



(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)



1-0028034

(51)⁷ A61K 31/575; A61P 1/16

(13) B

(21) 1-2017-04025

(22) 30/03/2016

(86) PCT/US2016/025035 30/03/2016

(87) WO 2016/161003 06/10/2016

(30) 62/140,927 31/03/2015 US; 62/287,267 26/01/2016 US

(45) 25/04/2021 397

(43) 26/02/2018 359A

(73) ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

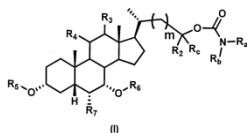
500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472, United States of America

(72) WANG, Guoqiang (US); OR, Yat Sun (US); SHEN, Ruichao (CN); XING, Xuechao (US); LONG, Jiang (CN); DAI, Peng (US); GRANGER, Brett (US); HE, Jing (CN).

(74) Công ty TNHH Quốc tế D&N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT AXIT MẬT LÀM CHẤT CHỦ VẬN FXR/TGR5 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, solvat, hydrat hoặc hỗn hợp của chúng,



Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến FXR hoặc có liên quan đến TGR5.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu dụng làm chất điều biến FXR/TGR5 và được phẩm chứa chúng. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến các dẫn xuất axit mật và phương pháp điều chế và sử dụng chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể Farnesoid X (Farnesoid X Receptor-FXR) là một thụ thể nhân độc thân được xác định đầu tiên từ thư viện ADN bổ trợ của gan chuột (BM. Forman, et al, Cell, 1995, 81(5), 687-693) mà có quan hệ gần nhất với thụ thể ecdyson của côn trùng. FXR là một thành viên của họ thụ thể nhân gồm các yếu tố phiên mã được kích hoạt bởi phối tử bao gồm các thụ thể của các hocmon steroid, retinoit, và thyroit (DJ. Mangelsdorf, et al, Cell, 1995, 83(6), 841-850). Các phối tử sinh lý có liên quan của FXR là các axit mật (D. Parks et al., Science, 1999, 284(5418), 1362-1365). Axit có hiệu lực mạnh nhất là axit chenodeoxycholic (chenodeoxycholic acid-CDCA), axit này điều hòa sự biểu hiện của một vài gen để tham gia vào sự cân bằng nội mô của axit mật. Farnesol và các dẫn xuất, đều được gọi là farnesoit, ban đầu được mô tả là hoạt hóa phân tử đồng dạng của chuột ở nồng độ cao nhưng không hoạt hóa thụ thể của chuột hoặc của người. FXR được biểu hiện ở gan, khắp đường dạ dày ruột bao gồm thực quản, dạ dày, tá tràng, ruột non, ruột kết, buồng trứng, tuyến thượng thận và thận. Ngoài việc kiểm soát sự biểu hiện gen trong tế bào, FXR dường như cũng tham gia vào quá trình truyền tín hiệu của cận tiết tố và nội tiết tố bằng cách điều hòa tăng sự biểu hiện của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi xytokin (J. Holt et al., Genes Dev., 2003, 17(13), 1581-1591; T. Inagaki et al., CellMetab., 2005, 2(4), 217-225).

Các hợp chất phân tử nhỏ hoạt động như là chất điều biến FXR đã được mô tả trong các công bố đơn quốc tế sau: WO 2000/037077, WO 2003/015771, WO 2004/048349, WO 2007/076260, WO 2007/092751, WO 2007/140174, WO 2007/140183, WO 2008/051942, WO 2008/157270, WO 2009/005998, WO 2009/012125, WO 2008/025539, và WO 2008/025540. Gần đây, các chất điều biến FXR phân tử nhỏ khác đã được xem xét (R. C. Buijsman et al. Curr. Med. Chem. 2005, 12, 1017-1075).

Thụ thể TGR5 là một thụ thể liên kết với protein G đã được xác định là một thụ thể trên bề mặt tế bào phản ứng với các axit mật (bile acid-BA). Cấu trúc gốc của TGR5 và khả năng phản ứng của nó với axit mật đã được nhận thấy là được bảo toàn cao trong số các TGR5 của người, bò, thỏ, chuột cống và chuột nhắt và vì thế chứng tỏ rằng TGR5 có các chức năng sinh lý quan trọng. TGR5 đã được nhận thấy là được phân bố rộng rãi không chỉ ở các mô lympho mà còn cả ở các mô khác. Lượng lớn mRNA TGR5 đã được phát hiện thấy ở nhau thai, lá lách, và bạch cầu đơn nhân/đại thực bào. Các axit mật đã được thể hiện là tiếp thu protein dung hợp TGR5 từ màng tế bào đến tế bào chất (Kawamata et al, J. Bio. Chem., 2003, 278, 9435). TGR5 được nhận thấy là giống với hGPCR19 theo báo cáo của Takeda và các đồng tác giả, FEBS Lett. 2002, 520, 97-101.

TGR5 có liên quan đến sự tích tụ của cAMP trong tế bào, mà được biểu hiện rộng rãi ở nhiều loại tế bào. Trong khi sự hoạt hóa thụ thể trên màng tế bào ở các đại thực bào làm giảm sự tổng hợp xytokin tiền viêm, (Kawamata, Y., et al, J. Biol. Chem. 2003, 278, 9435-9440) thì sự kích thích TGR5 bởi BA ở các tế bào tạo mỡ và tế bào cơ lại làm tăng sự tiêu thụ năng lượng (Watanabe, M., et al. Nature. 2006, 439, 484-489). Hiệu quả tăng cường như vậy có liên quan đến sự cảm ứng iodothyronin deiodinaza typ 2 (type 2 iodothyronine deiodinase-D2) phụ thuộc cAMP, bằng cách đó chuyển hóa cục bộ T4 thành T3, dẫn đến làm tăng hoạt tính của hormone thyroid. Phù hợp với vai trò của TGR5 trong việc kiểm soát sự chuyển hóa năng lượng, chuột cái bất hoạt gen TGR5 có biểu hiện tích tụ mỡ đáng kể với thể trọng tăng khi được thử với chế độ ăn giàu chất béo, chứng tỏ là việc thiếu TGR5 làm giảm sự tiêu thụ năng lượng và gây ra béo phì (Maruyama, T., et al, J. Endocrinol. 2006, 191, 197-205). Ngoài ra và song hành với sự tham gia của TGR5 trong sự cân bằng nội mô năng lượng, sự hoạt hóa axit mật của thụ thể trên màng tế bào cũng đã được báo cáo là thúc đẩy sự tổng hợp peptit giống glucagon 1 (glucagon-like peptide 1-GLP-1) trong các dòng tế bào nội tiết ruột của chuột (Katsuma, S., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2005, 329, 386-390). Trên cơ sở toàn bộ các nhận định trên đây, TGR5 là đích hấp dẫn để điều trị bệnh ví dụ, bệnh béo phì, bệnh tiểu đường và hội chứng chuyển hóa.

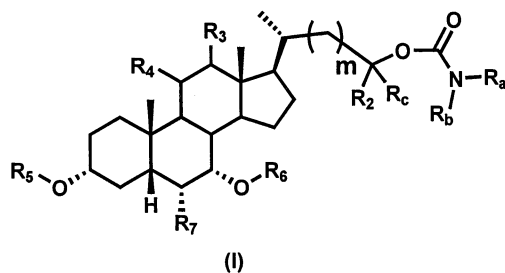
Ngoài việc sử dụng các chất chủ vận TGR5 để điều trị và phòng ngừa bệnh chuyển hóa, các hợp chất mà điều biến các chất điều biến TGR5 cũng hữu dụng để điều trị các bệnh khác ví dụ, các bệnh thần kinh trung ương cũng như là các bệnh viêm (WO 01/77325 và WO 02/84286). Các chất điều biến TGR5 cũng tạo ra phương pháp điều hòa

axit mật và nội cân bằng cholestol, sự hấp thu axit béo, và sự tiêu hóa protein và cacbohydrat.

Vẫn còn nhu cầu về sự phát triển các chất điều biến FXR và/hoặc TGR5 để điều trị và phòng ngừa bệnh. Sáng chế đề xuất các hợp chất chứa các gốc amino, ure, sulfonyure hoặc sulfonamit mà điều biến FXR và/hoặc TGR cũng như là phương pháp sử dụng các hợp chất này để điều trị bệnh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng, chất đồng phân lập thể, solvat, hydrat hoặc hỗn hợp của chúng:



trong đó:

R_a được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) Hydro;
- 2) $-C_1-C_6$ alkoxy được thế hoặc không được thế;
- 3) $-C_1-C_8$ alkyl được thế hoặc không được thế;
- 4) $-C_2-C_8$ alkenyl được thế hoặc không được thế;
- 5) $-C_2-C_8$ alkynyl được thế hoặc không được thế;
- 6) Arylalkyl được thế hoặc không được thế;
- 7) Aryl được thế hoặc không được thế.

R_b được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) Hydro;
- 2) $-C_1-C_8$ alkyl được thế hoặc không được thế;
- 3) $-C_2-C_8$ alkenyl được thế hoặc không được thế;
- 4) $-C_2-C_8$ alkynyl được thế hoặc không được thế;
- 5) Arylalkyl được thế hoặc không được thế;
- 6) Aryl được thế hoặc không được thế;
- 7) $-C(O)NR_{10}R_{11}$;
- 8) $-C(O)NHSO_2R_1$;

9) $-\text{SO}_2\text{R}_1$; và

10) $-\text{C}(\text{O})\text{R}_1$;

Theo cách khác, R_a và R_b cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng.

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) Halogen;
- 2) Hydroxyl;
- 3) $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl được thế hoặc không được thế;
- 4) $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl được thế hoặc không được thế;
- 5) $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl được thế hoặc không được thế;
- 6) $-\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl được thế hoặc không được thế;
- 7) Aryl được thế hoặc không được thế;
- 8) Arylalkyl được thế hoặc không được thế;
- 9) Heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế;
- 10) Heteroaryl được thế hoặc không được thế;
- 11) Heteroarylalkyl được thế hoặc không được thế; và
- 12) $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$.

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) Hydro;
- 2) $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl được thế hoặc không được thế;
- 3) $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl được thế hoặc không được thế;
- 4) $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl được thế hoặc không được thế;
- 5) Arylalkyl được thế hoặc không được thế; và
- 6) Aryl được thế hoặc không được thế.

Tốt hơn là R_2 là hydro hoặc metyl.

R_c được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) Hydro;
- 2) $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl được thế hoặc không được thế;
- 3) $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl được thế hoặc không được thế;
- 4) $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl được thế hoặc không được thế;
- 5) Arylalkyl được thế hoặc không được thế;
- 6) Aryl được thế hoặc không được thế.

Theo cách khác, R_2 và R_c cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân vòng, tốt hơn là xycloalkyl hoặc xycloalkylen.

m được chọn từ 0, 1, 2 và 3, tốt hơn là m nằm trong khoảng từ 0 đến 2.

R_3 là hydro, hydroxyl, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3^-$, $-\text{OAc}$, $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ hoặc $-\text{OPO}_3^{2-}$; tốt hơn là R_3 là hydro.

R_4 là hydro, halogen, CN, N_3 , hydroxyl, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3^-$, $-\text{OAc}$, $-\text{OPO}_3\text{H}_2$, $-\text{OPO}_3^{2-}$, $-\text{SR}_2$ hoặc $-\text{NHR}_2$, trong đó R_2 là như được xác định trên đây; tốt hơn là R_4 là hydro.

Theo cách khác, R_3 và R_4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành $-\text{CH}=\text{CH}-$ hoặc vòng xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl, như, nhưng không chỉ giới hạn ở xyclopropyl, hoặc epoxit.

R_5 và R_6 độc lập được chọn từ hydro hoặc nhóm bảo vệ hydroxyl như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetyl, trimetyl silyl, hoặc benzyl; tốt hơn là R_5 và R_6 là hydro.

R_7 được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) Hydro;
- 2) Halogen;
- 3) $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl được thế hoặc không được thế;
- 4) $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl được thế hoặc không được thế;
- 5) $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl được thế hoặc không được thế; và
- 6) $-\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl được thế hoặc không được thế; tốt hơn là R_7 là $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, tốt hơn nữa là R_7 là etyl.

Mỗi R_{10} và R_{11} độc lập được chọn từ hydro, $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl được thế hoặc không được thế, $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl được thế hoặc không được thế, và $-\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{10} và R_{11} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng.

Mỗi nhóm được ưu tiên nêu trên có thể kết hợp với một, bất kỳ hoặc tất cả các nhóm được ưu tiên khác.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa một lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất hoặc hỗn hợp các hợp chất theo sáng chế, hoặc dạng muối được dụng, chất đồng phân lập thể, solvat, hydrat hoặc hỗn hợp của chúng, cùng với chất mang hoặc tá dược được dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến FXR. Phương pháp này bao gồm sử dụng một

lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I). Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến FXR.

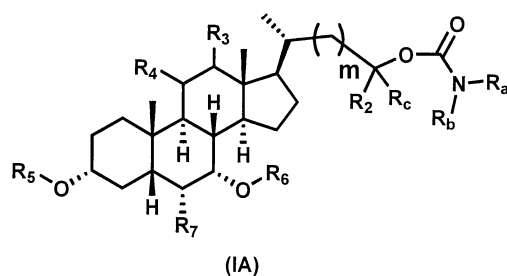
Cũng theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến TGR5. Phương pháp này bao gồm sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I). Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến TGR5.

Theo các phương án nhất định, bệnh có liên quan đến việc điều biến thụ thể TGR5 được chọn từ bệnh chuyển hóa, bệnh viêm, bệnh gan, bệnh tự miễn, bệnh tim, bệnh thận, bệnh ung thư, và bệnh dạ dày ruột.

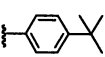
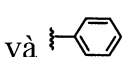
Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trên đây, hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, este hoặc tiền dược chất của chúng. Trong các hợp chất được ưu tiên có công thức I, mỗi R_2 , R_c , R_3 , R_4 , R_5 , và R_6 là hydro và R_7 là etyl.

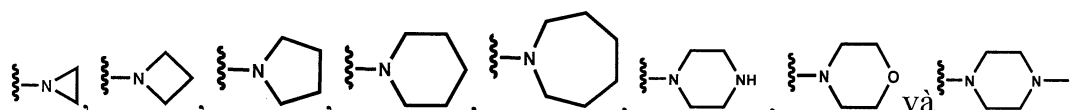
Theo các phương án được ưu tiên, hợp chất theo sáng chế có hóa học lập thể nêu trong công thức IA:



Theo các phương án nhất định về hợp chất theo sáng chế, R_a là C_1 - C_4 -alkyl; C_1 - C_4 -alkyl được halogen hóa; C_1 - C_4 -alkenyl; phenyl- C_1 - C_4 -alkyl; C_3 - C_6 -xycloalkyl được thế hoặc không được thế; C_1 - C_6 -xycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl; heteroaryl, như heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; hoặc aryl được thế hoặc không được thế, như phenyl hoặc naphthyl được thế hoặc không được thế. Theo phương án này, R_b tốt hơn là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl, tốt hơn nữa là hydro hoặc metyl.

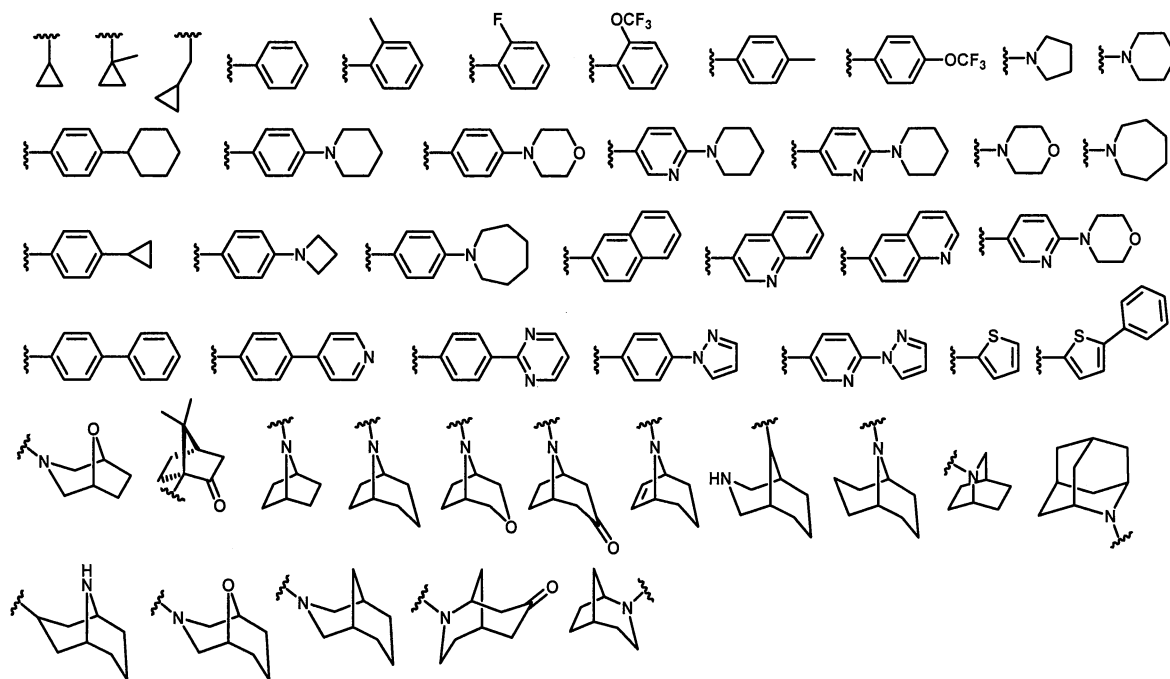
Theo các phương án nhất định về hợp chất theo sáng chế, R_a được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, isopropyl, butyl, t-butyl, propyl, benzyl, vinyl, alyl, CF_3 , , , ,  và .

Theo các phương án khác về hợp chất theo sáng chế, R_a , R_b và nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, tốt hơn là heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 8 cạnh và tốt hơn nữa là, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh hoặc heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 6 cạnh. Theo các phương án nhất định, R_a , R_b và nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng C_3 - C_8 -heteroxycloalkyl hoặc C_3 - C_8 -heteroxycloalkenyl, tốt hơn nữa là vòng C_3 - C_6 -heteroxycloalkyl hoặc C_3 - C_6 -heteroxycloalkenyl. Theo các phương án nhất định, R_a , R_b và nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng được chọn từ:

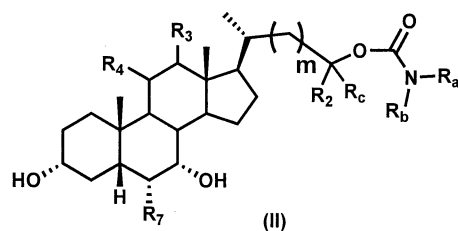


Theo các phương án nhất định về hợp chất theo sáng chế, R_b là $-C(O)NHSO_2R_1$, $-SO_2R_1$ hoặc $-C(O)R_1$. Tốt hơn là R_1 là amino, alkylamino, dialkylamino, halogen, C_1 - C_4 -alkyl; C_1 - C_4 -alkyl được halogen hóa; C_1 - C_4 -alkenyl; phenyl- C_1 - C_4 -alkyl; C_3 - C_6 -xycloalkyl được thế hoặc không được thế; C_3 - C_6 -xycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl; C_3 - C_6 -heteroxycloalkyl; C_3 - C_6 -heteroxycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl; heteroaryl, như heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; hoặc aryl được thế hoặc không được thế, như phenyl hoặc naphthyl được thế hoặc không được thế, bao gồm 4-*t*-butylphenyl. R_a tốt hơn là hydro hoặc C_1 - C_4 -alkyl, tốt hơn nữa là hydro hoặc metyl và tốt nhất là hydro.

Theo các phương án nhất định về hợp chất theo sáng chế, R_1 được chọn từ nhóm bao gồm flo, amino, metyl, etyl, isopropyl, butyl, *t*-butyl, propyl, benzyl, alyl, vinyl, CF_3 , xyclohexyl, xyclopentyl, và các nhóm được nêu dưới đây:

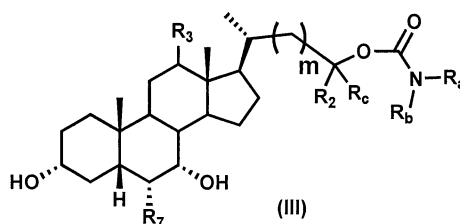


Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, este hoặc tiền dược chất của chúng,



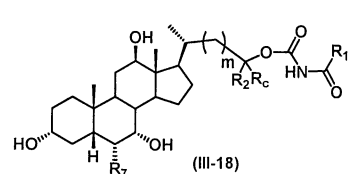
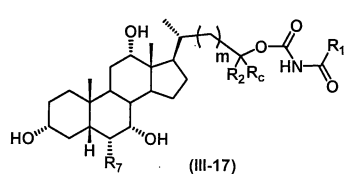
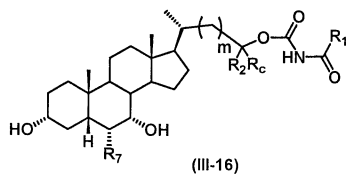
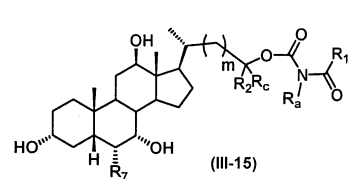
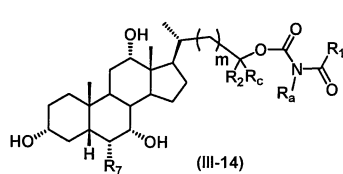
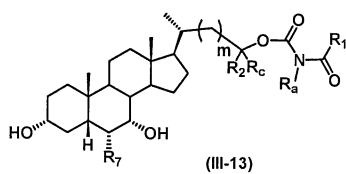
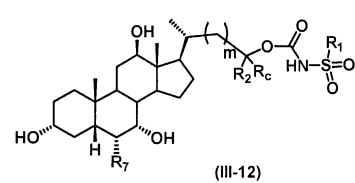
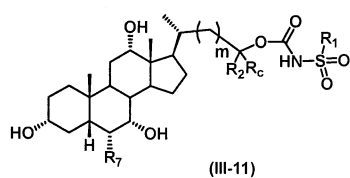
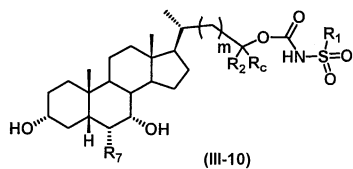
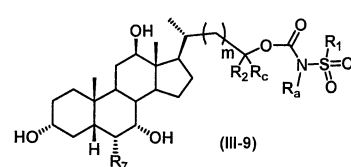
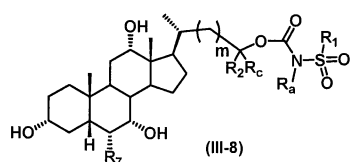
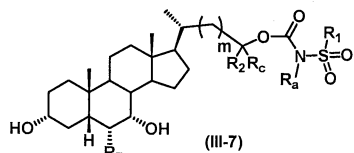
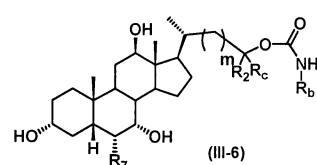
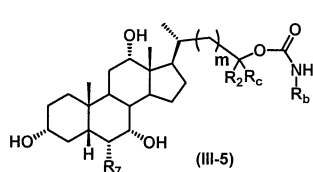
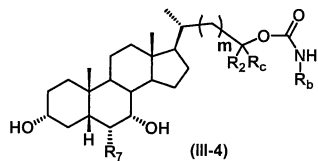
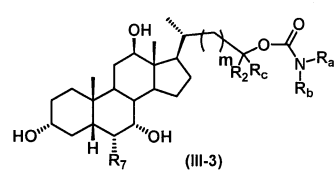
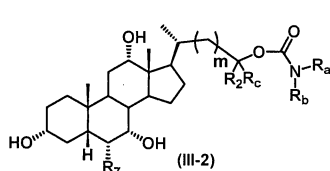
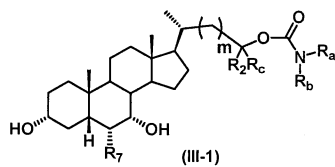
trong đó, R_a , R_b , R_c , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 và m là như được nêu trên.

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức III hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, este hoặc tiền dược chất của chúng,

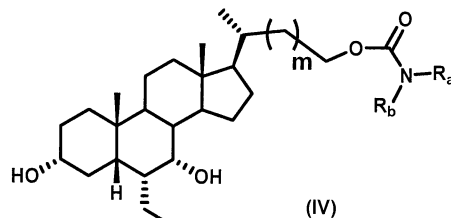


trong đó, R_a , R_b , R_c , R_2 , R_3 , R_7 và m là như được nêu trên.

Các cấu trúc minh họa của hợp chất có công thức (III) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, công thức (III-1~III-18), trong đó R_a , R_b , R_c , R_1 , R_2 , R_7 và m là như được nêu trên:

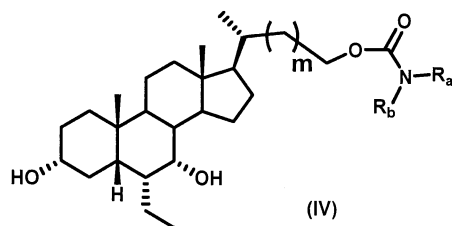


Theo phương án thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IV hoặc muối được dung, solvat, hydrat, este hoặc tiền dược chất của chúng,



trong đó R_a , R_b , và m là như được nêu trên.

Các hợp chất tiêu biểu theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất dưới đây (hợp chất 1 đến hợp chất 99 trong bảng 1) theo công thức IV, trong đó, R_a , R_b và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 1.

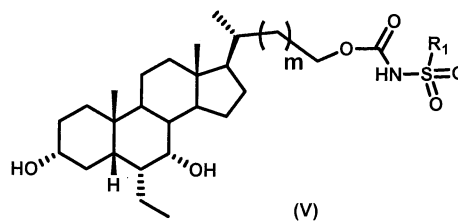


Bảng 1

Hợp chất	m	R _a	R _b	Hợp chất	m	R _a	R _b	Hợp chất	m	R _a	R _b
1	0	Metyl	H	34	1	Metyl	H	67	2	Metyl	H
2	0	Etyl	H	35	1	Etyl	H	68	2	Etyl	H
3	0	Isopropyl	H	36	1	Isopropyl	H	69	2	Isopropyl	H
4	0	Butyl	H	37	1	Butyl	H	70	2	Butyl	H
5	0	t-Butyl	H	38	1	t-Butyl	H	71	2	t-Butyl	H
6	0	Propyl	H	39	1	Propyl	H	72	2	Propyl	H
7	0	Benzyl	H	40	1	Benzyl	H	73	2	Benzyl	H
8	0	Vinyl	H	41	1	Vinyl	H	74	2	Vinyl	H
9	0	Alyl	H	42	1	Alyl	H	75	2	Alyl	H
10	0	CF ₃	H	43	1	CF ₃	H	76	2	CF ₃	H
11	0		H	44	1		H	77	2		H
12	0		H	45	1		H	78	2		H
13	0		H	46	1		H	79	2		H
14	0		H	47	1		H	80	2		H
15	0	Metyl	Me	48	1	Metyl	Me	81	2	Metyl	Me
16	0	Etyl	Me	49	1	Etyl	Me	82	2	Etyl	Me
17	0	Isopropyl	Me	50	1	Isopropyl	Me	83	2	Isopropyl	Me
18	0	t-Butyl	Me	51	1	t-Butyl	Me	84	2	t-Butyl	Me
19	0	Propyl	Me	52	1	Propyl	Me	85	2	Propyl	Me
20	0	Benzyl	Me	53	1	Benzyl	Me	86	2	Benzyl	Me
21	0	Vinyl	Me	54	1	Vinyl	Me	87	2	Vinyl	Me
22	0	Alyl	Me	55	1	Alyl	Me	88	2	Alyl	Me
23	0	CF ₃	Me	56	1	CF ₃	Me	89	2	CF ₃	Me
24	0		Me	57	1		Me	90	2		Me

25	0		Me	58	1		Me	91	2		Me
26	0		Me	59	1		Me	92	2		Me
27	0			60	1			93	2		
28	0			61	1			94	2		
29	0			62	1			95	2		
30	0			63	1			96	2		
31	0			64	1			97	2		
32	0			65	1			98	2		
33	0			66	1			99	2		

Theo phương án thứ năm, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức V hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, este hoặc tiền dược chất của chúng,

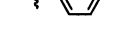
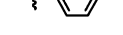
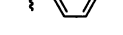
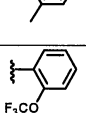
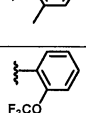
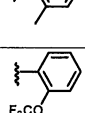
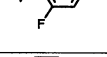
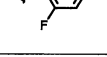
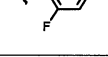
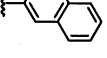
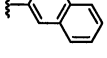
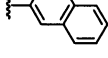


trong đó R_1 và m là như được nêu trên.

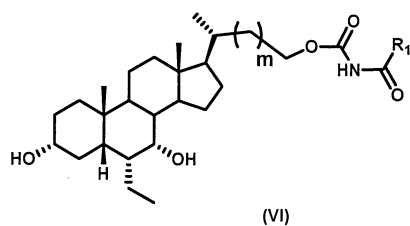
Các hợp chất tiêu biểu theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất sau (hợp chất 100 đến hợp chất 180 trong bảng 2) theo công thức V, trong đó, R_1 và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 2.

Bảng 2

Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1
100	0	Metyl	127	1	Metyl	154	2	Metyl
101	0	Etyl	128	1	Etyl	155	2	Etyl
102	0	Isopropyl	129	1	Isopropyl	156	2	Isopropyl
103	0	Butyl	130	1	Butyl	157	2	Butyl
104	0	t-Butyl	131	1	t-Butyl	158	2	t-Butyl

105	0	Propyl	132	1	Propyl	159	2	Propyl
106	0	Benzyl	133	1	Benzyl	160	2	Benzyl
107	0	Vinyl	134	1	Vinyl	161	2	Vinyl
108	0	Alyl	135	1	Alyl	162	2	Alyl
109	0	CF ₃	136	1	CF ₃	163	2	CF ₃
110	0		137	1		164	2	
111	0		138	1		165	2	
112	0		139	1		166	2	
113	0		140	1		167	2	
114	0		141	1		168	2	
115	0		142	1		169	2	
116	0		143	1		170	2	
117	0		144	1		171	2	
118	0	NH ₂	145	1	NH ₂	172	2	NH ₂
119	0		146	1		173	2	
120	0		147	1		174	2	
121	0		148	1		175	2	
122	0		149	1		176	2	
123	0		150	1		177	2	
124	0		151	1		178	2	
125	0		152	1		179	2	
126	0	F	153	1	F	180	2	F

Theo phương án thứ sáu, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VI hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, este hoặc tiền dược chất của chúng,

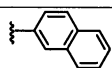
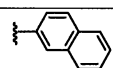
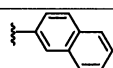


trong đó R_1 và m là như được nêu trên.

Các hợp chất tiêu biểu theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất sau (hợp chất 181 đến 261 trong bảng 3) theo công thức VI, trong đó R_1 và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 3.

Bảng 3

Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1
181	0	Metyl	208	1	Metyl	235	2	Metyl
182	0	Etyl	209	1	Etyl	236	2	Etyl
183	0	Isopropyl	210	1	Isopropyl	237	2	Isopropyl
184	0	Butyl	211	1	Butyl	238	2	Butyl
185	0	t-Butyl	212	1	t-Butyl	239	2	t-Butyl
186	0	Propyl	213	1	Propyl	240	2	Propyl
187	0	Benzyl	214	1	Benzyl	241	2	Benzyl
188	0	Vinyl	215	1	Vinyl	242	2	Vinyl
189	0	Alyl	216	1	Alyl	243	2	Alyl
190	0	CF_3	217	1	CF_3	244	2	CF_3
191	0		218	1		245	2	
192	0		219	1		246	2	
193	0		220	1		247	2	
194	0		221	1		248	2	
195	0		222	1		249	2	
196	0		223	1		250	2	
197	0		224	1		251	2	
198	0		225	1		252	2	
199	0	NH_2	226	1	NH_2	253	2	NH_2
200	0		227	1		254	2	
201	0		228	1		255	2	
202	0		229	1		256	2	
203	0		230	1		257	2	

204	0		231	1		258	2	
205	0		232	1		259	2	
206	0		233	1		260	2	
207	0	F	234	1	F	261	2	F

Cần hiểu rằng phần mô tả sáng chế ở đây nên được hiểu là phù hợp với các quy luật và các nguyên tắc liên kết hóa học. Trong một vài trường hợp, có thể cần loại bỏ nguyên tử hydro để thay đổi phần tử thế ở vị trí xác định bất kỳ.

Cần hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng và có thể tồn tại ở dạng racemic, chất đồng phân không đối quang, và dạng quay quang. Cần hiểu rằng các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng hỗn biến khác nhau. Tất cả các chất đồng phân hỗn biến được mô tả đều thuộc phạm vi của sáng chế. Theo các phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến FXR. Phương pháp này bao gồm sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I). Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến FXR.

Theo các phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến FXR là bệnh tim mạch, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh xơ cứng động mạch, tăng cholesterol huyết, hoặc bệnh gan mạn tính có liên quan đến tăng lipit huyết, bệnh dạ dày ruột, bệnh thận, bệnh chuyển hóa, bệnh ung thư (tức là, bệnh ung thư trực tràng), hoặc các bệnh thần kinh như đột quỵ.

Theo các phương án nhất định, bệnh gan mạn tính là bệnh xơ gan mật nguyên phát (primary biliary cirrhosis-PBC), bệnh u vàng gân não (cerebrotendinous xanthomatosis-CTX), bệnh viêm xơ đường mật nguyên phát (primary sclerosing cholangitis-PSC), bệnh ứ mật do thuốc, bệnh ứ mật trong gan khi mang thai, bệnh ứ mật có liên quan đến dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa (parenteral nutrition associated cholestasis-PNAC), sự phát triển quá mức vi khuẩn hoặc bệnh ứ mật có liên quan đến nhiễm trùng, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh viêm gan virus mạn tính, bệnh gan do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (nonalcoholic fatty liver disease-NAFLD), bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (nonalcoholic steatohepatitis-NASH), bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ có liên quan đến

ghép gan, sự tái sinh gan ghép từ người cho sống, bệnh sơ gan bẩm sinh, bệnh sỏi ống mật chủ, bệnh gan u hạt, bệnh lý ác tính trong hoặc ngoài gan, hội chứng Sjogren, bệnh Sarcoid, bệnh Wilson, bệnh Gaucher, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, hoặc bệnh thiếu hụt alpha 1-antitrypsin. Theo các phương án nhất định, bệnh dạ dày ruột là bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease-IBD) (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng), hội chứng ruột kích thích (irritable bowel syndrome-IBS), sự phát triển quá mức vi khuẩn, chứng kém hấp thu, bệnh viêm ruột kết sau chiếu xạ, hoặc bệnh viêm ruột kết vi mô.

