hydrocarbon vòng thơm không chứa nguyên tử khác loại trong vòng. Nhóm aryl như vậy có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm phenyl, biphenyl, floenyl, phenantrenyl, và naphtyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “dị vòng” hoặc “heteroxycloalkyl” như được sử dụng trong bản mô tả được dùng để chỉ hệ vòng có 5 đến 14 cạnh, như hệ vòng có 5 đến 6 cạnh, no hoặc không no, và chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, và trong đó nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa, và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được tạo thành bazơ bậc bốn. Dị vòng có thể là hệ vòng một vòng, hai vòng, hoặc ba vòng. Hệ vòng hai vòng hoặc ba vòng có thể được dung hợp spiro. Hệ vòng hai vòng và ba vòng có thể bao gồm dị vòng hoặc heteroaryl được dung hợp với vòng benzen. Dị vòng này có thể được gắn thông qua nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ. Dị vòng bao gồm heteroaryl

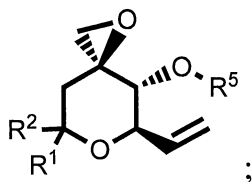
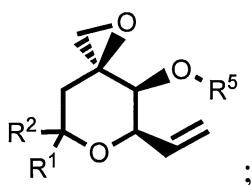
như được xác định trên đây. Các ví dụ tiêu biểu về dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aziridiny, oxiranyl, thuiranyl, triazolyl, tetrazolyl, aziriny, diaziridiny, diaziriny, oxaziridiny, azetidiny, azetidinonyl, oxetanyl, thietanyl, piperidiny, piperaziny, morpholiny, pyroryl, oxaziny, thiaziny, diaziny, dioxanyl, triaziny, tetraziny, imidazolyl, tetrazolyl, pyrolidiny, isoxazolyl, furanyl, furazanyl, pyridiny, oxazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, thiazolyl, benzthiazolyl, thiophenyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrimidiny, benzimidazolyl, isoindolyl, indazolyl, benzodiazolyl, benzotriazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, puriny, indolyl, isoquinoliny, quinoliny, và quinazoliny.

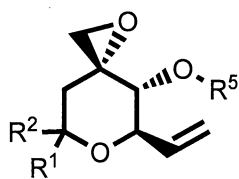
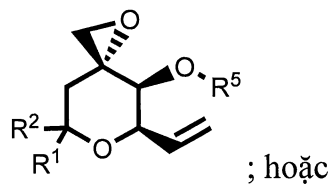
Thuật ngữ “hydroxy” được dùng để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ hydroxy” được dùng để chỉ nhóm bảo vệ cho nhóm -OH. Các nhóm bảo vệ hydroxyl thích hợp cũng như các điều kiện thích hợp để bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm chức cụ thể được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Ví dụ, nhiều nhóm bảo vệ như vậy được mô tả trong tài liệu T. W. Greene and P. G. M. Wuts, PROTECTING GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., Wiley, New York. Các nhóm bảo vệ hydroxyl này bao gồm C₁₋₆ alkyl ete, benzyl ete, p-methoxybenzyl ete, silyl ete, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₁₋₆-alkoxy” được dùng để chỉ nhóm -O-(C₁₋₆-alkyl), trong đó C₁₋₆-alkyl được xác định trong bản mô tả. C₁₋₆-alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, t-butoxy, sec-butoxy, và n-pentoxy.

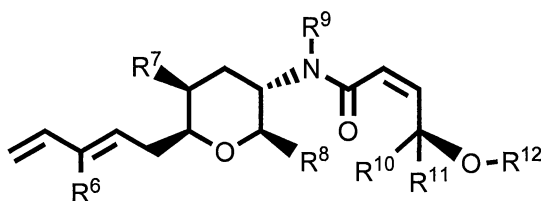
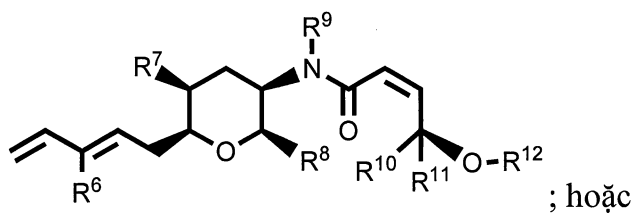
Theo một số phương án, hợp chất có công thức III là hợp chất có công thức:





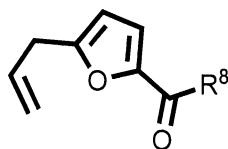
trong đó R^1 , R^2 , và R^5 được xác định trong bản mô tả.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức IV là hợp chất có công thức:



trong đó R^6 - R^{12} được xác định trong bản mô tả.

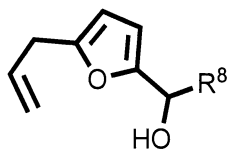
Theo một số phương án, hợp chất có công thức IV, hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, tiền được chất (ví dụ, este) hoặc thể tiếp hợp kháng thể của nó, được điều chế từ hợp chất có công thức V:



V

trong đó R^8 được xác định trong bản mô tả. Hợp chất có công thức IV có thể được điều chế thông qua quy trình bao gồm:

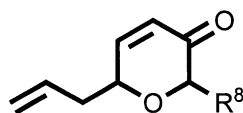
bước cho hợp chất có công thức V tiếp xúc với chất khử thích hợp (ví dụ, khử Corey-Bakshi-Shibata (CBS) sử dụng boran và oxazaborolidin bất đối xứng) để thu được hợp chất có công thức VI:



VI

trong đó R^8 được xác định trong bản mô tả;

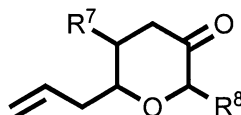
bước cho hợp chất có công thức VI tiếp xúc với chất xúc tác kim loại thích hợp (ví dụ, $VO(acac)_2$ để tác động đến quá trình sắp xếp lại theo Achmatowicz) để thu được hợp chất có công thức VII:



VII

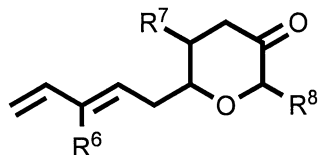
trong đó R^8 được xác định trong bản mô tả;

bước cho hợp chất có công thức VII tiếp xúc với hợp chất có công thức R^7Li , trong đó R^7 được xác định trong bản mô tả, với muối kim loại thích hợp (ví dụ, $CuBr \cdot S(CH_3)_2$) để thu được hợp chất có công thức VIII:



VIII

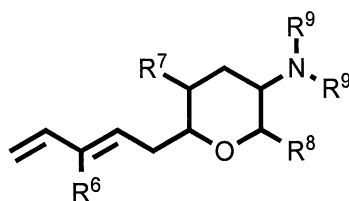
bước cho hợp chất có công thức VIII tiếp xúc với chất xúc tác chuyển vị olefin thích hợp (ví dụ, chất xúc tác chuyển vị olefin thế hệ thứ hai của Grubb thích hợp), trong đó R^7 và R^8 được xác định trong bản mô tả, để thu được hợp chất có công thức IX:



IX

trong đó R^6 , R^7 , và R^8 được xác định trong bản mô tả;

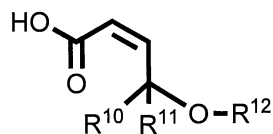
bước chuyển hóa hợp chất có công thức IX thành hợp chất có công thức X:



X

trong đó R^6 , R^7 , R^8 , và R^9 được xác định trong bản mô tả, trong các điều kiện amin hóa khử; và

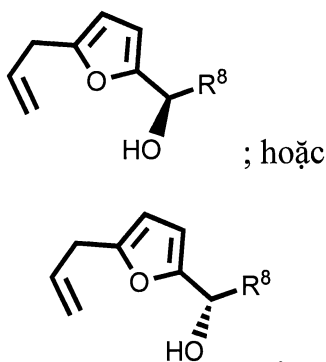
bước cho hợp chất có công thức X tiếp xúc với hợp chất có công thức XI:



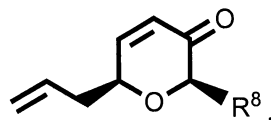
XI

để thu được hợp chất có công thức IV.

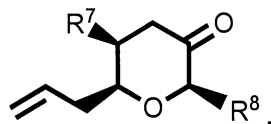
Theo một số phương án, hợp chất có công thức VI là hợp chất có công thức:



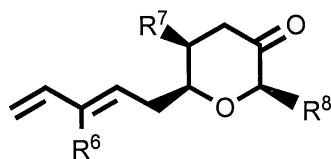
Theo một số phương án, hợp chất có công thức VII là hợp chất có công thức:



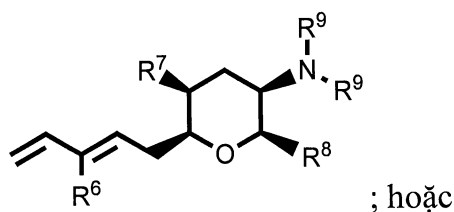
Theo một số phương án, hợp chất có công thức VIII là hợp chất có công thức:



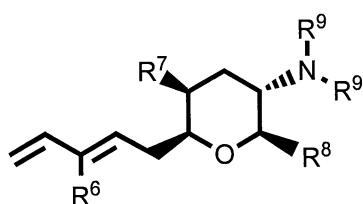
Theo một số phương án, hợp chất có công thức IX là hợp chất có công thức:



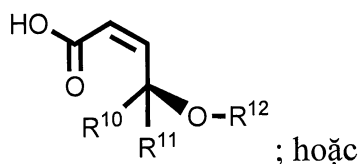
Theo một số phương án, hợp chất có công thức X là hợp chất có công thức:



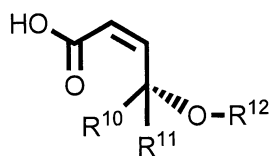
; hoặc



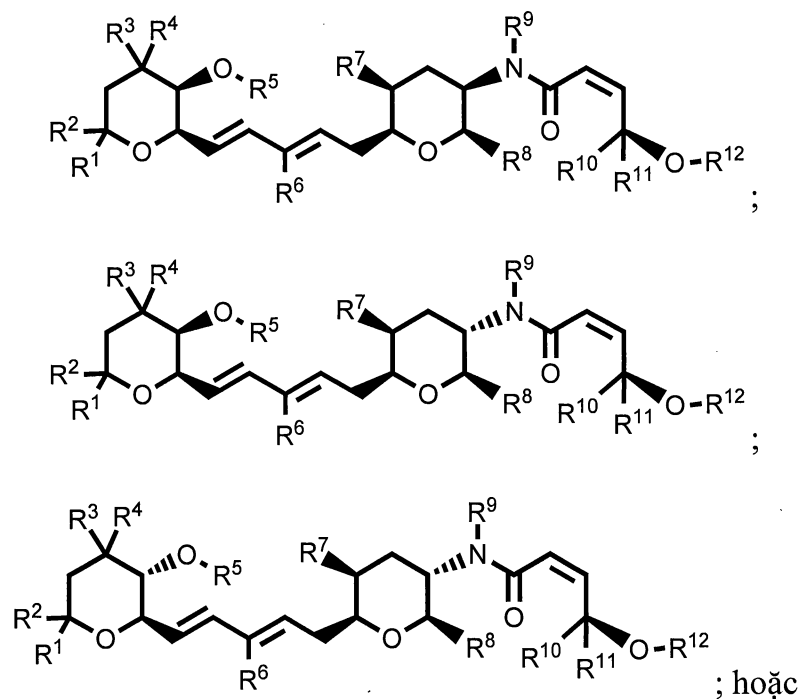
Theo một số phương án, hợp chất có công thức XI là hợp chất có công thức:



; hoặc

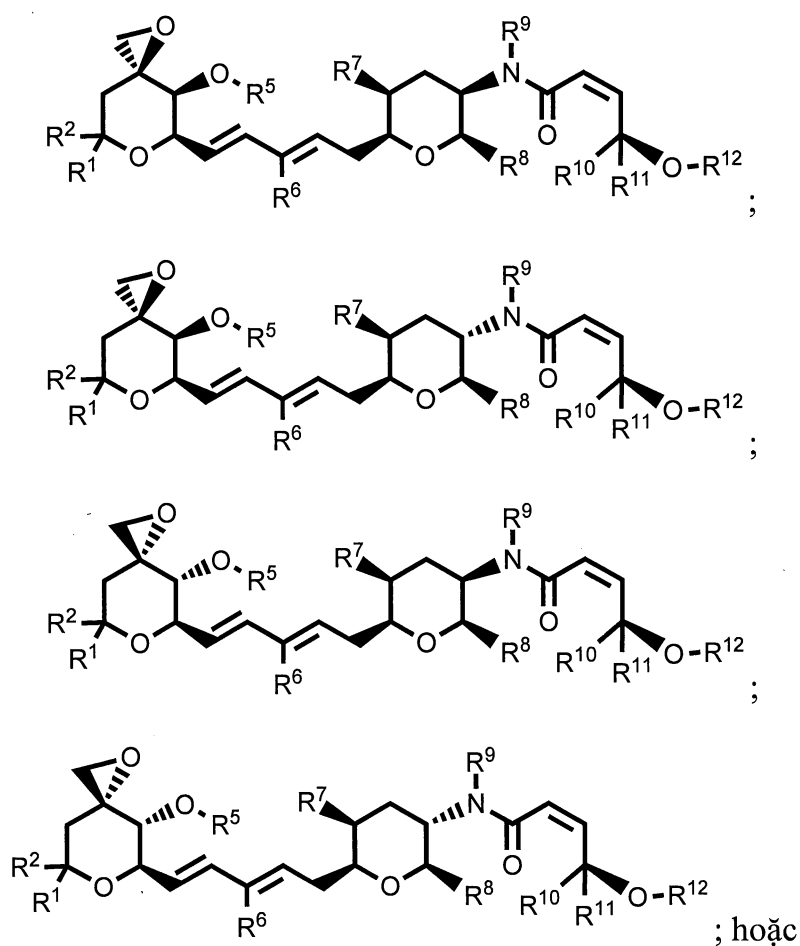


Theo một số phương án, hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức:



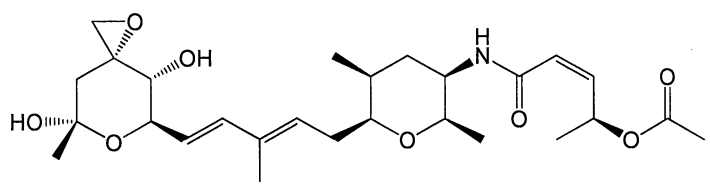
muối được dụng, tiền dược chất (ví dụ, este) hoặc thể tiếp hợp kháng thể của nó.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức:

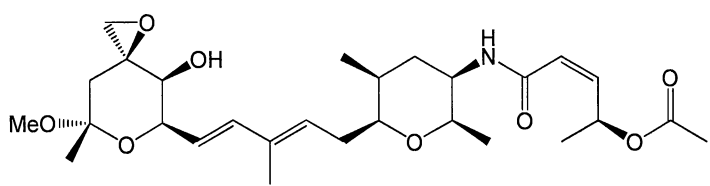


muối được dụng, tiền được chất (ví dụ, este) hoặc thể tiếp hợp kháng thể của nó.