Theo các phương án nhất định, bệnh thận là bệnh thận do đái tháo đường, bệnh xơ hóa cầu thận khu trú từng đoạn (focal segmental glomerulosclerosis-FSGS), bệnh xơ cứng thận do cao huyết áp, bệnh viêm thận tiểu cầu mạn tính, bệnh tiểu cầu thận ghép mạn tính, bệnh viêm thận kẽ mạn tính, hoặc bệnh thận đa u nang.

Theo các phương án nhất định, bệnh tim mạch là bệnh xơ vữa động mạch, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh rối loạn lipid huyết, bệnh tăng cholesterol huyết, hoặc bệnh tăng triglycerit huyết.

Theo các phương án nhất định, bệnh chuyển hóa là bệnh kháng insulin, bệnh tiểu đường typ I và typ II, hoặc bệnh béo phì.

Cũng theo một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ở đối tượng mà có liên quan đến sự điều biến thụ thể TGR5. Sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến sự điều biến thụ thể TGR5 ở đối tượng bằng cách sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, bệnh có liên quan đến sự điều biến thụ thể TGR5 được chọn từ bệnh chuyển hóa, bệnh viêm, bệnh gan, bệnh tự miễn, bệnh tim, bệnh thận, bệnh ung thư, và bệnh dạ dày ruột.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả việc sử dụng, trong đó bệnh này là bệnh viêm được chọn từ bệnh dị ứng, bệnh viêm khớp, bệnh viêm ruột thừa, bệnh hen phế quản, bệnh viêm tụy, ban do dị ứng, và bệnh vảy nến. Sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh viêm được chọn từ bệnh dị ứng, bệnh viêm khớp, bệnh viêm ruột thừa, bệnh hen phế quản, bệnh viêm tụy, ban do dị ứng, và bệnh vảy nến.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả việc sử dụng, trong đó bệnh này là bệnh tự miễn được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, và bệnh tiểu đường typ

I. Sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh tự miễn được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, và bệnh tiểu đường typ I.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả việc sử dụng, trong đó bệnh này là bệnh dạ dày ruột được chọn từ bệnh viêm ruột (bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng), hội chứng ruột ngắn (bệnh viêm ruột kết sau chiếu xạ), bệnh viêm ruột kết vi mô, hội chứng ruột kích thích (chứng kém hấp thu), và sự phát triển quá mức vi khuẩn. Sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh dạ dày ruột được chọn từ bệnh viêm ruột (bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng), hội chứng ruột ngắn (bệnh viêm ruột kết sau chiếu xạ), bệnh viêm ruột kết vi mô, hội chứng ruột kích thích (chứng kém hấp thu), và sự phát triển quá mức vi khuẩn.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả việc sử dụng, trong đó bệnh này là bệnh thận được chọn từ bệnh thận do đái tháo đường, bệnh suy thận mạn, bệnh xơ cứng thận do cao huyết áp, bệnh viêm thận tiểu cầu mạn tính, bệnh tiểu cầu thận ghép mạn tính, bệnh viêm thận kẽ mạn tính, và bệnh thận đa u nang. Sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh thận được chọn từ bệnh thận do đái tháo đường, suy thận mạn, bệnh xơ cứng thận do cao huyết áp, bệnh viêm thận tiểu cầu mạn tính, bệnh tiểu cầu thận ghép mạn tính, bệnh viêm thận kẽ mạn tính, và bệnh thận đa u nang.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả việc sử dụng, trong đó bệnh này là bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư gan, caxinom tế bào gan, caxinom đường mật, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, và khối u tế bào tiểu đảo tụy. Sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư gan, caxinom tế bào gan, caxinom đường mật, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, và khối u tế bào tiểu đảo tụy.

Theo một khía cạnh, hợp chất này là chất chủ vận FXR chọn lọc đối với chất hoạt hóa TGR5.

Theo một khía cạnh, hợp chất này là chất chủ vận TGR5 chọn lọc đối với chất hoạt hóa FXR.

Theo một khía cạnh, hợp chất này là chất chủ vận kép đối với cả FXR và TGR5.

Cũng theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây sử dụng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp tổng hợp được mô tả ở đây.

Định nghĩa

Được nêu dưới đây là các định nghĩa về các thuật ngữ khác nhau được sử dụng để mô tả sáng chế. Các định nghĩa này áp dụng cho các thuật ngữ nếu chúng được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, trừ khi bị giới hạn theo cách khác trong các trường hợp cụ thể, riêng rẽ hoặc ở dạng một phần của nhóm lớn hơn.

Thuật ngữ "alkyl", như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ nhóm hydrocarbon no, hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các gốc alkyl được ưu tiên bao gồm các gốc C₁-C₆ alkyl và C₁-C₈ alkyl. Ví dụ về các nhóm C₁-C₆ alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm metyl, etyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl, *n*-hexyl; và ví dụ về các nhóm C₁-C₈ alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm metyl, etyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl, *n*-hexyl, heptyl, và octyl.

Thuật ngữ "alkenyl", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là nhóm hóa trị một thu được từ gốc hydrocarbon bằng cách loại một nguyên tử hydro, trong đó gốc hydrocarbon này có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Các nhóm alkenyl được ưu tiên bao gồm các nhóm C₂-C₆ alkenyl và C₂-C₈ alkenyl. Các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, etenyl, propenyl, butenyl, 1-metyl-2-buten-1-yl, heptenyl, octenyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là nhóm hóa trị một thu được từ gốc hydrocarbon bằng cách loại một nguyên tử hydro, trong đó gốc hydrocarbon này có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các nhóm alkynyl được ưu tiên bao gồm các nhóm C₂-C₆ alkynyl và C₂-C₈ alkynyl. Các nhóm alkynyl tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, etynyl, 1-propynyl, 1-butynyl, heptynyl, octynyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "vòng cacbon" được dùng để chỉ hệ vòng no (ví dụ, "xycloalkyl"), no một phần (ví dụ, "xycloalkenyl" hoặc "xycloalkynyl") hoặc hoàn toàn không no (ví dụ, "aryl") chứa nguyên tử vòng không có nguyên tử khác loại. "Nguyên tử vòng" hoặc "cạnh của vòng" là các nguyên tử được liên kết với nhau để tạo thành một hoặc nhiều vòng. Nếu nhóm vòng cacbon là gốc hóa trị hai liên kết với hai nguyên tố khác trong cấu trúc hóa học được mô tả (như Z trong công thức I_A), nhóm vòng cacbon có thể được gắn với hai nguyên tố khác nhờ hai nguyên tử vòng có thể thế bất kỳ. Cacbon vòng C₄-C₆ có 4-6 nguyên tử vòng.

Thuật ngữ "xycloalkyl", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là nhóm hóa trị một thu được từ hợp chất vòng cacbon no một vòng hoặc nhiều vòng bằng cách loại một nguyên tử hydro. Các nhóm xycloalkyl được ưu tiên bao gồm các nhóm C₃-C₈ xycloalkyl và C₃-C₁₂ xycloalkyl. Ví dụ về C₃-C₈-xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopentyl và xyclooctyl; và ví dụ về C₃-C₁₂-xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo [2.2.1] heptyl, và bixyclo [2.2.2] octyl.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" như được sử dụng ở đây, có nghĩa là nhóm hóa trị một thu được từ hợp chất vòng cacbon một vòng hoặc nhiều vòng có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro. Các nhóm xycloalkenyl được ưu tiên bao gồm các nhóm C₃-C₈ xycloalkenyl và C₃-C₁₂ xycloalkenyl. Ví dụ về C₃-C₈-xycloalkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, và nhóm tương tự; và ví dụ về C₃-C₁₂-xycloalkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "aryl," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ gốc hệ vòng cacbon một hoặc hai vòng có một hoặc hai vòng thơm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, indanyl, indenyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "arylalkyl," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ gốc C₁-C₃ alkyl hoặc C₁-C₆ alkyl được gắn với vòng aryl. Các ví dụ về nhóm này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, phenetyl và nhóm tương tự. Thuật ngữ "arylalkyl được thế" có nghĩa là nhóm chức arylalkyl trong đó nhóm aryl được thế.

Thuật ngữ "heteroaryl," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ gốc thơm một, hai, hoặc ba vòng hoặc vòng có từ năm đến 10 nguyên tử vòng mà ít nhất một nguyên tử vòng được chọn từ S, O và N; trong đó N hoặc S bất kỳ nằm trong vòng có thể tùy ý được oxy hóa. Các nhóm heteroaryl được ưu tiên là nhóm một vòng hoặc hai vòng. Các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiophenyl, furanyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzooxazolyl, quinoxalinyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "heteroarylalkyl," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ gốc C₁-C₃ alkyl hoặc C₁-C₆ alkyl gắn với vòng heteroaryl. Ví dụ về nhóm này bao gồm,

nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinylmetyl, pyrimidinyletyl và nhóm tương tự. Thuật ngữ “heteroarylalkyl được thế” có nghĩa là nhóm chức heteroarylalkyl trong đó nhóm heteroaryl được thế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkoxy” được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác có nghĩa là, trừ khi được quy định theo cách khác, nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon xác định được liên kết với phần còn lại của phân tử nhờ nguyên tử oxy, như, ví dụ, metoxy, etoxy, 1-propoxy, 2-propoxy (isopropoxy) và các chất đồng đẳng cao và các chất đồng phân. Alkoxy được ưu tiên là (C₁-C₃) alkoxy.

Cần hiểu rằng gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, gốc dị vòng và xycloalkenyl bất kỳ được mô tả ở đây cũng có thể là nhóm béo hoặc nhóm vòng béo.

Thuật ngữ “được thế” như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ việc thế độc lập một, hai, hoặc ba hoặc nhiều nguyên tử hydro sau đó bằng các phân tử thế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đoteri, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hydroxy được bảo vệ, -NO₂, -CN, -NH₂, N₃, amino được bảo vệ, alkoxy, thioalkoxy, oxo, C₁-C₁₂-alkyl, C₂-C₁₂-alkenyl, C₂-C₁₂-alkynyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl -halo- C₁-C₁₂-alkyl, -halo- C₂-C₁₂-alkenyl, -halo-C₂-C₁₂-alkynyl, -halo-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NH-C₂-C₁₂-alkenyl, -NH-C₂-C₁₂-alkynyl, -NH-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -NH-aryl, -NH-heteroaryl, -NH-heteroxycloalkyl, -dialkylamino, -diarylamino, -diheteroarylamino, -O-C₁-C₁₂-alkyl, -O-C₂-C₁₂-alkenyl, -O-C₂-C₁₂-alkynyl, -O-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -O-heteroxycloalkyl, -C(O)-C₁-C₁₂-alkyl, -C(O)-C₂-C₁₂-alkenyl, -C(O)-C₂-C₁₂-alkynyl, -C(O)-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -C(O)-aryl, -C(O)-heteroaryl, -C(O)-heteroxycloalkyl, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-alkyl, -CONH-C₂-C₁₂-alkenyl, -CONH-C₂-C₁₂-alkynyl, -CONH-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -CONH-aryl, -CONH-heteroaryl, -CONH-heteroxycloalkyl, -OCO₂-C₁-C₁₂-alkyl, -OCO₂-C₂-C₁₂-alkenyl, -OCO₂-C₂-C₁₂-alkynyl, -OCO₂-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -OCO₂-aryl, -OCO₂-heteroaryl, -OCO₂-heteroxycloalkyl, -OCONH₂, -OCONH-C₁-C₁₂-alkyl, -OCONH-C₂-C₁₂-alkenyl, -OCONH-C₂-C₁₂-alkynyl, -OCONH-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -OCONH-aryl, -OCONH-heteroaryl, -OCONH-heteroxycloalkyl, -NHC(O)-C₁-C₁₂-alkyl, -NHC(O)-C₂-C₁₂-alkenyl, -NHC(O)-C₂-C₁₂-alkynyl, -NHC(O)-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -NHC(O)-aryl, -NHC(O)-heteroaryl, -NHC(O)-heteroxycloalkyl, -NHCO₂-C₁-C₁₂-alkyl, -NHCO₂-C₂-C₁₂-alkenyl, -NHCO₂-C₂-C₁₂-alkynyl, -NHCO₂-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -NHCO₂-aryl, -NHCO₂-heteroaryl, -NHCO₂-heteroxycloalkyl, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-alkenyl, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-alkynyl, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-

xycloalkyl, -NHC(O)NH-aryl, -NHC(O)NH-heteroaryl, -NHC(O)NH-heteroxycloalkyl, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-alkenyl, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-alkynyl, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -NHC(S)NH-aryl, -NHC(S)NH-heteroaryl, -NHC(S)NH-heteroxycloalkyl, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-alkenyl, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-alkynyl, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -NHC(NH)NH-aryl, -NHC(NH)NH-heteroaryl, -NHC(NH)NH-heteroxycloalkyl, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-alkyl, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-alkenyl, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-alkynyl, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -NHC(NH)-aryl, -NHC(NH)-heteroaryl, -NHC(NH)-heteroxycloalkyl, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-alkyl, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-alkenyl, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-alkynyl, -C(NH)NH-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -C(NH)NH-aryl, -C(NH)NH-heteroaryl, -C(NH)NH-heteroxycloalkyl, -S(O)-C₁-C₁₂-alkyl, -S(O)-C₂-C₁₂-alkenyl, -S(O)-C₂-C₁₂-alkynyl, -S(O)-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -S(O)-aryl, -S(O)-heteroaryl, -S(O)-heteroxycloalkyl-SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-alkyl, -SO₂NH-C₂-C₁₂-alkenyl, -SO₂NH-C₂-C₁₂-alkynyl, -SO₂NH-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -SO₂NH-aryl, -SO₂NH-heteroaryl, -SO₂NH-heteroxycloalkyl, -NHSO₂-C₁-C₁₂-alkyl, -NHSO₂-C₂-C₁₂-alkenyl, -NHSO₂-C₂-C₁₂-alkynyl, -NHSO₂-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -NHSO₂-aryl, -NHSO₂-heteroaryl, -NHSO₂-heteroxycloalkyl, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -aryl, -arylalkyl, -heteroaryl, -heteroarylalkyl, -heteroxycloalkyl, -C₃-C₁₂-xycloalkyl, polyalkoxyalkyl, polyalkoxy, -metoxymetoxi, -metoxyetoxi, -SH, -S-C₁-C₁₂-alkyl, -S-C₂-C₁₂-alkenyl, -S-C₂-C₁₂-alkynyl, -S-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-heteroxycloalkyl, metylthiometyl, hoặc -L'-R', trong đó L' là C₁-C₆alkylen, C₂-C₆alkenylen hoặc C₂-C₆alkynylen, và R' là aryl, heteroaryl, dị vòng, C₃-C₁₂xycloalkyl hoặc C₃-C₁₂xycloalkenyl. Cần hiểu rằng aryl, heteroaryl, alkyl, và nhóm tương tự có thể được thế tiếp. Trong một vài trường hợp, mỗi phần tử thế trong gốc được thế còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm, mỗi nhóm độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN, hoặc -NH₂.

Theo sáng chế, nhóm bất kỳ trong số các nhóm aryl, aryl được thế, heteroaryl và heteroaryl được thế được mô tả ở đây, có thể là nhóm thơm bất kỳ. Các nhóm thơm có thể được thế hoặc không được thế.

Cần hiểu rằng gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl và xycloalkenyl bất kỳ được mô tả ở đây cũng có thể là nhóm béo, nhóm vòng béo hoặc nhóm dị vòng. Thuật ngữ “nhóm béo” là gốc không thơm mà có thể chứa tổ hợp bất kỳ của các nguyên tử cacbon, nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, oxy, nitơ hoặc nguyên tử khác, và tùy ý chứa một

hoặc nhiều đơn vị không no, ví dụ, liên kết đôi và/hoặc liên kết ba. Nhóm béo có thể là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng và tốt hơn là có từ 1 đến 24 nguyên tử cacbon, thông thường hơn có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Ngoài các nhóm hydrocacbon béo, các nhóm béo bao gồm, ví dụ, polyalkoxyalkyl, như polyalkylen glycol, polyamin, và polyimin, chẳng hạn. Các nhóm béo như vậy có thể được thế tiếp. Cần hiểu rằng các nhóm béo có thể được sử dụng thay cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, alkenylen, và alkynylen được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “vòng béo,” như được sử dụng ở đây, có nghĩa là nhóm hóa trị một thu được từ hợp chất vòng cacbon no một vòng hoặc nhiều vòng bằng cách loại một nguyên tử hydro. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo [2.2.1] heptyl, và bixyclo [2.2.2] octyl. Các nhóm vòng béo như vậy có thể được thế tiếp.

Thuật ngữ “dị vòng” và “heteroxycloalkyl” có thể được sử dụng thay đổi cho nhau và được dùng để chỉ vòng không thơm hoặc nhóm hai hoặc ba vòng được ngưng tụ, hệ có cầu hoặc hệ spiro, trong đó (i) mỗi hệ vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, (ii) mỗi hệ vòng có thể là no hoặc không no, (iii) các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa, (iv) nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được thế bốn bậc, (v) vòng bất kỳ trong số các vòng trên đây có thể được ngưng tụ với vòng thơm, và (vi) các nguyên tử vòng còn lại là các nguyên tử cacbon mà có thể tùy ý được thế oxo. Các nhóm heteroxycloalkyl tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,3-dioxolan, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, quinoxalinyl, pyridazinonyl, và tetrahydrofuryl. Các nhóm dị vòng như vậy có thể được thế tiếp. Các nhóm heteroaryl hoặc dị vòng có thể được gắn C hoặc được gắn N (nếu cần). Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 3-azabixyclo[3.3.1]nonanyl, 2-oxa-7-azasprio[4.4]nonanyl, và nhóm tương tự.

Cần hiểu rằng trong các phương án khác nhau theo sáng chế, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, và heteroxycloalkyl được cho là hóa trị một hoặc hóa trị hai. Do đó, các nhóm alkylen, alkenylen, và alkynylen, xycloaklylen, xycloalkenylen, xycloalkynylen,

arylalkylen, hetoerarylalkylen và heteroxycloalkylen được bao gồm trong các định nghĩa trên đây, và có thể được sử dụng để tạo ra các công thức ở đây với hóa trị thích hợp.

Thuật ngữ “nhóm hoạt hóa hydroxy”, như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ gốc hóa học không bền đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này là hoạt hóa nhóm hydroxy để cho nó tách ra khỏi các quy trình tổng hợp như trong các phản ứng thế hoặc phản ứng loại bỏ. Ví dụ về nhóm hoạt hóa hydroxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mesylat, tosylat, triflat, *p*-nitrobenzoat, phosphonat và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “hydroxy được hoạt hóa”, như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ nhóm hydroxy được hoạt hóa bằng nhóm hoạt hóa hydroxy, như được nêu trên đây, bao gồm các nhóm mesylat, tosylat, triflat, *p*-nitrobenzoat, phosphonat, chẳng hạn.

Thuật ngữ “hydroxy được bảo vệ,” như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ nhóm hydroxy được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ hydroxy, như nêu trên, bao gồm các nhóm benzoyl, axetyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, và metoxymetyl.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ hydroxy,” như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ gốc hóa học không bền đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này là bảo vệ nhóm hydroxy chống lại các phản ứng không mong muốn trong các quy trình tổng hợp. Sau (các) quy trình tổng hợp này, nhóm bảo vệ hydroxy như được mô tả ở đây có thể được loại bỏ chọn lọc. Các nhóm bảo vệ hydroxy như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này nói chung được mô tả trong tài liệu T.H. Greene và P.G., S. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Ví dụ về các nhóm bảo vệ hydroxy bao gồm benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-bromobenzyloxycarbonyl, 4-metoxybenzyloxycarbonyl, metoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, diphenylmetoxycarbonyl, 2,2,2-tricloetoxycarbonyl, 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, alyloxycarbonyl, axetyl, formyl, cloaxetyl, trifloaxetyl, metoxyaxetyl, phenoxyaxetyl, benzoyl, metyl, t-butyl, 2,2,2-tricloetyl, 2-trimetylsilyl etyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, alyl, benzyl, para-metoxybenzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl (trityl), tetrahydrofuryl, metoxymetyl, metylthiometyl, benzyloxymetyl, 2,2,2-trichloroetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, và nhóm tương tự. Các nhóm bảo vệ hydroxy được ưu tiên đối với sáng chế là axetyl (Ac hoặc $-C(O)CH_3$), benzoyl (Bz hoặc $-C(O)C_6H_5$), và trimetylsilyl (TMS hoặc $-Si(CH_3)_3$).

Thuật ngữ "halo" và "halogen," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ nguyên tử được chọn từ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ "hydro" bao gồm hydro và đoteri. Ngoài ra, việc việ dẫn nguyên tử của một nguyên tố bao gồm tất cả các chất đồng vị của nguyên tố đó miễn là hợp chất thu được là được dụng.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất của mỗi công thức ở đây bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị. "Hợp chất được đánh dấu đồng vị" là hợp chất trong đó ít nhất một vị trí nguyên tử được làm giàu đồng vị cụ thể của nguyên tố được chỉ định đến mức mà lớn hơn đáng kể so với mức độ giàu của đồng vị đó trong tự nhiên. Ví dụ, một hoặc nhiều vị trí nguyên tử hydro trong hợp chất có thể được làm giàu đoteri đến mức mà lớn hơn đáng kể so với mức giàu của đoteri trong tự nhiên, ví dụ, giàu đến mức ít nhất là 1%, tốt hơn là ít nhất là 20% hoặc ít nhất là 50%. Hợp chất được đoteri hóa như vậy có thể, ví dụ được chuyển hóa chậm hơn nhiều so với chất đồng đẳng không được đoteri hóa, và do đó có thời gian bán hủy lâu hơn nếu được sử dụng cho đối tượng. Các hợp chất như vậy có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu được đoteri hóa. Trừ khi được quy định ngược lại, các hợp chất được đánh dấu phóng xạ là được dụng.

Thuật ngữ "nhóm rời chuyển" có nghĩa là nhóm chức hoặc nguyên tử mà có thể được thay thế bằng nhóm chức hoặc nguyên tử khác trong phản ứng thế, như phản ứng thế ái nhân. Ví dụ, nhóm rời chuyển tiêu biểu bao gồm các nhóm clo, bromo và iodo; các nhóm este sulfonic, như mesylat, tosylat, brosylat, nosylat và nhóm tương tự; và các nhóm axyloxy, như axetoxi, trifloaxetoxi và nhóm tương tự.

Các hợp chất được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó tạo ra các dạng chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và chất đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, theo hóa học lập thể tuyệt đối, như (R)- hoặc (S)-, hoặc như (D)- hoặc (L)- đối với các axit amin. Sáng chế được hiểu là bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể có như vậy, cũng như là các dạng raxemic và tinh khiết quang của chúng. Các chất đồng phân dị cấu quang học có thể được điều chế từ các tiền chất quay quang tương ứng của chúng bằng các quy trình được mô tả trên đây, hoặc bằng cách phân giải hỗn hợp raxemic. Sự phân giải có thể được tiến hành khi có mặt chất phân giải, bằng sắc ký hoặc bằng cách kết tinh lại hoặc bằng cách kết hợp các kỹ thuật này, mà đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chi tiết hơn về

sự phân giải có thể được tìm hiểu trong tài liệu Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Nếu các hợp chất được mô tả ở đây chứa các liên kết đôi olefin hoặc các tâm khác không đối xứng hình học, và trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, được dự tính rằng các hợp chất này bao gồm cả các chất đồng phân hình học E và Z. Tương tự, tất cả các dạng chất đồng phân hỗn hợp cũng được dự tính bao gồm. Cấu hình của liên kết đôi cacbon-cacbon bất kỳ nêu ở đây được chọn chỉ nhằm mục đích thuận lợi và không dự định bao gồm cấu hình cụ thể trừ khi có chỉ ra như vậy; do đó liên kết đôi cacbon-cacbon được mô tả tùy ý ở đây dưới dạng *trans* có thể là *cis*, *trans*, hoặc hỗn hợp gồm cả hai cấu hình này theo tỷ lệ bất kỳ.

Thuật ngữ “đối tượng” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ động vật có vú. Do đó, đối tượng được dùng để chỉ, ví dụ, chó, mèo, ngựa, bò, lợn, chuột lang, và đối tượng tương tự. Tốt hơn là đối tượng này là người. Nếu đối tượng là người, đối tượng này có thể được dùng để chỉ ở đây là bệnh nhân.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối dược dụng" được dùng để chỉ muối của các hợp chất được tạo ra bằng quy trình theo sáng chế mà, thuộc phạm vi đánh giá y học, thích hợp để tiếp xúc với các mô của người và động vật bậc thấp mà không gây ra tính độc, kích ứng, đáp ứng dị ứng quá mức và đáp ứng tương tự, và phù hợp với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý. Các muối dược dụng là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Berge và các đồng tác giả mô tả chi tiết muối dược dụng trong tài liệu J. *Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Các muối này có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách và tinh chế cuối cùng hợp chất theo sáng chế, hoặc được tách bằng cách cho nhóm chức bazơ tự do phản ứng với axit hữu cơ thích hợp. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối cộng axit không độc ví dụ, các muối của nhóm amino được tạo thành với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric và axit perchloric hoặc với axit hữu cơ như axit axetic, axit maleic, axit tartric, axit xitric, axit succinic hoặc axit malonic hoặc bằng các phương pháp khác được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này như phương pháp trao đổi ion. Các muối dược dụng khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, xitrat, xyclopentanpropionat, digluconat, dodexylsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptonat, glyxerophosphat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroiodua, 2-hydroxy-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauryl sulfat,

malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naphtalensulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, *p*-toluensulfonat, undecanoat, valerat, và muối tương tự. Các muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ bao gồm natri, lithi, kali, canxi, magie, và muối tương tự. Các muối được dụng khác bao gồm, nếu thích hợp, amoni không độc, amoni bậc bốn, và các cation amin được tạo thành bằng cách sử dụng các ion đối như halogenua, hydroxit, carboxylat, sulfat, phosphat, nitrat, alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, sulfonat và aryl sulfonat.

Các muối được dụng cũng có thể được điều chế bằng cách loại proton hợp chất gốc bằng bazơ thích hợp, nhờ đó tạo thành bazơ liên hợp anion của hợp chất gốc. Trong các muối này ion đối là cation. Các cation thích hợp bao gồm các cation amoni và kim loại, như cation kim loại kiềm, bao gồm Li^+ , Na^+ , K^+ và Cs^+ , và cation kim loại kiềm thổ, như Mg^{2+} và Ca^{2+} .

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ amino,” như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ gốc hóa học không bền được biết đến trong lĩnh vực này là bảo vệ nhóm amino chống lại các phản ứng không mong muốn trong các quy trình tổng hợp. Sau (các) quy trình tổng hợp này nhóm bảo vệ amino như được mô tả ở đây có thể được loại bỏ chọn lọc. Các nhóm bảo vệ amino đã biết trong lĩnh vực này nói chung được mô tả trong tài liệu T.H. Greene và P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Ví dụ về các nhóm bảo vệ amino bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *t*-butoxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “este được dụng” được dùng để chỉ este của các hợp chất được tạo thành bởi quy trình theo sáng chế mà thủy phân *in vivo* và bao gồm các este dễ dàng bị bẻ gãy trong cơ thể người để tách rời hợp chất gốc hoặc muối của nó. Các nhóm este thích hợp bao gồm, ví dụ, các nhóm este thu được từ các axit carboxylic béo được dụng, cụ thể là các axit alkanoic, alkenoic, xycloalkanoic và alkandioic, trong đó thích hợp là mỗi gốc alkyl hoặc alkenyl có không quá 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các este cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, format, axetat, propionat, butyrat, acrylat và etylsuccinat.

Thuật ngữ “tiền được chất được dụng” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ các tiền được chất của hợp chất được tạo thành bằng quy trình theo sáng chế mà, thuộc

phạm vi đánh giá y học, thích hợp dùng để tiếp xúc với các mô của người và động vật bậc thấp mà không gây ra độc tính, kích ứng, đáp ứng dị ứng quá mức, và đáp ứng tương tự, phù hợp với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý, và hiệu quả với cách dùng dự định, cũng như là các dạng lưỡng tính, nếu thích hợp, của hợp chất theo sáng chế. "Tiền dược chất", như được sử dụng ở đây có nghĩa là hợp chất, mà có thể chuyển hóa được *in vivo* nhờ phương pháp chuyển hóa (ví dụ bằng cách thủy phân) để tạo ra hợp chất bất kỳ có công thức theo sáng chế. Các dạng khác nhau của tiền dược chất là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, như được bàn luận trong tài liệu Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, Vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi và Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); và Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry and Enzymology," John Wiley và Sons, Ltd. (2002).

Thuật ngữ "điều trị", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là làm nhẹ bớt, làm giảm bớt, làm giảm, loại trừ, điều biến, hoặc cải thiện, tức là làm thoái lui bệnh hoặc tình trạng bệnh. Điều trị cũng có thể bao gồm ức chế, tức là làm ngừng sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh hiện tại, và làm nhẹ bớt hoặc cải thiện, tức là làm thoái lui bệnh hoặc tình trạng bệnh hiện tại, ví dụ khi bệnh hoặc tình trạng bệnh có thể đã xuất hiện.

Thuật ngữ "phòng ngừa", như được sử dụng ở đây có nghĩa là, làm ngừng hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn bệnh hoặc tình trạng bệnh, xảy ra ở bệnh nhân hoặc đối tượng, đặc biệt nếu bệnh nhân hoặc đối tượng có khả năng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, ví dụ, muối của hợp chất, có thể tồn tại ở dạng được hydrat hoặc không được hydrat (dạng khan) hoặc ở dạng solvat với các phân tử dung môi khác. Ví dụ không giới hạn về hydrat bao gồm monohydrat, dihydrat, v.v.. Ví dụ không giới hạn về solvat bao gồm etanol solvat, axeton solvat, v.v..

"Solvat" có nghĩa là các dạng cộng dung môi mà chứa lượng dung môi theo hệ số tỷ lượng hoặc không theo hệ số tỷ lượng. Một vài hợp chất có xu hướng bẫy các phân tử dung môi với tỷ lệ mol cố định ở trạng thái tinh thể rắn, nhờ đó tạo thành solvat. Nếu

dung môi là nước thì solvat được tạo thành là hydrat, nếu dung môi là rượu thì solvat tạo thành là alcolat. Hydrat được tạo thành bằng cách kết hợp một hoặc nhiều phân tử nước với một chất trong đó nước duy trì trạng thái phân tử của nó ở dạng H_2O , sự kết hợp này có thể tạo thành một hoặc nhiều hydrat.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất tương tự" được dùng để chỉ hợp chất hóa học có cấu trúc tương tự với hợp chất khác nhưng chỉ khác nhau một chút về thành phần (như trường hợp thay thế một nguyên tử bằng một nguyên tử của nguyên tố khác hoặc trong trường hợp có mặt nhóm chức cụ thể, hoặc thay thế một nhóm chức bằng một nhóm chức khác). Do đó, chất tương tự là hợp chất mà tương tự hoặc tương đương về mặt chức năng và về dạng so với hợp chất đối chứng.

Thuật ngữ "dung môi không proton," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ dung môi mà tương đối trơ với hoạt tính proton, tức là, không hoạt động như một chất cho proton. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydrocacbon, như hexan và toluen, ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa như, ví dụ, metylen clorua, etylen clorua, cloroform, và nhóm tương tự, hợp chất dị vòng, như, ví dụ, tetrahydrofuran và N-methylpyrrolidinon, và ete như dietyl ete, bis-metoxymetyl ete. Các dung môi như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các dung môi riêng rẽ hoặc hỗn hợp của chúng có thể được ưu tiên cho các hợp chất và các điều kiện phản ứng cụ thể, tùy thuộc vào các yếu tố như độ hòa tan của tác nhân phản ứng, khả năng phản ứng của tác nhân phản ứng và khoảng nhiệt độ được ưu tiên, chẳng hạn. Bàn luận thêm về các dung môi không proton có thể được tìm thấy trong sách giáo khoa hóa học hữu cơ hoặc trong tài liệu chuyên khảo, ví dụ: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, trong tài liệu *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Thuật ngữ "dung môi hữu cơ nguyên sinh" hoặc "dung môi proton" như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ dung môi có xu hướng tạo ra proton, như rượu, ví dụ, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, và rượu tương tự. Các dung môi như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các dung môi riêng rẽ hoặc hỗn hợp của chúng có thể được ưu tiên cho các hợp chất và các điều kiện phản ứng cụ thể, tùy thuộc vào các yếu tố như độ hòa tan của tác nhân phản ứng, khả năng phản ứng của tác nhân phản ứng và khoảng nhiệt độ được ưu tiên, chẳng hạn. Bàn luận thêm về các dung môi nguyên sinh có thể được tìm thấy trong

sách giáo khoa hóa học hữu cơ hoặc trong tài liệu chuyên khảo, ví dụ: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, trong tài liệu Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Sự kết hợp các phân tử thể và các biến số được mô tả trong sáng chế chỉ là sự kết hợp mà dẫn đến sự tạo thành các hợp chất ổn định. Thuật ngữ “ổn định”, như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ các hợp chất mà có độ ổn định thích hợp để cho phép điều chế và duy trì tính nguyên vẹn của hợp chất trong một khoảng thời gian thích hợp hữu dụng cho các mục đích được mô tả ở đây (ví dụ, dùng cho đối tượng để phòng hoặc điều trị bệnh).

Các hợp chất được tổng hợp có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng và được tinh chế tiếp bằng phương pháp như sắc ký cột, sắc ký lỏng hiệu năng cao, hoặc tái kết tinh. Ngoài ra, các bước tổng hợp khác nhau có thể được thực hiện theo trình tự hoặc thứ tự khác để thu được hợp chất mong muốn. Hơn nữa, các dung môi, nhiệt độ, thời gian phản ứng, v.v. được nêu ở đây là chỉ nhằm mục đích minh họa và việc thay đổi các điều kiện phản ứng có thể tạo ra các sản phẩm vòng lớn có cấu trúc mong muốn theo sáng chế. Các phương pháp dùng nhóm bảo vệ (bảo vệ và khử bảo vệ) và sự biến đổi hóa học tổng hợp hữu dụng để tổng hợp các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm, ví dụ, các hợp chất được mô tả trong tài liệu R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene và P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley và Sons (1991); L. Fieser và M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley và Sons (1994); và L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley và Sons (1995).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cải biến bằng cách gắn các nhóm chức khác nhau nhờ phương pháp tổng hợp được nêu ở đây để làm tăng các đặc tính sinh học chọn lọc. Các cải biến như vậy bao gồm các cải biến mà làm tăng khả năng thâm nhập sinh học vào hệ sinh học nhất định (ví dụ, máu, hệ bạch huyết, hệ thần kinh trung ương), làm tăng khả năng dùng qua đường miệng, tăng độ hòa tan để dùng bằng cách tiêm, thay đổi sự chuyển hóa và thay đổi tốc độ bài tiết.

Dược phẩm

Dược phẩm theo sáng chế chứa một lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo sáng chế được bào chế cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang dược dụng" có nghĩa là chất độn không độc, rắn trơ,

bán rắn hoặc lỏng, chất pha loãng, nguyên liệu bao nang hoặc chất bổ trợ bào chế loại bất kỳ. Một vài ví dụ về nguyên liệu mà có thể dùng làm chất mang được dùng là đường như lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và dẫn xuất của nó như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; bột talc; các tá dược như bơ cacao và sáp dùng trong thuốc đạn; dầu như dầu lạc, dầu hạt bông; dầu rum; dầu vừng; dầu oliu; dầu ngô và dầu đậu tương; glycol; như propylen glycol; este như etyl oleat và etyl laurat; aga; các chất đệm như magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không chứa chất gây sốt; dung dịch nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etylic, và dung dịch đệm phosphat, cũng như là các chất làm trơn tương thích không độc khác như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như là các chất tạo màu, các chất làm giải phóng, chất bao, chất làm ngọt, chất điều vị và chất tạo hương, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong chế phẩm, theo đánh giá của nhà bào chế. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho người và các động vật khác qua đường miệng, qua trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, trong bề, trong âm đạo, trong màng bụng, khu trú (ở dạng thuốc bột, thuốc mỡ, hoặc thuốc nhỏ), trong khoang miệng, hoặc ở dạng thuốc xịt mũi hoặc miệng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xịt xông hít, khu trú, qua trực tràng, ở mũi, trong khoang miệng, âm đạo hoặc thông qua kho được cấy, tốt hơn là bằng cách dùng qua đường miệng hoặc dùng bằng cách tiêm. Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa chất mang, tá dược hoặc chất dẫn dược dụng không độc thông thường bất kỳ. Trong một vài trường hợp, độ pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh bằng axit, bazơ hoặc dung dịch đệm dược dụng để làm tăng độ ổn định của hợp chất được bào chế hoặc dạng phân phối của nó. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa như được sử dụng ở đây có nghĩa là các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong động mạch, trong bao hoạt dịch, trong xương ức, trong nội tủy mạc, trong thương tổn và trong hộp sọ.

Các dạng liều lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm nhũ tương dược dụng, vi nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, siro và cồn ngọt. Ngoài hoạt chất, các dạng liều lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này như, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, các chất hòa tan và các chất nhũ hóa như rượu etylic, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen

glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, dầu (cụ thể là, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu mầm, dầu oliu, dầu thầu dầu và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, polyetylen glycol và este axit béo của sorbitan, và hỗn hợp của chúng. Ngoài các chất pha loãng trợ, các chế phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể chứa các tá dược như chất làm ẩm, chất nhũ hóa và chất tạo hỗn dịch, chất làm ngọt, chất điều vị và chất tạo hương.

Các chế phẩm tiêm, ví dụ, hỗn dịch chứa dầu hoặc chứa nước tiêm được vô trùng có thể được bào chế theo giải pháp đã biết bằng cách sử dụng các chất gây phân tán hoặc chất làm ẩm thích hợp và chất tạo hỗn dịch. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc dùng được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng dung dịch trong 1, 3-butanediol. Trong số các chất dẫn và dung dịch được dùng có thể được dùng là nước, dung dịch Ringer, U.S.P. và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi, vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Đối với mục đích này, dầu không bay hơi nhẹ bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic được sử dụng để bào chế các chế phẩm tiêm.

Các chế phẩm tiêm có thể được làm vô trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua màng lọc giữ khuẩn, hoặc bằng cách kết hợp các chất làm vô trùng ở dạng chế phẩm rắn vô trùng mà có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong nước vô trùng hoặc môi trường tiêm được vô trùng khác trước khi sử dụng.

Để kéo dài tác dụng của thuốc, thường mong muốn làm chậm sự hấp thu thuốc khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hỗn dịch lỏng chứa tinh thể hoặc nguyên liệu vô định hình có độ hòa tan kém trong nước. Tốc độ hấp thu của dược chất sau đó tùy thuộc vào tốc độ hòa tan của nó, hay nói cách khác có thể tùy thuộc vào kích cỡ tinh thể và dạng tinh thể. Theo cách khác, sự hấp thu chậm dạng dược chất được dùng ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo hỗn dịch dược chất trong chất dẫn dầu. Các chế phẩm dạng kho tiêm được bào chế bằng cách tạo cốt vi bao nang chứa dược chất trong các polyme dễ thoái biến sinh học như polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ giữa dược chất so với polyme và bản chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ giải phóng dược chất có thể được kiểm soát. Ví dụ về các polyme dễ thoái biến sinh học khác bao gồm poly(orthoeste) và

poly(anhydrua). Các chế phẩm dạng kho tiêm được cũng được bào chế bằng cách bầy được chất trong liposom hoặc vi nhũ tương mà tương thích với các mô cơ thể.

Tốt hơn là, các chế phẩm dùng ở trực tràng hoặc âm đạo là thuốc đạn mà có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với tá dược hoặc chất mang không gây kích ứng thích hợp như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp dùng trong thuốc đạn mà rắn ở nhiệt độ môi trường nhưng lỏng ở nhiệt độ cơ thể và do đó tan chảy trong trực tràng hoặc âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Các dạng liều rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột, và cốm. Trong các dạng liều rắn này, hoạt chất được trộn với ít nhất một tá dược hoặc chất mang trợ, được dùng như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc: a) chất độn hoặc chất bổ sung như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silixic, b) chất kết dính như, ví dụ, carboxymetylxenluloza alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidinon, sucroza, và acaxia, c) chất hút ẩm như glyxerol, d) chất gây phân tán như aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột sắn hoặc khoai tây, axit alginic, silicat nhất định, và natri cacbonat, e) chất ức chế dung dịch như parafin, f) chất làm tăng hấp thu như hợp chất amoni bậc bốn, g) chất làm ẩm như, ví dụ, rượu xetyl và glyxerol monostearat, h) chất hấp thu như đất sét kaolin và bentonit, và i) chất làm trơn như bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol dạng rắn, natri lauryl sulfat, và hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén, viên tròn, dạng liều cũng có thể chứa chất đệm.

Các thành phần rắn loại tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang gelatin rắn và mềm sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa cũng như là các polyetylen glycol có khối lượng phân tử cao và chất tương tự.

Hoạt chất cũng có thể ở dạng vi bao nang với một hoặc nhiều tá dược như nêu trên. Các dạng liều rắn bao gồm viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, và cốm có thể được bào chế bằng chất bao và vỏ như chất bao tan trong ruột, chất bao kiểm soát giải phóng và các chất bao khác đã biết rõ trong lĩnh vực bào chế. Trong các dạng liều rắn này, hoạt chất có thể được kết hợp với ít nhất một chất pha loãng trợ như sucroza, lactoza hoặc tinh bột. Các dạng liều như vậy cũng có thể chứa, như trong thực tế, các chất khác ngoài chất pha loãng trợ, ví dụ chất làm trơn dùng trong bào chế viên nén và các chất hỗ trợ dùng trong bào chế viên nén khác như magie stearat và xenluloza vi tinh thể. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, các dạng liều cũng có thể chứa

chất đậm. Các dạng liều này có thể tùy ý chứa các chất cản quang và cũng có thể là chế phẩm mà chỉ giải phóng (các) hoạt chất, hoặc tốt hơn là, giải phóng ở một phần nhất định của đường ruột, tùy ý theo cách giải phóng chậm. Ví dụ về các thành phần đưa vào mà có thể được sử dụng bao gồm chất polyme và sáp.

Các dạng liều để dùng khu trú hoặc dùng qua da chứa hợp chất theo sáng chế bao gồm thuốc mỡ, bột nhão, kem, thuốc xức, gel, bột, dung dịch, thuốc xịt, thuốc xông hít hoặc miếng dán. Hoạt chất được trộn với chất mang dược dụng và chất bảo quản hoặc chất đệm thích hợp bất kỳ trong điều kiện vô trùng nếu cần. Các chế phẩm dùng cho mắt, thuốc nhỏ tai, thuốc mỡ tra mắt, thuốc bột và dung dịch cũng có thể được bao gồm là thuộc phạm vi của sáng chế.

Các thuốc mỡ, bột nhão, kem và gel có thể chứa, ngoài hoạt chất theo sáng chế, các tá dược như chất béo từ động vật và thực vật, dầu, sáp, parafin, tinh bột, tragacan, các dẫn xuất xenluloza, polyetylen glycol, silicon, bentonit, axit silixic, bột talc và kẽm oxit, hoặc hỗn hợp của chúng.

Thuốc bột và thuốc xịt có thể chứa, ngoài các hợp chất theo sáng chế, tá dược như lactoza, bột talc, axit silixic, nhôm hydroxit, canxi silicat và bột polyamit, hoặc hỗn hợp của các hợp chất này. Thuốc xịt có thể còn chứa thêm các chất đẩy thông thường như cloflohydrocacbon.

Miếng dán qua da có ưu điểm bổ sung nhờ tạo ra khả năng phân phối có kiểm soát hợp chất đến cơ thể. Các dạng liều như vậy có thể được bào chế bằng cách hòa tan hoặc phân tán hợp chất trong môi trường thích hợp. Các chất làm tăng hấp thu cũng có thể được sử dụng để làm tăng dòng hợp chất qua da. Tốc độ hấp thu có thể được kiểm soát bằng cách tạo ra một màng kiểm soát tốc độ hoặc bằng cách phân tán hợp chất trong cốt polyme hoặc gel.

Trừ khi được chỉ dẫn theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây đều có nghĩa thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tất cả các công bố, patent, đơn yêu cầu cấp patent đã công bố, và các tài liệu viện dẫn khác nêu ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các từ viết tắt

Các từ viết tắt mà được sử dụng để mô tả các sơ đồ và các ví dụ sau đó là:

ACN viết tắt cho axetonitril;

BME viết tắt cho 2-mercaptoetanol;

BOP viết tắt cho benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat;

BzCl viết tắt cho benzoyl clorua;

CDI viết tắt cho cacbonyldiimidazol;

COD viết tắt cho xyclooctadien;

DABCO viết tắt cho 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan;

DAST viết tắt cho diethylaminosulfur triflorua;

DABCYL viết tắt cho 6-(N-4'-carboxy-4-(dimethylamino)azobenzen)-aminohexyl-1-O-(2-xyanoetyl)-(N,N-diisopropyl)-phosphoramit;

DBU viết tắt cho 1,8-Diazabicycloundec-7-en;

DCC viết tắt cho N,N'-dixyclohexylcarbodiimit;

DCM viết tắt cho diclometan;

DIAD viết tắt cho diisopropyl azodicarboxylat;

DIBAL-H viết tắt cho diisobutylaluminum hydrua;

DIPEA viết tắt cho diisopropyl etylamin;

DMAP viết tắt cho N,N-dimethylaminopyridin;

DME viết tắt cho etylen glycol dimetyl ete;

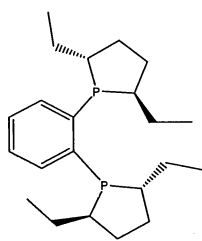
DMEM viết tắt cho môi trường Eagles được cải biến của Dulbecco;

DMF viết tắt cho N,N-dimetylformamit;

DMSO viết tắt cho dimetylsulfoxit;

DSC viết tắt cho N,N'-disucxinimidyl cacbonat;

DPPA viết tắt cho diphenylphosphoryl azit;



DUPHOS viết tắt cho ;

EDANS viết tắt cho axit 5-(2-Amino-etylamin)-naphtalen-1-sulfonic;

EDCI hoặc EDC viết tắt cho 1-(3-diethylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua;

EtOAc viết tắt cho etyl axetat;

EtOH viết tắt cho rượu etylic;

HATU viết tắt cho O (7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat;
 HCl viết tắt cho axit clohydric;
 Hoveyda's Cat. viết tắt cho Diclo(*o*-isopropoxyphenylmetylen) (trixyclohexylphosphin)ruteni(II);
 In viết tắt cho indi;
 KHMDS là kali bis(trimetylsilyl)amit;
 Ms viết tắt cho mesyl;
 NMM viết tắt cho N-4-metylmorpholin;
 NMI viết tắt cho N-metylimidazol;
 NMO viết tắt cho N-4-metylmorpholin-N-Oxit;
 PyBrOP viết tắt cho Bromo-tri-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat;
 Ph viết tắt cho phenyl;
 RCM viết tắt cho sự chuyển vị đóng vòng;
 RT viết tắt cho sự phiên mã ngược;
 RT-PCR viết tắt cho phản ứng chuỗi polymeraza-phiên mã ngược;
 TBME viết tắt cho tert-butyl metyl ete;
 TEA viết tắt cho trietyl amin;
 Tf₂O viết tắt cho triflometansulfonic anhydrua;
 TFA viết tắt cho axit trifloaxetic;
 THF viết tắt cho tetrahydrofuran;
 TLC viết tắt cho sắc ký lớp mỏng;
 (TMS)₂NH viết tắt cho hexametyldisilazan;
 TMSOTf viết tắt cho trimetylsilyl triflometansulfonat;
 TBS viết tắt cho t-Butyldimetylsilyl;
 TMS viết tắt cho trimetylsilyl;
 TPAP tetrapropylamoni perutenat;
 TPP hoặc PPh₃ viết tắt cho triphenylphosphin;
 TrCl viết tắt cho trityl clorua;
 DMTrCl viết tắt cho 4,4'-dimetoxytrityl clorua;
 tBOC hoặc Boc viết tắt cho tert-butyloxy cacbonyl.

Phương pháp tổng hợp

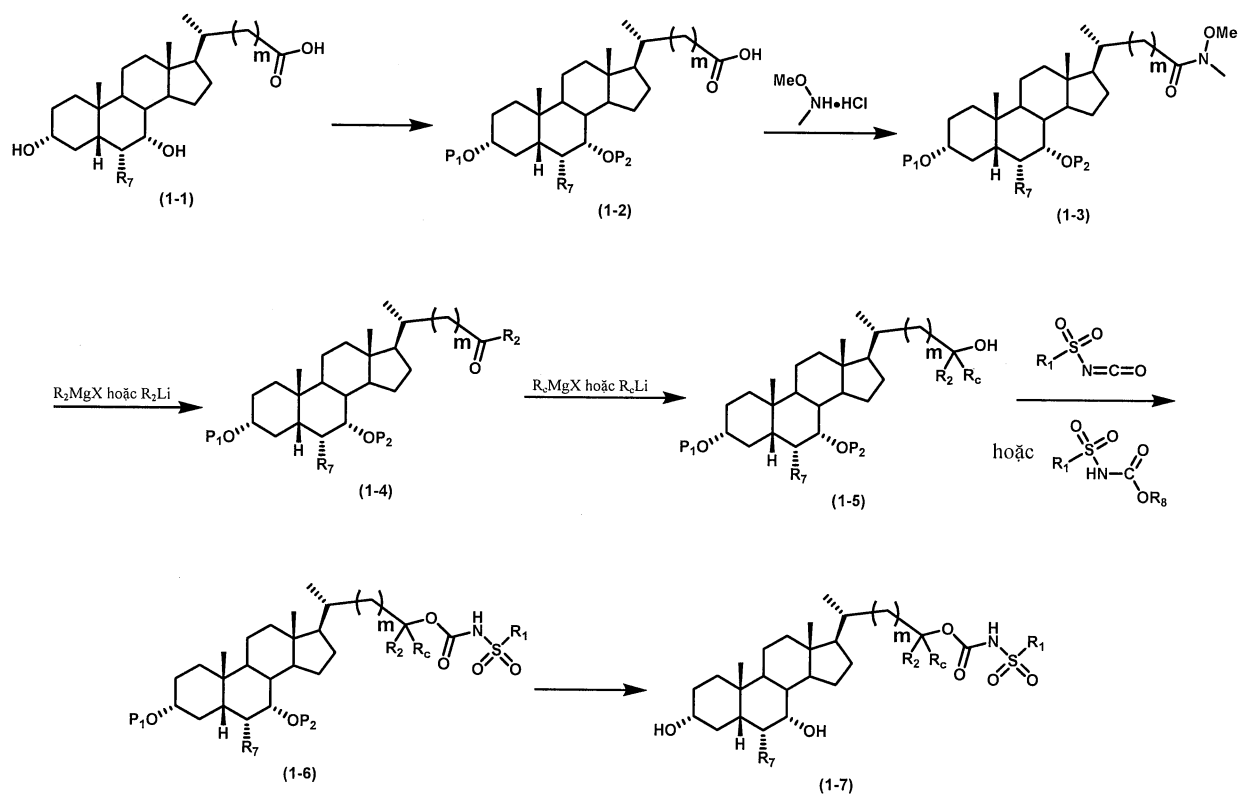
Các hợp chất và quy trình theo sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn dựa vào các sơ đồ tổng hợp dưới đây minh họa các phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, mà được dự định là chỉ nhằm minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các thay đổi và cải biến khác đối với các phương án được mô tả là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và các thay đổi và các cải biến như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thay đổi và cải biến có liên quan đến các cấu trúc hóa học, các phần tử thế, các dẫn xuất, và/hoặc các phương pháp theo sáng chế có thể được tiến hành mà không nằm ngoài phạm vi của yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Như được thể hiện trong sơ đồ 1, các chất tương tự axit mật mới của hợp chất có công thức (1-7) được điều chế từ hợp chất có công thức (1-1), trong đó R_1 , R_2 , R_c , m , và R_7 được xác định trên đây, R_8 là $-C_1-C_8$ alkyl được thế hoặc không được thế; $-C_2-C_8$ alkenyl được thế hoặc không được thế; $-C_2-C_8$ alkynyl được thế hoặc không được thế; arylalkyl được thế hoặc không được thế; hoặc aryl được thế hoặc không được thế; và P_1 và P_2 là các nhóm bảo vệ hydroxyl. Do đó, hai nhóm hydroxyl của hợp chất có công thức (1-1) được bảo vệ bằng các nhóm P_1 và P_2 để tạo ra hợp chất có công thức (1-2). P_1 và P_2 có thể giống nhau hoặc khác nhau. P_1 và P_2 có thể là nhóm bảo vệ hydroxyl bất kỳ như, nhưng không chỉ giới hạn ở Ac, Bz, cloaxetyl, TES, TBS, MOM và Bn. Mô tả chi tiết hơn về các quy trình, các tác nhân tham gia phản ứng, và các điều kiện để bảo vệ nhóm hydroxyl được mô tả trong tài liệu, ví dụ, của T.W. Greene và P.G.M. Wuts có tên "Protective Groups in Organic Synthesis" 3rd ed., John Wiley & Son, Inc., 1999. Sau đó, hợp chất có công thức (1-2) phản ứng với *N,O*-dimethylhydroxyamin hydroclorua để tạo ra hợp chất có công thức (1-3) khi có mặt chất kết hợp như, nhưng không chỉ giới hạn ở, HATU, EDCI, DCC, HBTU, v.v. và bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, TEA, DIPEA, DMAP, v.v.. Hợp chất có công thức (1-3) được chuyển hóa thành keton có công thức (1-4) bằng cách phản ứng với tác nhân Grignard R_2MgX hoặc tác nhân lithi R_2Li . Dung môi phản ứng có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, THF, ete và toluen. Dung môi được ưu tiên là THF. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng $-78^\circ C \sim 40^\circ C$. Hợp chất có công thức (1-4) được chuyển hóa thành rượu có công thức (1-5) bằng cách phản ứng với tác nhân Grignard R_cMgX hoặc tác nhân lithi R_cLi . Dung môi phản ứng có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, THF, ete và toluen. Dung môi được ưu tiên là THF. Nhiệt độ phản

ứng nằm trong khoảng -78°C – 40°C . Việc phản ứng với sulfonyl isoxyanat hoặc sulfonyl carbamat tạo ra hợp chất có công thức (1-6). Sau đó khử bảo vệ các nhóm P_1 và P_2 tạo ra hợp chất sulfonylure có công thức (1-7). Mô tả chi tiết hơn về quy trình, các tác nhân phản ứng và các điều kiện khử bảo vệ nhóm bảo vệ hydroxyl được mô tả trong tài liệu, ví dụ, của T.W. Greene và P.G.M. Wuts có tên “Protective Groups in Organic Synthesis” 3rd ed., John Wiley & Son, Inc., 1999.

Theo cách khác, nếu $\text{R}_c=\text{R}_2$, chất trung gian có công thức (1-5) có thể được tổng hợp từ este có công thức (1-2) bằng cách phản ứng với một lượng dư tác nhân phản ứng Grignard R_cMgX hoặc tác nhân phản ứng lithi R_cLi .

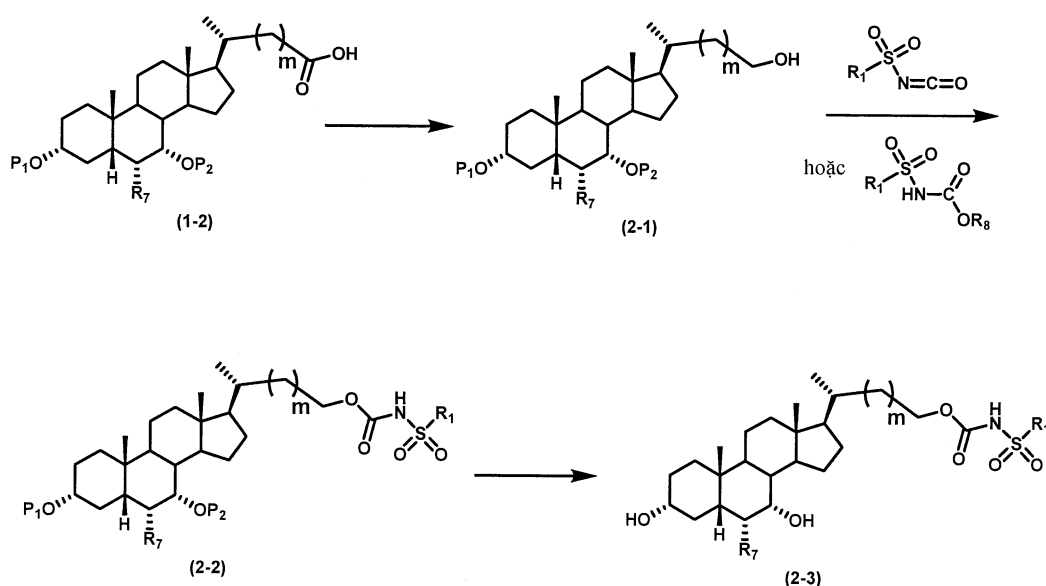
Sơ đồ 1



Như được thể hiện trong sơ đồ 2, theo cách khác hợp chất có công thức (2-3) được điều chế từ hợp chất có công thức (1-2). P₁ và P₂ có thể giống hoặc khác nhau. P₁ và P₂ có thể là nhóm bảo vệ hydroxyl bất kỳ như, nhưng không chỉ giới hạn ở Ac, Bz, cloaxetyl, TES, TBS, MOM và Bn. Mô tả chi tiết hơn về quy trình, các tác nhân phản ứng và các điều kiện bảo vệ nhóm hydroxyl được mô tả trong tài liệu, ví dụ, của T.W. Greene và P.G.M. Wuts có tên “Protective Groups in Organic Synthesis” 3rd ed., John Wiley & Son, Inc., 1999.

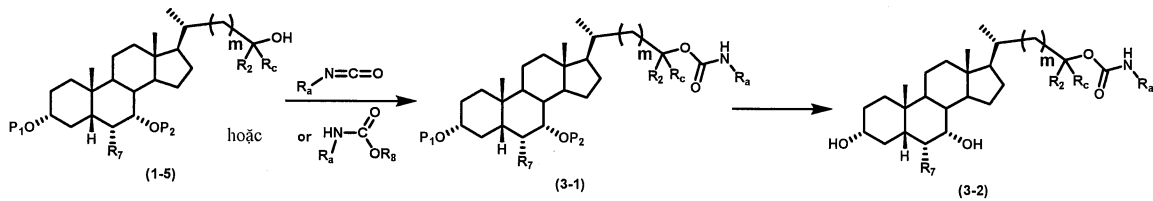
Sau đó, hợp chất có công thức (1-2) được chuyển hóa thành rượu có công thức (2-1) bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp như, nhưng không chỉ giới hạn ở, LiAlH_4 , BH_3 , v.v.. Dung môi phản ứng có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, THF, ete và toluen. Dung môi được ưu tiên là THF. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng -20°C ~ 40°C . Việc phản ứng với sulfonyl isoxyanat hoặc sulfonyl carbamat tạo ra hợp chất có công thức (2-2). Sau đó khử bảo vệ các nhóm P_1 và P_2 tạo ra hợp chất sulfonylure có công thức (2-3). Mô tả chi tiết hơn về quy trình, các tác nhân phản ứng và các điều kiện khử bảo vệ các nhóm bảo vệ hydroxyl được mô tả trong tài liệu, ví dụ, của T.W. Greene và P.G.M. Wuts có tên “Protective Groups in Organic Synthesis” 3rd ed., John Wiley & Son, Inc., 1999.

Sơ đồ 2



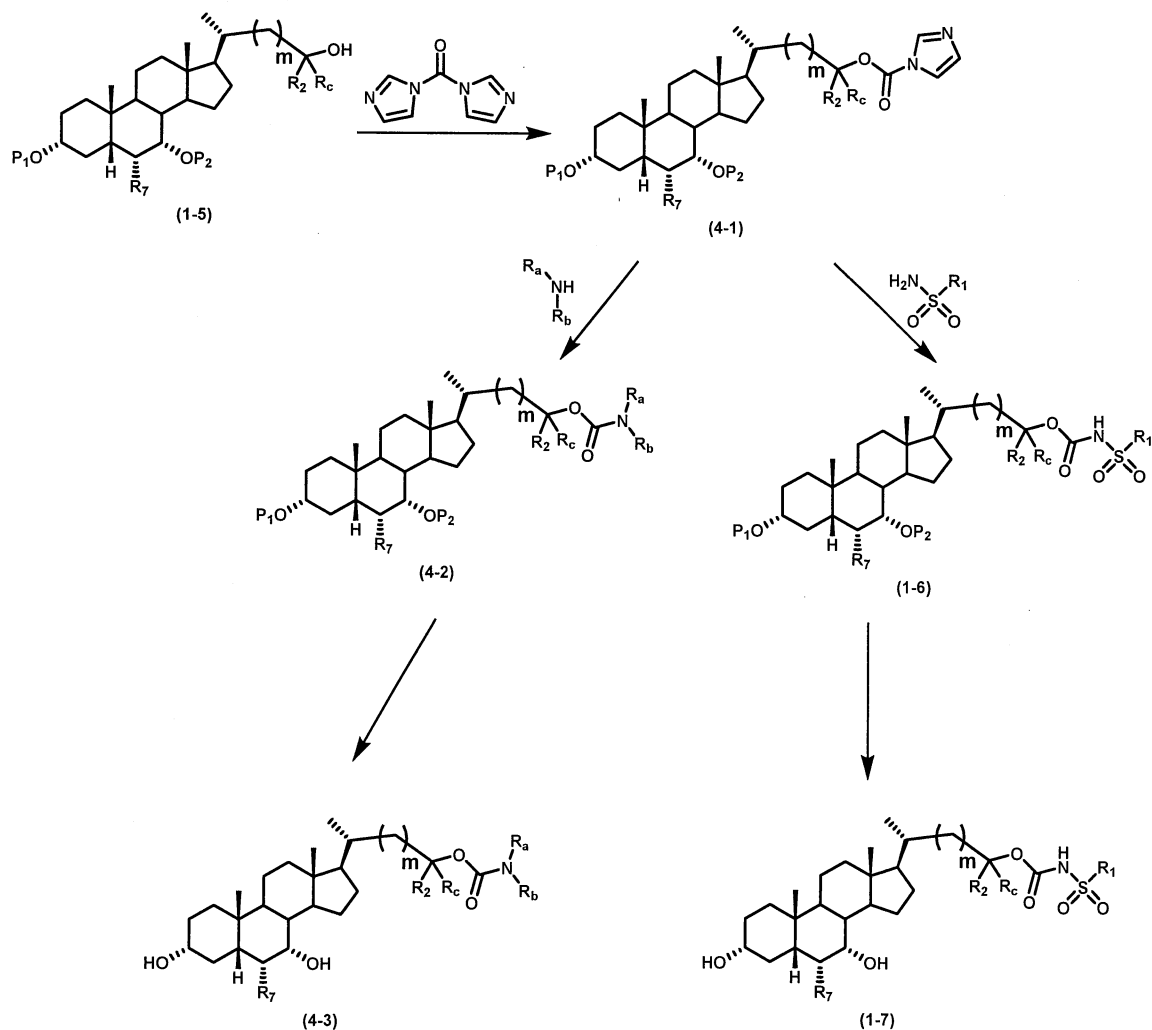
Sơ đồ 3 minh họa quy trình điều chế hợp chất carbamat có công thức (3-2) từ hợp chất có công thức (1-5), trong đó R_2 , R_a , R_c , m , R_7 và R_8 được xác định trên đây, P_1 và P_2 là các nhóm bảo vệ hydroxyl. Do đó, hợp chất có công thức (1-5) phản ứng với isoxyanat hoặc carbamat để tạo ra hợp chất có công thức (3-1) khi có mặt bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, DBU, TEA, DIPEA, DMAP, v.v.. Sau đó khử bảo vệ các nhóm P_1 và P_2 tạo ra hợp chất ure có công thức (3-2). Mô tả chi tiết hơn về quy trình, các tác nhân phản ứng và các điều kiện khử bảo vệ các nhóm bảo vệ hydroxyl được mô tả trong tài liệu, ví dụ, của T.W. Greene và P.G.M. Wuts có tên “Protective Groups in Organic Synthesis” 3rd ed., John Wiley & Son, Inc., 1999.

Sơ đồ 3



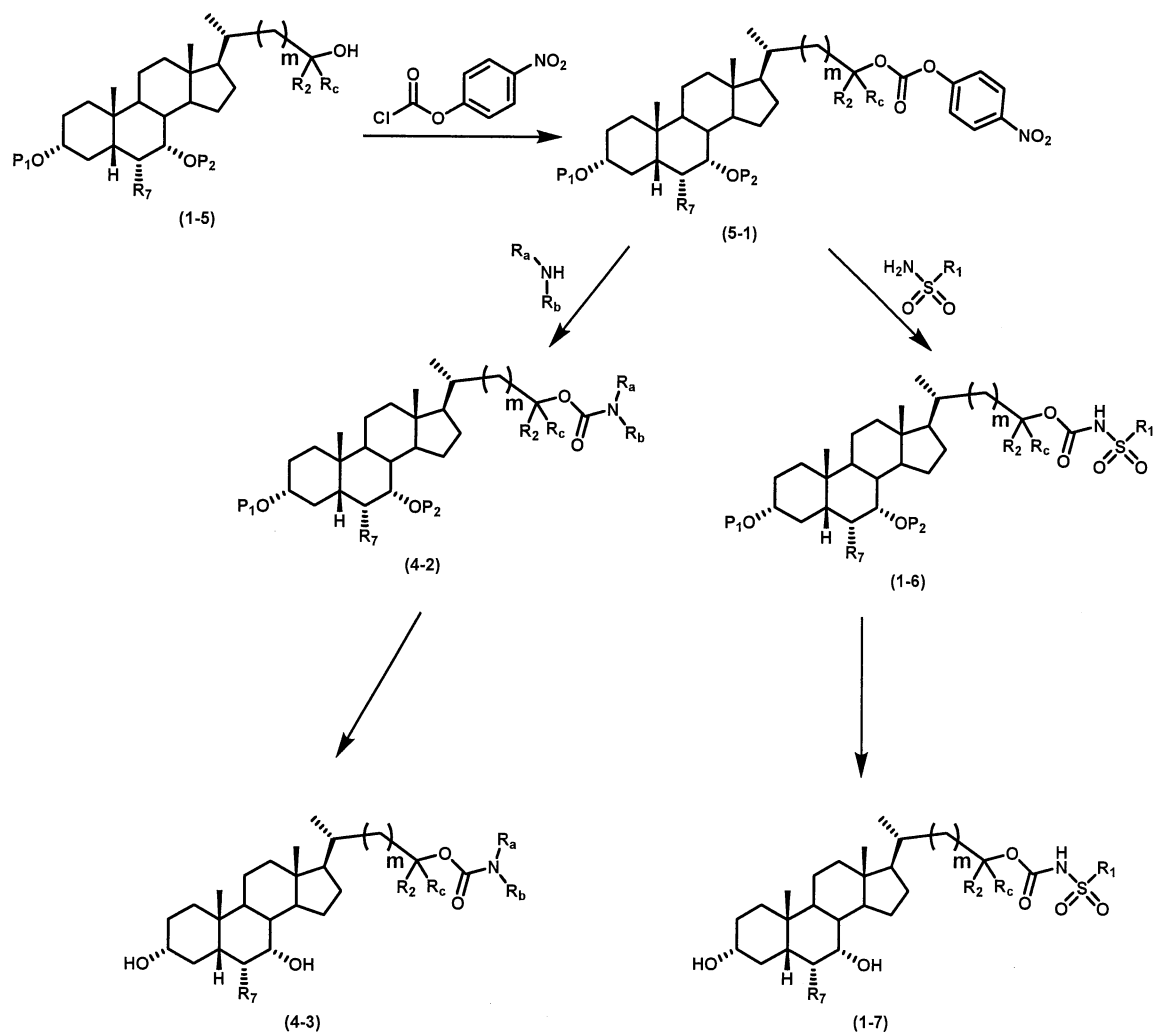
Sơ đồ 4 minh họa phương pháp khác để điều chế hợp chất carbamat có công thức (4-3) và (1-7) từ hợp chất có công thức (1-5), trong đó R_1 , R_2 , R_a , R_b , R_c , m và R_7 được xác định trên đây, P_1 và P_2 là các nhóm bảo vệ hydroxyl. Do đó, hợp chất có công thức (1-5) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (4-1) bằng cách phản ứng với CDI khi có mặt bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, DBU, TEA, DIPEA, và DMAP. Sau đó, hợp chất có công thức (4-1) phản ứng với amin R_aNHR_b hoặc sulfonamid $R_1SO_2NH_2$ theo kiểu một bình để thu được các hợp chất carbamat có công thức (4-2) và (1-6). Khử bảo vệ tiếp nhóm bảo vệ hydroxyl P_1 và P_2 thu được các hợp chất có công thức (4-3) và (1-7). Mô tả chi tiết hơn về quy trình, các tác nhân phản ứng và các điều kiện bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm bảo vệ hydroxyl và nhóm bảo vệ amino được mô tả trong tài liệu, ví dụ, của T.W. Greene và P.G.M. Wuts có tên “Protective Groups in Organic Synthesis” 3rd ed., John Wiley & Son, Inc., 1999.