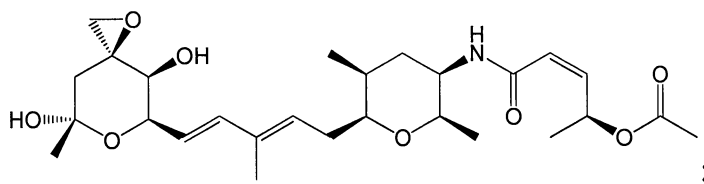
Các phương án theo sáng chế bao gồm hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức **Z1-Z7**, cũng như các hỗn hợp của chúng, là chất ức chế thể ghép nối có hoạt lực, và có thể được dùng làm chất chống ung thư và có thể được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả ở đây:



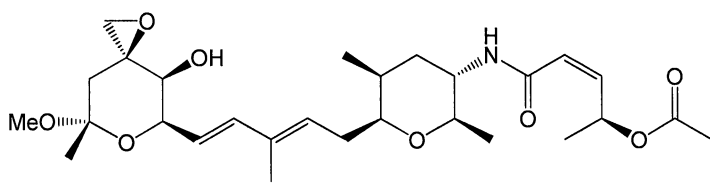
Z1



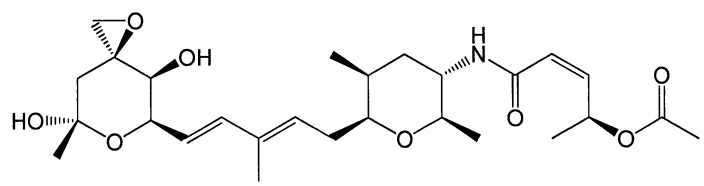
Z2



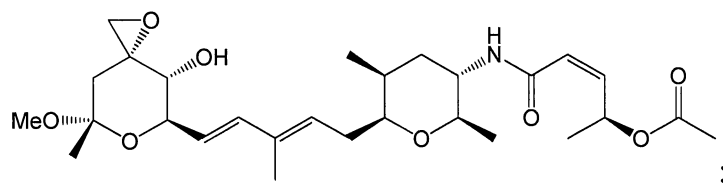
Z3



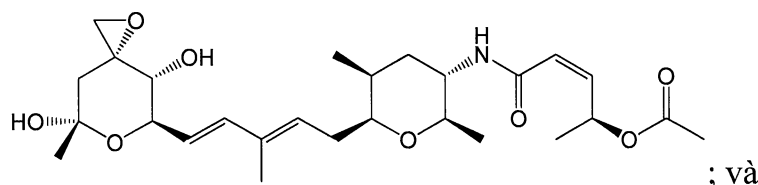
Z4



Z5



Z6



Z7

các muối được dùng, các tiền dược chất (ví dụ, este) hoặc các thể tiếp hợp kháng thể của chúng. Các hợp chất này có thể được chứa trong chế phẩm hoặc được phân phối dưới dạng tiền dược chất. Hợp chất Z1-Z7 có thể được điều chế thông qua các quy trình được mô tả ở đây đối với hợp chất có công thức I.

“Muối được dùng” thường được dùng để chỉ các muối được dùng của hợp chất, các muối này thu được từ các ion trái dấu hữu cơ và ion trái dấu vô cơ khác nhau đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng và bao gồm, chỉ làm ví dụ, natri, kali, canxi, magie, amoni, và tetraalkylamoni; và khi phân tử này chứa nhóm chức bazơ, các muối của axit hữu cơ hoặc axit vô cơ, như hydroclorua, hydrobromua, tartrat, mesylat, axetat, maleat, và oxalat.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “tiền dược chất” có nghĩa là dẫn xuất của hợp chất có thể thủy phân, oxy hóa, hoặc phản ứng trong các điều kiện sinh học (in vitro hoặc in vivo) để tạo ra hợp chất hoạt tính, đặc biệt là hợp chất theo các phương án của sáng chế. Các ví dụ về các tiền dược chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dẫn xuất và chất chuyển hóa của hợp chất theo sáng chế bao gồm các gốc thủy phân sinh học được như amit thủy phân sinh học được, este thủy phân sinh học được, carbamat thủy phân sinh học được, carbonat thủy phân sinh học được, ureit thủy phân sinh học được, và chất tương tự phosphat thủy phân sinh học được. Các tiền dược chất đặc hiệu của hợp chất có nhóm chức carboxyl là

este alkyl bậc thấp của axit carboxylic. Carboxylat este được tạo ra một cách thuận lợi bằng cách este hóa gốc axit carboxylic bất kỳ có trong phân tử. Các tiền dược chất có thể thường được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, như các phương pháp được mô tả trong Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) và Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmbH).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sẽ nhận ra rằng các hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất Z1-Z7) chứa các tâm không đối xứng. Tất cả các chất đồng phân không đối quang của các hợp chất được mô tả ở đây được dự định nêu ra trong bản mô tả, cũng như các racemat. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng này cũng nhận ra rằng, các hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất Z1-Z7) chứa ba hai liên kết đôi, mỗi liên kết đôi có thể có cấu hình E (engegen) hoặc Z (zusammen). Tất cả các chất đồng phân của hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, E,E,E; Z,Z,Z; E,Z,E; E,E,Z; Z,E,E; Z,E,Z, và Z,Z,E) được dự định nêu trong bản mô tả.

Các phương án khác nhau của sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo các phương án khác nhau của sáng chế (ví dụ, hợp chất Z1-Z7) và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng, tá dược được dụng hoặc hỗn hợp của chúng. "Dược phẩm" được dùng để chỉ chế phẩm hóa học hoặc sinh học thích hợp để dùng cho đối tượng (ví dụ, động vật có vú). Dược phẩm này có thể được bào chế đặc hiệu để dùng qua một hoặc nhiều đường, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, má, da, trên da, gây tê ngoài màng cứng, truyền, xông hít, trong động mạch, trong tâm vị, trong não-tâm thất, trong da, trong cơ, trong mũi, trong mắt, trong bụng, trong cột sống, trong tủy mạc, trong tĩnh mạch, qua miệng, ngoài đường tiêu hóa, phổi, qua trực tràng thông qua dụng cụ thực hoặc thuốc đạn, tiêm dưới da, dưới da, dưới lưỡi, áp da, và áp niêm mạc. Ngoài ra, việc dùng có thể nhờ viên nang, thuốc nhỏ, bột, gel, gôm, tiêm, chất lỏng, cao dán, viên tròn, bao xốp, bột, viên nén, hoặc các phương tiện dùng thích hợp khác.

“Tá dược” hoặc “tá dược được dụng” bao gồm chất mang, đôi khi là chất lỏng, trong đó chất điều trị có hoạt tính được phối trộn. Tá dược này thường không tạo ra hoạt tính dược lý bất kỳ cho chế phẩm, mặc dù nó có thể tạo ra độ ổn định hóa học và/hoặc độ ổn định sinh học, và các đặc tính giải phóng. Các ví dụ về chế phẩm thích hợp có thể được thấy, ví dụ, trong Remington, The Science And Practice of Pharmacy, 20th Edition, (Gennaro, A. R., Chief Editor), Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000, được kết hợp toàn bộ để tham khảo.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “chất mang được dụng” hoặc “tá dược” bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, lớp phủ, chất kháng khuẩn và chống nấm, chất đẳng trương và trì hoãn hấp thụ mà tương thích về mặt sinh lý. Theo một phương án, chất mang này thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một cách khác, chất mang này có thể thích hợp để dùng trong tĩnh mạch, trong bụng, trong cơ, dưới lưỡi, hoặc dùng qua đường miệng. Chất mang được dụng bao gồm dung dịch nước vô trùng hoặc thể phân tán và bột vô trùng để điều chế ngay tức thì dung dịch hoặc thể phân tán tiêm vô trùng. Việc sử dụng môi trường và các chất như vậy cho các chất có hoạt tính dược lý là đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Ngoại trừ môi trường hoặc chất thông thường bất kỳ không tương thích với hợp chất hoạt tính, việc sử dụng nó trong dược phẩm theo sáng chế được dự định. Hợp chất hoạt tính bổ sung cũng có thể được kết hợp vào dược phẩm.

Dược phẩm có thể vô trùng và ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản. Dược phẩm có thể được bào chế dưới dạng dung dịch, vi nhũ tương, liposome, hoặc cấu trúc được đề xuất khác thích hợp với nồng độ thuốc cao. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol, và polyethylene glycol dạng lỏng), và các hỗn hợp thích hợp của chúng. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng lớp phủ như lecithin, bằng cách duy trì cỡ hạt được yêu cầu trong trường hợp môi trường phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Trong nhiều trường hợp, tốt hơn nếu bao gồm chất đẳng trương, ví dụ, đường, rượu đa chức như mannitol, sorbitol, hoặc natri clorua trong dược phẩm.

Việc hấp thụ dược phẩm tiêm được kéo dài có thể xảy ra do dược phẩm này chứa chất làm trì hoãn quá trình hấp thụ, ví dụ, muối monostearat và gelatin. Hơn nữa, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được phối trộn trong chế phẩm giải phóng theo thời gian, ví dụ, trong chế phẩm bao gồm polyme giải phóng chậm. Các hợp chất hoạt tính có thể được điều chế với chất mang bảo vệ hợp chất chống lại sự giải phóng nhanh, như chế phẩm giải phóng có kiểm soát, bao gồm mô cấy và hệ phân phối được vi nang hóa. Polyme thoái biến sinh học, tương thích sinh học có thể được sử dụng, như etylen vinyl axetat, polyanhydrit, axit polyglycolic, collagen, polyorthoeste, axit polylactic và polylactic, polyglycolic copolyme (PLG). Nhiều phương pháp điều chế chế phẩm này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Các dạng dùng qua đường miệng cũng được dự định nêu trong bản mô tả. Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang (cứng hoặc mềm), viên nén (được phủ màng, được phủ ruột hoặc không được phủ), bột hoặc hạt (được phủ hoặc không được phủ) hoặc chất lỏng (dung dịch hoặc huyền phù). Dược phẩm này có thể được bào chế một cách thuận lợi bằng phương pháp bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất hỗ trợ sản xuất hoặc tá dược thích hợp bao gồm chất độn, chất liên kết, chất phân tán, chất bôi trơn, chất pha loãng, chất chảy, chất đệm, chất làm ẩm, chất bảo quản, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo hương, và chất mang tương thích dược lý.

Đối với từng phương án được trích dẫn, hợp chất có thể được dùng bằng các dạng liều lượng khác nhau như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Dạng liều lượng sinh dụng bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, và các hỗn hợp của nó, được dự định. Các ví dụ về các dạng liều lượng này bao gồm, không giới hạn, viên nén nhai, viên nén hòa tan nhanh, viên sủi, bột hoàn nguyên được, cốm ngọt, chất lỏng, dung dịch, huyền phù, nhũ tương, viên nén, viên nén nhiều lớp, viên nén hai lớp, viên nang, viên nang gelatin mềm, viên nang gelatin cứng, viên nhộng, viên ngậm, viên ngậm nhai được, bi, bột, gôm, hạt nhỏ, hạt, vi hạt, hạt nhỏ phân tán được, viên nhện, viên thụt, thuốc đạn,

kem, thuốc đắp, thuốc xông, thuốc xông dạng sol khí, cao dán, thuốc xông dạng hạt, mô cấy, mô cấy tại chỗ, thuốc tiêu hóa được, thuốc tiêm (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, và trong da), dung dịch truyền, và các hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất khác có thể được chứa trong hỗn hợp là, ví dụ, các thành phần trợ về mặt y học (ví dụ, chất pha loãng rắn và lỏng), như lactose, dextrosesaccharose, xenluloza, tinh bột hoặc canxi phosphat dùng cho viên nén hoặc viên nang, dầu oliu hoặc etyl oleat dùng cho viên nang mềm và nước hoặc dầu thực vật dùng cho huyền phù hoặc nhũ tương; chất bôi trơn như silica, đá talc, axit stearic, magie hoặc canxi stearat và/hoặc polyethylene glycol; chất tạo gel như sét dạng keo; chất làm đặc như gôm tragacanth hoặc natri alginat, chất liên kết như tinh bột, gôm arabic, gelatin, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza hoặc polyvinylpyrrolidon; chất phân tán như tinh bột, axit alginic, alginat hoặc natri tinh bột glycolat; hỗn hợp sủi bọt; chất nhuộm; chất làm ngọt; chất thấm ướt như lecithin, polysorbat hoặc laurylsulphat; và các thành phần phụ chấp nhận được về phương diện điều trị bệnh khác, như chất hút ẩm, chất bảo quản, chất đệm và chất chống oxy hóa, là các chất phụ gia đã biết đối với các chế phẩm này.