Sơ đồ 4



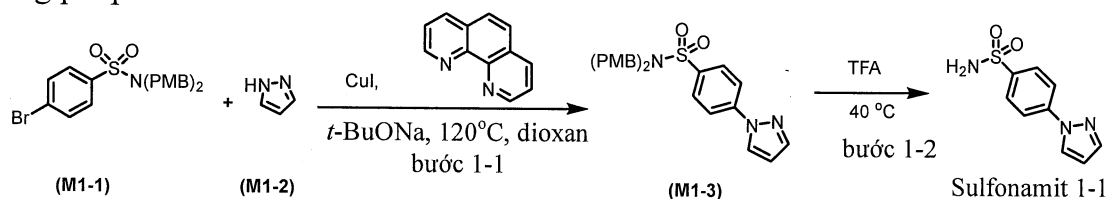
Một quy trình khác điều chế các hợp chất carbamat có công thức (4-2) và (1-7) được mô tả trong sơ đồ 5, trong đó R_1 , R_2 , R_a , R_b , R_c , m và R_7 được xác định trên đây, P_1 và P_2 là các nhóm bảo vệ hydroxyl. Hợp chất có công thức (1-3) phản ứng với p-nitrophenyl cloroformat tạo ra hợp chất cacbonat có công thức (5-1) khi có mặt bazơ. Các bazơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triethylamin, diisopropyletylamin, DBU, N-metylmorpholin và DMAP. Phản ứng này được tiến hành trong dung môi không proton như, nhưng không chỉ giới hạn ở, CH_2Cl_2 , DMF hoặc THF. Nhiệt độ phản ứng có thể khác nhau nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến $50^\circ C$. Hợp chất có công thức (5-1) phản ứng với amin R_aNHR_b hoặc sulfonamid $R_1SO_2NH_2$ theo kiểu một bình để thu được các hợp chất carbamat có công thức (4-2) và (1-6). Khử bảo vệ tiếp nhóm bảo vệ hydroxyl P_1 và P_2 tạo ra các hợp chất có công thức (4-3) và (1-7). Mô tả chi tiết hơn về quy trình, các tác nhân phản ứng và các điều kiện bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm bảo vệ hydroxyl và nhóm bảo vệ amino được mô tả trong tài liệu, ví dụ, của T.W. Greene và P.G.M. Wuts có tên "Protective Groups in Organic Synthesis" 3rd ed., John Wiley & Son, Inc., 1999.

Sơ đồ 5



$R_1S(O)_2NH_2$ trong sơ đồ 4 và sơ đồ 5 có thể được tổng hợp nhưng không chỉ giới hạn bởi các phương pháp sau.

Phương pháp 1



Bước 1-1. Tổng hợp M1-3

Hỗn hợp gồm CuI (230mg, 1,2mmol) và 1,10-phenanthroline (220mg, 1,2mmol) trong 1,4-dioxan (15mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút trong điều kiện khí N₂. Sau đó, 4-bromo-*N,N*-bis(4-methoxybenzyl)benzenesulfonamit (hợp chất M1-1, 480mg, 1mmol), 1*H*-pyrazol (210mg, 3mmol) và *t*-BuONa (300mg, 3mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 15 giờ trong điều kiện khí N₂. Hỗn hợp thu được được rót vào nước (200mL) và được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 100ml). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradien giải hấp 20 đến 50% EtOAc trong ete dầu mỏ. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất mong muốn M1-3 (150mg, 32%) ở dạng chất rắn màu vàng.

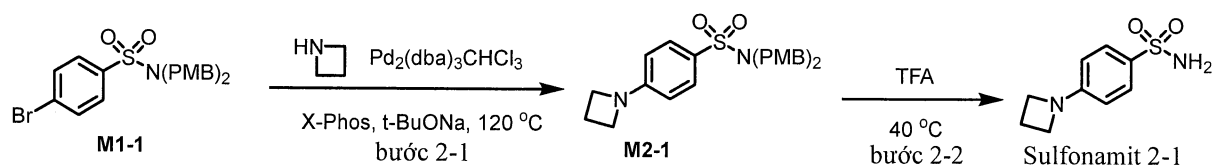
Bước 1-2. Tổng hợp Sulfonamit 1-1

N,N-bis(4-methoxybenzyl)-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamit (hợp chất M1-3; 150mg, 0,32mmol) được hòa tan trong TFA (3mL) và được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, nước (10mL) được bổ sung, điều chỉnh đến pH 8 bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2 lần mỗi lần 10mL). Pha hữu cơ thu gom được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn (63mg, 82%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Các sulfonamit dưới đây được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp 1 trên đây.

Sulfonamit 1-2	Sulfonamit 1-3
$m/z(\text{ES}^+)[\text{M}+\text{H}]^+=254,95;$	$m/z(\text{ES}^+)[\text{M}+\text{H}]^+=240,90;$

Phương pháp 2



Bước 2-1. Tổng hợp M2-1

Hỗn hợp gồm 4-bromo-*N,N*-bis(4-methoxybenzyl)benzenesulfonamid (hợp chất M1-1; 192mg, 0,4mmol), azetidin (96mg, 1,6mmol), *t*-BuONa (80mg, 0,8mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (40mg, 0,04mmol) và X-Phos (76mg, 0,16mmol) trong toluen (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 15 giờ trong điều kiện khí N_2 . Hỗn hợp thu được được rót vào nước (50mL) và được chiết bằng EtOAc (2 lần mỗi lần 30mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradien giải hấp 20 đến 50% EtOAc trong ete dầu mỏ. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất mong muốn (100mg, 55%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2-2. Tổng hợp Sulfonamid 2-1

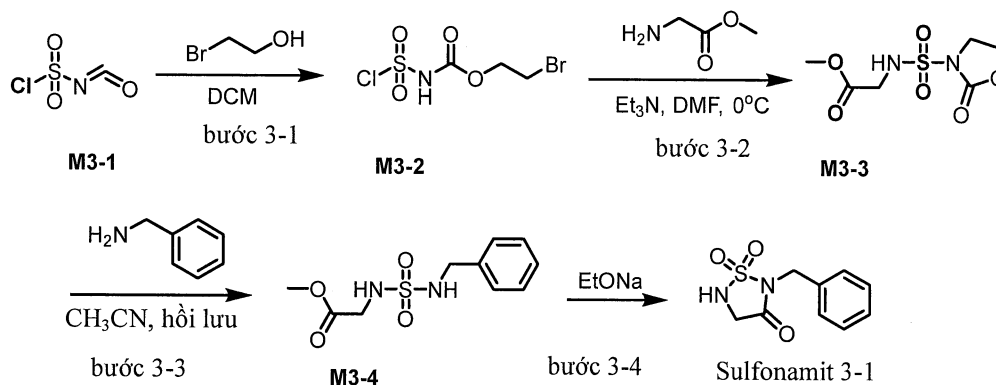
4-(Azetidin-1-yl)-*N,N*-bis(4-methoxybenzyl)benzenesulfonamid (hợp chất M2-1; 90mg, 0,2mmol) được hòa tan trong TFA (5mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, nước (100mL) được bổ sung, sau đó điều chỉnh đến pH 8 bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 100ml). Lốp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradien giải hấp 40 đến 60% EtOAc trong ete dầu mỏ. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất mong muốn (35mg, 83%) ở dạng chất rắn màu vàng. $m/z(\text{ES}^+)[\text{M}^*+2+\text{H}]^+ = 424,95$.

Các sulfonamid dưới đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình chung nêu trong phương pháp 2.

Sulfonamid 2-2	Sulfonamid 2-3	Sulfonamid 2-4	Sulfonamid 2-6
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Hiệu suất = 27%. $m/z(ES^+)[M+H]^+=2$ 42,95;	Hiệu suất = 20%. $m/z(ES^-)[M-H]^- =$ 267,10;	Hiệu suất = 32%. $m/z(ES^+)[M+H+4$ $1]^+ = 317,55;$	Hiệu suất = 35%. $m/z(ES^+)[M+H]^+=2$ 54,95;
--	---	---	--

Phương pháp 3



Bước 3-1. Tổng hợp M3-2

2-Bromoethanol (14,2g, 100mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào sulfurisoxyanatidic clorua (hợp chất M3-1; 12,5g, 100mmol) trong DCM (50mL) ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 10 phút trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 3-2. Tổng hợp M3-3

Bổ sung 2-bromoethyl closulfonylcarbamate (hợp chất M3-2; 26,6g, 100mmol) vào dung dịch chứa methyl 2-aminoacetate (8,9g, 100mmol) và Et₃N (20,2g, 200mmol) trong DMF (100mL) trong khoảng thời gian 40 phút có làm lạnh trên bề mặt đá trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 5 giờ, sau đó trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. DCM (500mL) được bổ sung và rửa liên tục bằng 1N HCl (2 lần mỗi lần 200mL) và dung dịch nước muối (2 lần mỗi lần 200mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradien giải hấp 20 đến 40% EtOAc trong ete dầu mỏ. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất mong muốn (8,9g, 37%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3-3. Tổng hợp M3-4

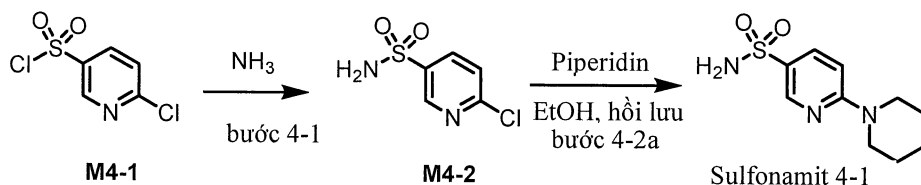
Methyl 2-(2-oxooxazolidin-3-sulfonamido)acetate (hợp chất M3-3; 2,38g, 10mmol) được bổ sung vào phenylmetanamin (1,28g, 12mmol) và Et₃N (3,1g, 30mmol) trong CH₃CN (50mL). Dung dịch thu được được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn

hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradien giải hấp 20 đến 50% EtOAc trong ete dầu mỏ. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất mong muốn (1,5g, 58%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3-4. Tổng hợp Sulfonamit 3-1

EtONa (5,1g, 75mmol) được bổ sung vào methyl 2-(*N*-benzylsulfamoylamino)acetat (hợp chất M3-4; 3,9g, 15mmol) trong EtOH (50mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 5 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradien giải hấp 30 đến 70% EtOAc trong ete dầu mỏ. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất mong muốn (1,2g, 35%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Phương pháp 4



Bước 4-1. Tổng hợp M4-2

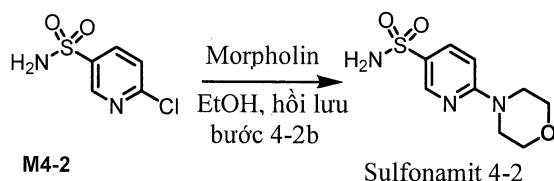
Amoniac (20mL) được bổ sung vào 6-clopyridin-3-sulfonyl clorua (hợp chất M4-1; 2,0g, 9,48mmol) trong MeCN (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (100mL), và rửa bằng dung dịch nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Cột, C18; pha động MeCN/H₂O=0/100 tăng đến MeCN/H₂O=10/90 trong vòng 20 phút, Bộ phận phát hiện, UV 254nm) để thu được PH-ETA-C-330-1 (1,45g, 79,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. m/z(ES⁺) [M+H]⁺= 192,70; HPLC tR= 0,403 phút.

Bước 4-2a. Tổng hợp Sulfonamit 4-1

Dung dịch chứa 6-clopyridin-3-sulfonamit (hợp chất M4-2; 400mg, 2,08mmol) trong etanol (5mL) được bổ sung vào piperidin (4mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (100mL), và rửa bằng dung dịch nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Cột, C18; pha động MeCN/H₂O=0/100 tăng đến MeCN/H₂O = 20/80 trong vòng 20 phút, Bộ phận phát hiện, UV 254nm) để thu được

PH-ETA-C-330-2 (280mg, 55,8%) ở dạng chất rắn màu vàng. $m/z(ES^+)$ $[M+H]^+=241,95$; HPLC $t_R=0,787$ phút.

Bước 4-2b. Tổng hợp Sulfonamit 4-2

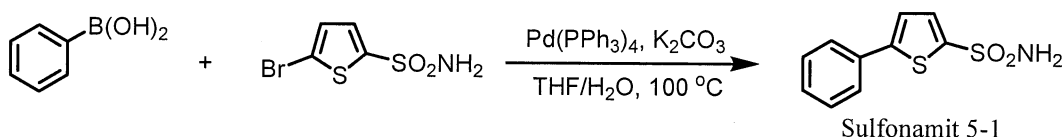


Dung dịch chứa M4-2 (400mg, 2,08mmol) trong etanol (5mL) được bổ sung vào Morpholin (4mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (100mL), và rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Cột, C18; pha động MeCN/ H_2O = 0/100 tăng đến MeCN/ H_2O = 20/80 trong vòng 20 phút, Bộ phận phát hiện, UV 254nm) để thu được PH-ETA-C-331-1 (290mg, 57,4%) ở dạng chất rắn màu vàng. $m/z(ES^+)$ $[M-H]^- = 242,00$; HPLC $t_R=0,496$ phút.

Các sulfonamit dưới đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình chung nêu trong phương pháp 4.

Sulfonamit 4-3	Sulfonamit 4-4
Hiệu suất = 67,8% $m/z(ES^+)$ $[M+H]^+ = 228,15$	Hiệu suất = 63,2% $m/z(ES^+)$ $[M+H]^+ = 213,85$;

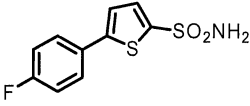
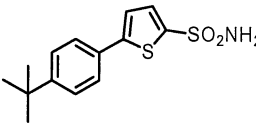
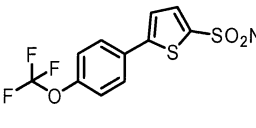
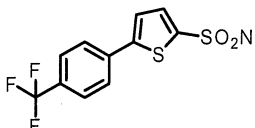
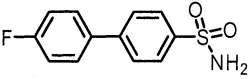
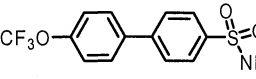
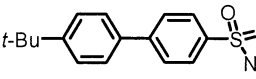
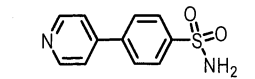
Phương pháp 5



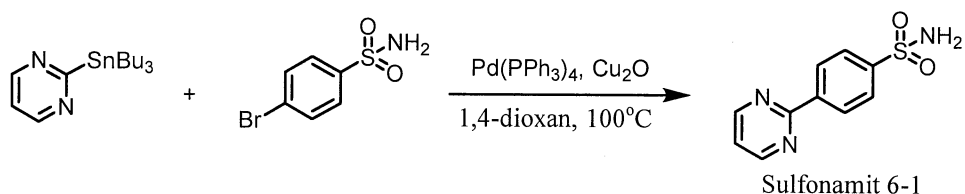
$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (115mg, 0,05mmol) được bổ sung vào axit phenylboronic (300mg, 2,4mmol), 5-bromothiophen-2-sulfonamit (500mg, 2mmol) và K_2CO_3 (1,2g, 10mmol) trong THF (10mL) và H_2O (2mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng nước, được chiết bằng etyl axetat (50mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradien giải

hấp 50 đến 100% EtOAc trong ete dầu mỏ. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (310mg, 62,8%) ở dạng chất rắn màu vàng. $m/z(ES^+)[M-H]^+ = 237,95$, $tR = 0,892$ phút.

Các sulfonamid dưới đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình chung nêu trong phương pháp 5.

Sulfonamid 5-2 	Sulfonamid 5-3 	Sulfonamid 5-4 	Sulfonamid 5-5 
Hiệu suất = 42,8% $m/z(ES^+)[M-H]^+ = 255,90$;	Hiệu suất = 50,8% $m/z(ES^+)[M+H]^+ = 296,00$;	Hiệu suất = 61,9% $m/z(ES^+)[M-H]^+ = 321,75$;	Hiệu suất = 26,1% $m/z(ES^+)[M-H]^+ = 305,70$;
Sulfonamid 5-6 	Sulfonamid 5-7 	Sulfonamid 5-8 	Sulfonamid 5-9 
Hiệu suất = 79,9% $m/z(ES^+)[M-H]^+ = 250,00$;	Hiệu suất = 81,7% $m/z(ES^+)[M-H]^+ = 315,90$;	Hiệu suất = 81,6% $m/z(ES^+)[M-H]^+ = 288,00$;	Hiệu suất = 80,6% $m/z(ES^+)[M+H]^+ = 234,85$;

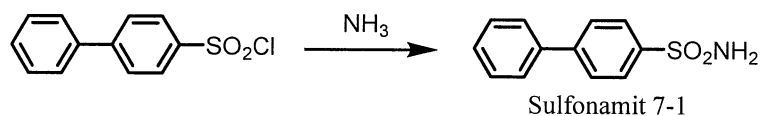
Phương pháp 6



$Pd(PPh_3)_4$ (98mg, 0,08mmol) được bổ sung vào 2-(tributylstannyl)pyrimidin (375mg, 1,02mmol), 4-bromobenzenesulfonamid (200mg, 0,85mmol), và Cu_2O (12mg, 0,08mmol) trong 1,4-dioxan (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C qua đêm trong điều kiện khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dầu mỏ, dung dịch KF bão hòa được bổ sung và stanyl florua kết tủa được lọc bỏ và dịch lọc được chiết bằng EtOAc (20mL), rửa bằng nước (10mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradien giải hấp 50 đến 100% EtOAc trong ete dầu mỏ. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô để thu được

Sulfonamit 6-1 mong muốn (120mg, 60%) ở dạng chất rắn màu trắng.
 $m/z(ES^+)[M+H]^+ = 470,85$, $tR = 0,602$ phút.

Phương pháp 7



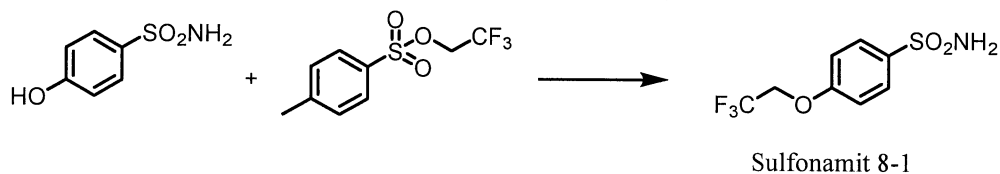
Dung dịch chứa biphenyl-4-sulfonyl clorua (200mg, 0,79mmol) trong $NH_3/MeOH$ (3mL, 7M) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Metanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và EtOAc (10mL) được bổ sung. Sau đó được rửa liên tục bằng nước (10mL), và dung dịch NaCl bão hòa (10mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , sau đó được lọc và được làm bay hơi để thu được biphenyl-4-sulfonamit 7-1 (170mg, 93%) ở dạng chất rắn màu trắng. $m/z(ES^-)[M-H]^- = 232,10$, HPLC $tR = 0,650$ phút.

Các sulfonamit dưới đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình chung nêu trong phương pháp 7.

Sulfonamit 7-2	Sulfonamit 7-3	Sulfonamit 7-4	Sulfonamit 7-5
Hiệu suất = 78%, $m/z(ES^+)[M+H]^+ = 166,95$;	Hiệu suất = 76%, $m/z(ES^+)[M+H]^+ = 165,20$;	Hiệu suất = 71%, $m/z(ES^+)[M+H]^+ = 151,20$;	Hiệu suất = 84%, $m/z(ES^+)[M+H]^+ = 201,80$;
Sulfonamit 7-6	Sulfonamit 7-7	Sulfonamit 7-8	Sulfonamit 7-9
Hiệu suất = 89%, $m/z(ES^-)[M-H]^- = 203,55$;	Hiệu suất = 70%, $m/z(ES^+)[M+H]^+ = 158,85$;	Hiệu suất = 79% $m/z(ES^-)[M-H]^- = 237,65$;	Hiệu suất = 81% $m/z(ES^-)[M+2H]^- = 384,90$;
Sulfonamit 7-10	Sulfonamit 7-11	Sulfonamit 7-12	
Hiệu suất = 75% $m/z(ES^-)[M-H]^-$	Hiệu suất = 69%, $m/z(ES^-)[M-H]^-$	Hiệu suất = 88 % $m/z(ES^-)[M-H]^-$	

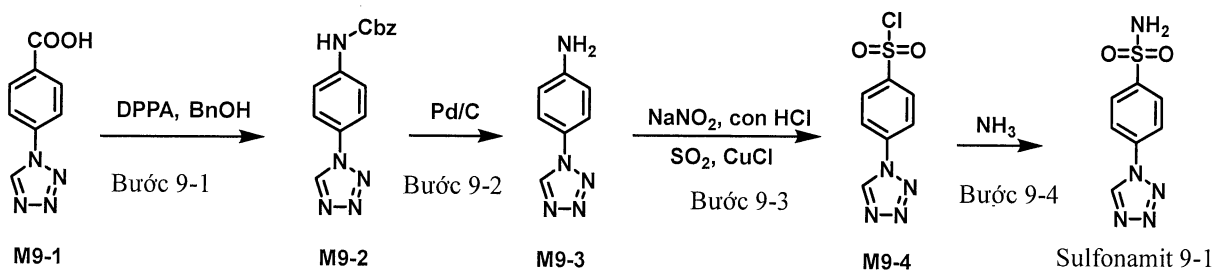
= 214,05;	=207,05;	247,65;
-----------	----------	---------

Phương pháp 8



4-Hydroxybenzensulfonamid (500mg, 2,89mmol) được hòa tan trong DMA (5mL). Dung dịch thu được được gia nhiệt đến 50°C, sau đó 50% KOH (0,5mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 30 phút. Nước tạo ra được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. 2,2,2-Trifloetyl 4-metylbenzensulfonat được bổ sung từ từ, duy trì nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng nằm trong khoảng từ 120°C đến 140°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 3 giờ. Cặn được cho vào nước và được chiết bằng EtOAc (3 lần mỗi lần 20mL). Lốp hữu cơ thu gom được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC: Cột, C18; pha động, MeCN/H₂O = 0/100 tăng đến MeCN/H₂O = 55/45 trong vòng 30 phút; Bộ phận phát hiện, UV 254nm để thu được sulfonamid 8-1 mong muốn, 4-(2,2,2-trifloetoxy)benzensulfonamid, (300mg, 40%) ở dạng chất rắn màu vàng. m/z(ES⁻) [M-H]⁻=253,95; HPLC tR= 1,172 phút.

Phương pháp 9



Bước 9-1. Tổng hợp M9-2

Hỗn hợp gồm axit 4-(1H-tetrazol-1-yl)benzoic (hợp chất M9-1; 500mg, 2,64mmol), DPPA (868mg, 3,16mmol), Et₃N (800mg, 7,92mmol) và BnOH (5,7g, 53mmol) trong 1,4-dioxan/DMSO (15mL/10mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ trong điều kiện khí N₂. Hỗn hợp thu được được rót vào nước (200mL) và được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 100ml). Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradient giải hấp 30 đến

50% EtOAc trong ete dầu mỏ. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất mong muốn (600mg, 72%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 9-2. Tổng hợp M9-3

Bổ sung Pd/C (100mg, 10%) vào dung dịch chứa benzyl 4-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenylcarbamate (hợp chất M9-2; 295mg, 1mmol) trong MeOH (20mL) trong điều kiện khí N₂. Huyền phù này được loại khí trong chân không và được thổi khí H₂ một vài lần. Hỗn hợp được khuấy trong bình cầu H₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, Pd/C được lọc ra và dịch lọc được cô để thu được hợp chất mong muốn (152mg, 93%) ở dạng chất rắn màu trắng.

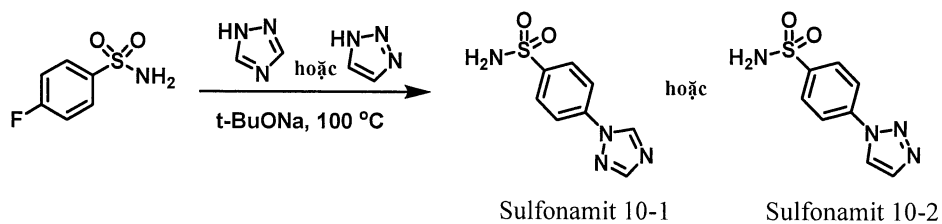
Bước 9-3. Tổng hợp M9-4

Bổ sung NaNO₂ (58mg, 0,875mmol) trong nước (1mL) vào dung dịch chứa 4-(1*H*-tetrazol-1-yl)benzenamin (hợp chất M9-3; 113mg, 0,7mmol) và HCl đậm đặc (2,8mL) trong CH₃CN/CH₃COOH (8mL/1mL) ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ, sau đó SO₂ bão hòa trong AcOH (5mL, 1,4mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở một tốc độ duy trì nhiệt độ phản ứng dưới 5°C. Dung dịch chứa đồng (I) clorua dihydrat (148mg, 0,875mmol) trong nước (1mL) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước-đá (100mL) và được chiết bằng EtOAc (2 lần mỗi lần 20mL). Lớp hữu cơ được cô để thu được hợp chất thô ở dạng chất rắn màu vàng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 9-4. Tổng hợp Sulfonamid 9-1

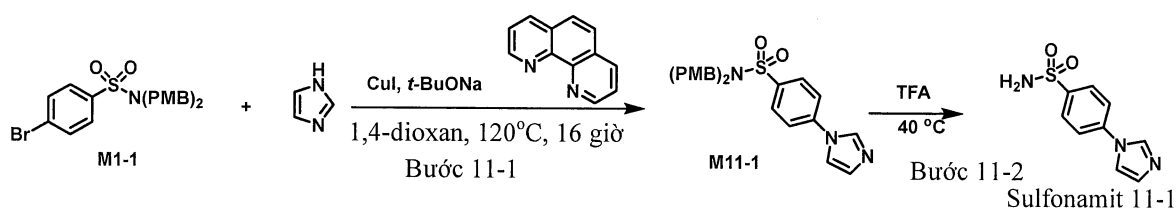
Bổ sung amoni hydroxit (2mL) vào dung dịch chứa 4-(1*H*-tetrazol-1-yl)benzen-1-sulfonyl clorua (hợp chất M9-4; 122mg, 0,5mmol) trong CH₃CN (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó nước (20mL) được bổ sung và được chiết bằng EtOAc (2 lần mỗi lần 20mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô để thu được 4-(1*H*-tetrazol-1-yl)benzensulfonamid mong muốn, sulfonamid 9-1, (80mg, 71%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Phương pháp 10



Bổ sung *t*-BuONa (200mg, 2mmol) vào dung dịch chứa 4-flobenzensulfonamit (175mg, 1mmol) và 1*H*-1,2,4-triazol/1*H*-1,2,3-triazol (140mg, 2mmol) trong DMSO (10mL) trong điều kiện khí Nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 48 giờ. Sau đó nước (100mL) được bổ sung và được chiết bằng EtOAc (2 lần mỗi lần 20mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradien giải hấp 20 đến 40% EtOAc trong ete dầu mỏ. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô để thu được Sulfonamit 10-1, 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzensulfonamit, (95mg, Y = 42%) ở dạng chất rắn màu vàng. HPLC tR=0,482 phút hoặc Sulfonamit 10-2, 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzensulfonamit, Y = 49%, HPLC tR=0,492 phút.

Phương pháp 11



Bước 11-1. Tổng hợp M11-1

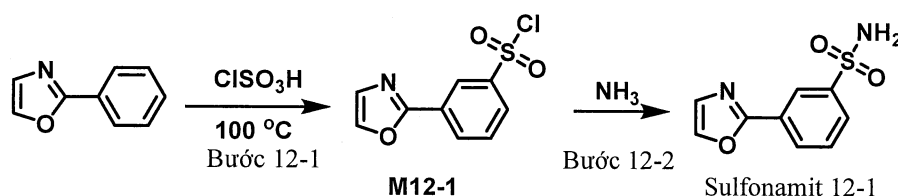
Hỗn hợp gồm 4-bromo-*N,N*-bis(4-metoxymetyl)benzensulfonamit (hợp chất M1-1; 200mg, 0,42mmol), 1*H*-imidazol (86mg, 1,26mmol), CuI (96mg, 0,51mmol), *t*-BuONa (121mg, 1,26mmol), và 1,10-phenanthrolin (91mg, 0,50mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ trong điều kiện khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradien giải hấp 0 đến 10% MeOH trong DCM. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô để thu được sulphonamit 11-1 mong muốn, (120mg, Y = 61,5%) ở dạng chất rắn màu vàng. *m/z*(ES⁺) [M+H]⁺= 464,10; HPLC tR= 0,780 phút.

Bước 11-2. Tổng hợp Sulfonamit 11-1

4-(1*H*-imidazol-1-yl)-*N,N*-bis(4-metoxymetyl)benzensulfonamit (hợp chất M11-1; 120mg, 0,26mmol) được hòa tan trong TFA (2mL). Dung dịch thu được được khuấy ở

nhệt độ 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, nước (100mL) được bổ sung, sau đó được điều chỉnh đến pH 8 bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2 lần mỗi lần 20mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để thu được sulphonamit 11-1 mong muốn (50mg, Y=86%) ở dạng chất rắn màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. $m/z(ES^+)[M+H]^+ = 223,90$; HPLC tR= 0,187 phút.

Phương pháp 12



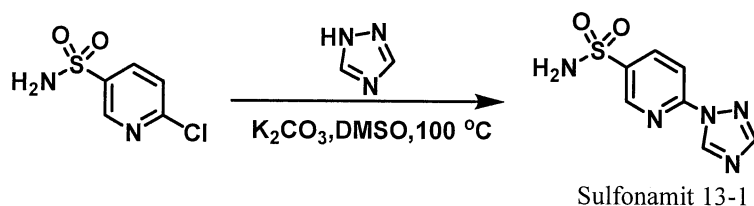
Bước 12-1. Tổng hợp M12-1

Dung dịch chứa 2-phenyloxazol (200mg, 1,4mmol) trong axit sulfurochloridic (5mL) được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ 100°C trong điều kiện khí N₂. Hỗn hợp thu được được rót vào trong nước-đá (50mL) và được chiết bằng EtOAc (2 lần mỗi lần 20mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô để thu được hợp chất thô M12-1 (180mg, 52%) ở dạng dầu màu vàng.

Bước 12-2. Tổng hợp Sulfonamit 12-1

Bổ sung amoni hydroxit (2mL) vào dung dịch chứa 4-(oxazol-2-yl)benzen-1-sulfonyl clorua (hợp chất M12-1; 121mg, 0,5mmol) trong CH₃CN (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó nước (20mL) được bổ sung và được chiết bằng EtOAc (2 lần mỗi lần 20mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô để thu được sulphonamit 12-1 mong muốn, 3-(Oxazol-2-yl)benzensulfonamit (98mg, 87%) ở dạng chất rắn màu vàng.

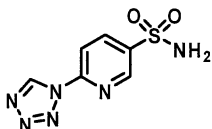
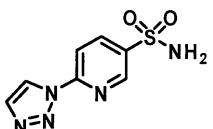
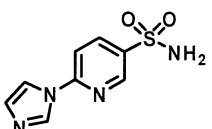
Phương pháp 13



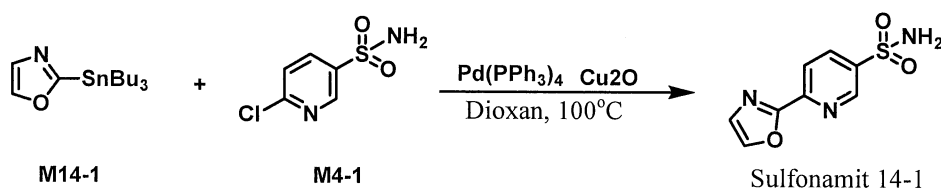
6-Clopyridin-3-sulfonamit (200mg, 1,04mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1H-1,2,4-triazol (72mg, 1,04mmol) và K₂CO₃ (287mg, 2,08mmol) trong DMSO (2mL) ở

nhệt độ 100°C. Sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (20mL) sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa (2 lần mỗi lần 10mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradien giải hấp 0 đến 10% MeOH trong DCM. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô để thu được sulphonamit 13-1 mong muốn, 6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pyridin-3-sulfonamit (70mg, Y=61,5%) ở dạng chất rắn màu vàng. $m/z(ES^+)$ $[M+H]^+ = 225,85$; HPLC tR= 0,417 phút.

Các sulphonamit dưới đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình chung nêu trong phương pháp 13.

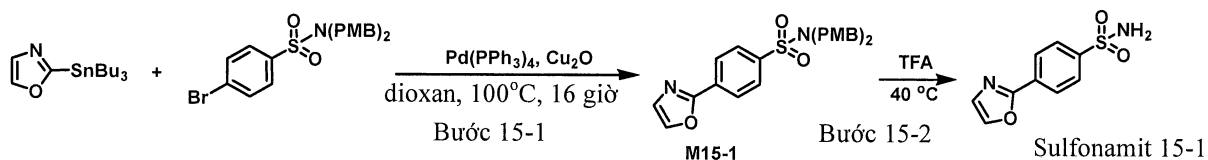
Sulfonamit 13-2	Sulfonamit 13-3	Sulfonamit 13-4
		
$m/z(ES^+)$ $[M-H]^- = 224,55$;	$m/z(ES^+)$ $[M+H]^+ = 226,1$;	$m/z(ES^+)$ $[M+H]^+ = 224,80$;

Phương pháp 14



Cho 2-(tributylstannyl)oxazol (hợp chất M14-1; 358mg, 1mmol), 6-clopyridin-3-sulfonamit (hợp chất M4-1; 174mg, 0,9mmol), Cu₂O (143mg, 1mmol), Pd(PPh₃)₄ (115,5mg, 0,1mmol), và dioxan (5mL) vào trong ống vi sóng có dung tích 10mL mang nitor. Hỗn hợp thu được được khuấy khi gia nhiệt đến 100°C bằng vi sóng trong 4 giờ. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch được cô và cặn được hòa tan trong etyl axetat (20mL), sau đó được rửa bằng nước (2 lần mỗi lần 10mL), dung dịch NaCl bão hòa (2 lần mỗi lần 10mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica, gradien giải hấp 0 đến 10% MeOH trong DCM để thu được sulphonamit 14-1 mong muốn, 6-(Oxazol-2-yl)pyridin-3-sulfonamit ở dạng chất rắn màu vàng (60mg, 26,7%). $m/z(ES^+)[M+H]^+ = 225,80$.

Phương pháp 15



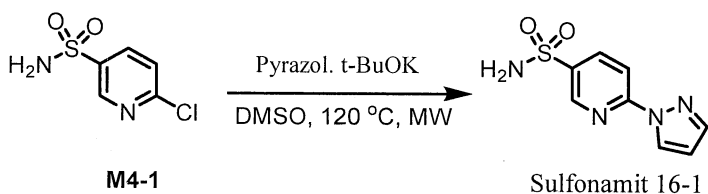
Bước 15-1. Tổng hợp M15-1

Hỗn hợp gồm 2-(tributylstannyl)oxazol (310mg, 0,867mmol) 4-bromo-*N,N*-bis(4-metoxymethyl)benzenesulfonamit (282mg, 0,788mmol), Cu_2O (75mg, 0,525mmol), và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (61mg, 0,053mmol) trong dioxan (10mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 1 giờ trong điều kiện khí N_2 . Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel với PE/EA=3/1 để thu được 200mg (Y=82%) *N,N*-bis(4-metoxymethyl)-4-(oxazol-2-yl)benzenesulfonamit ở dạng chất rắn màu trắng. $m/z(\text{ES}^+)$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465,20$.

Bước 15-2. Tổng hợp Sulfonamit 15-1

Hỗn hợp gồm *N,N*-bis(4-metoxymethyl)-4-(oxazol-2-yl)benzenesulfonamit (200mg, 0,43mmol) trong TFA (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ và sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong EtOAc (10mL), được rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (1 lần 10mL) và dung dịch nước muối (1 lần 10mL), pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô để thu được 90mg (y=93%) sulfonamit 15-1, 4-(oxazol-2-yl)benzenesulfonamit ở dạng chất rắn màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. $m/z(\text{ES}^+)$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 224,90$.

Phương pháp 16



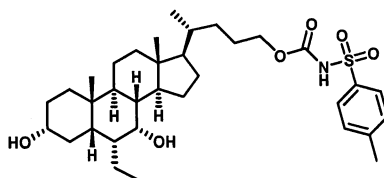
t-BuOK (176mg, 1,57mmol) được bổ sung vào M4-1 (200mg, 1,04mmol), và pyrazol (142mg, 2,08mmol) trong DMSO (5mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt trong thiết bị vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 120 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (20mL), và điều chỉnh đến pH 7 bằng 1N HCl. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 lần mỗi lần 30mL). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC: Cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O =0/100 tăng đến MeCN/ H_2O =25/75 trong vòng 30 phút; bộ phận phát hiện,

UV 254nm để thu được PH-ETA-C-332-1 (150mg, 42,7%) ở dạng chất rắn màu vàng, Sulfonamid 16-1. $m/z(ES^+)$ $[M+H]^+ = 224,80$; HPLC $t_R = 0,395$ phút.

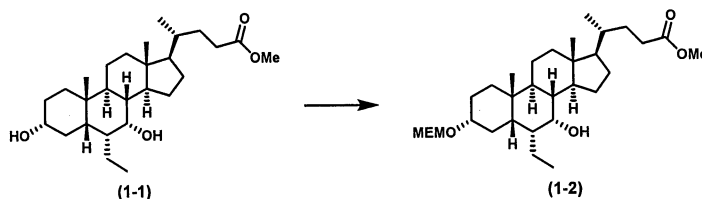
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất và quy trình theo sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn nhờ các ví dụ dưới đây, mà được dự định là chỉ nhằm minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các thay đổi và các cải biến khác đối với các phương án được mô tả là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và các thay đổi và các cải biến như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thay đổi và các cải biến có liên quan đến cấu trúc hóa học, phần tử thế, dẫn xuất, chế phẩm và/hoặc phương pháp theo sáng chế có thể được tiến hành mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế và phạm vi của yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Ví dụ 1:

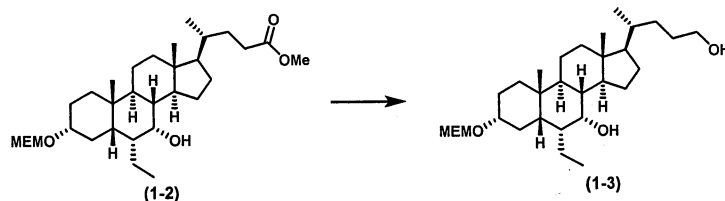


Bước 1-1



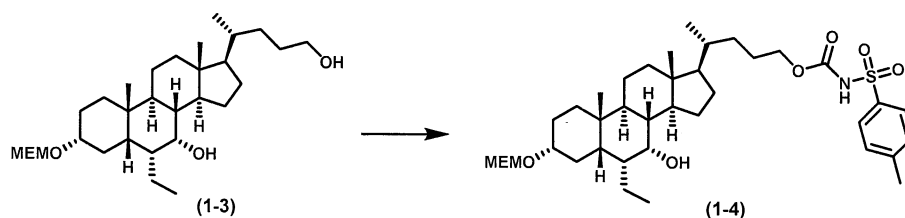
MEMCl được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất có công thức (1-1) (4,35g, 10,0mmol) và DIPEA (10,3mL, 30mmol) trong DCM (100mL) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện khí N₂. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm, sau đó được dập tắt bằng nước (50mL) và 1N HCl (50mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và được cô để thu được 6,5g sản phẩm thô có công thức (1-2), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS theo quan sát $2M+NH_4 = 1062,83$ (theo tính toán 1062,81).

Bước 1-2



Sản phẩm thô có công thức (1-2) nêu trên (4,18g, 8,0mmol) đầu tiên được hòa tan trong THF (30mL) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện khí N₂, MeOH khô (1,28mL, 32mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung từ từ LiBH₄ (697mg, 32mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 6 giờ, phân tích TLC và LC-MS đã cho thấy sự chuyển hóa một phần nguyên liệu ban đầu, sau đó LiBH₄ (348mg, 16mmol) được bổ sung thêm. Hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm, được dập tắt bằng dung dịch nước 1M NaOH (20mL), và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch nước muối và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng hexan/axeton (100/0 đến 60/40, 10 phút) để thu được sản phẩm rượu có công thức (1-3) (3,2g, hiệu suất 94% dựa trên 86% chuyển hóa) ở dạng bột trắng. LC-MS theo quan sát 2M+NH₄ = 1006,83 (theo tính toán 1006,83).

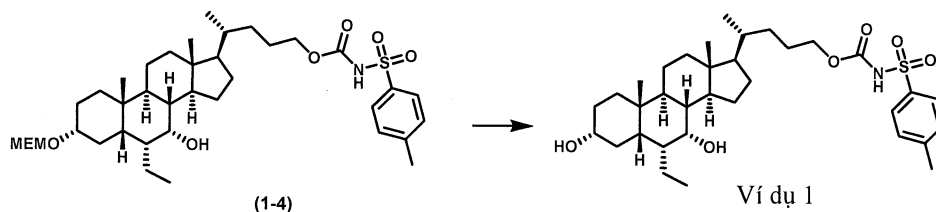
Bước 1-3



Bổ sung nhỏ giọt p-toluensulfonyl isocyanat (31μL, 0,2mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa rượu có công thức (1-3) (99mg, 0,2mmol) và DIPEA (35μL, 0,2mmol) trong THF (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được dập tắt bằng dung dịch nước muối (10mL), và được chiết bằng etyl axetat (40mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel nhờ hexan/axeton (100/0 đến 60/40, 10 phút) để thu được sulfonyl carbamat có công thức (1-4) ở dạng dầu không màu (69mg, 50%).

LC-MS theo quan sát M-1 = 690,33 (Theo tính toán 690,41).

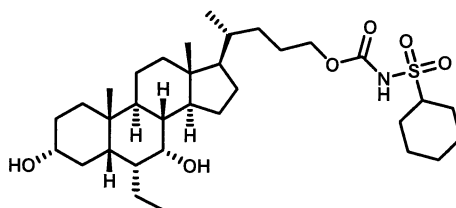
Bước 1-4



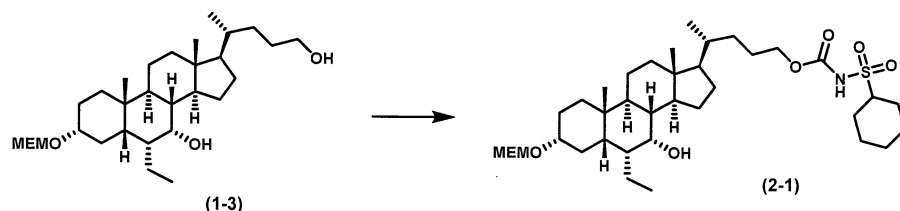
Carbamat có công thức (1-4) (69mg, 0,1mmol) đầu tiên được hòa tan trong THF (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. 37% HCl (0,1mL, 1,2mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn

hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, được dập tắt bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel nhờ hexan/axeton (100/0 đến 60/40, 10 phút) để thu được carbamat mong muốn ví dụ 1 (30mg, 50%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi đông khô qua đêm từ $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1, 2mL). LC-MS theo quan sát $M-1 = 602,29$ (Theo tính toán 602,33).

Ví dụ 2:



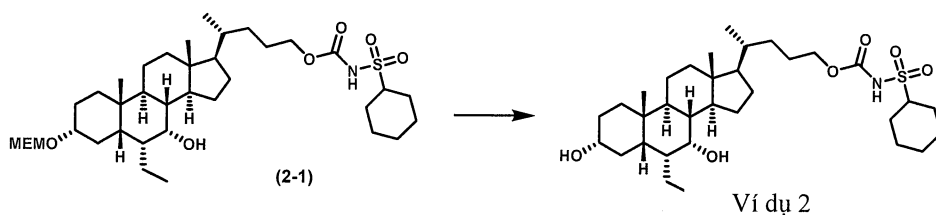
Bước 2-1



Dung dịch chứa rượu có công thức (1-3) (99mg, 0,2mmol) và CDI (65mg, 0,4mmol) trong MeCN/THF (1/1, 1mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, xyclohexansulfonamit (98mg, 0,6mmol) và DBU (89 μL , 0,6mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được dập tắt bằng dung dịch nước muối, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch nước muối và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel nhờ hexan/axeton (100/0 đến 60/40, 10 phút) để thu được sulfonyl carbamat có công thức (2-1) (100mg, 73%) ở dạng dầu không màu.

LC-MS theo quan sát $M-1 = 682,36$ (Theo tính toán 682,44).

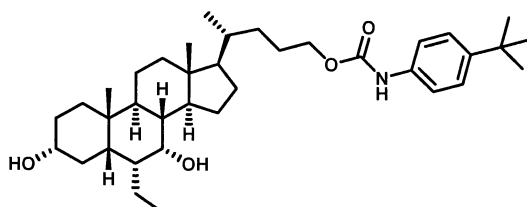
Bước 2-2



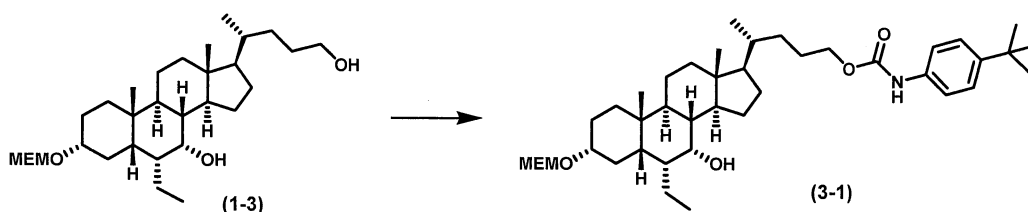
Carbamat có công thức (2-1) (100mg, 0,15mmol) đầu tiên được hòa tan trong THF (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. 37% HCl (0,1mL, 1,2mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được dập tắt bằng dung dịch

NaHCO₃ bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel nhờ hexan/axeton (100/0 đến 60/40, 10 phút) để thu được carbamat mong muốn ví dụ 2 (45mg, 45%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi đông khô qua đêm từ MeCN/H₂O (1/1,2mL). LC-MS theo quan sát M-1 = 594,31 (Theo tính toán 594,39).

Ví dụ 3:



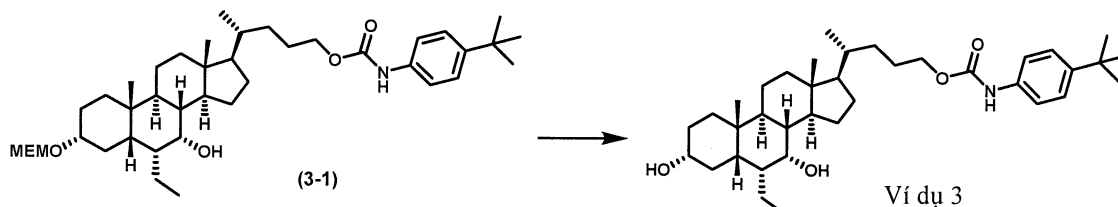
Bước 3-1



Dung dịch chứa rượu có công thức (1-3) (99mg, 0,2mmol) và CDI (65mg, 0,4mmol) trong MeCN/THF (1/1,1mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, 4-tert-butylanilin (90mg, 0,6mmol) và DBU (89μL, 0,6mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó được dập tắt bằng dung dịch nước muối, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch nước muối và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel nhờ hexan/axeton (100/0 đến 60/20, 10 phút) thu được carbamat có công thức (3-1) (87mg, 65%) ở dạng dầu không màu.

LC-MS theo quan sát M+NH₄ = 687,64 (Theo tính toán 687,53).

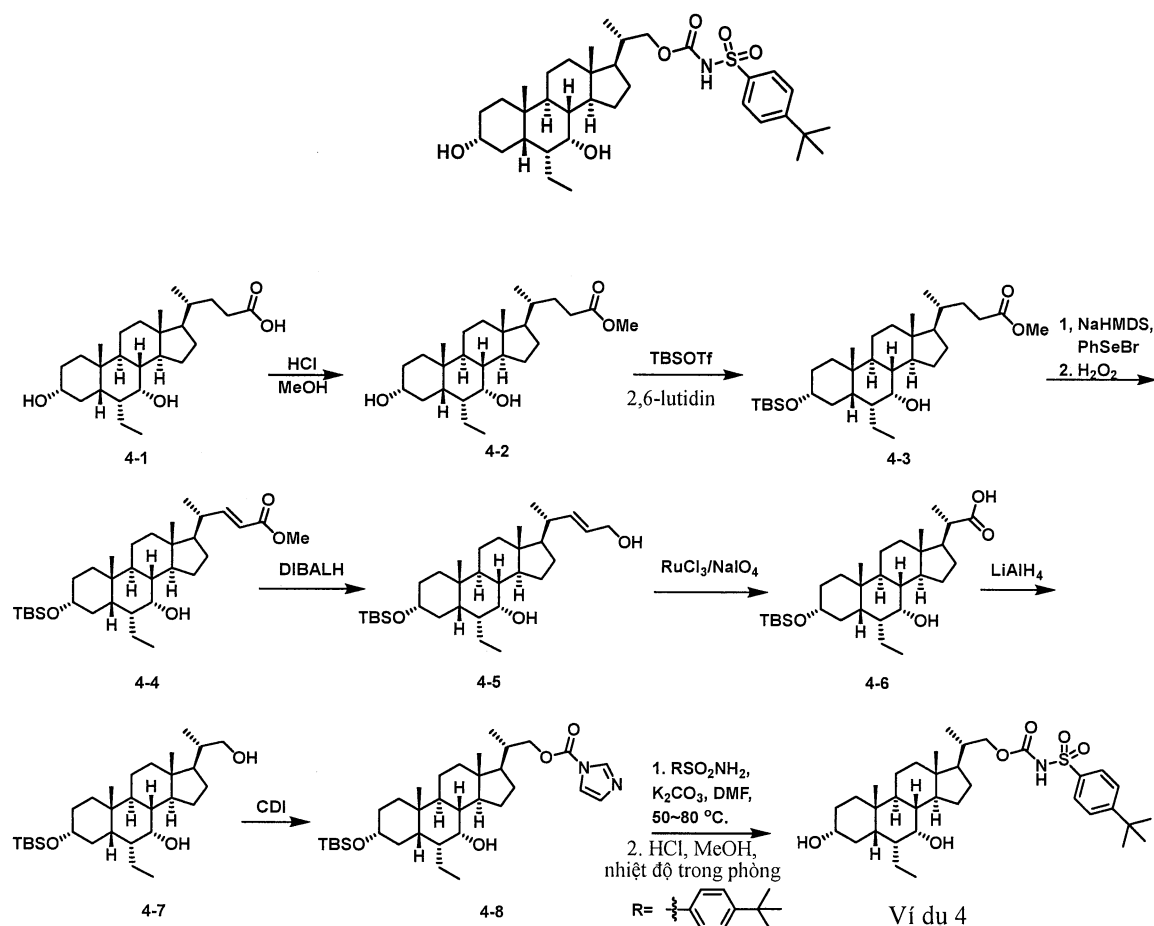
Bước 3-2



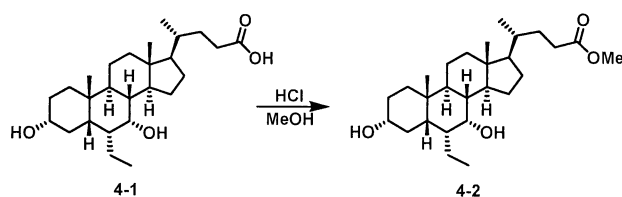
Carbamat có công thức (3-1) (87mg, 0,13mmol) đầu tiên được hòa tan trong THF (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. 37% HCl (0,1mL, 1,2mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được dập tắt bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch

nước muối và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel nhờ hexan/axeton (100/0 đến 60/30, 10 phút) để thu được carbamat mong muốn ví dụ 3 (65mg, 87%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi đông khô qua đêm từ MeCN/H₂O (1/1,2mL). LC-MS theo quan sát $M+NH_4 = 599,48$ (Theo tính toán 599,47).

Ví dụ 4:

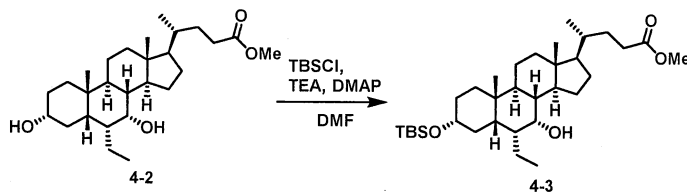


Bước 4-1:



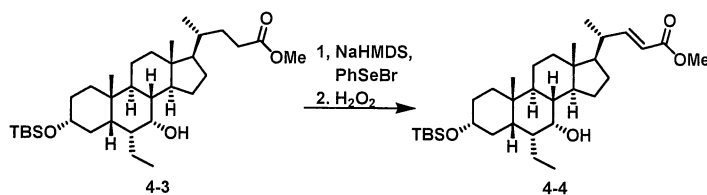
HCl (10mL, 37%) được bổ sung vào hợp chất có công thức 4-1 (15,0g) trong MeOH (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch được làm bay hơi đến khô, sau đó cặn được pha loãng bằng EtOAc (200mL), rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần mỗi lần 30mL) và dung dịch NaCl bão hòa (1 lần 30mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được làm bay hơi để thu được hợp chất có công thức 4-2 (15,6g, 95,7%) ở dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 4-2:



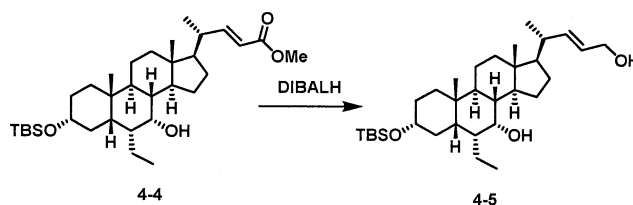
TBSCl (10,9g, 72mmol) được bổ sung vào hợp chất có công thức 4-2 (15,6g, 36mmol), TEA (10,9g, 108mmol), và DMAP (0,22g, 1,8mmol) trong DMF (50mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. 200mL nước được bổ sung vào hỗn hợp và được chiết bằng EtOAc (3 lần mỗi lần 100mL). Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa (3 lần mỗi lần 100mL), sau đó được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng silicagel (20 đến 40% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất có công thức 4-3 (15,8g, 82%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4-3:



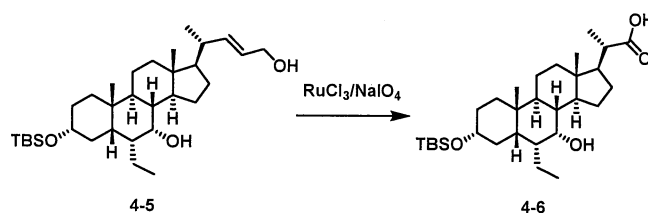
NaHMDS (2,0M trong THF, 30mL, 60,54mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hợp chất có công thức 4-3 (15,8g, 28,83mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ, sau đó PhSeBr (8,16g, 34,6mmol) trong THF (40mL) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng 30 phút. Dung dịch NH₄Cl bão hòa (30mL) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C, được chiết bằng EtOAc (2 lần, mỗi lần 100ml), pha hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa (1 lần 30mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc. Dung dịch trong EtOAc được xử lý bằng 30% H₂O₂ (10mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Dung dịch được rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (30mL), và dung dịch NaCl bão hòa (30mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng silicagel (10 đến 20% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất có công thức 4-4 (10,6g, 67,9%) ở dạng dầu màu vàng.

Bước 4-4:



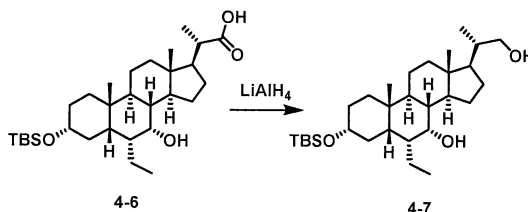
DIBALH (1,0M trong PhMe, 85mL, 85mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hợp chất có công thức 4-4 (10,6g, 19,4mmol) trong DCM (100mL) ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Dung dịch được làm ấm đến 0°C trong 30 phút, sau đó MeOH (100mL) được bổ sung để dập tắt phản ứng. Muối Rochelle (chứa nước, 100mL) được bổ sung vào hỗn hợp vẩn đục, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy mạnh trong 12 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 lần mỗi lần 100mL), rửa liên tục bằng nước và dung dịch nước muối (3 lần mỗi lần 100mL), làm khô và lọc. Cặn được tinh chế bằng silicagel (20 đến 40% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất có công thức 4-5 (7,5g, 74,6%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4-5:



NaIO_4 (13,5g, 59,37mmol) được bổ sung vào hợp chất có công thức 4-5 (7,5g, 14,48mmol) và RuCl_3 (0,155g, 0,72mmol) trong CCl_4 (30mL), MeCN (30mL) và H_2O (50mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng nước, được chiết bằng EtOAc (100mL), rửa bằng nước và dung dịch nước muối (3 lần mỗi lần 100mL), làm khô, lọc để thu được hợp chất có công thức 4-6 (6,6g, thô) ở dạng chất rắn màu đen và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

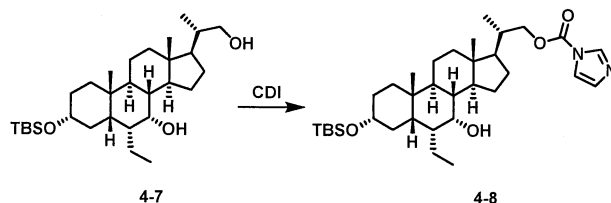
Bước 4-6:



LiAlH_4 (1,48g, 39mmol) được bổ sung vào hợp chất có công thức 4-6 (6,6g, 13mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng nước ở nhiệt độ 0°C , được chiết bằng EA (3 lần mỗi lần 100mL), pha hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch nước

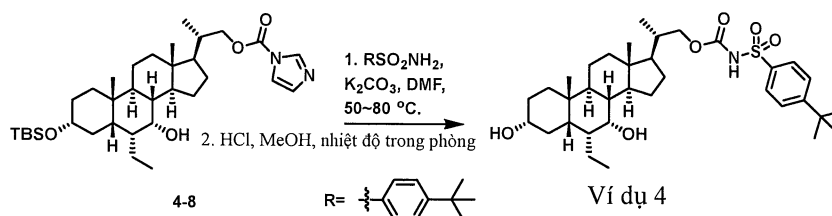
muối (3 lần mỗi lần 100mL), được làm khô, được lọc. Cặn được tinh chế bằng silicagel (50 đến 100% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất có công thức 4-7 (3,5g, 49,3% của 2 bước) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4-7:



CDI (0,95g, 5,9mmol) được bổ sung vào rượu có công thức 4-7 (2,40g, 4,9mmol), và DIEA (0,95g, 7,3mmol) trong DCM (30mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cặn được làm bay hơi và được pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 lần mỗi lần 20mL), và nước (1 lần 20mL). Sau đó lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (0 đến 50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất có công thức 4-8 (2,40g, 84,0%) ở dạng chất rắn màu trắng.

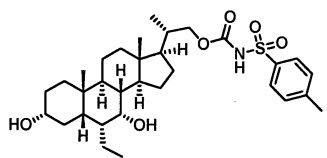
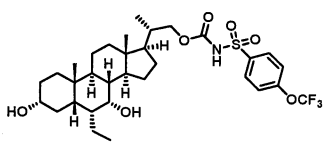
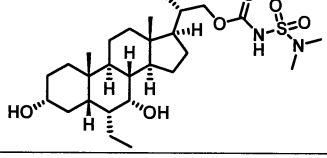
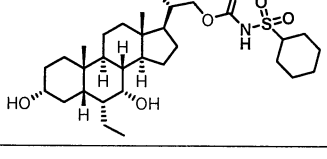
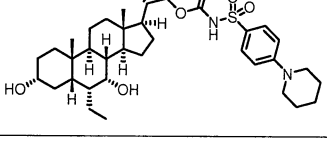
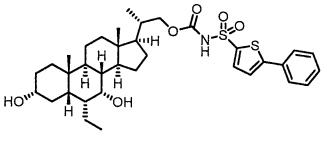
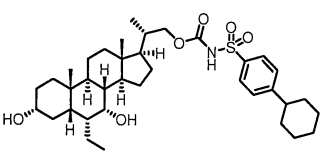
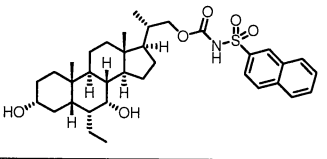
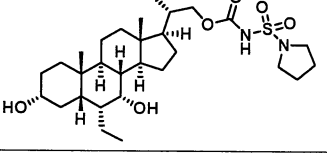
Bước 4-8:



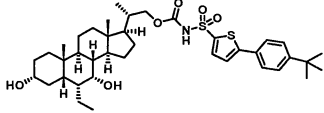
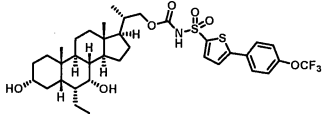
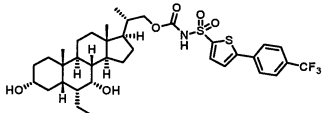
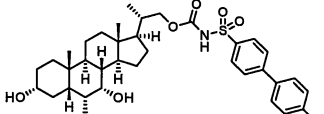
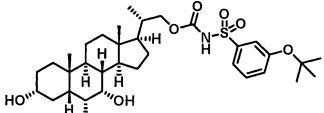
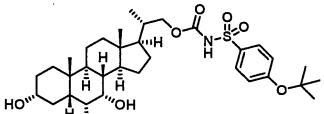
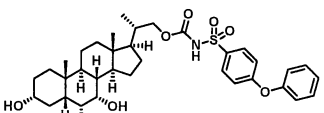
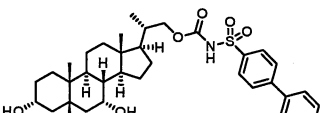
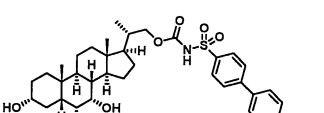
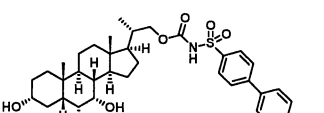
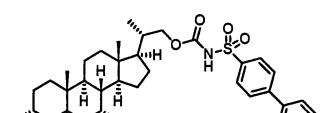
Hợp chất có công thức 4-8 (100mg, 0,17mmol) được bổ sung vào $\text{p-}^t\text{BuPhSO}_2\text{NH}_2$ (0,26mmol), và K_2CO_3 (70,5mg, 0,51mmol) trong DMF (2mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50~80°C trong 4 giờ. Nước (10mL) được bổ sung sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được chiết bằng EtOAc (2 lần mỗi lần 10mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong MeOH (2mL). Sau đó 1 giọt HCl 37% được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó được pha loãng bằng EtOAc (50mL) và rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 lần mỗi lần 10mL) và dung dịch nước muối (1 lần 10mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O , Bộ phận phát hiện, UV 254) để thu được hợp chất ví dụ 4, ESIMS $m/z = 616,40$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

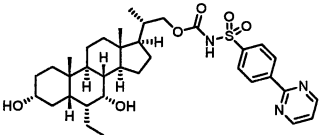
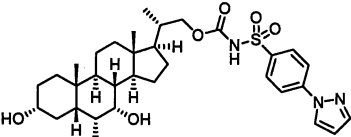
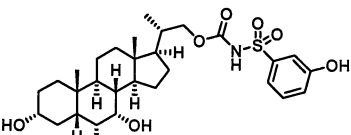
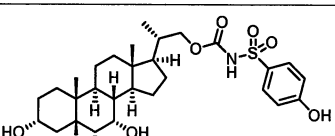
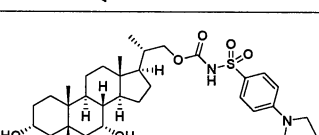
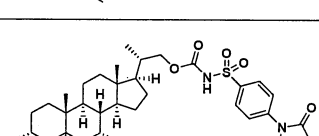
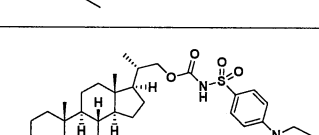
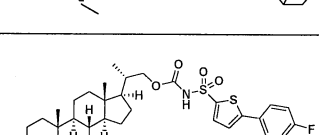
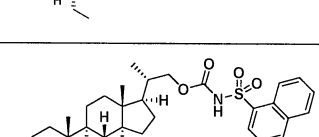
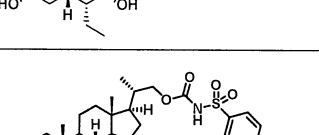
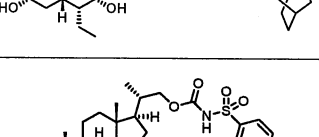
Các hợp chất ví dụ 5–44 và ví dụ 44a-44p dưới đây trong bảng 4 được điều chế bằng các quy trình dưới đây tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 4.