Thế phân tán lỏng để dùng qua đường miệng có thể là sirô, nhũ tương, dung dịch, hoặc huyền phù. Sirô này có thể chứa ở dạng chất mang, ví dụ, saccharose hoặc saccharose với glyxerol và/hoặc mannitol và/hoặc sorbitol. Huyền phù và nhũ tương có thể chứa chất mang, ví dụ, gôm tự nhiên, thạch agar, natri alginat, pectin, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, hoặc rượu polyvinyllic.

Lượng hợp chất hoạt tính trong chế phẩm điều trị bệnh theo các phương án khác nhau của sáng chế có thể thay đổi theo các yếu tố như tình trạng bệnh, độ tuổi, giới tính, cân nặng, tiền sử bệnh, các yếu tố nguy cơ, bản chất đối với bệnh, đường dùng, chế độ điều trị có từ trước (ví dụ, các tương tác có thể có với các lần dùng thuốc khác), và cân nặng của cá thể. Chế độ liều lượng có thể được điều chỉnh để tạo ra đáp ứng điều trị bệnh tối ưu. Ví dụ, liều tiêm nhanh duy nhất có thể được dùng, một vài liều đã được chia có thể được dùng theo thời gian, hoặc liều lượng

này có thể được giảm đi hoặc tăng lên theo tỷ lệ như được chỉ định bởi các tình huống điều trị khẩn cấp.

“Dạng đơn vị liều lượng,” như được sử dụng trong bản mô tả, được dùng để chỉ đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp để làm đơn vị liều lượng cho các đối tượng động vật có vú cần điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng được xác định trước của hợp chất hoạt tính được tính để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn kết hợp với chất mang được lý được yêu cầu. Phần mô tả dạng đơn vị liều lượng theo sáng chế được nêu và trực tiếp phụ thuộc vào các đặc tính độc nhất của hợp chất hoạt tính và tác dụng điều trị bệnh cụ thể cần đạt được, và các hạn chế vốn có trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng về việc kết hợp hợp chất hoạt tính này để điều trị mức độ nhạy cảm ở các cá thể. Khi sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh lý ở động vật có vú (ví dụ, người) mà hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm thích hợp của nó hữu hiệu, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với lượng hữu hiệu. Liều lượng ở dạng thích hợp theo sáng chế có thể là chế phẩm, được phẩm hoặc chế phẩm bất kỳ khác được mô tả ở đây.

Đối với từng phương án được trích dẫn, liều lượng này thường được dùng một lần, hai lần, hoặc ba lần một ngày, mặc dù các khoảng cách chia liều thường xuyên hơn là có thể có. Liều lượng có thể được dùng hằng ngày, mỗi 2 ngày, mỗi 3 ngày, mỗi 4 ngày, mỗi 5 ngày, mỗi 6 ngày, và/hoặc mỗi 7 ngày (một lần một tuần). Theo một phương án, liều lượng có thể được dùng hằng ngày đến tối đa và bao gồm 30 ngày, tốt hơn là từ 7 đến 10 ngày. Theo một phương án khác, liều lượng có thể được dùng hai lần một ngày trong 10 ngày. Nếu bệnh nhân cần điều trị bệnh mạn tính hoặc tình trạng bệnh lý mạn tính, liều lượng này có thể được dùng với điều kiện các dấu hiệu và/hoặc triệu chứng vẫn còn. Bệnh nhân có thể yêu cầu “điều trị duy trì” khi bệnh nhân nhận liều lượng hằng ngày trong nhiều tháng, năm, hoặc phần đời còn lại của họ. Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế có thể có tác dụng phòng ngừa các triệu chứng tái phát. Ví dụ, liều lượng này có thể được dùng một lần hoặc hai lần một ngày để ngăn ngừa sự khởi phát các triệu chứng ở bệnh nhân có nguy cơ, đặc biệt đối với các bệnh nhân không có triệu chứng bị bệnh.

Chế phẩm được mô tả ở đây có thể được dùng theo đường bất kỳ sau đây: má, trên da, gây tê ngoài màng cứng, truyền, xông hít, trong động mạch, trong tâm vị, trong não-tâm thất, trong da, trong cơ, trong mũi, trong mắt, trong bụng, trong cột sống, trong tủy mạc, trong tĩnh mạch, qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, phổi, qua trực tràng thông qua dụng cụ thụt hoặc thuốc đạn, tiêm dưới da, dưới da, dưới lưỡi, áp da, và áp niêm mạc. Các đường được ưu tiên là má và qua miệng. Việc dùng có thể là cục bộ, khi chế phẩm được dùng trực tiếp, gần với, trong vị trí đó, gần, tại, xung quanh, hoặc ở vùng lân cận, (các) vị trí của bệnh hoặc toàn thân, trong đó chế phẩm được dùng cho bệnh nhân và đi qua khắp cơ thể, nhờ đó tiến đến (các) vị trí của bệnh. Việc dùng cục bộ có thể là dùng cho tế bào, mô, cơ quan, và/hoặc hệ cơ quan, bị bao quanh và/hoặc bị ảnh hưởng bởi bệnh, và/hoặc nơi các dấu hiệu và/hoặc triệu chứng của bệnh có hoạt tính hoặc có thể xuất hiện. Việc dùng có thể là đắp với tác dụng cục bộ, chế phẩm được áp dụng trực tiếp vào nơi tác động được mong muốn của nó. Việc dùng có thể là bên trong, trong đó tác dụng mong muốn là toàn thân (không cục bộ), chế phẩm được dùng thông qua đường tiêu hóa. Việc dùng có thể là ngoài đường tiêu hóa, khi tác dụng mong muốn là toàn thân, chế phẩm được dùng bằng các đường khác với đường tiêu hóa.

Theo một số phương án, các phương án khác nhau của sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh của một hoặc nhiều hợp chất theo các phương án khác nhau của sáng chế (ví dụ, ít nhất một hợp chất Z1-Z7). Theo một số phương án, chế phẩm này hữu ích trong phương pháp điều trị bệnh ung thư, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị của nó dùng lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh của một hoặc nhiều hợp chất theo các phương án khác nhau của sáng chế. Theo một số khía cạnh, các phương án khác nhau của sáng chế đề cập đến hợp chất theo các phương án khác nhau của sáng chế để sử dụng làm dược phẩm để điều trị cho bệnh nhân cần điều trị để làm thuyên giảm bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư tế bào khối u rắn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư tuyến tụy; bệnh ung thư bàng quang; bệnh ung thư đại trực tràng; bệnh ung thư vú, bao gồm bệnh ung thư vú di căn; bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm và bệnh ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc vào androgen và không phụ

thuộc vào androgen; bệnh ung thư thận, bao gồm, ví dụ, carcinom tế bào thận di căn; bệnh ung thư tế bào gan; bệnh ung thư phổi, bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), carcinom phế quản túi khí (BAC), và carcinom tuyến phổi; bệnh ung thư buồng trứng, bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tiến triển hoặc màng bụng nguyên phát; bệnh ung thư cổ; bệnh ung thư dạ dày; bệnh ung thư thực quản; bệnh ung thư đầu và cổ, bao gồm, ví dụ, carcinom tế bào vảy ở đầu và cổ; u melanin; bệnh ung thư thần kinh nội tiết, bao gồm u thần kinh nội tiết di căn; u não, bao gồm, ví dụ, u thần kinh đệm, u thần kinh đệm ít nhánh thoái biến, u nguyên bào đệm đa hình ở người trưởng thành, và u bào hình sao thoái biến ở người trưởng thành; bệnh ung thư xương; và sarcoma mô mềm. Các ví dụ về bệnh máu ác tính bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML); bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mạn tính (CML), bao gồm CML giai đoạn tiến triển và CML giai đoạn bùng phát (CML-BP); bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp (ALL); bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL); bệnh Hodgkin (HD); u lympho không phải Hodgkin (NHL), bao gồm u lympho nang và u lympho tế bào vỏ não; u lympho tế bào B; u lympho tế bào T; bệnh đa u tủy (MM); bệnh tăng globulin đại phân tử; hội chứng loạn sản tủy (MDS), bao gồm bệnh thiếu máu dai dẳng (RA), bệnh thiếu máu dai dẳng tăng nguyên hồng cầu sắt vòng (RARS), (bệnh thiếu máu dai dẳng thừa tế bào non (RAEB), và RAEB khi biến nạp (RAEB-T); và hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính, như bệnh ung thư vú, phổi, cổ, tuyến tiền liệt, buồng trứng, tuyến tụy, và tế bào thận.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh” như được sử dụng trong bản mô tả, được dùng để chỉ lượng một hoặc nhiều hợp chất theo các phương án khác nhau của sáng chế (ví dụ, ít nhất một hợp chất Z1-Z7) tạo ra đáp ứng sinh học hoặc y học trong hệ mô, động vật hoặc người, được nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ nội khoa hoặc bác sĩ lâm sàng khác tìm kiếm, bao gồm việc giảm nhẹ các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn được điều trị. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh nghĩa là có thể điều trị hoặc giảm nhẹ bệnh hoặc các triệu chứng của bệnh với tỷ lệ có lợi/nguy hiểm hợp lý áp dụng được vào việc điều trị y học bất kỳ. Tuy nhiên, hiểu được rằng, tổng lượng hợp chất và chế phẩm sử dụng hằng ngày được mô tả ở đây có thể được quyết định bởi bác sĩ theo

đối trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý. Mức độ liều lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh đặc hiệu với bệnh nhân cụ thể bất kỳ phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau, bao gồm tình trạng bệnh lý được điều trị và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý; hoạt tính của hợp chất đặc hiệu được sử dụng; chế phẩm đặc hiệu được sử dụng; độ tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe tổng quát, giới tính và chế độ ăn của bệnh nhân; thời gian dùng, đường dùng, và tốc độ tiết ra của hợp chất đặc hiệu được sử dụng; thời gian điều trị; các thuốc được sử dụng trong hỗn hợp hoặc trùng khớp với hợp chất đặc hiệu được sử dụng; và các yếu tố tương tự đã được biết rõ đối với nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ nội khoa hoặc bác sĩ lâm sàng khác. Cũng được hiểu là lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh có thể được chọn lọc tham khảo độc tính bất kỳ, hoặc tác dụng phụ không mong muốn khác, mà có thể xuất hiện trong khi dùng một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất theo các phương án khác nhau của sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,05 đến 50 mg trong mỗi kilogram trọng lượng cơ thể của người nhận trong một ngày; như nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25 mg/kg/ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 mg/kg/ngày. Do đó, để dùng cho người có cân nặng 70 kg, ví dụ, khoảng liều lượng có thể là khoảng từ 35 đến 70 mg/ngày.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất theo các phương án khác nhau của sáng chế có thể được dùng kết hợp với ít nhất một chất chống ung thư khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở docetaxel, paclitaxel, bevacizumab (Avastin™).

Tài liệu tham khảo

Các tham khảo và trích dẫn đối với các tài liệu khác, như patent, đơn sáng chế, công bố đơn sáng chế, tạp chí, sách, báo, nội dung web, được tạo ra trong cả bản mô tả. Tất cả các tài liệu này được kết hợp toàn bộ ở đây để tham khảo nhằm tất cả các mục đích. Các tài liệu này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

- (1) (a) Nakajima, H.; Sato, B.; Fujita, T.; Takase, S.; Terano, H.; Okuhara, M.J. *Antibiot.*1996, 49, 1196–1203. (b) Nakajima, H.; Hori, Y.; Terano, H.; Okuhara,

M.; Manda, T.; Matsumoto, S.; Shimomura, K.J. *Antibiot.*1996, 49, 1204–1211. (c) Nakajima, H.; Takase, S.;

Terano, H.; Tanaka, H.J. *Antibiot.*1997, 50, 96–99.

(2) (a) Motoyoshi, H.; Horigome, M.; Ishigami, K.; Yoshida, T.; Horinouchi, S.; Yoshida, M.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*2004, 68, 2178–2182. (b) Kaida, D.; Motoyoshi, H.; Tashiro, E.; Nojima, T.; Hagiwara, M.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T.; Yoshida, T.; Nakajima, H.; Tani, T.; Horinouchi, S.; Yoshida, M. *Nature Chem. Biol.*2007, 3, 576–583. (c) Zhang, F.; He, H.-Y.; Tang, M.-C.; Tang, Y.-M.; Zhou, Q.; Tang, G.-L. *J. Am. Chem. Soc.*2011, 133, 2452–2462. (d) Fan, L.; Lagiseti, C.; Edwards, C. C.; Webb, T. R.; Potter, P. M. *ACS Chem. Biol.*2011, 6, 582–589.

(3) (a) Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*2000, 122, 10482–10483. (b) Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*2001, 123, 9974–9983.

(4) (a) Horigome, M.; Motoyoshi, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.*2001, 42, 8207–8210. (b) Motoyoshi, H.; Horigome, M.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron*2006, 62, 1378–1389.

(5) (a) Albert, B. J.; Koide, K. *Org. Lett.*2004, 6, 3655–3658. (b) Albert, B. J.; Sivaramakrishnan, A.; Naka, T.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.*2006, 128, 2792–2793. (c) Albert, B. J.; Sivaramakrishnan, A.; Naka, T.; Czaicki, N. L.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.*2007, 129, 2648–2659.

(6) (a) Ghosh, A. K.; Anderson, D. D. *Org. Lett.*2012, 14, 4730–4733. (b) Ghosh, A. K.; Li, J. *Org. Lett.*2011, 13, 66–69.

(7) (a) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*2003, 125, 11360–11370. (b) Prunet, J. *Curr. Top. Med. Chem.*2005, 5, 1559–1577.

(8) *Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1998; Collect. Vol. IX, p6; *Org. Synth.*1995, 72, 6.