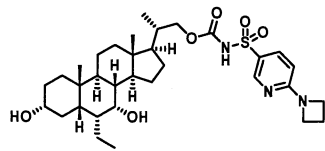
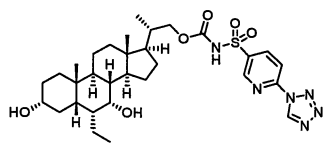
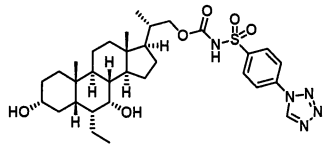
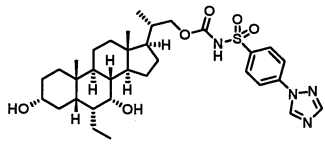
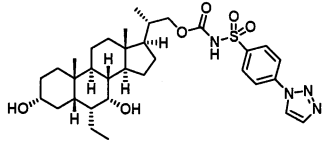
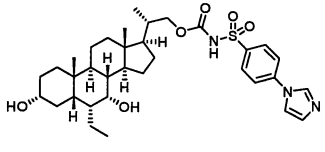
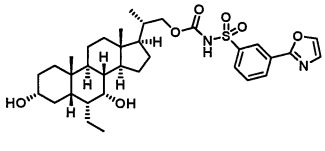
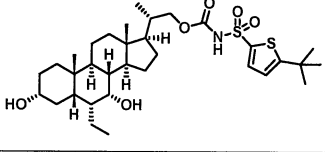
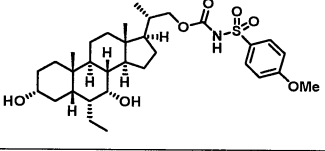
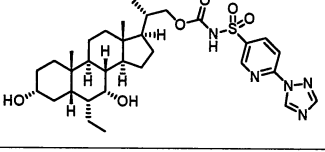
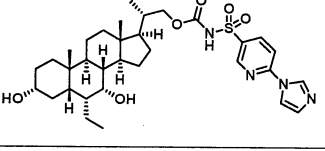
Bảng 4

Ví dụ số	Cấu trúc	Số liệu MS [M-1] ⁻
5		574,15
6		644,00
7		527,15
8		566,20
9		643,20
10		642,10
11		642,20
12		610,15
13		553,15

14		$[M+H]^+$ 646,20
15		$[M+H]^+$ 648,35
16		627,10
17		615,15
18		657,45
19		645,15
20		671,15
21		679,10
22		657,15
23		611,10
24		611,10

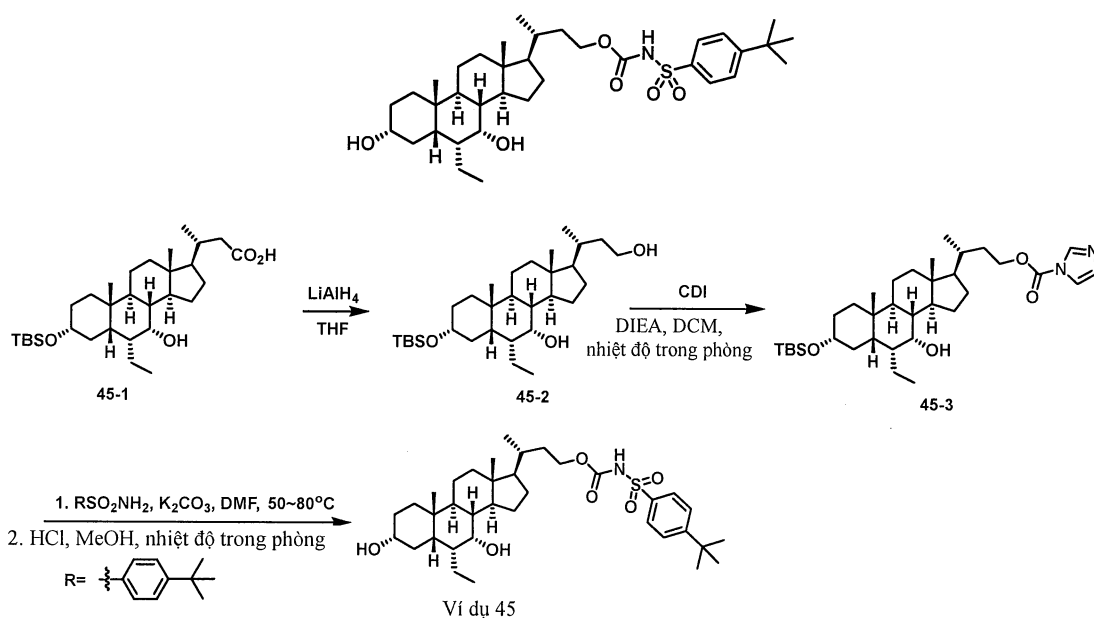
25		698,10
26		726,40
27		710,00
28		654,10
29		632,15
30		632,45
31		652,15
32		636,10
33		720,05
34		692,20
35		637,15

36		638,10
37		626,10
38		576,10
39		576,10
40		629,15
41		643,15
42		671,15
43		$[M+NH_4]^+$ 679,10
44		610,10
44-a		655,15
44-b		630,10

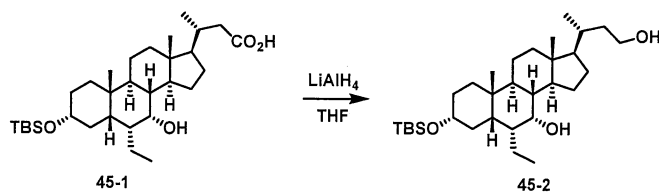
44-c		616,10
44-d		629,45
44-e		628,10
44-f		627,10
44-g		627,10
44-h		626,10
44-i		627,10
44-j		622,10
44-k		590,10
44-l		628,10
44-m		627,10

44-n		628,15
44-o		628,10
44-p		627,10

Ví dụ 45:



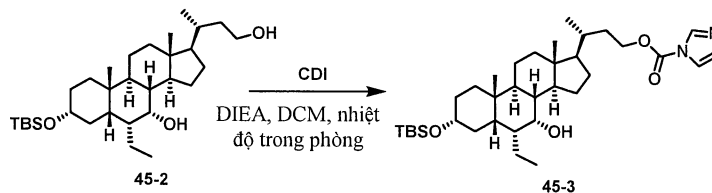
Bước 45-1:



LiAlH_4 (2,6g, 0,067mol) được bổ sung vào hợp chất có công thức 45-1 (7g, 0,014mol) trong THF (150mL) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện khí N_2 , hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 300mL nước được bổ sung ở nhiệt độ 0°C , được chiết bằng EtOAc (3 lần mỗi lần 100mL), pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô, cặn được tinh chế bằng silicagel (20 đến

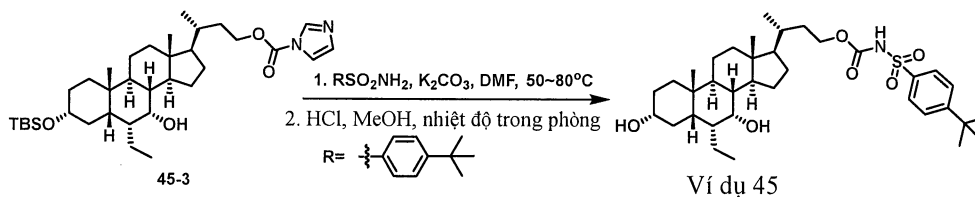
40% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất đích có công thức 45-2 (5,4g, 79,3%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 45-2:



CDI (2,03g, 12,2mmol) được bổ sung vào hợp chất có công thức 45-2 (5,3g, 10,5mmol), và DIEA (2,03g, 15,7mmol) trong DCM (30mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cặn được làm bay hơi và được pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 lần mỗi lần 20mL), và nước (1 lần 20mL). Sau đó lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (0 đến 50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất có công thức 45-3 (4,6g, 73,2%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 45-3:

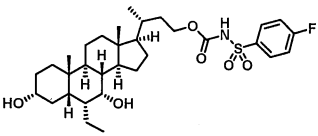
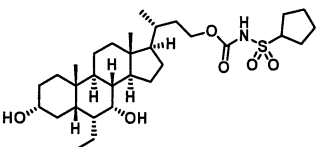
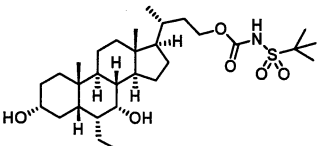
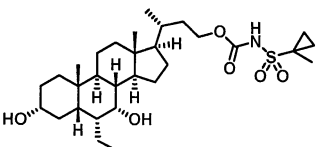
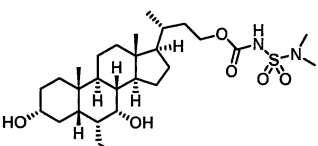
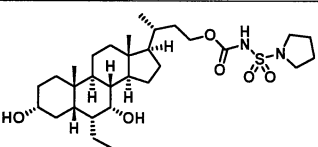
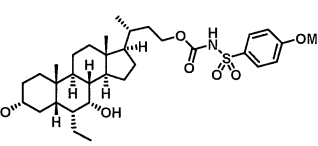
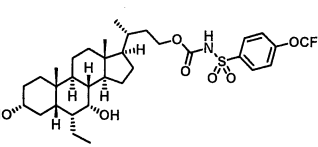
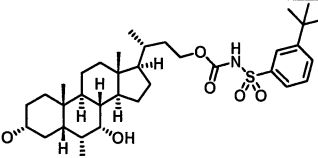


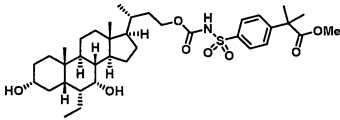
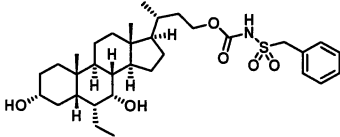
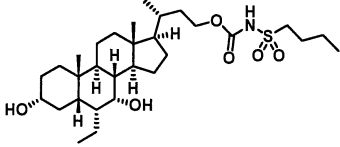
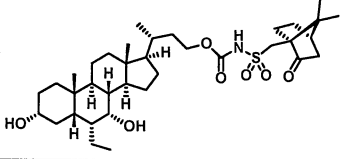
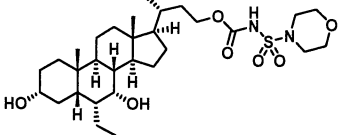
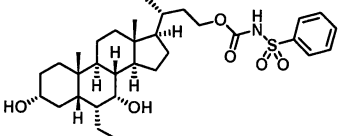
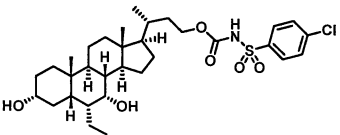
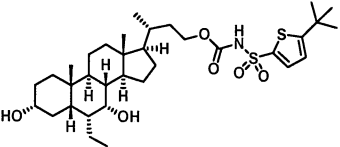
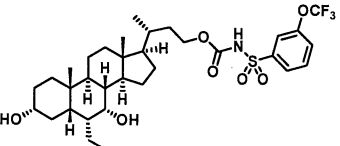
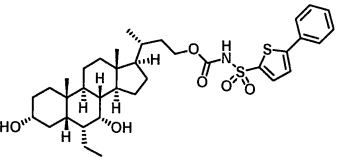
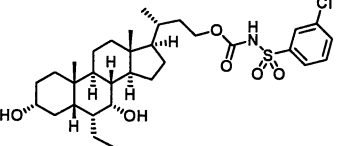
Hợp chất có công thức 45-3 (100mg, 0,17mmol) được bổ sung vào p- $^t\text{BuPhSO}_2\text{NH}_2$ (0,25mmol), và K_2CO_3 (70,5mg, 0,51mmol) trong DMF (2mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ $50\sim 80^\circ\text{C}$ trong 4 giờ. Nước (10mL) được bổ sung, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được chiết bằng EtOAc (2 lần mỗi lần 10mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong MeOH (2mL). Sau đó 1 giọt HCl 37% được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó được pha loãng bằng EtOAc (50mL) và được rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 lần mỗi lần 10mL) và dung dịch nước muối (1 lần 10mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O , bộ

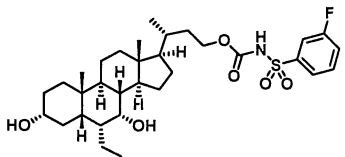
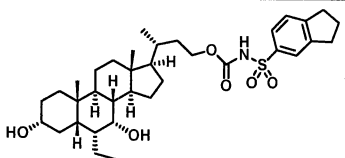
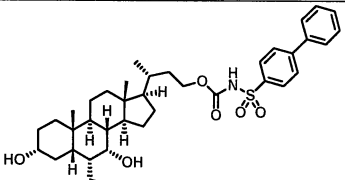
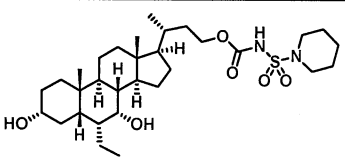
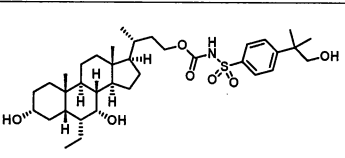
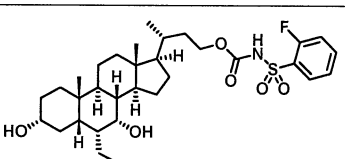
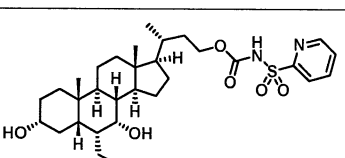
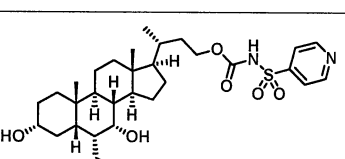
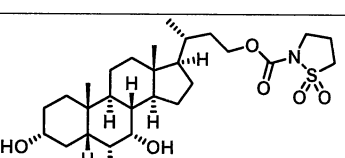
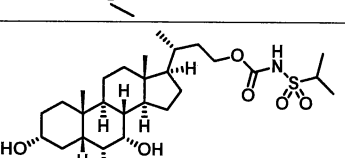
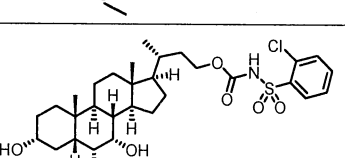
phân phát hiện, UV 254nm) để thu được hợp chất đích ví dụ 45, ESIMS $m/z = 596,60$ $[M+1-2H_2O]^+$.

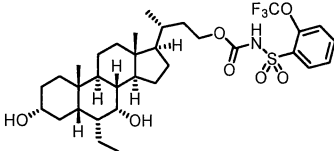
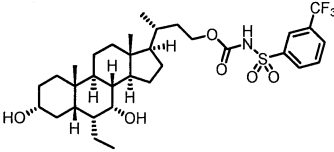
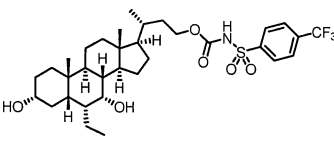
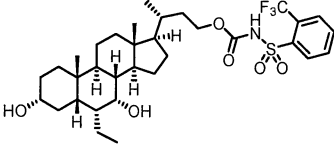
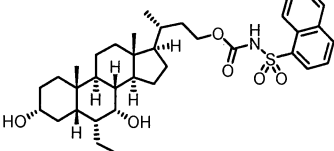
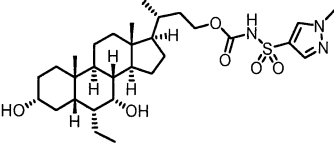
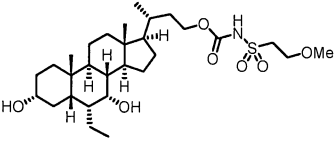
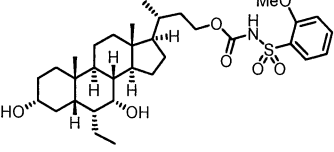
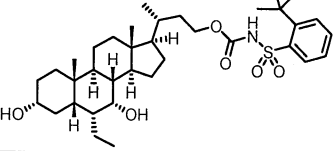
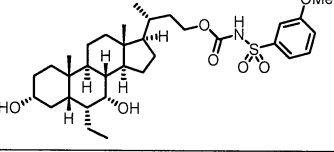
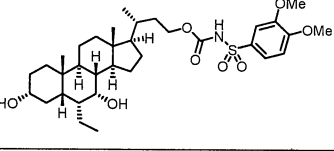
Các hợp chất ví dụ 46-104 và ví dụ 104a-104k dưới đây trong bảng 5 được điều chế bằng các quy trình dưới đây tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 45.

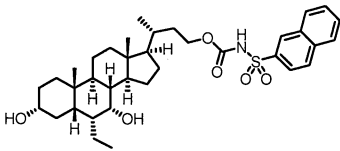
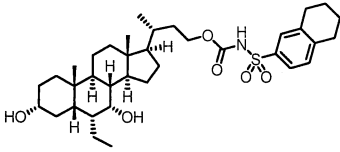
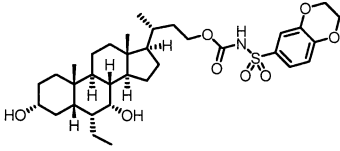
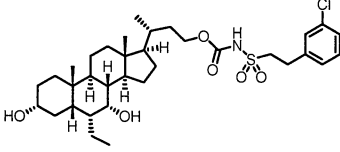
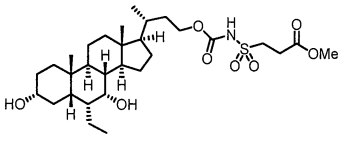
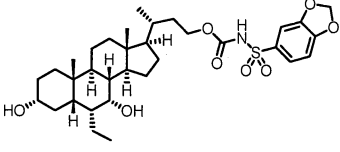
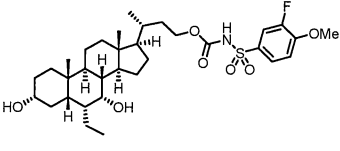
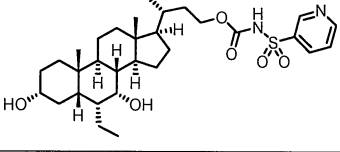
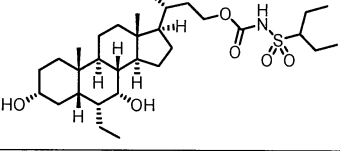
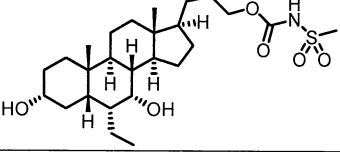
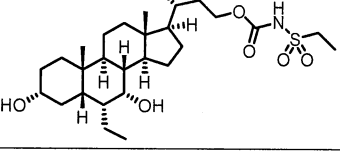
Bảng 5

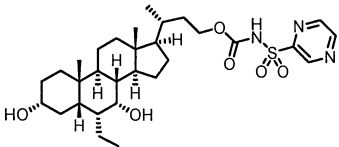
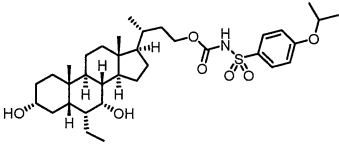
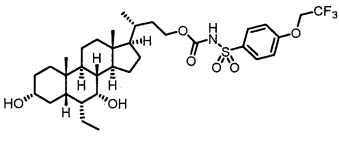
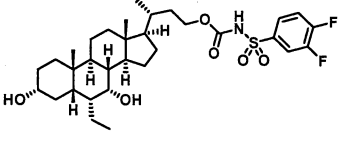
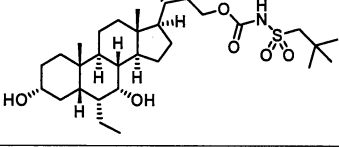
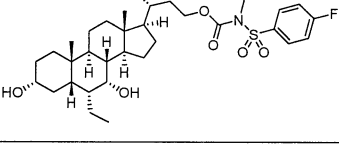
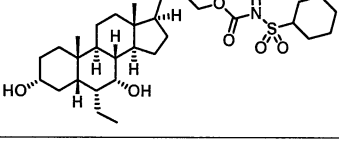
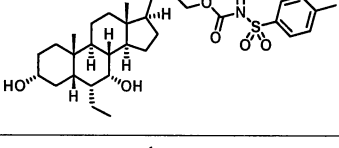
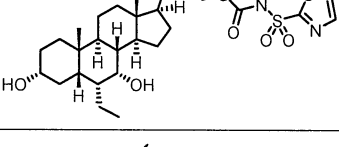
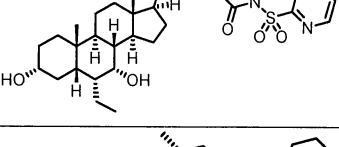
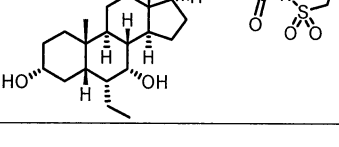
Ví dụ số	Cấu trúc	Số liệu MS $[M-1]^-$
46		$[M+1-2H_2O]^+$, 558,25
47		566,35
48		$[M+1-2H_2O]^+$, 520,30
49		$[M+1-2H_2O]^+$, 518,40
50		$[M+1-2H_2O]^+$, 507,30
51		$[M+1-2H_2O]^+$, 533,30
52		604,35
53		658,35
54		630,40

55		674,60
56		588,35
57		554,35
58		648,40
59		583,35
60		$[M+1-2H_2O]^+$, 540,30
61		$[M+1-2H_2O]^+$, 574,45
62		$[M+1-2H_2O]^+$, 602,50
63		$[M+1-2H_2O]^+$, 624,50
64		$[M+1-2H_2O]^+$, 622,50
65		$[M+1-2H_2O]^+$, 574,45

66		$[M+1-2H_2O]^+$, 558,50
67		614,35
68		650,35
69		581,50
70		646,55
71		592,10
72		575,15
73		575,15
74		538,15
75		540,15
76		608,10

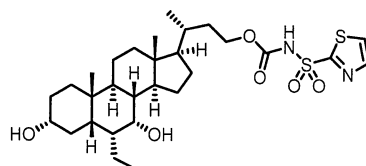
77		658,60
78		642,60
79		642,60
80		642,60
81		624,10
82		578,15
83		556,15
84		604,10
85		630,20
86		604,15
87		634,10

88		624,15
89		628,20
90		632,10
91		636,10
92		584,15
93		618,10
94		622,15
95		575,15
96		568,25
97		512,15
98		526,55

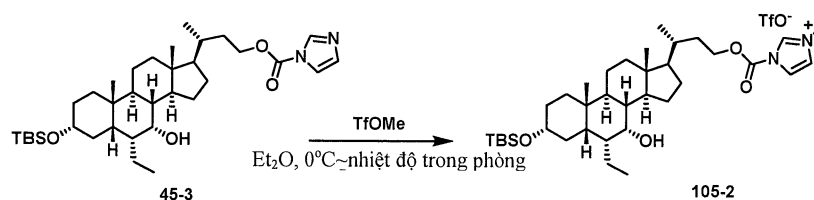
99		576,10
100		632,15
101		672,10
102		610,15
103		568,25
104		606,15
104-a		$[M-2H_2O+1]^+$, 546,60
104-b		588,30
104-c		581,10
104-d		576,15
104-e		552,15

104-f		630,10
104-g		581,20
104-h		710,00
104-i		552,15
104-j		589,15
104-k		676,05

Ví dụ 105

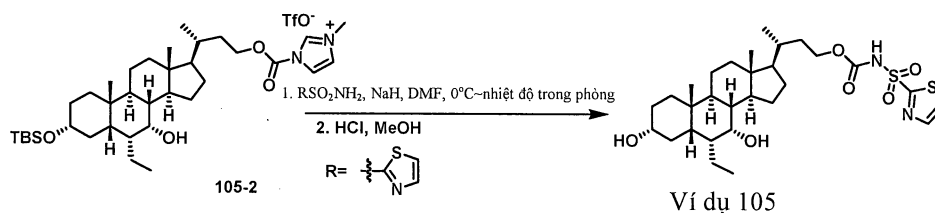


Bước 105-1:



TfOMe (164mg, 1,00mmol) được bổ sung vào hợp chất trung gian có công thức 45-3 (400mg, 0,67mmol) trong Et₂O (2mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và hợp chất có công thức 105-2 thu được ở dạng chất rắn màu trắng (430mg, 84,4%).

Bước 105-2:

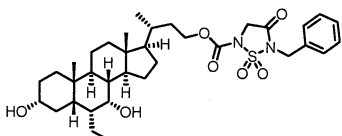


NaH (30mg, 0,5mmol, 60%) được bổ sung vào thiazol-2-sulfonamit (0,32mmol) trong THF ở nhiệt độ 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau đó hợp chất có công thức 105-3 (190mg, 0,25mmol) được bổ sung vào hỗn hợp trên đây ở nhiệt độ 0°C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (10mL), được chiết bằng EtOAc (2 lần mỗi lần 20mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong MeOH (2mL). Sau đó 1 giọt HCl 37% được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó được pha loãng bằng EtOAc (50mL) và được rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần mỗi lần 10mL) và dung dịch nước muối (1 lần 10mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Cột, C18; pha động, MeCN/H₂O, Bộ phận phát hiện, UV 254nm) để thu được hợp chất đích ví dụ 105, ESIMS m/z = 581,10 [M-1]⁻.

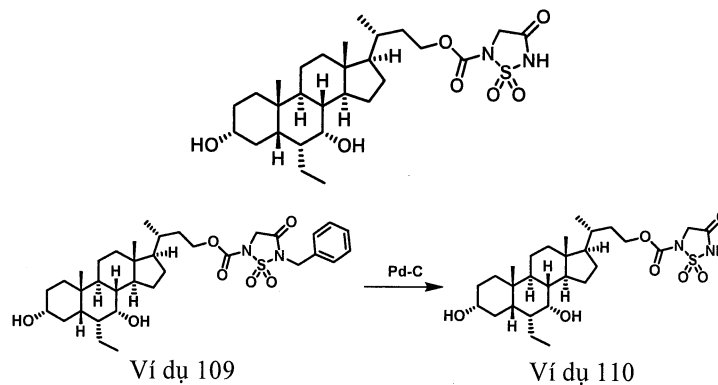
Các hợp chất ví dụ 106-109 dưới đây trong bảng 6 được điều chế bằng các quy trình sau tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 105.

Bảng 6

Ví dụ số	Cấu trúc	Số liệu MS [M-1] ⁻
106		576,15
107		552,15
108		566,10

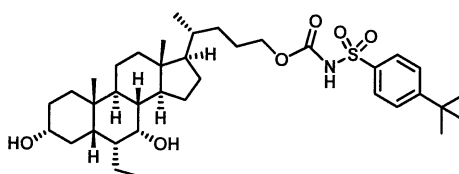
109		$[M+NH_4]^+$, 662,38

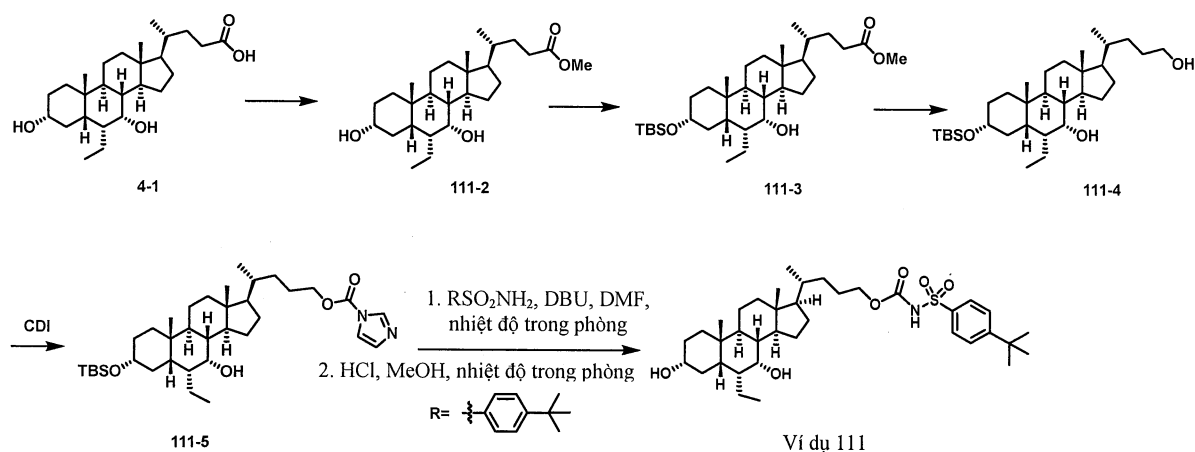
Ví dụ 110:



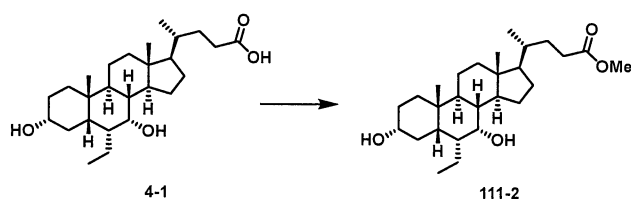
Bổ sung Pd-C (3mg, 10%) vào dung dịch chứa hợp chất ví dụ 109 (30mg) trong MeOH (2mL) trong điều kiện khí N₂. Huyền phù được loại khí trong chân không và được thổi khí H₂ một vài lần. Hỗn hợp được khuấy trong bình cầu H₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó được lọc, dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất ví dụ 110 (23mg, 91,9%) ở dạng chất rắn màu trắng, ESIMS m/z = 553,10 [M-1]⁻.

Ví dụ 111:



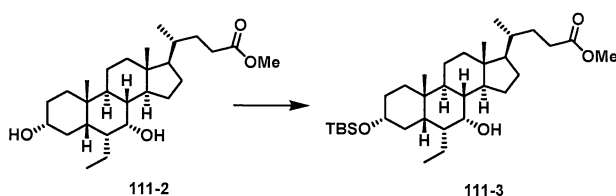


Bước 111-1:



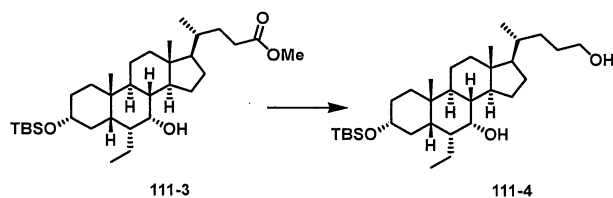
Bổ sung axit sulfuric (98%, 0,13mL) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 4-1 (6,5g, 15,5mmol) trong MeOH (130mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong 24 giờ, và được cô trong chân không. Tinh chế cặn trên silicagel (105g) bằng 0-30% axeton trong hexan thu được hợp chất có công thức 111-2 (6,6g, hiệu suất 98%).

Bước 111-2:



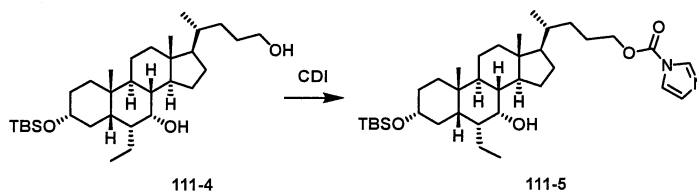
Bổ sung imidazol (2,20g, 32,3mmol) và TBSCl (2,33g, 15,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 111-2 (6,39g, 14,7mmol) trong DMF (30mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong 20 giờ, được dập tắt bằng dung dịch đệm có pH 7, và được chiết bằng MTBE. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô trong chân không. Tinh chế cặn trên silicagel (105g) bằng 0-50% EtOAc/hexan thu được hợp chất có công thức 111-3 (7,59g, hiệu suất 94%).

Bước 111-3:



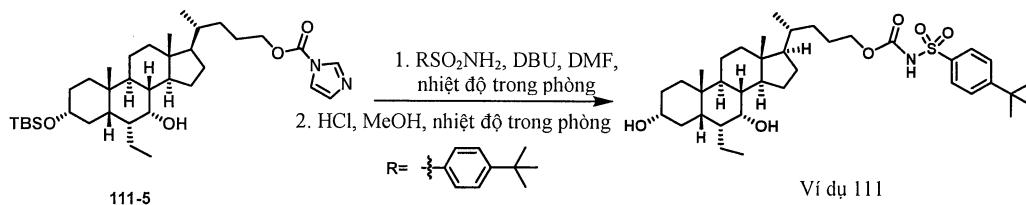
Bổ sung nhỏ giọt LiBH_4 (2,0M trong THF, 41,6mmol, 20,8mL) và MeOH khan (1,7mL, 41,6mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 111-3 (7,59g, 13,85mmol) trong THF. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong 15 giờ, được dập tắt từ từ bằng nước (100mL), và được chiết bằng EtOAc. Lớp nước được axit hóa bằng 1M HCl đến pH 5 và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Lớp hữu cơ được thu gom, được rửa bằng dung dịch 1M HCl, dung dịch NaCl bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô trong chân không. Tinh chế cặn trên silic gel (105g) bằng 0 - 30% EtOAc/hexan thu được hợp chất có công thức 111-4 (6,5g) với hiệu suất 90%.

Bước 111-4:



CDI (0,37g, 2,3mmol) được bổ sung vào rượu có công thức 111-4 (1,00g, 1,9mmol), và DIEA (0,37g, 2,9mmol) trong DCM (20mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thu được dung dịch chứa hợp chất trung gian có công thức 111-5 và được sử dụng trực tiếp.

Bước 111-5:

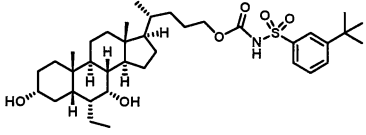
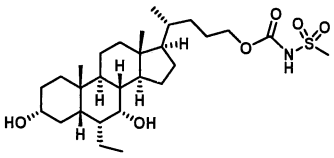
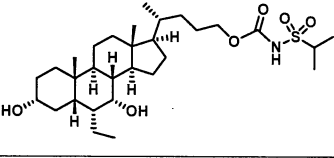
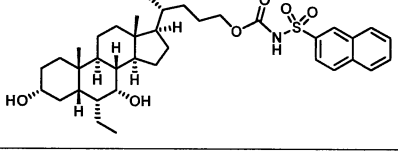
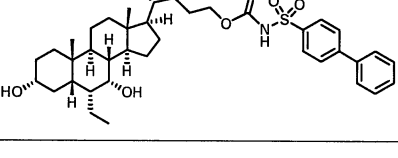
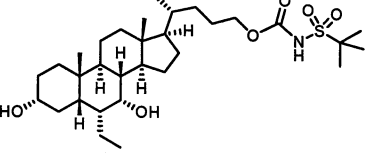


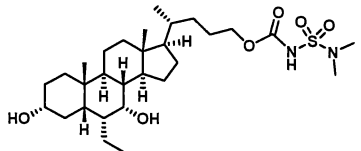
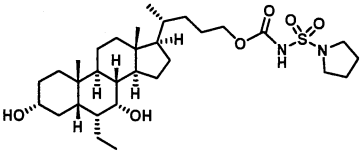
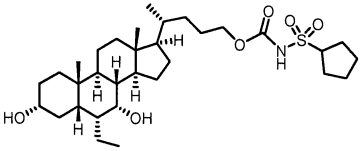
Hỗn hợp chứa $p\text{-}^t\text{BuPhSO}_2\text{NH}_2$ (0,3mmol), DBU (92,6mg, 0,61mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung vào một hợp chất tương tự với hợp chất trung gian có công thức 111-5 trên đây, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (10mL) được bổ sung, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, chiết bằng EtOAc (2 lần mỗi lần 10mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong MeOH (2mL),

sau đó 1 giọt HCl 37% được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó được pha loãng bằng EtOAc (50mL) và được rửa liên tục bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2 lần mỗi lần 10mL) và dung dịch nước muối (1 lần 10mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Cột, C18; pha động, MeCN/H₂O, bộ phận phát hiện, UV 254nm) để thu được hợp chất đích ví dụ 111 ESIMS m/z = 644,40 [M-1]⁻.

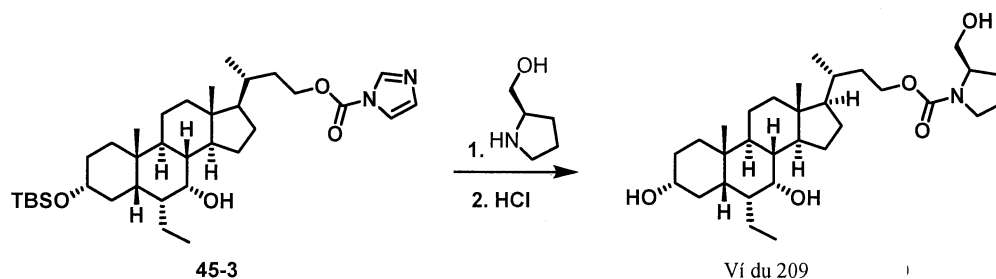
Các hợp chất ví dụ 112-120 dưới đây trong bảng 7 được điều chế bằng các quy trình dưới đây tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 111.

Bảng 7

Ví dụ số	Cấu trúc	Số liệu MS [M-1] ⁻
112		644,40
113		526,30
114		554,35
115		638,40
116		664,40
117		568,40

118		555,30
119		581,35
120		580,20

Ví dụ 209

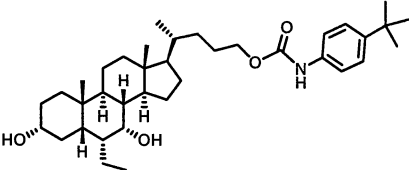
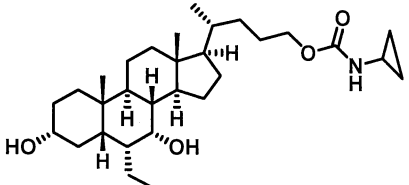
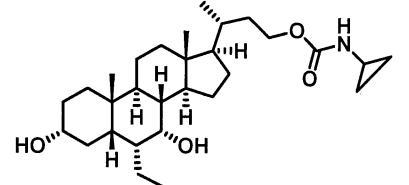
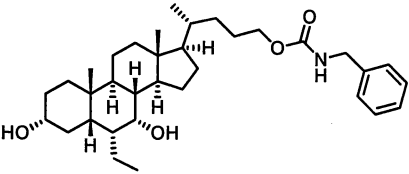
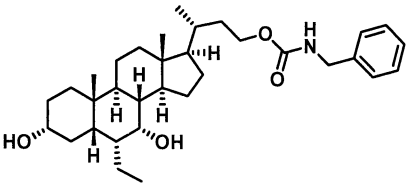
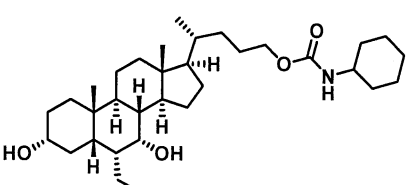
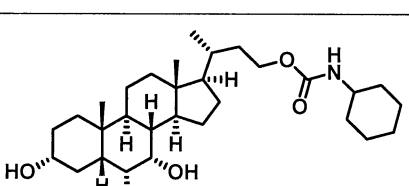
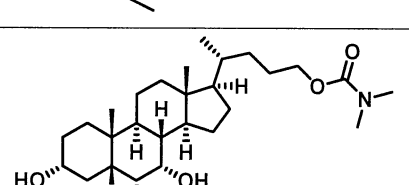
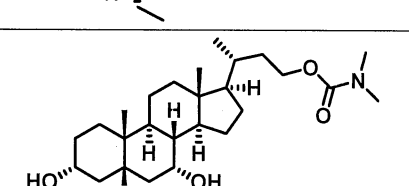


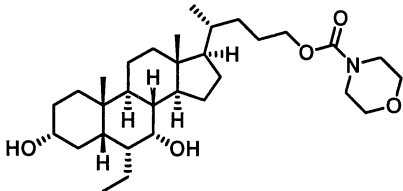
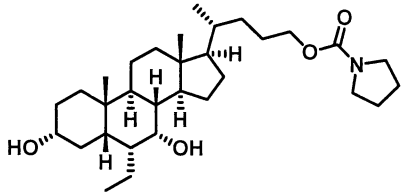
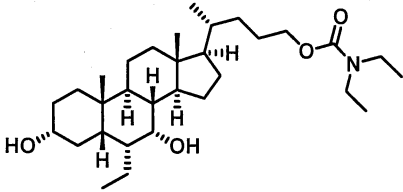
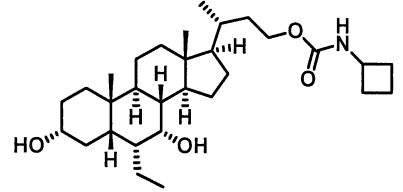
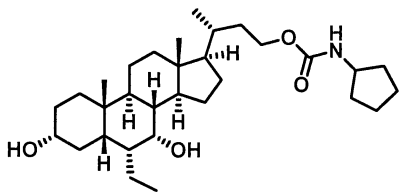
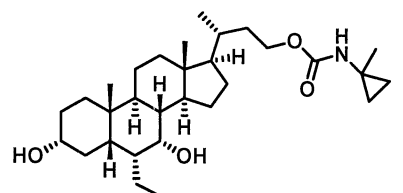
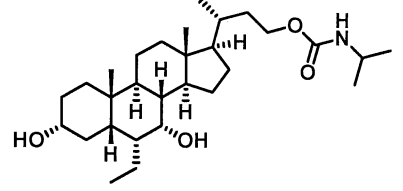
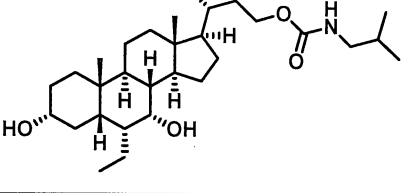
Bổ sung hợp chất có công thức 45-3 (100mg, 0,167mmol) vào dung dịch chứa (R)-pyrrolidin-2-ylmetanol (51mg, 0,501mmol) và DBU (127mg, 0,833mmol) trong DCM (5mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng H₂O (10mL), và được chiết bằng EtOAc (3 lần mỗi lần 10mL). Pha hữu cơ thu gom được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô.

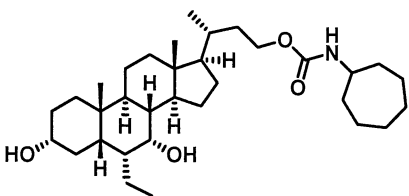
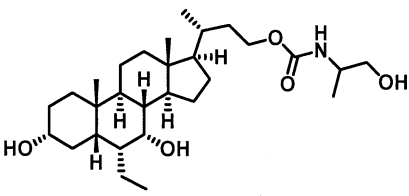
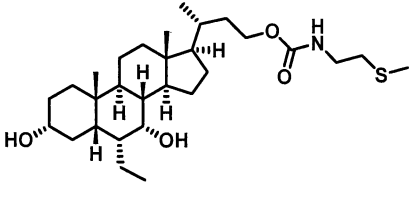
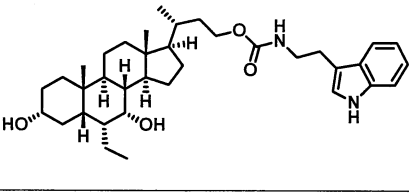
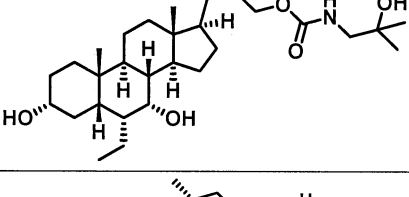
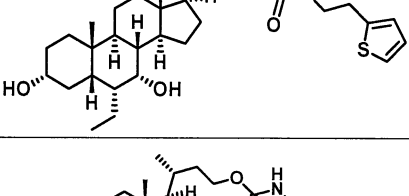
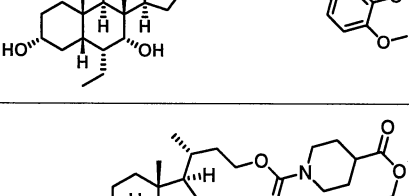
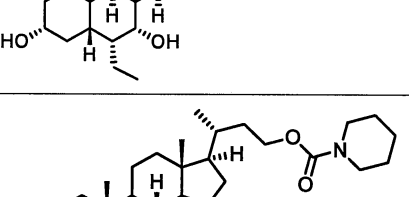
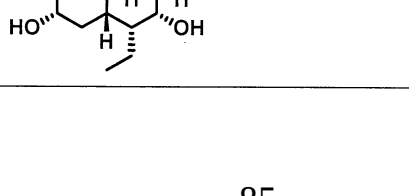
Cặn được hòa tan trong MeOH (2mL). Bổ sung 5μL HCl 37% vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, được pha loãng bằng EtOAc (20mL), và rửa liên tục bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10mL) và dung dịch nước muối (10mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Cột, C18; lớp động, MeCN/H₂O, Bộ phận phát hiện, UV 254nm) để thu được 16,6mg hợp chất ví dụ 209 ở dạng chất rắn màu trắng. [M-1]⁺, 518,20.

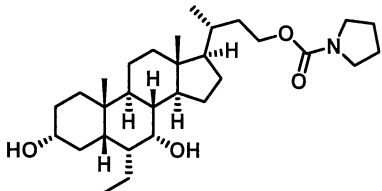
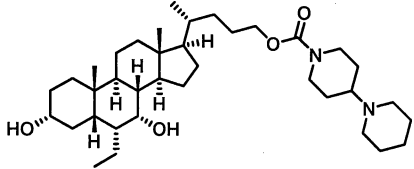
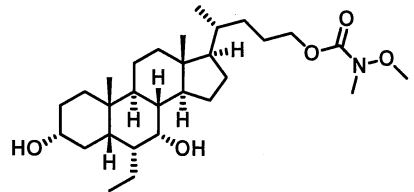
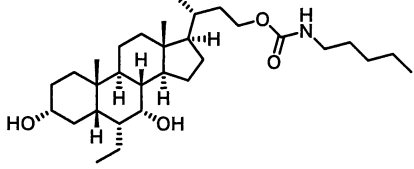
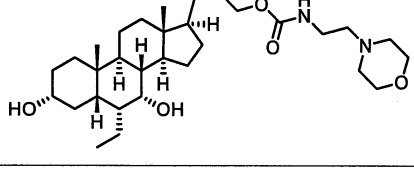
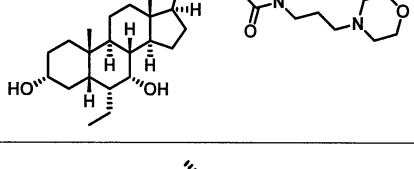
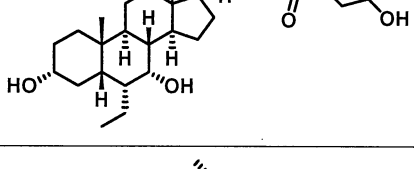
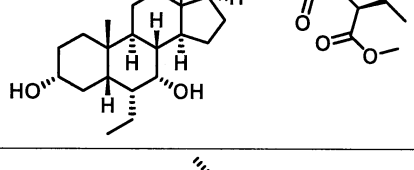
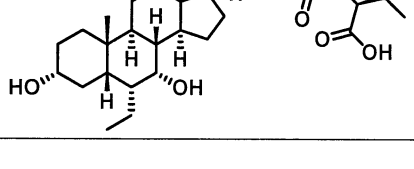
Các hợp chất ví dụ 121-208 và ví dụ 210-218 dưới đây trong bảng 8 được điều chế bằng các quy trình dưới đây tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 209 bắt đầu từ hợp chất 4-8, 111-5 hoặc 45-3.

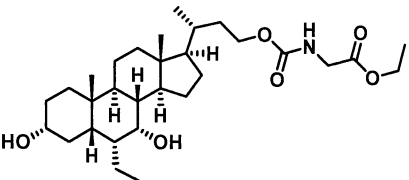
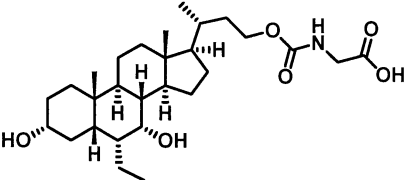
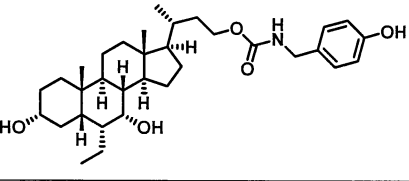
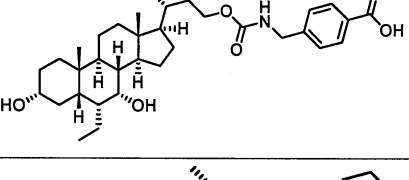
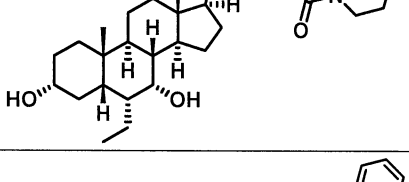
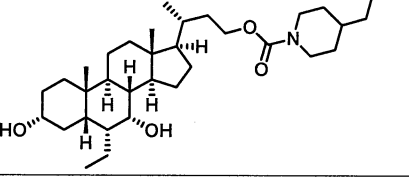
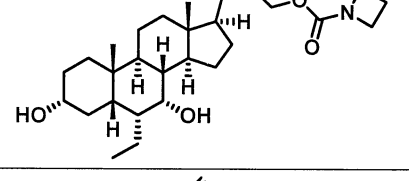
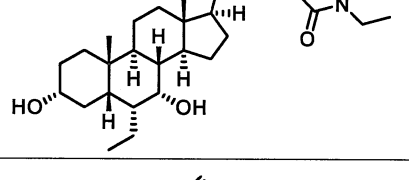
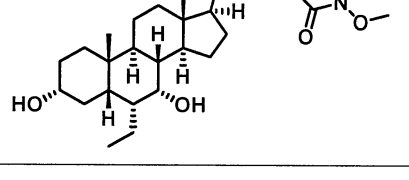
Bảng 8

Ví dụ số	Cấu trúc	Số liệu MS [M-1] ⁻
121		$[M+NH_4]^+ = 599,48$
122		$[M-2H_2O+1]^+, 454,35$
123		$[M-1]^-, 474,4$
124		$[M-2H_2O+1]^+, 504,40$
125		$[M-1]^-, 524,4$
126		$[M-H_2O+1]^+, 514,45$
127		$[M+HCOOH-1]^-, 562,41$
128		$[M-H_2O+1]^+, 460,35$
129		$[M-H_2O+1]^+, 446,50$

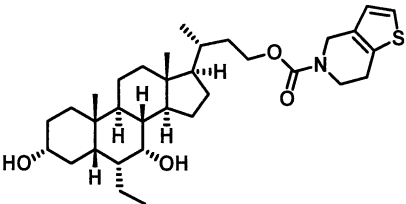
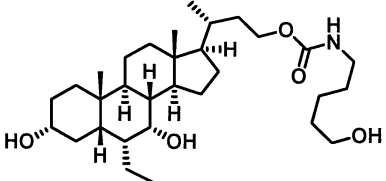
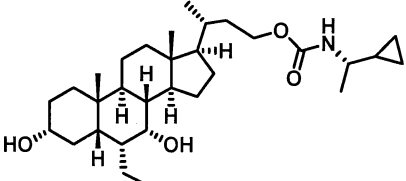
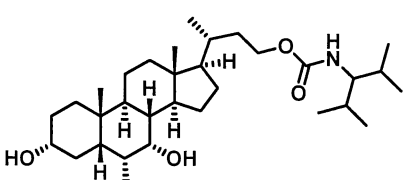
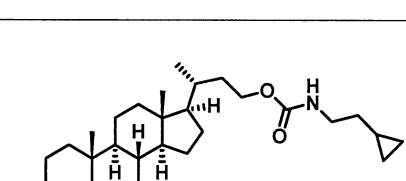
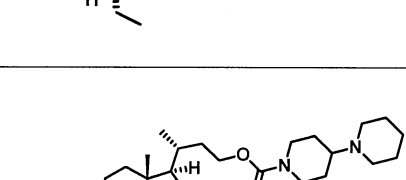
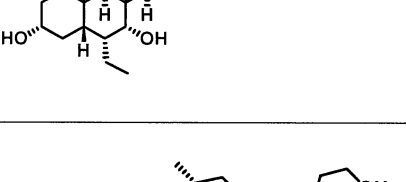
130		$[M-2H_2O+1]^+$, 484,55
131		$[M-H_2O+1]^+$, 486,55
132		$[M-H_2O+1]^+$, 488,55
133		$[M-1]^-$, 488,35
134		$[M-1]^-$, 502,40
135		$[M-1]^-$, 488,35
136		$[M-1]^-$, 476,35
137		$[M-1]^-$, 490,40

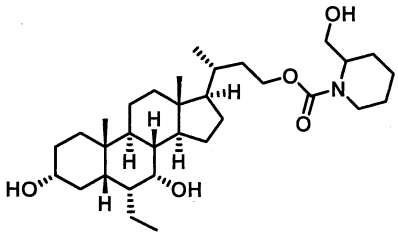
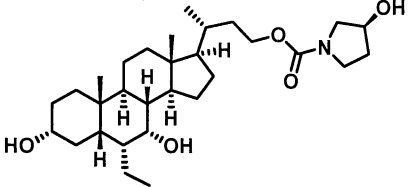
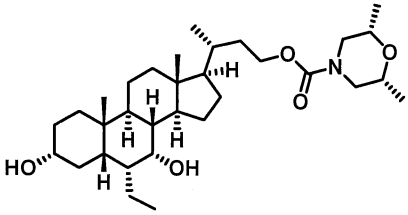
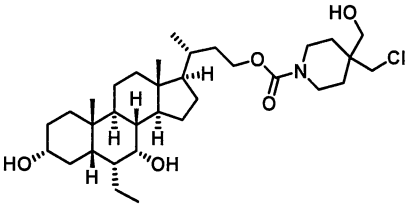
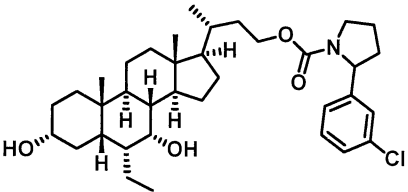
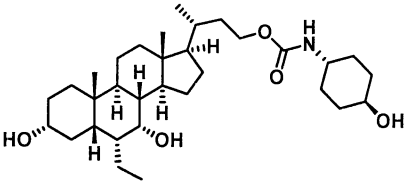
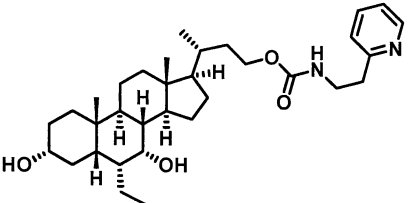
138		$[M+HCOOH-1]^+$, 576,55
139		$[M+Na]^+$, 516,40
140		$[M+Na]^+$, 532,35
141		$[M+1]^+$, 579,45
142		$[M+Na]^+$, 530,40
143		$[M-2H_2O+1]^+$, 510,55
144		$[M-2H_2O+1]^+$, 564,60
145		$[M-2H_2O+1]^+$, 540,60
146		$[M-H_2O+1]^+$, 486,55

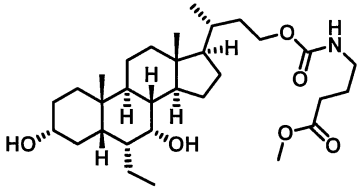
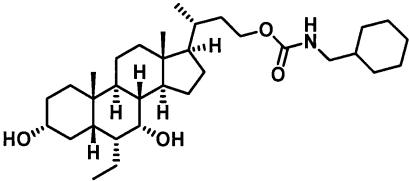
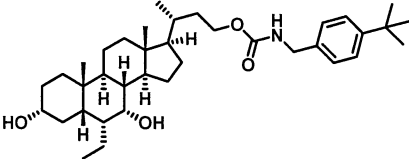
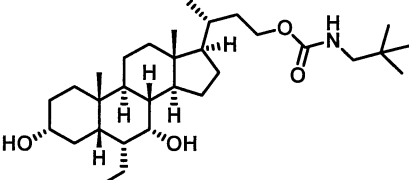
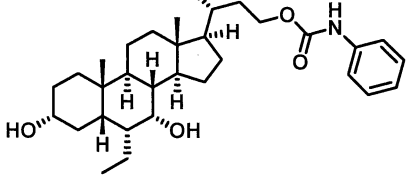
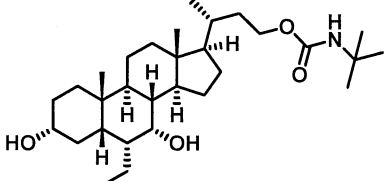
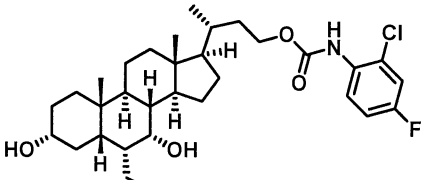
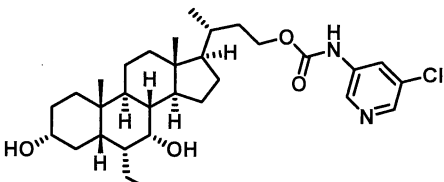
147		$[M-H_2O+1]^+$, 472,55
148		$[M+1]^+$, 601,70
149		$[M+Na]^+$, 516,50
150		$[M+HCOOH-1]^+$, 550,50
151		$[M+1]^+$, 549,45
152		$[M+1]^+$, 563,50
153		$[M+Na]^+$, 502,35
154		$[M+NH_4]^+$, 567,50
155		$[M-2H_2O+1]^+$, 500,45

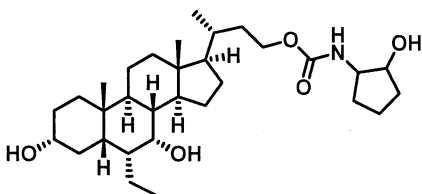
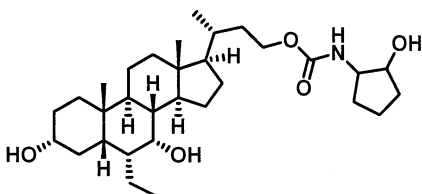
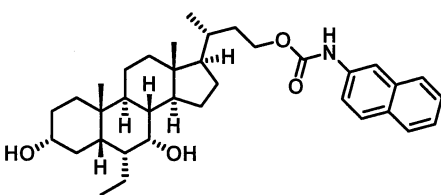
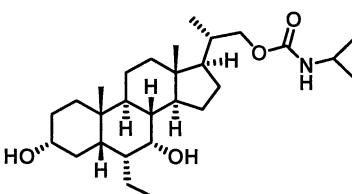
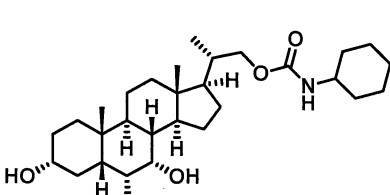
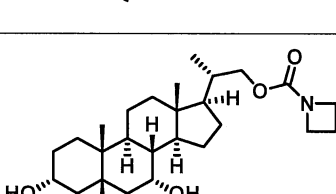
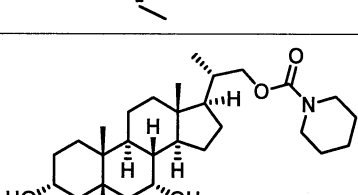
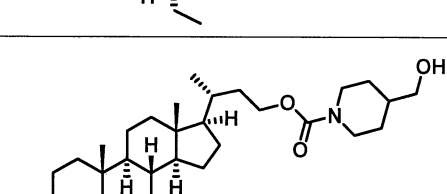
156		$[M+NH_4]^+$, 539,45
157		$[M-1]^-$, 492,35
158		$[M+Na]^+$, 564,35
159		$[M-2H_2O+1]^+$, 534,35
160		$[M-2H_2O+1]^+$, 470,55
161		$[M+1]^+$, 594,70
162		$[M-H_2O+1]^+$, 458,55
163		$[M-H_2O+1]^+$, 474,55
164		$[M-1]^-$, 478,30

165		$[M-H_2O+1]^+$, 500,50
166		$[M-2H_2O+1]^+$, 532,60
167		$[M-2H_2O+1]^+$, 532,55
168		$[M-H_2O+1]^+$, 516,50
169		$[M-H_2O+1]^+$, 502,60
170		$[M+1]^+$, 611,65
171		$[M-H_2O+1]^+$, 529,40
172		$[M+1]^+$, 508,40

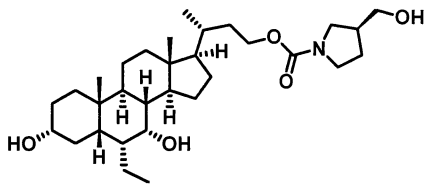
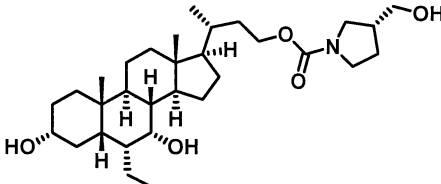
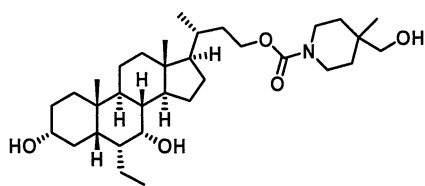
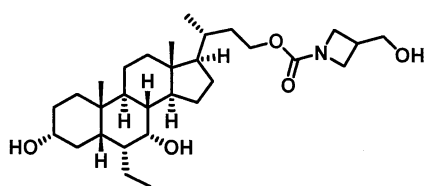
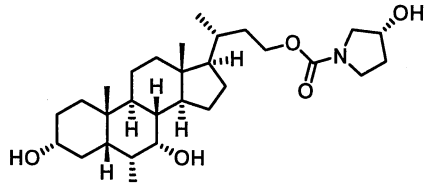
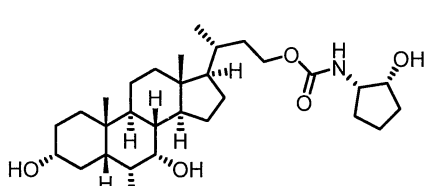
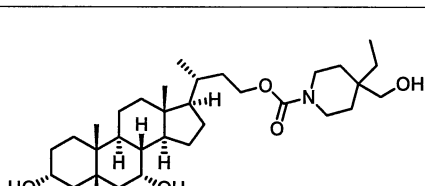
173		$[M-H_2O+1]^+$, 540,35
174		$[M-H_2O+1]^+$, 540,40
175		$[M-H_2O+1]^+$, 486,35
176		$[M+Na]^+$, 556,45
177		$[M+HCOOH-1]^+$, 548,50
178		$[M+1]^+$, 587,70
179		$[M-H_2O+1]^+$, 506,60

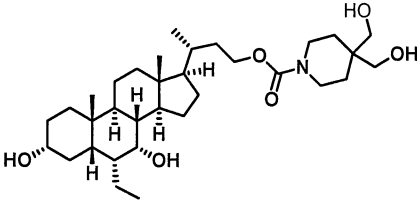
180		$[M-H_2O+1]^+$, 516,60
181		$[M-H_2O+1]^+$, 485,55
182		$[M+Na]^+$, 556,40
183		$[M-H_2O+1]^+$, 564,35
184		$[M+Na]^+$, 622,40
185		$[M+Na]^+$, 556,40
186		$[M+1]^+$, 541,45

187		$[M-H_2O+1]^+$, 518,35
188		$[M-2H_2O+1]^+$, 496,45
189		$[M+NH_4]^+$, 599,55
190		$[M-2H_2O+1]^+$, 470,45
191		$[M+NH_4]^+$, 529,45
192		$[M-1]^-$, 490,35
193		$[M-2H_2O+1]^+$, 528,50
194		$[M+1]^+$, 547,40

195		$[M-H_2O+1]^+$, 502,55
196		$[M+1]^+$, 546,40
197		$[M+NH_4]^+$, 579,5
198		$[M-2H_2O+1]^+$, 426,40
199		$[M+Na]^+$, 526,40
200		$[M+1]^+$, 462,4
201		$[M+1]^+$, 490,4
202		$[M-2H_2O+1]^+$, 498,55

203		$[M-H_2O+1]^+$, 516,55
204		$[M-H_2O+1]^+$, 516,60
205		$[M-H_2O+1]^+$, 494,40
206		$[M-H_2O+1]^+$, 502,20
207		$[M+Na]^+$, 542,45
208		$[M+Na]^+$, 542,30
210		$[M-1]^-$, 518,20

211		$[M+Na]^+$, 542,30
212		$[M+Na]^+$, 542,30
213		$[M-H_2O+1]^+$, 530,50
214		$[M+Na]^+$, 528,30
215		$[M+Na]^+$, 528,30
216		$[M-1]^-$, 518,15
217		$[M-1]^-$, 560,30

218		[M-1] ⁻ , 562,25
-----	---	-----------------------------

Các thử nghiệm

Thử nghiệm FXR (NR1H4) của người

Xác định sự chuyển hoạt hóa được gây ra bởi trình tự khởi đầu Gal4 qua trung gian phối tử để định lượng mức hoạt hóa FXR qua trung gian liên kết phối tử. Kit thử nghiệm sàng lọc FXR được mua từ Indigo Bioscience (Số Catalogue: IB00601) để xác định hiệu lực và hiệu quả của hợp chất được phát triển bởi Enanta mà có thể cảm ứng sự hoạt hóa FXR. Việc sử dụng chủ yếu hệ thử nghiệm sàng lọc này là để xác định hoạt tính chức năng của FXR của người. Thử nghiệm này sử dụng các tế bào động vật có vú không phải người, tế bào trứng chuột đồng Trung Quốc (Chinese hamster ovary-CHO) được thao tác di truyền để biểu hiện protein NR1H4 của người (được dùng để chỉ là FXR). Các tế bào sàng lọc cũng mang ADN bổ trợ mã hóa luxiferaza của bộ cánh cứng mà xúc tác các cơ chất và gây ra sự phát xạ photon. Cường độ phát quang của phản ứng được xác định bằng cách sử dụng thiết bị đo độ phát quang đọc đĩa, Envision. Các tế bào sàng lọc bao gồm gen sàng lọc luxiferaza được liên kết chức năng với trình tự khởi đầu đáp ứng với FXR. Do đó, việc xác định mức thay đổi trong việc biểu hiện luxiferaza trong tế bào sàng lọc đã xử lý thu được số đo thay thế nhạy cảm về mức thay đổi hoạt tính FXR. EC₅₀ và hiệu quả (được chuẩn hóa theo CDCA được đặt là 100%) được xác định bằng XLFit. Thử nghiệm này được tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nói tóm lại, thử nghiệm này được tiến hành trong đĩa màu trắng có 96 lỗ sử dụng thể tích cuối bằng 100uL chứa tế bào với các liều khác nhau của hợp chất. Tế bào sàng lọc phục hồi được từ điều kiện bảo quản ở -80°C. Tiến hành giải đông nhanh các tế bào đông lạnh bằng cách chuyển 10ml thể tích môi trường phục hồi tế bào ở nhiệt độ 37°C vào ống chứa các tế bào đông lạnh. Đóng lại nắp ống chứa tế bào sàng lọc và đặt ngay vào bể nước 37°C trong 5 - 10 phút. Lấy ống chứa huyền phù tế bào sàng lọc này ra khỏi bể nước. Sát trùng bề mặt ngoài của ống bằng miếng gạc tẩm 70% rượu, và sau đó chuyển ống này vào vòm nuôi cấy tế bào. Phân tán 90μl huyền phù tế bào vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm có 96 lỗ. Chuyển đĩa này vào tủ ủ 37°C, để tế bào bám vào đáy lỗ. Pha loãng hợp chất trong đĩa

pha loãng (Dilution Plate-DP), và sử dụng cho tế bào trong đĩa thử nghiệm (Assay Plate-AP). Lượng DMSO của các mẫu được giữ ở nồng độ 0,2%. Các tế bào được ủ thêm 22 giờ nữa trước khi đo hoạt tính luxiferaza. Ba mươi phút trước khi định lượng hoạt tính FXR, loại bỏ cơ chất phát hiện và dung dịch đệm phát hiện khỏi thiết bị làm lạnh và đặt chúng vào nơi có ánh sáng yếu để chúng có thể cân bằng với nhiệt độ trong phòng. Mở nắp đĩa và loại bỏ toàn bộ môi trường bằng cách đung nó vào trong đồ chứa chất thải thích hợp. Vỗ nhẹ vào đĩa đã lộn ngược lên trên khăn giấy hấp thu làm sạch để lấy các giọt nhỏ cạn. Tế bào sẽ vẫn bám chặt vào đáy lỗ. Bổ sung 100µl chất phát hiện luxiferaza vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm. Để yên đĩa thử nghiệm này ở nhiệt độ trong phòng trong ít nhất 5 phút sau khi bổ sung LDR. Thiết lập thiết bị (Envision) để tiến hành “lắc đĩa” một lần trong 5 giây trước khi đọc lỗ thử nghiệm thứ nhất. Thời gian đọc có thể là 0,5 giây (500 miligiây) mỗi lỗ. EC₅₀ và hiệu quả (được chuẩn hóa theo CDCA được đặt là 100%) được xác định bằng XLFit.

Thử nghiệm hoạt tính TGR5 của người (GPBAR1) *in vitro*

Hiệu lực và hiệu quả của hợp chất theo sáng chế trên thụ thể TGR5 được đánh giá bằng cách sử dụng các thử nghiệm *in vitro* được tiến hành nhờ kit đặc biệt từ DiscoverX (CAMP HUNTER™ eXpress GPBAR1 CHO-K1 GPCR Assay; số Cataloguer: 95-0049E2CP2S)GPBAR1 (thụ thể axit mật liên kết với protein G 1) mã hóa thành viên của siêu họ thụ thể liên kết với protein G (G protein-coupled receptor-GPCR). Việc hoạt hóa GPBAR1 sau khi liên kết với phối tử làm khởi đầu một loạt tăng thông tin thứ hai mà dẫn đến đáp ứng tế bào. Xử lý các tế bào CHO biểu hiện GPBAR1 bằng axit mật dẫn đến tổng hợp cAMP nội bào và nội bộ hóa thụ thể. Hiệu lực và hiệu quả của hợp chất đối với sự hoạt hóa GPBAR1 được đánh giá bằng cách đo lượng monophosphat adenosin vòng (cyclic adenosine monophosphat-AMP vòng hoặc cAMP) trong các tế bào gan bằng cách sử dụng thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh dựa trên việc bổ sung đoạn enzym (Enzyme Fragment Complementation-EFC).

Nói tóm lại, sau khi cấy các tế bào vào vi đĩa có 96 lỗ màu trắng, đặt đĩa này trong tủ được làm ẩm 5% CO₂, 37°C trong 18-24 giờ trước khi thử nghiệm. Vào ngày thứ hai, tiến hành quy trình cAMP Hunter eXpress thích hợp theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Hòa tan hợp chất chủ vận trong DMSO ở nồng độ gốc mong muốn, và điều chế dung dịch pha loãng liên tiếp 3 lần của hợp chất chủ vận trong dung dịch đệm thử nghiệm tế bào. Nồng độ của mỗi dung dịch pha loãng nên được điều chế ở 4X nồng độ sàng lọc

cuối (tức là 15 μ L hợp chất + 45 μ L dung dịch đệm thử nghiệm tế bào/tác nhân phản ứng kháng thể cAMP). Đối với mỗi dung dịch pha loãng, nồng độ cuối của dung môi nên ổn định. Chuyển 15 μ L hợp chất đã pha loãng vào đĩa thử nghiệm và ủ đĩa này trong 30 phút ở nhiệt độ 37°C. Sau khi ủ chất chủ vận, bổ sung 60 μ L tác nhân phát hiện cAMP tác dụng/hỗn hợp dung dịch cAMP (dung dịch đệm phân giải cAMP, tác nhân phản ứng với cơ chất 1, dung dịch cAMP D) vào các lỗ thích hợp. Ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng (23°C), được bảo vệ tránh ánh sáng. Bổ sung 60 μ L dung dịch cAMP A vào các lỗ thích hợp. Ủ trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng (23°C), được bảo vệ tránh ánh sáng. Đọc các mẫu trên máy đọc đĩa phát quang chuẩn Envision. Tính toán EC₅₀ trung bình sau phép biến đổi loga.

Để đánh giá hiệu lực chủ vận FXR của các hợp chất ví dụ cũng như là các hợp chất đối chứng, khoảng hiệu lực được xác định trong thử nghiệm FXR của người (NR1H4) như được nêu trong bảng 9 dưới đây. Hiệu quả được chuẩn hóa theo CDCA được đặt là 100%. (A=EC₅₀ < 0,1 μ M; B= 0,1 μ M < EC₅₀ < 1,0 μ M; C=1,0 μ M < EC₅₀ < 10 μ M; D= EC₅₀ > 10 μ M).