- (9) (a) Achmatowicz, O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* 1971, 27, 1973–1996. (b) Georgiadis, M. P.; Albizzati, K. F.; Georgiadis, T. M. *Org. Prep. Proc. Int.* 1992, 24, 95–118.
- (10) Trost, B. M.; Quintard, A. *Org. Lett.* 2012, 14, 4698–4700.
- (12) Chen, Z.-H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Zhang, F.-M. *Org. Lett.* 2011, 13, 724–727.
- (13) Zhang, Y.; Rohanna, J.; Zhou, J.; Lyer, K.; Rainier, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 3208–3216.
- (14) Williams, D. R.; Fultz, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 14550–14551.
- (15) Prasad, K. R.; Gholap, S. L. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 2–11.
- (17) (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1353–1364. (b) Alcaraz, L.; Harnett, J. J.; Mioskowski, C.; Martel, J. P.; Le Gall, T.; Shin, D.-S.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5449–5452.
- (18) Bode, J. W.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 6410–6424.
- (19) (a) Williams, D. R.; Jass, P. A.; Tse, H.-L. A.; Gaston, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4552–4554. (b) Smith, A. B., III; Lin, Q.; Doughty, V. A.; Zhuang, L.; McBriar, M. D.; Kerns, J. K.; Brook, C. S.; Murase, N.; Nakayama, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 196–199.
- (20) Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* 1986, 42, 3021–3028.
- (21) (a) Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12425–12431. (b) Gazaille, J. A.; Abramite, J. A.; Sammakia, T. *Org. Lett.* 2012, 14, 178–181.
- (22) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4976–4978.
- (23) Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* 2000, 29, 393–401.
- (24) Ghosh, A. K.; Nicponski, D. R. *Org. Lett.* 2011, 13, 4328–4331.
- (25) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* 1999, 1, 953–956.

(26) Paquette, L. A.; Gugelchuk, M.; McLaughlin, M. L. J. Org. Chem.1987, 52, 4732–4740. (27) Rafferty, R. J.; Williams, R. M. J. Org. Chem.2012, 77, 519–524; và (28) DeChristopher, B. A.; Loy, B. A.; Marsden, M. D.; Schrier, A. J.; Zack, J. A.; Wender, P. A. Nature Chem.2012, 4, 705–710. Tất cả các tài liệu này được kết hợp toàn bộ ở đây để tham khảo.

Phương án tương đương

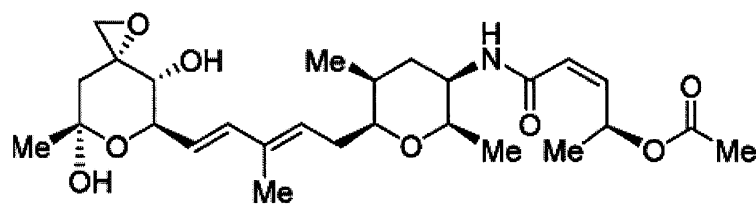
Các cải biến khác nhau theo sáng chế và nhiều phương án khác của chúng, ngoài các phương án được thể hiện và được mô tả ở đây, sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng này từ toàn bộ nội dung của tài liệu, bao gồm các tham khảo đến tài liệu khoa học và patent được trích dẫn ở đây. Đối tượng trong bản mô tả chứa thông tin, phần giải thích và chỉ dẫn quan trọng có thể được biến đổi thích hợp với thực tiễn sáng chế theo các phương án khác nhau và các dạng tương đương của nó.

Các thuật ngữ và cụm từ đã được sử dụng được sử dụng làm thuật ngữ cho phần mô tả và không giới hạn, và không dự định là khi sử dụng các thuật ngữ và cụm từ này loại trừ dạng tương đương bất kỳ của các dấu hiệu được thể hiện và được mô tả hoặc các phần của nó, nhưng nhận biết được rằng các cải biến khác nhau có thể có trong phạm vi của sáng chế được bảo hộ. Do đó, nên hiểu rằng, mặc dù sáng chế được bộc lộ một cách cụ thể bởi các phương án được ưu tiên và các dấu hiệu tùy ý, việc cải biến và biến thể các khái niệm được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, và các cải biến và biến thể này được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm.

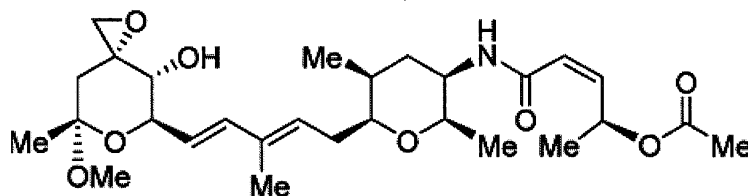
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu rõ hơn nhờ tham khảo các ví dụ được đề xuất chỉ để minh họa sau đây. Sáng chế không chỉ giới hạn ở (các) ví dụ được nêu ở đây.

Sơ đồ tổng hợp đối với hợp chất **Z1-Z7** được thể hiện dưới đây đối với FR901464 (1) và Spliceostatin A (2), được thể hiện dưới đây, không phải là hợp chất theo sáng chế.



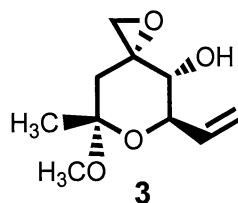
FR901464, 1



Spliceostatin A, 2

Tuy nhiên, nên hiểu rằng sơ đồ tổng hợp này thường chỉ có một, và đơn giản hóa rất lớn các bước tổng hợp so với, ví dụ, toàn bộ quy trình tổng hợp hợp chất có công thức 1 được mô tả bởi Thompson, C.F., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 122 10482–10483 (2000); và Thompson, C.F., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 123: 9974–9983 (2001), cả hai đều được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó. Hợp chất **Z1-Z7** có thể được tổng hợp bằng cách tạo ra các thay thế thích hợp trong quá trình tổng hợp rượu epoxy vòng (hợp chất 3 trong Sơ đồ 1) như được thể hiện trong Sơ đồ 1 ở đây.

Ví dụ 1: Tổng hợp phần rượu epoxy 3

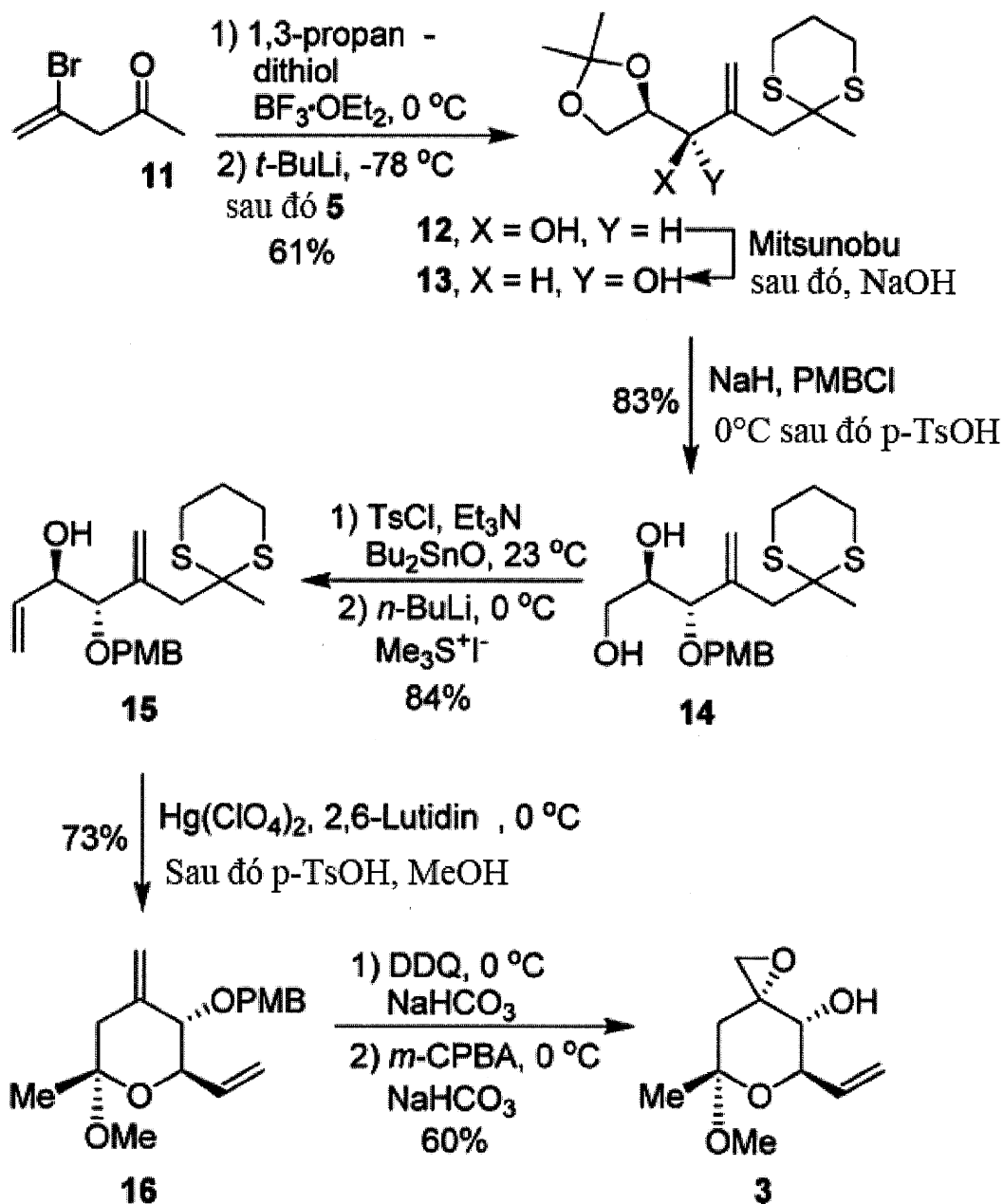


Quá trình tổng hợp phần rượu epoxy 3 được thể hiện trong Sơ đồ 1. Bromo keton **11** có bán trên thị trường được bảo vệ dưới dạng dẫn xuất dithian của nó. Lithi hóa dithian thu được bằng *t*-BuLi ở nhiệt độ 78°C trong 1 giờ, sau đó cho phản ứng với (R)-isopropyliden glyxeraldehyt để thu được hỗn hợp (1:1) của chất đồng phân không đối quang **12** và **13** với hiệu suất 61% trong hai bước. Việc thiếu phản ứng chọn lọc lập thể đôi khi không được mong đợi, đặc biệt là tạo ra sự có mặt của các nguyên tử chelat hóa ở cả vị trí R và β của (R)-isopropyliden glyxeraldehyt. Trong nỗ lực để cải thiện phản ứng chọn lọc kháng đồng phân không

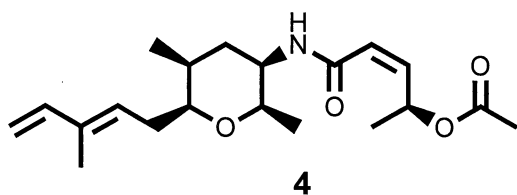
đối quang, các tác giả sáng chế đã nghiên cứu phản ứng bổ sung này khi có mặt một số axit Lewis như CeCl_3 , ZnCl_2 , và MgBr_2 , trong THF và ete. Tuy nhiên, không có thêm sự cải thiện nào ở tỷ lệ đồng phân không đối quang.

Các chất đồng phân này được tách bằng sắc ký silica gel. Chất đồng phân tổng hợp **12** được chuyển hóa thành chất kháng đồng phân mong muốn **13** bằng phản ứng Mitsunobu khi có mặt axit p-nitrobenzoic, sau đó là quá trình thủy phân qua trung gian NaOH của benzoat este. Nhóm hydroxyl của **13** được bảo vệ dưới dạng para-methoxy benzyl (PMB) ete, và sau đó tiến hành loại bỏ nhóm isopropyliden bằng cách bổ sung p-TsOH trong quy trình vận hành một bình để tạo ra diol **14**. Rượu bậc một được mono-tosyl hóa có chọn lọc bằng cách sử dụng tosyl clorua (TsCl) và Et_3N khi có mặt dibutyltin oxit. Phản ứng của mono-tosylat thu được với lượng dư Corey-Chaykovsky dimetylsulfoni, metylua được điều chế bằng cách xử lý trimetylsulfoni iodua bằng n-BuLi, rượu allylic được cung cấp **15** với hiệu suất 84%. Việc biến nạp nhóm chức tương tự được báo cáo trước đó bởi Carreira và cộng sự. Xem Bode, J.W. and Carreira E.M., *J. Org. Chem.* 66: 6410–6424 (2001), được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó. Nhóm dithian của **15** sau đó được loại bỏ bằng cách sử dụng lượng dư $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ trong metanol khi có mặt 2,6-lutidin khô. Điều kiện này dẫn đến việc hình thành metyl ketal tương ứng ở dạng hỗn hợp của các anome, mà khi xử lý bằng lượng xúc tác của p-TsOH trong metanol ở nhiệt độ 0°C tạo ra chất đồng phân không đối quang **16** duy nhất. Loại bỏ nhóm PMB trong **16** với 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), sau đó epoxy hóa được điều khiển bởi rượu với axit m-chloroperbenzoic (m-CPBA) để thu được phần rượu epoxy **3** mong muốn theo phương pháp chọn lọc lập thể ở dạng chất rắn màu trắng với tổng hiệu suất là 19% từ **11** (8 bước). Metyl ketal **3** khá ổn định và dễ xử lý trong các phản ứng sau đó.

Sơ đồ 1



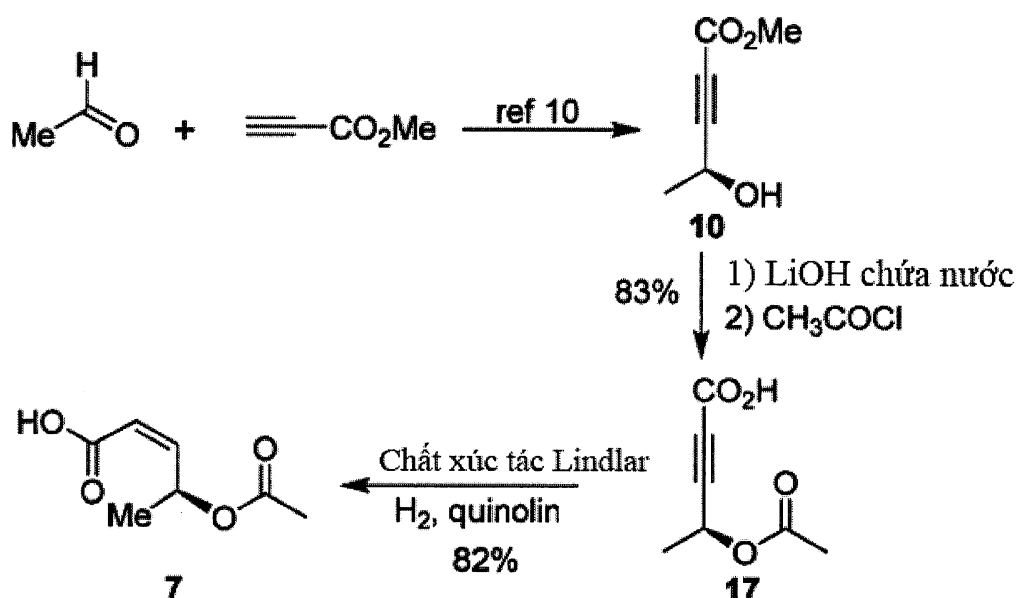
Ví dụ 2: Tổng hợp amit 4



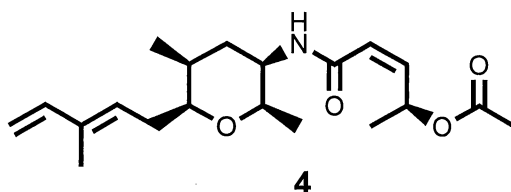
Amit **4** có thể được tổng hợp trong quy trình gồm hai bước, được thể hiện dưới đây là Sơ đồ 2A và Sơ đồ 2B. Quy trình điều chế chuỗi bên Z-allylic axetat **7**

được thể hiện trong Sơ đồ 2A. Rượu quang hóa **10** được điều chế một cách hiệu quả bằng cách sử dụng phương pháp bổ sung không đối xứng xúc tác được báo cáo bởi Trost và cộng sự để thu được **10** hiệu suất đối ảnh (ee) > 98%. Xà phòng hóa methyl este **10** với LiOH chứa nước, sau đó axetyl hóa bằng axetyl clorua để thu được axetat **17** với hiệu suất ưu việt. Hydro hóa trên chất xúc tác Lindlar để thu được *cis*-alken **7** mong muốn.

Sơ đồ 2A



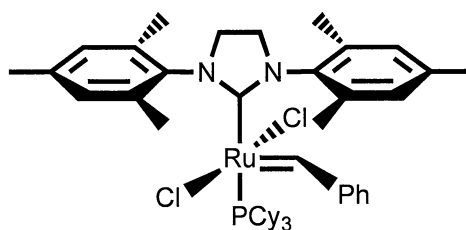
Quy trình tổng hợp phần amit **4** được thể hiện trong Sơ đồ 2B, trong đó phần amit **4** có cấu trúc:



Khử chọn lọc đối ảnh axetyl furan **18** có bán trên thị trường với chất xúc tác (S)-2-Me-CBS (cũng được biết đến là (S)-5,5-Diphenyl-2-metyl-3,4-propano-1,3,2-oxazaborolidine) và $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ để thu được rượu bất đối xứng **9** với hiệu suất 94% (hiệu suất đối ảnh 93%). Sau đó tiến hành quy trình sắp xếp lại theo Achmatowicz bằng cách xử lý rượu **9** với $\text{t-BuO}_2\text{H}$ khi có mặt lượng xúc tác $\text{VO}(\text{acac})_2$ để tạo ra hemiketal, được khử trực tiếp thành enon **19** ở dạng chất đồng phân không đối

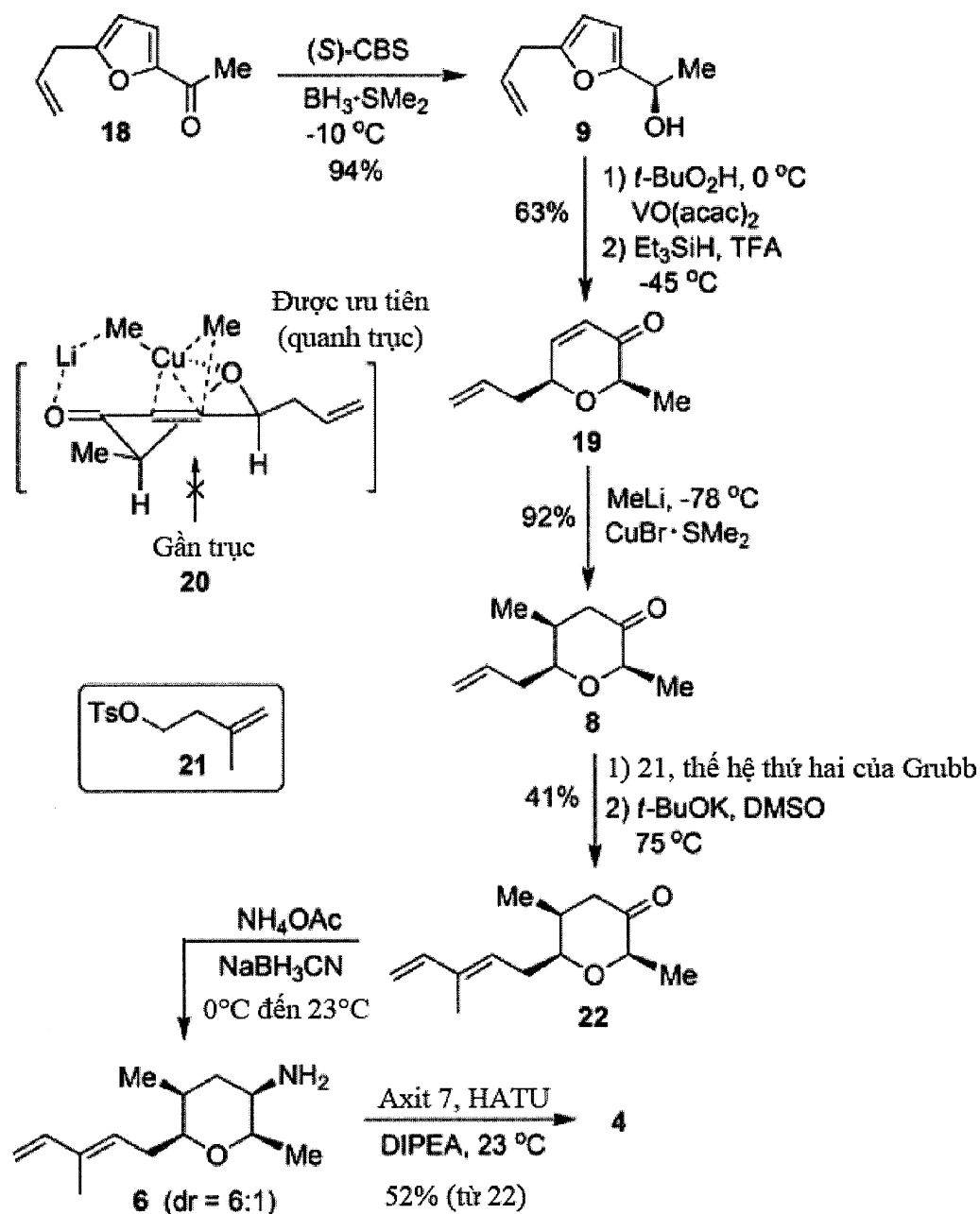
quang duy nhất bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả bởi Kishi và cộng sự. Kế hoạch tổng hợp tiếp đó của các tác giả sáng chế đòi hỏi lắp ráp tâm lập thể mang C20 (S)-metyl. Các tác giả sáng chế quyết định tiến hành bổ sung 1,4-vào enon **19**. Do đó, việc xử lý **19** bằng MeLi/CuBr₃·Me₂S ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ thu được pyranon **8** mong muốn với hiệu suất ưu việt (92%) và phản ứng chọn lọc không đối quang (25:1 dr, bằng kỹ thuật phân tích ¹H và ¹³C NMR). Phản ứng chọn lọc không đối quang có thể quan sát được được giải thích dựa trên kỹ thuật phân tích cấu dạng của enon **19**. Kết quả hóa học lập thể của quy trình bổ sung Michael có thể được hữu tỉ hóa bằng cách giả sử sự tấn công quanh trục được ưu tiên theo phương pháp không gian điện tử của cuprat như được thể hiện trong mô hình trạng thái chuyển tiếp **20**.

Pyranon **8** và alken đã biết **21** sau đó chịu các điều kiện chuyển vị chéo bằng cách sử dụng chất xúc tác thế hệ thứ hai loại Grubb (Scholl, M., *et al.*, *Org. Lett.* 1: 953-956 (1999), được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó):



để thu được tosylat tận cùng tương ứng. Việc xử lý tosylat thu được bằng t-BuOK trong DMSO ở nhiệt độ 75°C trong 12 giờ thu được dien **22** bằng quy trình loại bỏ được thúc đẩy bởi bazơ với hiệu suất 41% trong hai bước. Amin hóa khử **22** bằng amoni axetat và NaBH₃ CN để thu được amin bậc một tương ứng **6** dưới dạng sản phẩm chính (6:1 dr, bằng kỹ thuật phân tích ¹H- và ¹³C NMR). Amin thô **6** và epime của nó được xử lý trực tiếp bằng axit **7** bằng cách sử dụng các điều kiện amin hóa tiêu chuẩn để thu được amit **4** cùng với C-14 epime thứ cấp, được tách bằng sắc ký cột.

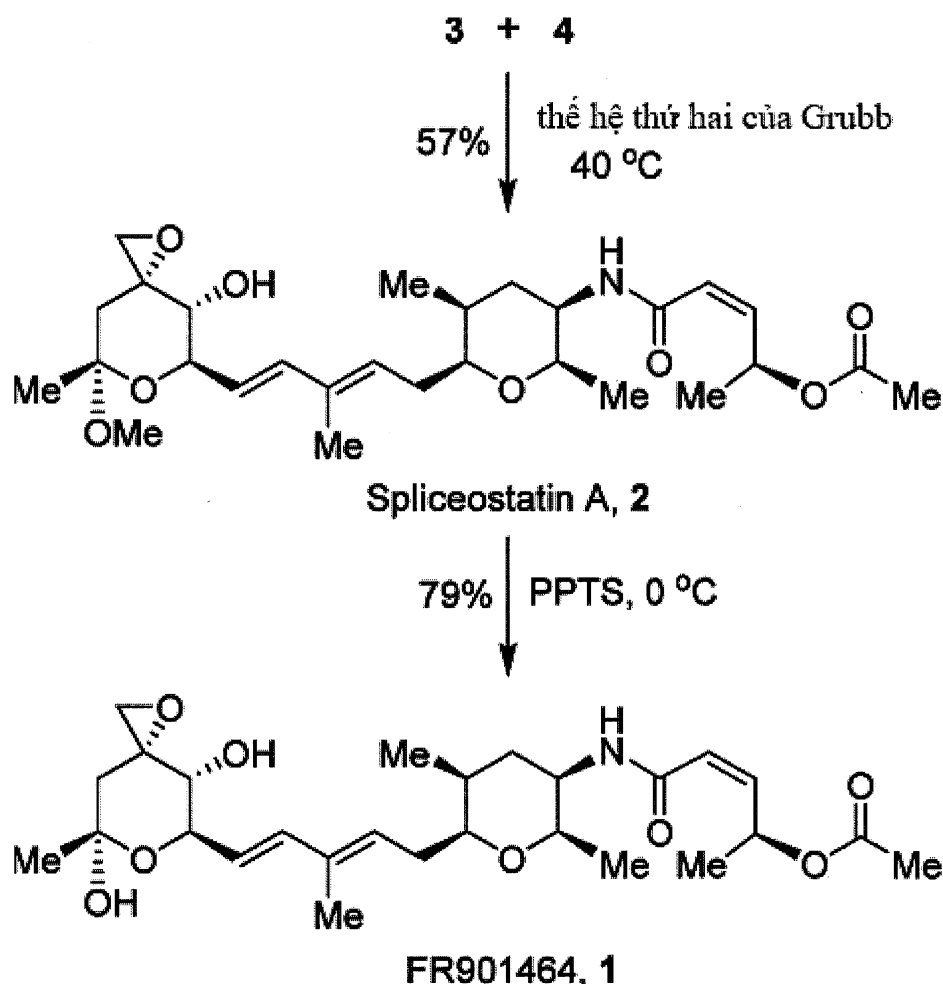
Sơ đồ 2B



Trong bước cuối cùng, FR901464 (1), Spliceostatin A (2), hợp chất theo sáng chế, tức là, hợp chất **Z1-Z7**, hoặc các hợp chất tương tự có thể được tạo ra nhờ chuyển vị chéo phần rượu epoxy **3** và phần amit **4**, như được thể hiện trong Sơ đồ 3. Với kỹ thuật tổng hợp chọn lọc lập thể của các phần rượu epoxy **3** (Sơ đồ 1) và amit **4** (Sơ đồ 2A/B), thì các tác giả sáng chế hướng sự chú ý đến cấu trúc liên kết đôi C6-C7 của các phân tử đích. Như được thể hiện trong Sơ đồ 3, quy trình dịch chuyển chéo của hai phần diễn ra suôn sẻ khi có mặt chất xúc tác thể hệ hai Grubb

để thu được spliceostatin A (**2**) ở dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất phân lập bằng 57% dựa trên một lần tái chế **3** và **4** chưa phản ứng trong các điều kiện giống nhau. Hợp chất **Z1-Z7** có thể được tạo ra với hiệu suất và hiệu suất đối ảnh tương tự. Việc loại bỏ metylketal trong **2** được thực hiện bằng cách cho **2** tiếp xúc với pyridini p-toluen sulfonat (PPTS) trong THF ướt ở nhiệt độ 0°C, tạo ra FR901464 (**1**) ở dạng bột màu trắng với hiệu suất tốt. ¹H và ¹³C NMR của FR901464[[α]_D-13.0 (c 0.45, CH₂Cl₂)] tổng hợp giống hệt phổ đã được báo cáo của [[α]_D-12.0 (c 0.5, CH₂Cl₂)] tự nhiên và FR901464 tổng hợp.

Sơ đồ 3

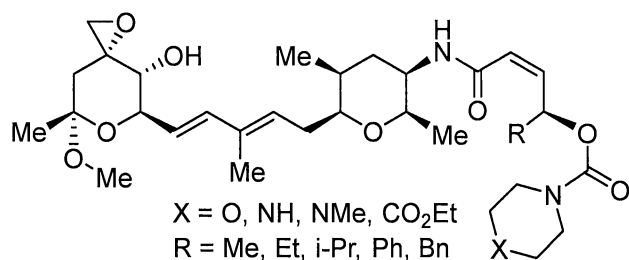


Do đó, các phương án của sáng chế đề xuất chiến lược ngắn gọn và chọn lọc đối ảnh để tổng hợp FR901464, Spliceostatin A, hoặc hợp chất **Z1-Z7** trong tổng cộng khoảng 20 bước với trình tự liên tục dài nhất khoảng 10 bước. Quy trình tổng hợp bao gồm bước sử dụng bề không đối xứng (R)-isopropyliden glyxeraldehyt **5**

đã có sẵn để tạo ra phần vòng A, bước khử CBS, sắp xếp lại theo Achmatowicz, và cộng chọn lọc lập thể Michael để cấu tạo phần vòng B, và phản ứng chuyển vị chéo để kết hợp hai mảnh này. Quy trình tổng hợp này ngắn, thống nhất và dễ tuân thủ để tổng hợp các biến thể cấu trúc không được bộc lộ, được dự định bao gồm trong các phương pháp tổng hợp.

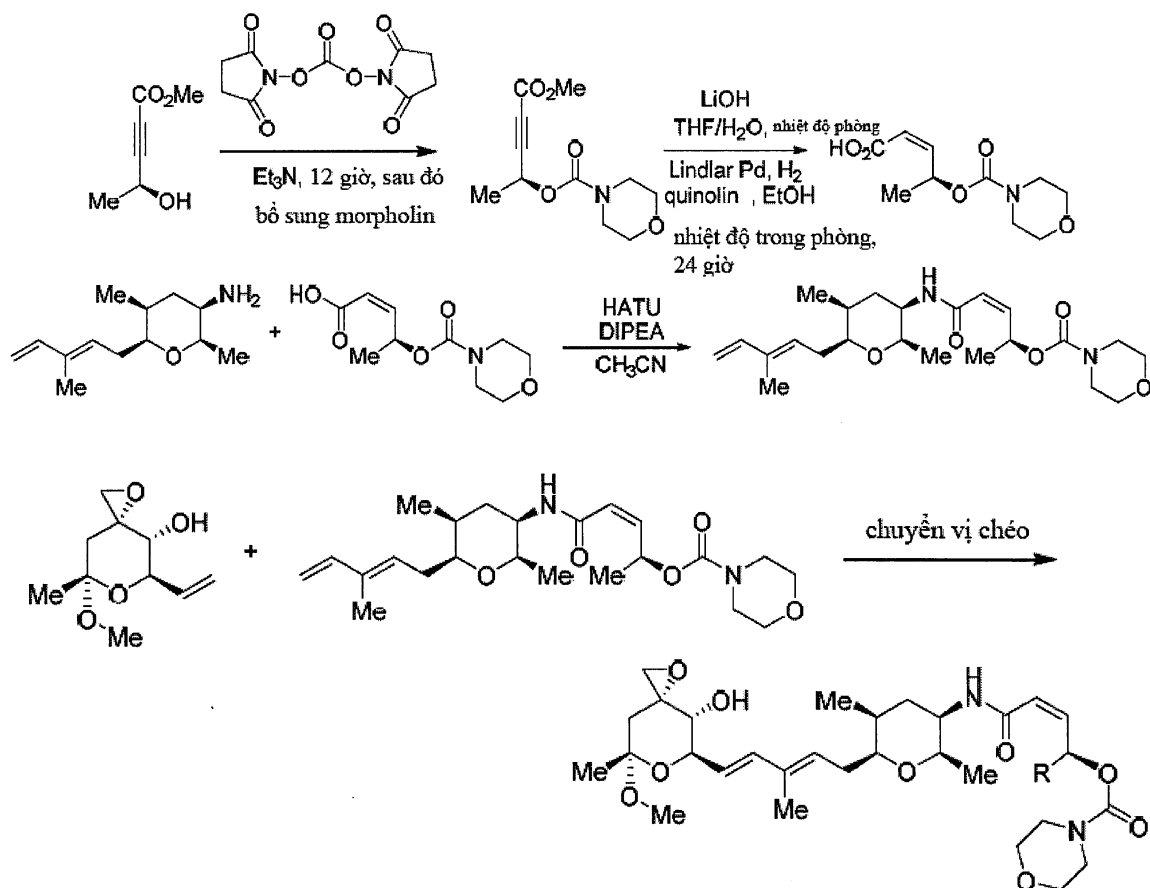
Ví dụ 3

Hợp chất có công thức:



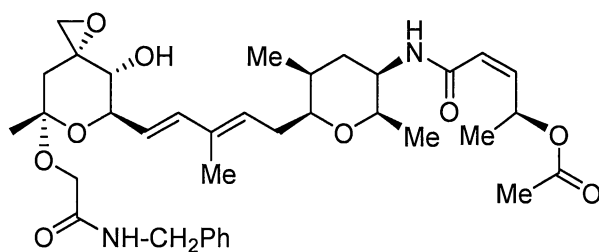
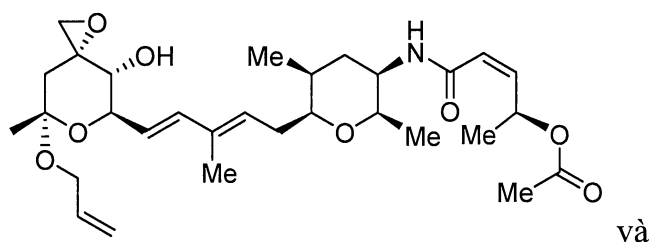
được tổng hợp theo sơ đồ tổng hợp được thể hiện dưới đây trong Sơ đồ 4:

Sơ đồ 4

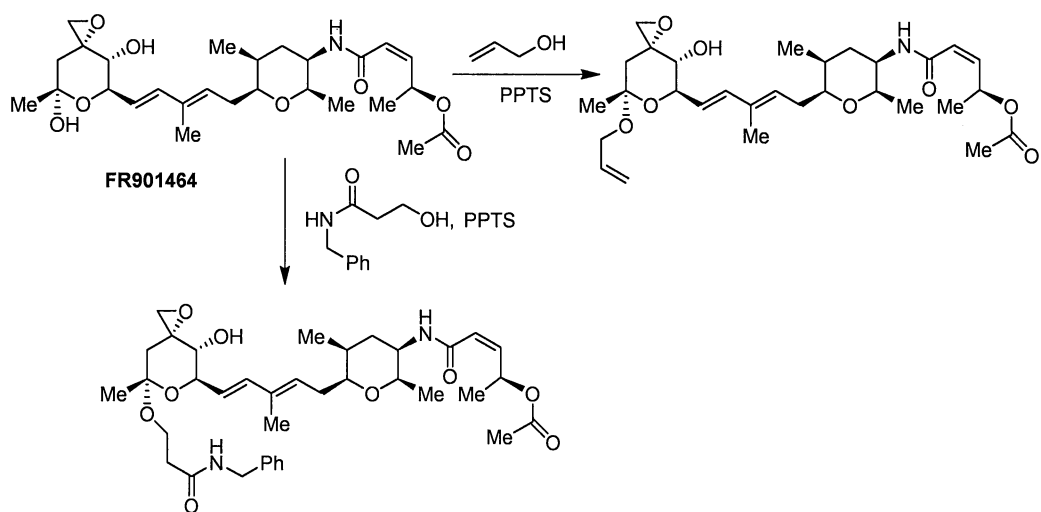


Ví dụ 4

Hợp chất có công thức:



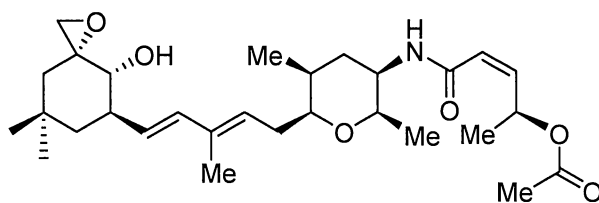
được tổng hợp theo sơ đồ tổng hợp được thể hiện dưới đây trong Sơ đồ 5:



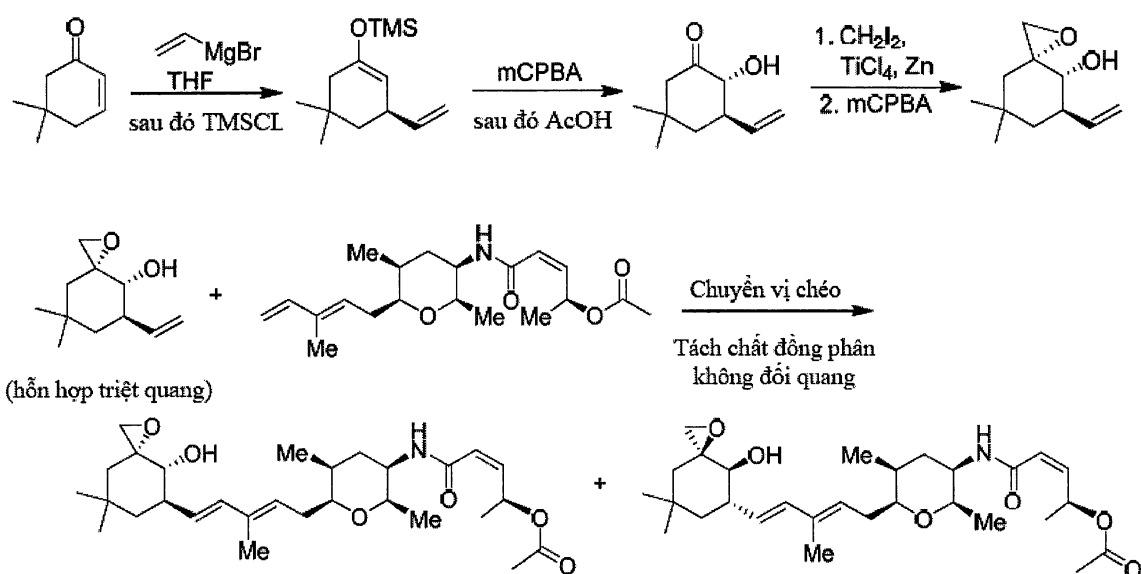
Sơ đồ 5

Ví dụ 4

Hợp chất có công thức:



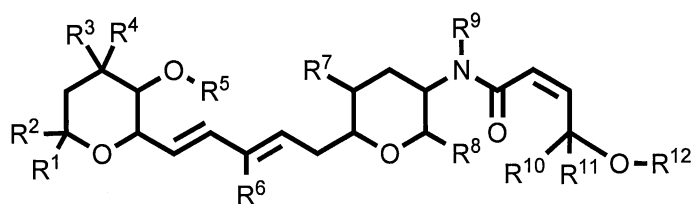
được tổng hợp theo sơ đồ tổng hợp được thể hiện dưới đây trong Sơ đồ 6:



Sơ đồ 6

Các phương án sau được đề xuất, việc đánh số các phương án không được hiểu là mức độ quan trọng được chỉ định:

Phương án 1 đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, tiền dược chất (ví dụ, este) hoặc thể tiếp hợp kháng thể của nó:



I

trong đó:

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkenyloxy, $-(CH_2)_nC(O)NR^{16}R^{17}$ (trong đó R^{16} và R^{17} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6} -alkyl, và C_{1-6} -alkyl được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, và aryl; hoặc R^{16} và R^{17} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng dị vòng thơm có 5 đến 6

cạnh), và C₁₋₆-alkyl được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, và nhóm bảo vệ O-hydroxy;

R³ và R⁴ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OH, C₁₋₆-alkyl (tùy ý được thế bằng Cl, F, NO₂, OH, hoặc LG, trong đó LG là nhóm rời chuyển), C(O)R¹³, F, Cl, NO₂, trong đó mỗi R¹³ độc lập là H hoặc C₁₋₆-alkyl; hoặc R³ và R⁴, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với, tạo ra vòng epoxit;

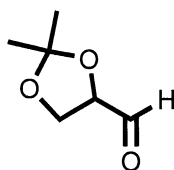
R⁵ và R¹² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, nhóm bảo vệ hydroxyl, C₁₋₆-alkyl, C(O)R¹³, C(O)OR¹³, và C(O)NR¹⁴R¹⁵, trong đó mỗi R¹³ độc lập là H hoặc C₁₋₆-alkyl, và trong đó R¹⁴ và R¹⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl; hoặc R¹⁴ và R¹⁵, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl; và

R⁷ là C₁₋₆-alkyl;

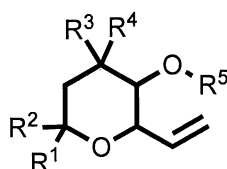
R⁸, R⁹, R¹⁰, và R¹¹ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

phương pháp này bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có công thức II:



II

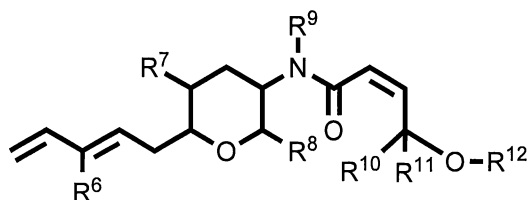
thành hợp chất có công thức III:



III

trong đó R¹, R², R³, R⁴, và R⁵ được xác định trong bản mô tả; và

bước cho hợp chất có công thức III tiếp xúc với hợp chất có công thức IV:

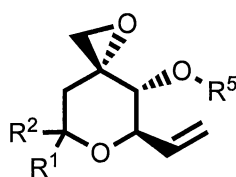


IV

trong đó R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , và R^{12} được xác định trong bản mô tả;

khi có mặt chất xúc tác chuyển vị olefin để tạo ra hợp chất có công thức I.

Phương án 2 đề cập đến quy trình của phương án 1, trong đó hợp chất có công thức III là hợp chất có công thức:



III

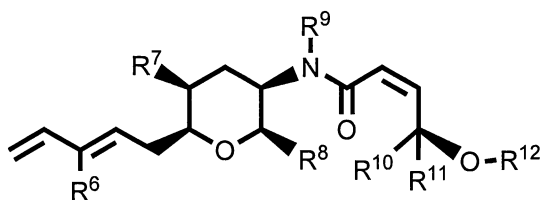
R^1 và R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, C_{1-6} -alkyl, và C_{1-6} -alkyl được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, và nhóm bảo vệ O-hydroxy;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, nhóm bảo vệ hydroxyl, C_{1-6} -alkyl, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, và $C(O)NR^{14}R^{15}$, trong đó mỗi R^{13} độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl, và trong đó R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; hoặc R^{14} và R^{15} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh.

Phương án 3 đề cập đến quy trình của phương án 1-2, trong đó R^1 là H; R^2 là C_{1-6} -alkyl và R^5 là H.

Phương án 4 đề cập đến quy trình của phương án 1-3, trong đó R^2 là $-CH_3$.

Phương án 5 đề cập đến quy trình của phương án 1-4, trong đó hợp chất có công thức IV là hợp chất có công thức:



IV

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; và

R^7 là C_{1-6} -alkyl;

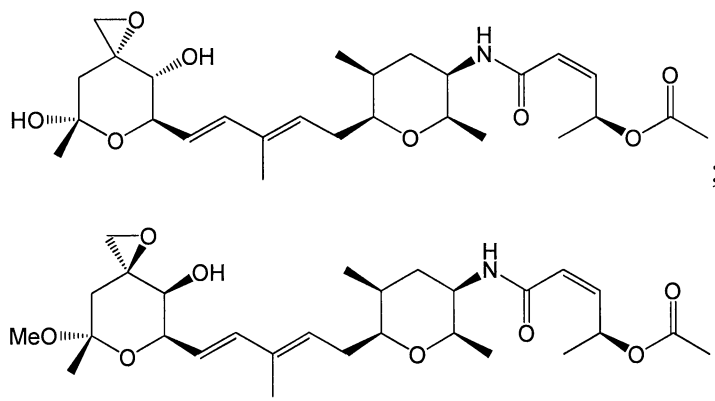
R^8 , R^9 , R^{10} , và R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; và

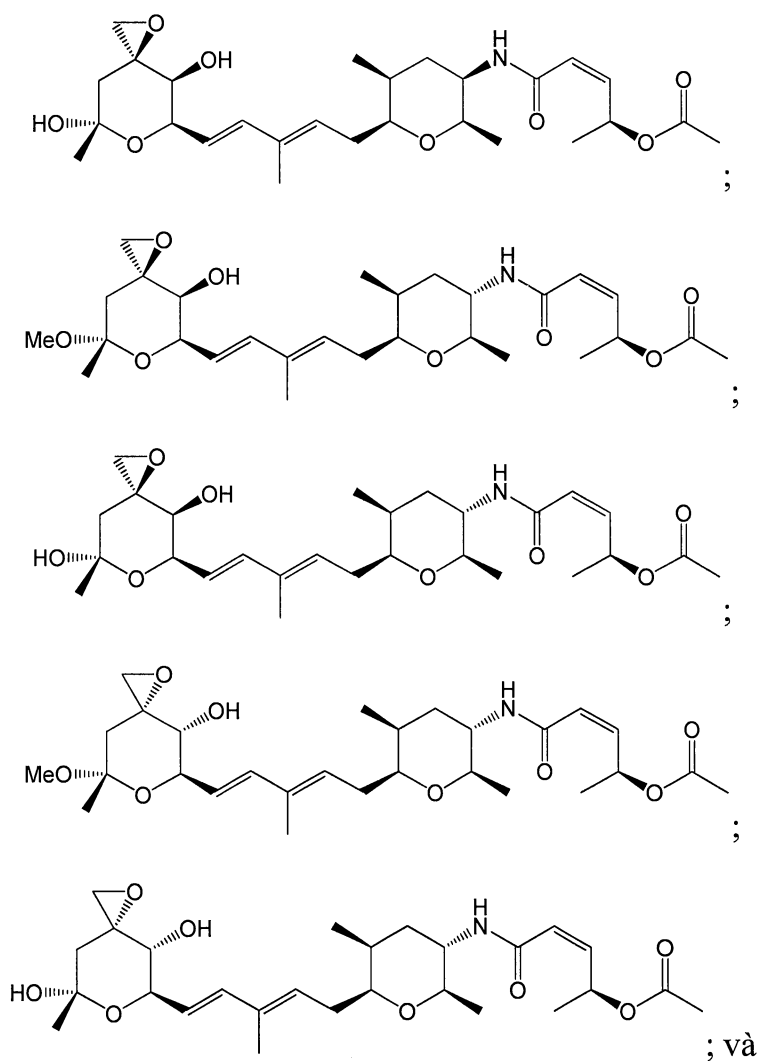
R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm H, nhóm bảo vệ hydroxyl, C_{1-6} -alkyl, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, và $C(O)NR^{14}R^{15}$, trong đó mỗi R^{13} độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl, và trong đó R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; hoặc R^{14} và R^{15} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh.

Phương án 6 đề cập đến quy trình của phương án 1-5, trong đó R^6 , R^7 , R^8 , và R^{11} độc lập là C_{1-6} -alkyl; R^9 và R^{10} là H; và R^{12} là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là C_{1-6} -alkyl.

Phương án 7 đề cập đến quy trình của phương án 1-6, trong đó R^6 , R^7 , R^8 , và R^{11} là $-CH_3$; R^9 và R^{10} là H; và R^{12} là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là $-CH_3$.

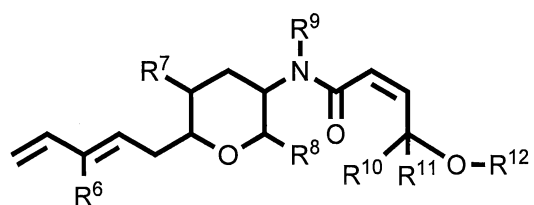
Phương án 8 đề cập đến quy trình của phương án 1-7, trong đó hợp chất có công thức I là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:





các muối được dụng, các tiền dược chất hoặc thể tiếp hợp kháng thể của nó.

Phương án 9 đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức IV, hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, tiền dược chất hoặc thể tiếp hợp kháng thể của nó:



IV

trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl;

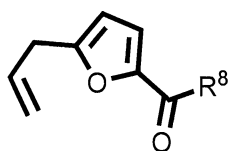
R^7 là C_{1-6} -alkyl;

R^8 , R^9 , R^{10} , và R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; và

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm H, nhóm bảo vệ hydroxyl, C_{1-6} -alkyl, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, và $C(O)NR^{14}R^{15}$, trong đó mỗi R^{13} độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl, và trong đó R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; hoặc R^{14} và R^{15} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh;

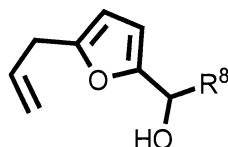
quy trình này bao gồm các bước:

cho hợp chất có công thức V:



V

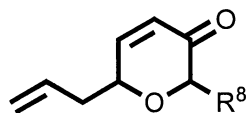
trong đó R^8 được xác định trong bản mô tả, tiếp xúc với chất khử để thu được hợp chất có công thức VI:



VI

trong đó R^8 được xác định trong bản mô tả;

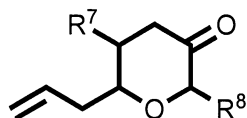
cho hợp chất có công thức VI tiếp xúc với chất xúc tác kim loại để thu được hợp chất có công thức VII:



VII

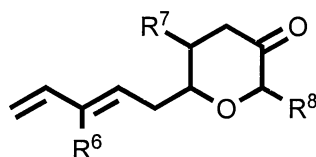
trong đó R^8 được xác định trong bản mô tả;

cho hợp chất có công thức VII tiếp xúc với hợp chất có công thức R^7Li , trong đó R^7 được xác định trong bản mô tả, với muối kim loại để thu được hợp chất có công thức VIII:



VIII

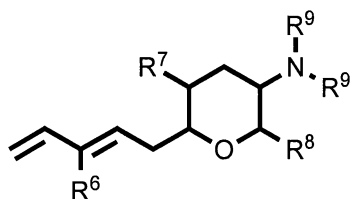
cho hợp chất có công thức VIII tiếp xúc với chất xúc tác chuyển vị olefin, trong đó R^7 và R^8 được xác định trong bản mô tả, để thu được hợp chất có công thức IX:



IX

trong đó R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , và R^{11} được xác định trong bản mô tả;

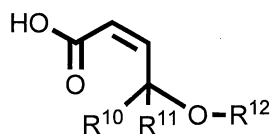
chuyển hóa hợp chất có công thức IX thành hợp chất có công thức X:



X

trong đó R^6 , R^7 , R^8 , và R^9 được xác định trong bản mô tả, trong các điều kiện amin hóa khử; và

cho hợp chất có công thức X tiếp xúc với hợp chất có công thức XI:



XI

trong đó R^{10} , R^{11} , và R^{12} được xác định trong bản mô tả;

để thu được hợp chất có công thức IV.

Phương án 10 đề cập đến quy trình của phương án 9, trong đó chất khử là chất khử không đối xứng.

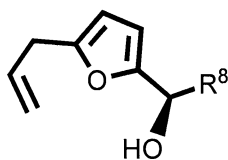
Phương án 11 đề cập đến quy trình của phương án 10, trong đó chất khử không đối xứng bao gồm oxazaborolidin không đối xứng.

Phương án 12 đề cập đến quy trình của phương án 9, trong đó chất xúc tác kim loại ảnh hưởng đến việc sắp xếp lại theo Achmatowicz.

Phương án 13 đề cập đến quy trình của phương án 9, trong đó chất xúc tác kim loại là $\text{VO}(\text{acac})_2$.

Phương án 14 đề cập đến quy trình của phương án 9, trong đó muối kim loại bao gồm CuBr .

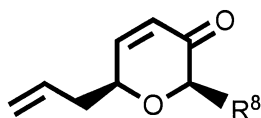
Phương án 15 đề cập đến quy trình của phương án 9-14, trong đó hợp chất có công thức VI là hợp chất có công thức:



trong đó R^8 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl.

Phương án 16 đề cập đến quy trình của phương án 9-15, trong đó R^8 là $-\text{CH}_3$.

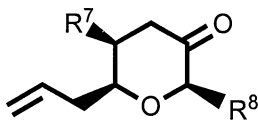
Phương án 17 đề cập đến quy trình của phương án 9-16, trong đó hợp chất có công thức VII là hợp chất có công thức:



trong đó R^8 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl.

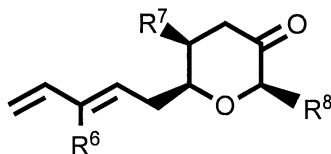
Phương án 18 đề cập đến quy trình của phương án 9-17, trong đó R^8 là $-\text{CH}_3$.

Phương án 19 đề cập đến quy trình của phương án 9-18, trong đó, hợp chất có công thức VIII là hợp chất có công thức:



trong đó R⁷ và R⁸ độc lập là C₁₋₆-alkyl.

Phương án 20 đề cập đến quy trình của phương án 9-19, trong đó hợp chất có công thức IX là hợp chất có công thức:

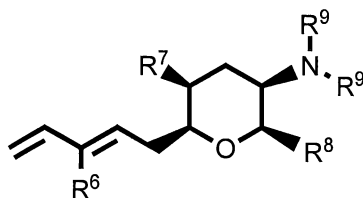


trong đó R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

R⁷ là C₁₋₆-alkyl; và

R⁸ được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl.

Phương án 21 đề cập đến quy trình của phương án 9-20, trong đó hợp chất có công thức X là hợp chất có công thức:

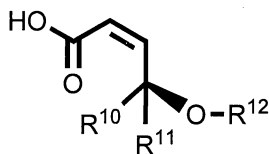


trong đó R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl;

R⁷ là C₁₋₆-alkyl; và

R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl.

Phương án 22 đề cập đến quy trình của phương án 9-21, trong đó hợp chất có công thức XI là hợp chất có công thức:



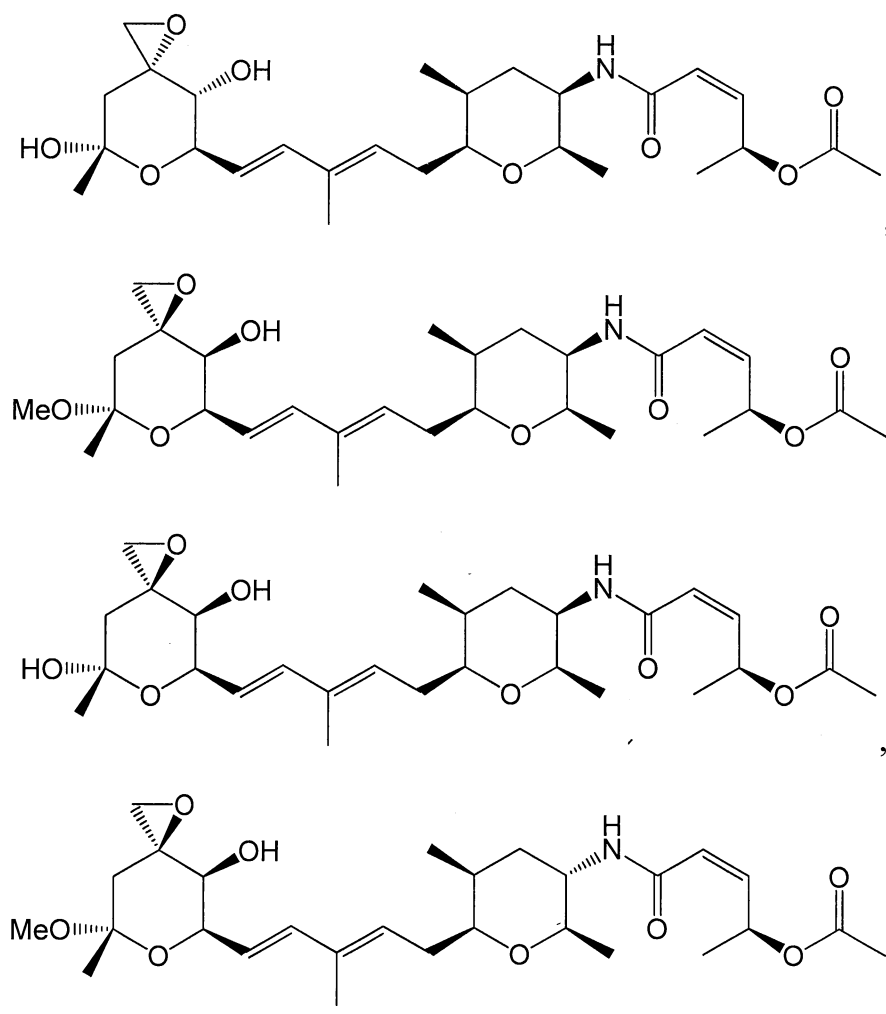
R¹⁰ và R¹¹ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₆-alkyl; và

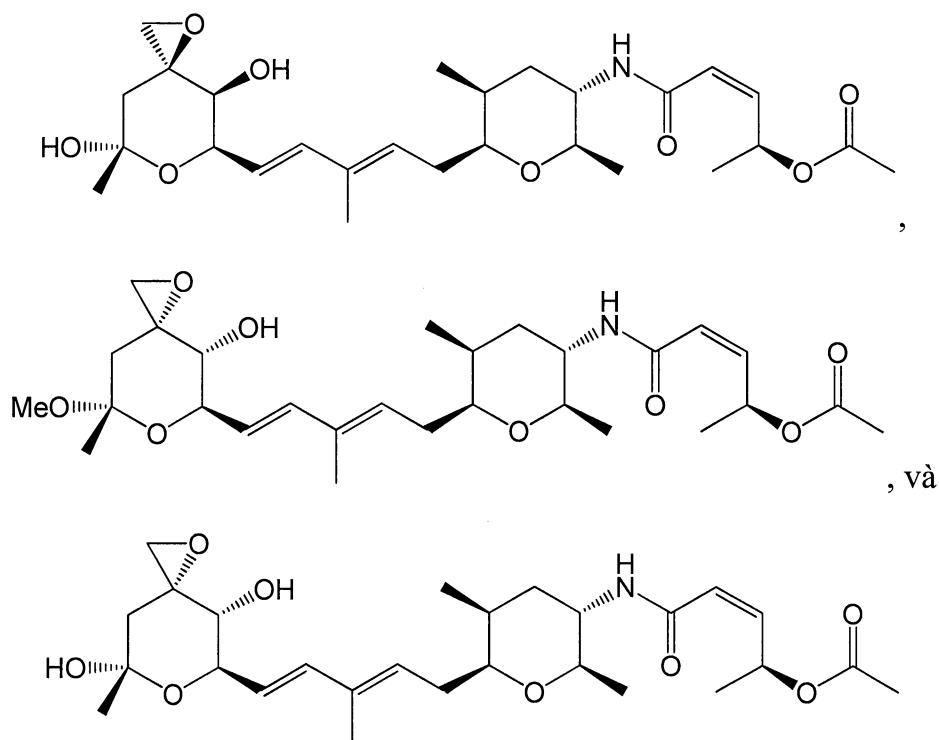
R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm H, nhóm bảo vệ hydroxyl, C_{1-6} -alkyl, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, và $C(O)NR^{14}R^{15}$, trong đó mỗi R^{13} độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl, và trong đó R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; hoặc R^{14} và R^{15} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng dị vòng thơm có 5 đến 6 cạnh.

Phương án 23 đề cập đến quy trình của phương án 9-22, trong đó R^{11} là C_{1-6} -alkyl; R^{10} là H; và R^{12} là $C(O)R^{13}$, trong đó R^{13} là C_{1-6} -alkyl.

Phương án 24 đề cập đến quy trình của phương án 9-23, trong đó R^{11} là - CH_3 .

Phương án 25 đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

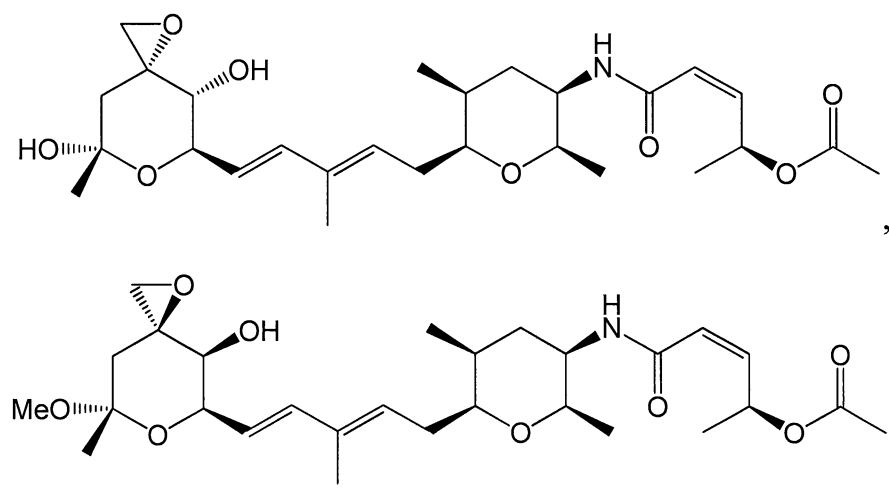


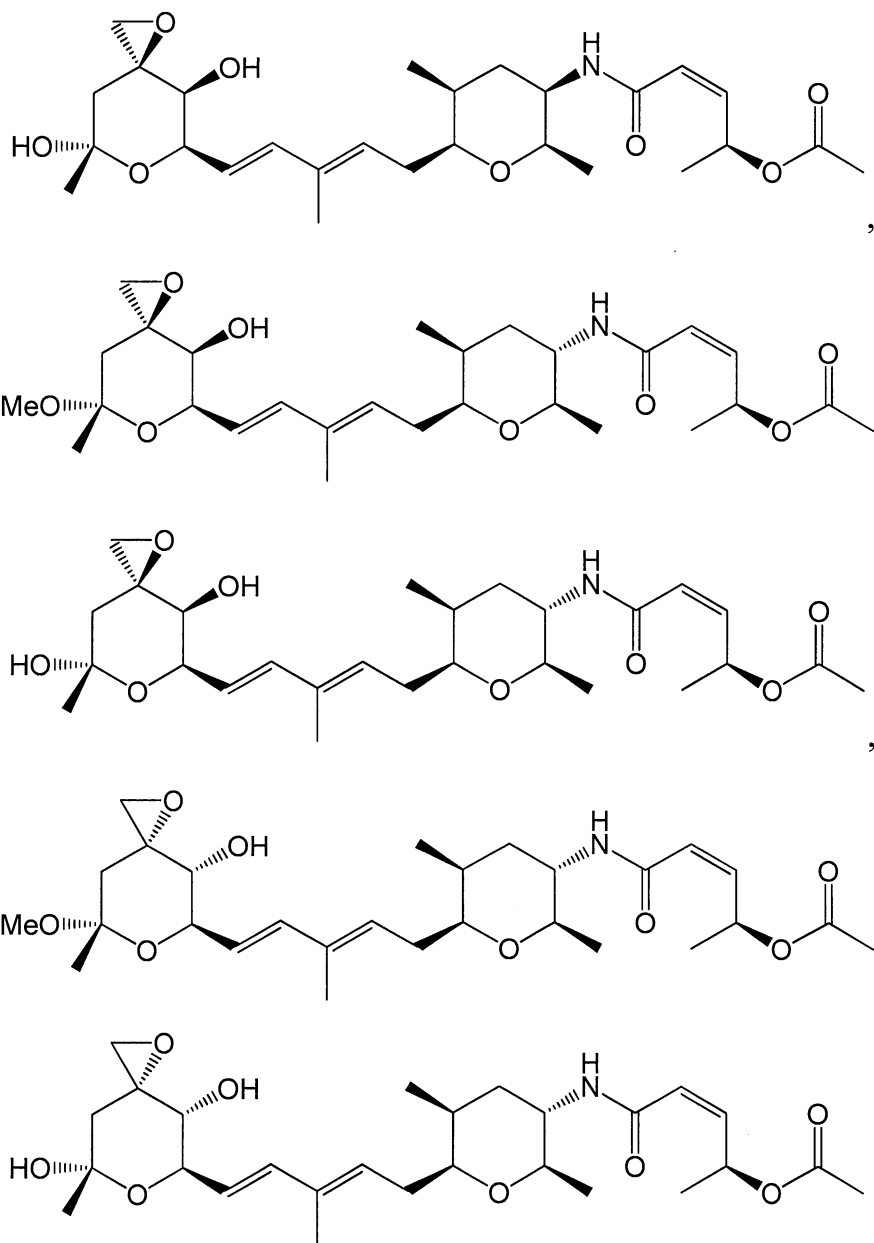


hoặc muối, tiền dược chất hoặc thể tiếp hợp kháng thể của nó.

Phương án 26 đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo phương án 25, hoặc các muối, các tiền dược chất hoặc các thể tiếp hợp kháng thể của nó, và chất mang hoặc tá dược được dùng.

Phương án 27 đề cập đến tiền dược chất được chuyển hóa in vivo thành hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:





Phương án 28 đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án 25 hoặc muối, tiền dược chất hoặc thể tiếp hợp kháng thể của nó.

Phương án 29 đề cập đến phương pháp theo phương án 28, trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư khối u rắn.

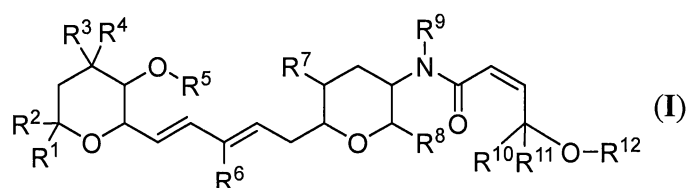
Phương án 30 đề cập đến phương pháp theo phương án 28, trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư cổ, tuyến tiền liệt, phổi, buồng trứng, vú, tế bào thận, và tuyến tụy.

Phương án 31 đề cập đến phương pháp theo phương án 28-30, trong đó lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh của một hoặc nhiều hợp chất được dùng ít nhất hai lần trong giai đoạn 60 ngày.

Phương án 32 đề cập đến phương pháp theo phương án 28-31, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước dùng một hoặc nhiều hợp chất theo phương án 25 kết hợp với ít nhất một chất chống ung thư khác.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

mỗi R^1 và R^2 độc lập là OH hoặc C_{1-6} -alkoxy;

R^3 và R^4 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết với, tạo thành vòng epoxit;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, nhóm bảo vệ hydroxy, C_{1-6} -alkyl, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, và $C(O)NR^{14}R^{15}$, trong đó mỗi R^{13} độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl; và

R^7 là C_{1-6} -alkyl; và

R^8 , R^9 , R^{10} , và R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} -alkyl

R^{12} là $C(O)NR^{14}R^{15}$, trong đó:

R^{14} và R^{15} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, tạo thành vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

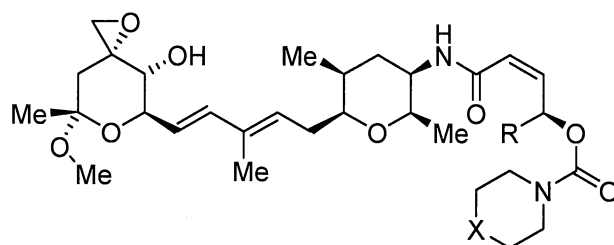
R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, nhóm bảo vệ hydroxy, và C_{1-6} -alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^5 là H; và

R^8 là C_{1-6} -alkyl.

4. Hợp chất theo điểm 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



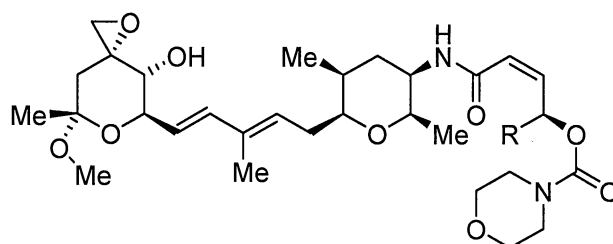
trong đó:

X được chọn từ nhóm bao gồm O, NH, và NMe; và

R được chọn từ nhóm bao gồm Me, Et, i-Pr, phenyl, và benzyl.

5. Hợp chất theo điểm 4 hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là NH.

6. Hợp chất theo điểm 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



7. Thẻ liên hợp kháng thể chứa ít nhất một hợp chất theo điểm 1 được liên hợp với kháng thể.

8. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng, tá dược được dụng hoặc tổ hợp của chúng.

TÓM TẮT

Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế thể ghép nối có thể được sử dụng làm chất điều trị chống ung thư. Hợp chất này được tổng hợp bởi quy trình bao gồm bước chuyển vị chéo xúc tác của rượu epoxy vòng thành amit. Sáng chế cũng đề cập đến thể liên hợp kháng thể và dược phẩm chứa hợp chất này.