Bảng 9

Ví dụ	EC ₅₀ (μ M)	Hiệu quả (%)
CDCA	D	100
6-ECDCA	B	223
1	B	422
2	B	247
4	A	319
5	B	85
6	B	298
7	C	168
8	B	327
9	A	208
10	A	259
11	A	224
12	A	217
13	B	324

14	A	270
15	A	197
16	A	187
17	A	211
18	A	221
19	A	219
20	A	203
21	A	225
22	A	262
23	A	182
24	A	193
25	B	182
26	B	206
27	B	173
28	A	194
29	B	186
30	A	261
31	B	207
32	A	164
33	A	266
34	B	186
35	B	152
36	A	205
37	A	207
38	B	203
39	B	182
44-a	A	182
44-b	A	216
44-c	A	183
44-d	B	195
44-e	B	204

44-f	A	216
44-g	A	209
44-h	B	194
44-i	B	210
44-j	A	170
44-k	A	158
44-l	B	165
44-m	A	206
44-n	B	307
44-o	B	292
44-p	A	218
45	A	235
46	A	267
47	A	321
48	A	282
49	A	269
50	A	291
51	A	218
52	A	226
53	A	411
54	B	290
55	A	258
56	A	326
57	A	392
58	A	366
59	A	428
60	A	309
61	A	270
62	A	299
63	A	396
64	B	281

28034

65	A	322
66	B	320
67	A	290
68	B	286
69	A	368
70	A	333
71	B	317
72	C	305
73	C	352
74	B	358
75	A	386
76	B	234
77	B	383
78	B	365
79	A	376
80	B	363
81	A	372
82	C	294
83	B	275
84	A	270
85	A	240
86	B	288
87	B	274
88	A	236
89	A	278
90	A	225
91	B	313
92	C	218
93	A	288
94	A	268
95	C	420

96	A	388
97	B	245
98	B	279
99	C	51
100	A	316
101	B	289
102	A	235
103	A	294
104-a	A	242
104-b	A	363
104-c	C	34
104-d	C	35
104-e	B	239
104-f	A	213
104-g	A	289
104-h	C	208
104-i	A	314
104-j	A	327
104-k	B	180
105	C	34
106	C	35
107	B	239
108	C	309
109	C	142
110	C	28
111	B	208
112	B	123
113	C	130
114	B	345
115	B	376
116	C	294

117	B	365
118	B	367
119	C	370
120	B	485
121	C	8
122	B	204
123	A	379
124	B	225
125	B	305
126	C	187
127	B	308
128	C	138
129	B	323
130	C	256
131	B	202
132	C	205
133	A	283
134	B	267
135	B	224
136	B	185
137	B	270
138	B	297
139	B	310
140	B	246
141	B	293
142	B	247
143	B	202
144	B	229
145	C	247
146	A	223
147	A	228

148	C	37
149	C	232
150	B	303
151	B	253
152	B	276
153	B	230
154	B	138
155	B	278
156	B	193
157	C	178
158	B	240
159	B	221
160	B	142
161	B	226
162	B	277
163	B	266
164	B	191
165	C	158
166	C	30
167	B	321
168	B	302
169	B	257
170	A	283
171	B	179
172	B	201
173	B	209
174	A	228
175	B	210
176	C	368
177	B	460
178	B	196

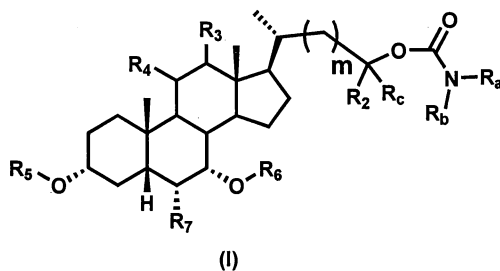
179	B	333
180	B	390
181	A	382
182	B	419
183	A	451
184	C	213
185	B	392
186	B	373
187	B	421
188	B	459
189	C	215
190	B	410
191	C	330
192	C	186
193	C	179
194	C	170
195	A	288
196	A	299
197	C	101
198	C	139
199	C	14
200	C	7
201	B	1
202	B	393
203	B	380
204	A	310
205	C	5
206	A	174
207	B	188
208	B	205
209	A	199

210	A	156
211	A	198
212	A	479
213	A	460
214	A	194
215	A	143
216	B	478
217	A	337
218	A	356

Mặc dù sáng chế được thể hiện và mô tả cụ thể có viện dẫn đến các phương án được ưu tiên của chúng, nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng có thể tiến hành các thay đổi khác nhau mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế được bao gồm bởi yêu cầu bảo hộ đi kèm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

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



trong đó:

R_a là hydro hoặc methyl;

R_b được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) $-C(O)NR_{10}R_{11}$;
- 2) $-C(O)NHOSO_2R_1$;
- 3) $-SO_2R_1$; và
- 4) $-C(O)R_1$;

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) Halogen;
- 2) Hydroxyl;
- 3) $-C_1-C_8$ alkyl được thế hoặc không được thế;
- 4) $-C_2-C_8$ alkenyl được thế hoặc không được thế;
- 5) $-C_2-C_8$ alkynyl được thế hoặc không được thế;
- 6) $-C_3-C_8$ xycloalkyl được thế hoặc không được thế;
- 7) Aryl được thế hoặc không được thế;
- 8) Arylalkyl được thế hoặc không được thế;
- 9) Heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế;
- 10) Heteroaryl được thế hoặc không được thế;
- 11) Heteroaryl được thế hoặc không được thế alkyl; và

12) $-NR_{10}R_{11}$;

R_2 là hydro;

R_c là hydro;

m được chọn từ 0, 1, 2 và 3;

R_3 là hydro hoặc hydroxyl;

R_4 là hydro hoặc hydroxyl;

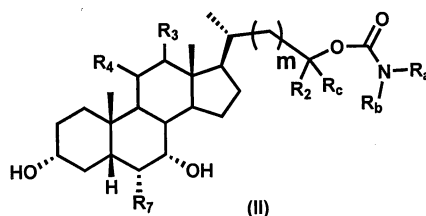
R_5 và R_6 được chọn độc lập từ hydro và nhóm bảo vệ hydroxyl;

R_7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và $-C_1-C_8$ alkyl được thế hoặc không được thế;

và

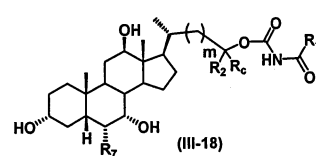
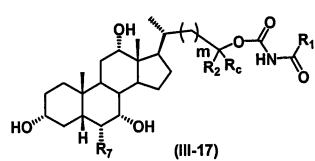
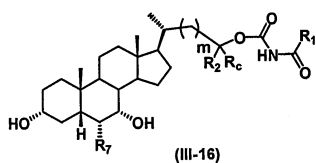
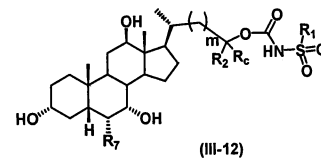
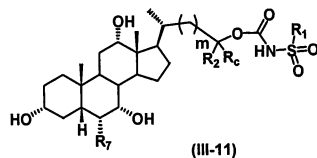
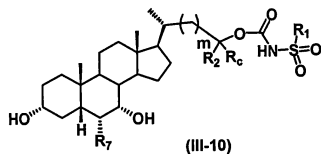
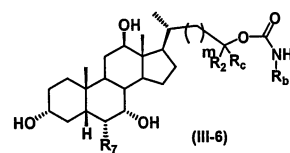
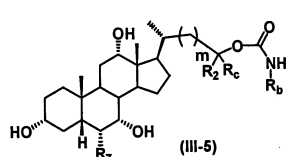
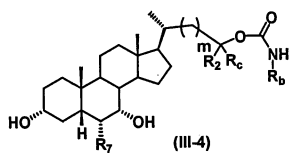
mỗi R_{10} và R_{11} được chọn độc lập từ hydro, $-C_1-C_8$ alkyl được thế hoặc không được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $-C_2-C_8$ alkynyl được thế hoặc không được thế, $-C_3-C_8$ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{10} và R_{11} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức II, hoặc muối được dụng của nó:



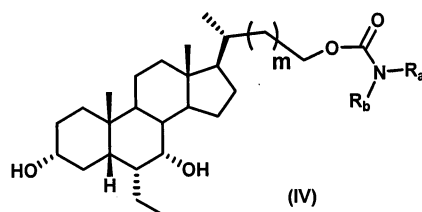
trong đó R_a , R_b , R_c , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 và m là như được xác định trong điểm 1.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức là một trong các công thức (III-4), (III-5), (III-6), (III-10), (III-11), (III-12), (III-16), (III-17) và (III-18), hoặc muối được dụng của nó:



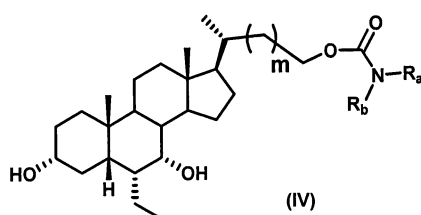
trong đó R_a , R_b , R_c , R_1 , R_2 , R_7 và m là như được xác định trong điểm 1.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IV, hoặc muối được dùng của nó:



trong đó R_a , R_b , và m là như được xác định trong điểm 1.

5. Hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức IV:



trong đó R_a , R_b , và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 1, hoặc muối được dùng của nó:

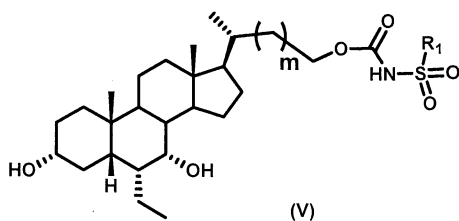
Bảng 1

Hợp chất	m	R_a	R_b	Hợp chất	m	R_a	R_b	Hợp chất	m	R_a	R_b
1	0	Metyl	H	34	1	Metyl	H	67	2	Metyl	H

2	0	Etyl	H	35	1	Etyl	H	68	2	Etyl	H
3	0	Isopropyl	H	36	1	Isopropyl	H	69	2	Isopropyl	H
4	0	Butyl	H	37	1	Butyl	H	70	2	Butyl	H
5	0	t-Butyl	H	38	1	t-Butyl	H	71	2	t-Butyl	H
6	0	Propyl	H	39	1	Propyl	H	72	2	Propyl	H
7	0	Benzyl	H	40	1	Benzyl	H	73	2	Benzyl	H
8	0	Vinyl	H	41	1	Vinyl	H	74	2	Vinyl	H
9	0	Alyl	H	42	1	Alyl	H	75	2	Alyl	H
10	0	CF ₃	H	43	1	CF ₃	H	76	2	CF ₃	H
11	0		H	44	1		H	77	2		H
12	0		H	45	1		H	78	2		H
13	0		H	46	1		H	79	2		H
14	0		H	47	1		H	80	2		H
15	0	Metyl	Me	48	1	Metyl	Me	81	2	Metyl	Me
16	0	Etyl	Me	49	1	Etyl	Me	82	2	Etyl	Me
17	0	Isopropyl	Me	50	1	Isopropyl	Me	83	2	Isopropyl	Me
18	0	t-Butyl	Me	51	1	t-Butyl	Me	84	2	t-Butyl	Me
19	0	Propyl	Me	52	1	Propyl	Me	85	2	Propyl	Me
20	0	Benzyl	Me	53	1	Benzyl	Me	86	2	Benzyl	Me
21	0	Vinyl	Me	54	1	Vinyl	Me	87	2	Vinyl	Me
22	0	Alyl	Me	55	1	Alyl	Me	88	2	Alyl	Me
23	0	CF ₃	Me	56	1	CF ₃	Me	89	2	CF ₃	Me
24	0		Me	57	1		Me	90	2		Me
25	0		Me	58	1		Me	91	2		Me
26	0		Me	59	1		Me	92	2		Me
27	0			60	1			93	2		
28	0			61	1			94	2		
29	0			62	1			95	2		

30	0		63	1		96	2	
31	0		64	1		97	2	
32	0		65	1		98	2	
33	0		66	1		99	2	

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất có công thức V, hoặc muối được dụng của nó:



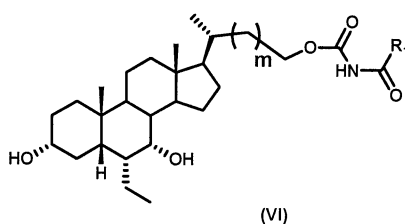
trong đó R_1 và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 2:

Bảng 2

Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1
100	0	Metyl	127	1	Metyl	154	2	Metyl
101	0	Etyl	128	1	Etyl	155	2	Etyl
102	0	Isopropyl	129	1	Isopropyl	156	2	Isopropyl
103	0	Butyl	130	1	Butyl	157	2	Butyl
104	0	t-Butyl	131	1	t-Butyl	158	2	t-Butyl
105	0	Propyl	132	1	Propyl	159	2	Propyl
106	0	Benzyl	133	1	Benzyl	160	2	Benzyl
107	0	Vinyl	134	1	Vinyl	161	2	Vinyl
108	0	Alyl	135	1	Alyl	162	2	Alyl
109	0	CF_3	136	1	CF_3	163	2	CF_3
110	0		137	1		164	2	
111	0		138	1		165	2	
112	0		139	1		166	2	

113	0		140	1		167	2	
114	0		141	1		168	2	
115	0		142	1		169	2	
116	0		143	1		170	2	
117	0		144	1		171	2	
118	0	NH ₂	145	1	NH ₂	172	2	NH ₂
119	0		146	1		173	2	
120	0		147	1		174	2	
121	0		148	1		175	2	
122	0		149	1		176	2	
123	0		150	1		177	2	
124	0		151	1		178	2	
125	0		152	1		179	2	
126	0	F	153	1	F	180	2	F

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất có công thức VI:



trong đó R₁ và m cho mỗi hợp chất được nêu trong bảng 3, hoặc muối được dụng của nó:

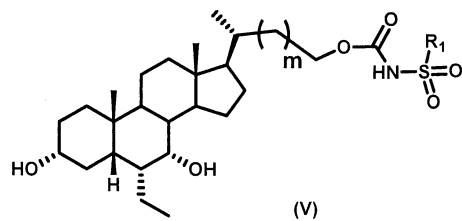
Bảng 3

Hợp chất	m	R ₁	Hợp chất	m	R ₁	Hợp chất	m	R ₁
181	0	Metyl	208	1	Metyl	235	2	Metyl
182	0	Etyl	209	1	Etyl	236	2	Etyl
183	0	Isopropyl	210	1	Isopropyl	237	2	Isopropyl

184	0	Butyl	211	1	Butyl	238	2	Butyl
185	0	t-Butyl	212	1	t-Butyl	239	2	t-Butyl
186	0	Propyl	213	1	Propyl	240	2	Propyl
187	0	Benzyl	214	1	Benzyl	241	2	Benzyl
188	0	Vinyl	215	1	Vinyl	242	2	Vinyl
189	0	Alyl	216	1	Alyl	243	2	Alyl
190	0	CF ₃	217	1	CF ₃	244	2	CF ₃
191	0		218	1		245	2	
192	0		219	1		246	2	
193	0		220	1		247	2	
194	0		221	1		248	2	
195	0		222	1		249	2	
196	0		223	1		250	2	
197	0		224	1		251	2	
198	0		225	1		252	2	
199	0	NH ₂	226	1	NH ₂	253	2	NH ₂
200	0		227	1		254	2	
201	0		228	1		255	2	
202	0		229	1		256	2	
203	0		230	1		257	2	
204	0		231	1		258	2	
205	0		232	1		259	2	
206	0		233	1		260	2	
207	0	F	234	1	F	261	2	F

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_b là –SO₂R₁.

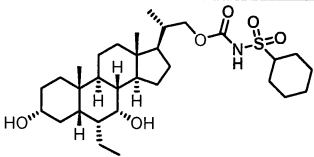
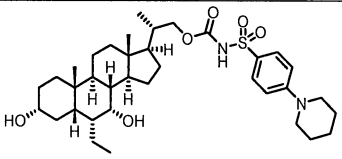
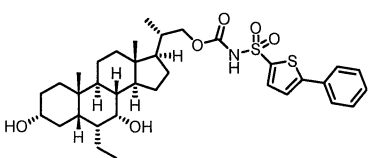
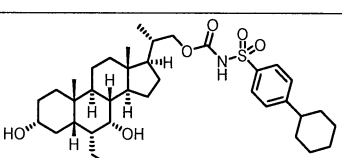
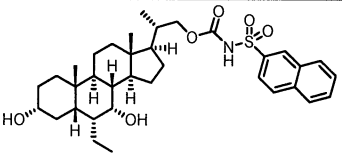
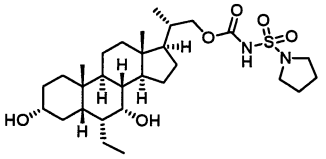
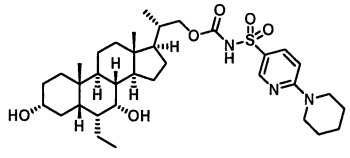
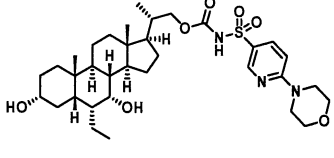
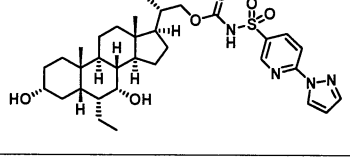
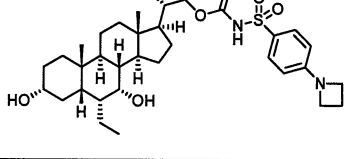
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (V);

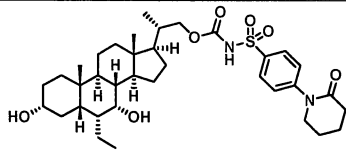
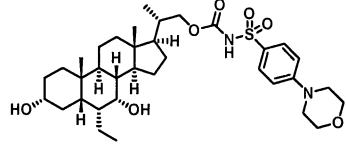
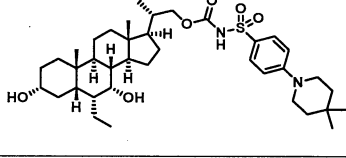
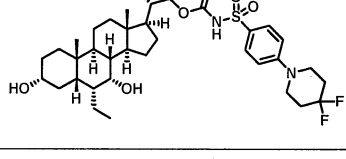
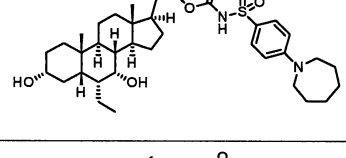
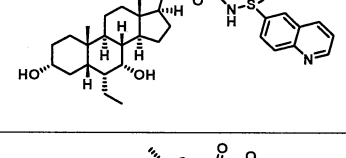
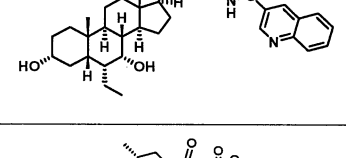
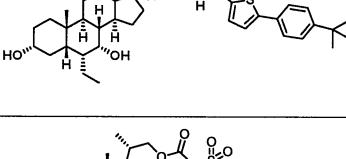
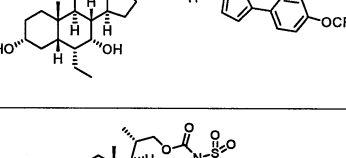
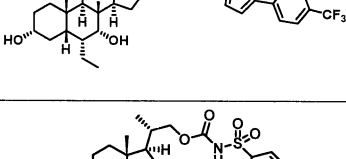
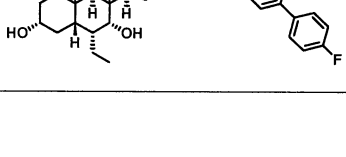


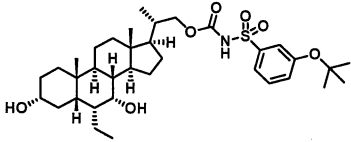
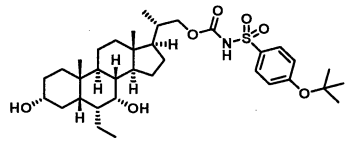
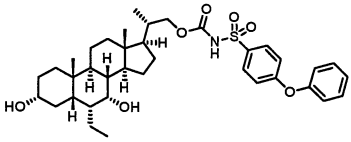
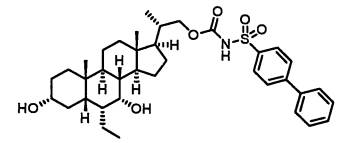
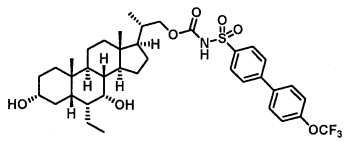
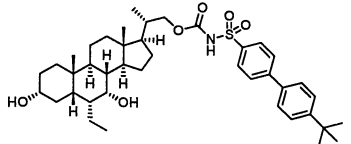
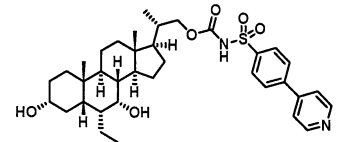
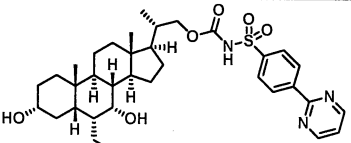
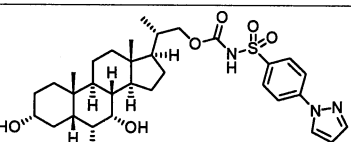
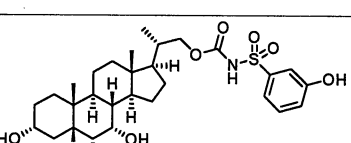
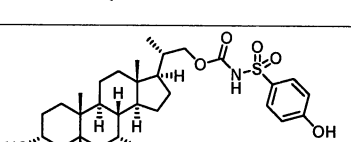
hoặc muối được dụng của nó, trong đó m và R_1 là như được xác định trong điểm 1.

10. Hợp chất được chọn từ các hợp chất nêu dưới đây, hoặc muối được dụng của nó:

Ví dụ số	Công thức cấu tạo
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

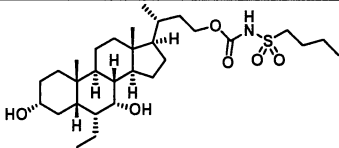
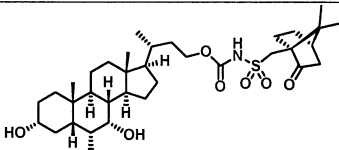
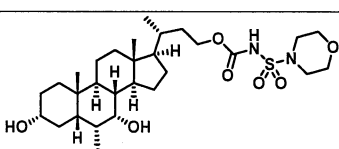
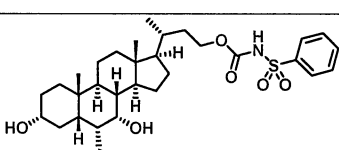
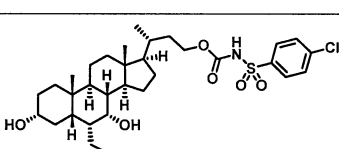
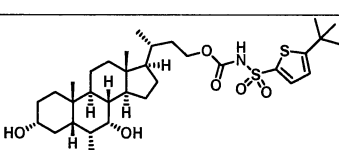
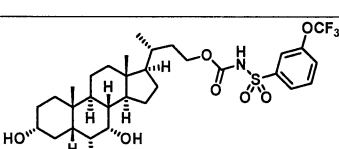
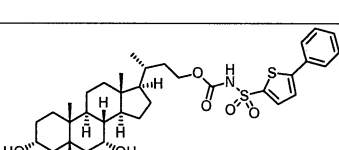
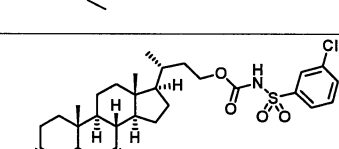
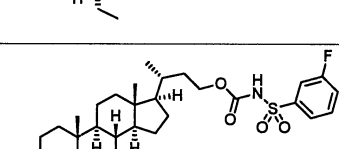
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

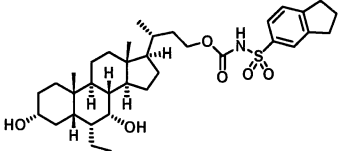
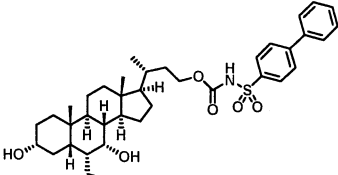
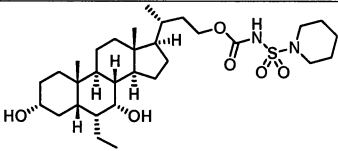
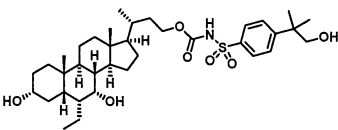
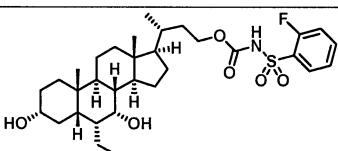
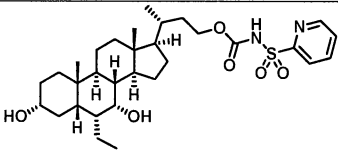
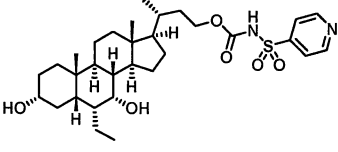
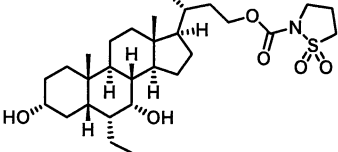
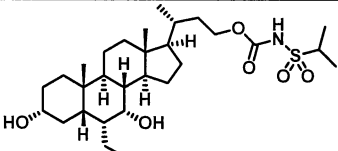
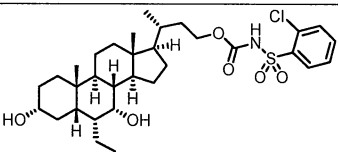
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

40	
41	
42	
43	
44	
44-a	
44-b	
44-c	
44-d	
44-e	
44-f	

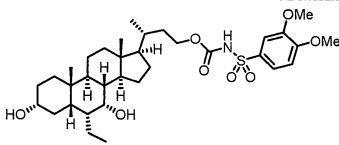
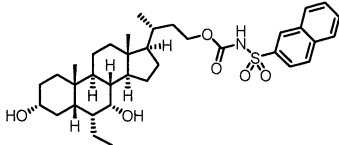
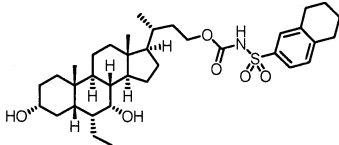
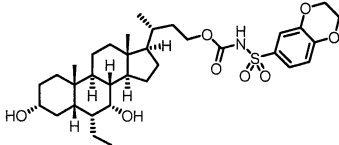
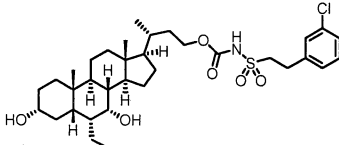
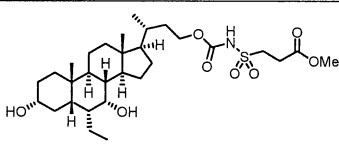
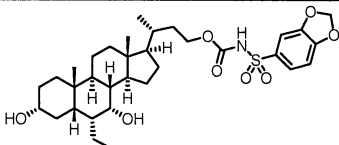
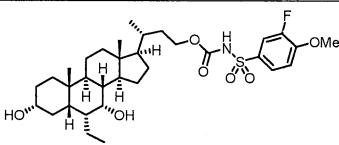
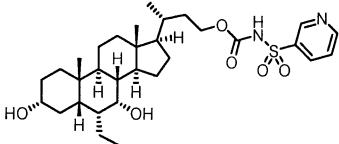
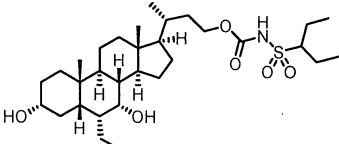
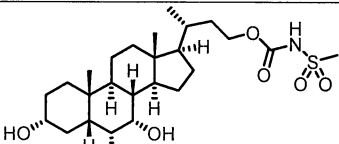
44-g	
44-h	
44-i	
44-j	
44-k	
44-l	
44-m	
44-n	
44-o	
44-p	
45	

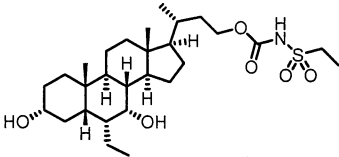
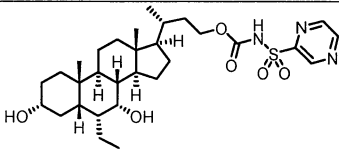
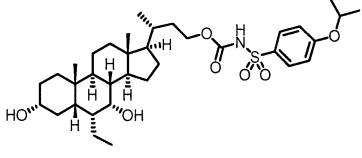
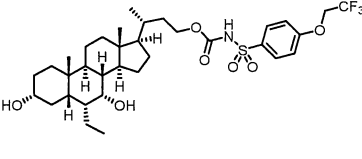
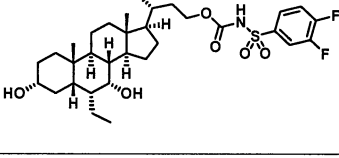
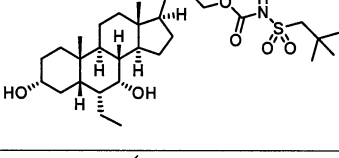
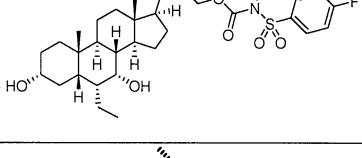
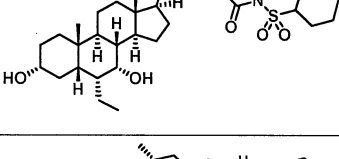
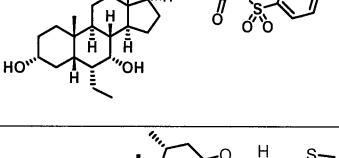
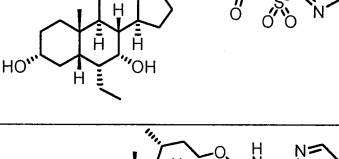
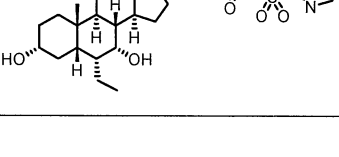
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

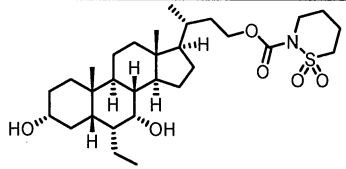
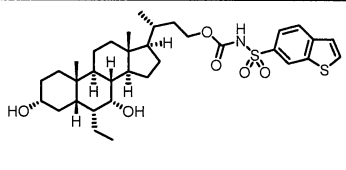
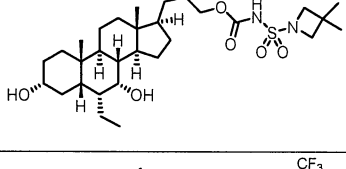
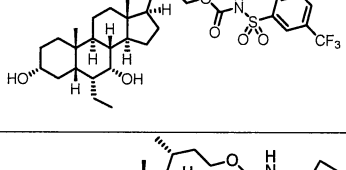
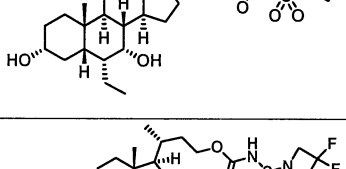
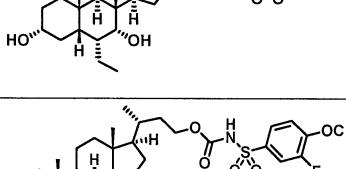
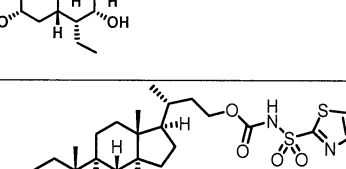
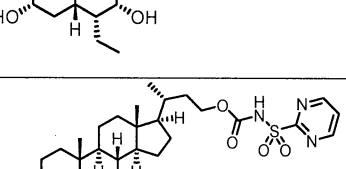
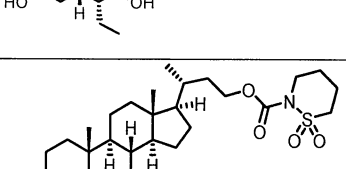
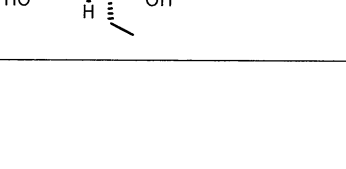
57	 <chem>CCCCS(=O)(=O)NCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
58	 <chem>CC1(C)C(=O)OC(S(=O)(=O)NCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
59	 <chem>C1CCN(C1)S(=O)(=O)NCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
60	 <chem>c1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
61	 <chem>Clc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
62	 <chem>CC(C)(C)c1cc(C=C(C1)S(=O)(=O)NCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
63	 <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
64	 <chem>c1ccc(cc1)S1=C(C=C1)SC(=O)NCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
65	 <chem>Clc1cccc(c1)S(=O)(=O)NCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
66	 <chem>Fc1cccc(c1)S(=O)(=O)NCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>

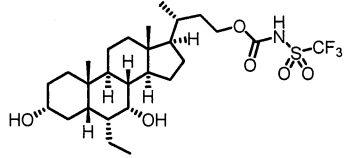
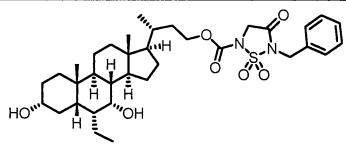
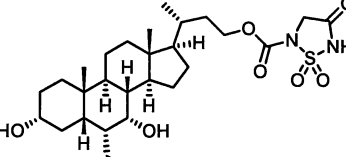
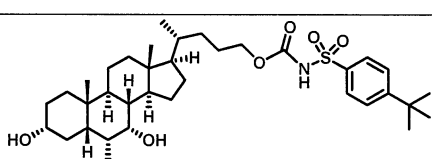
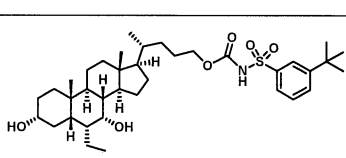
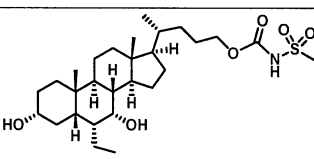
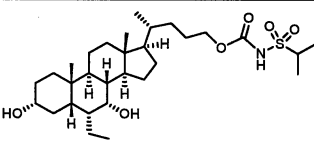
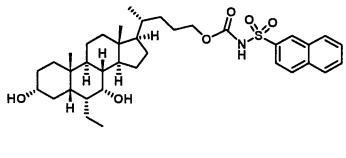
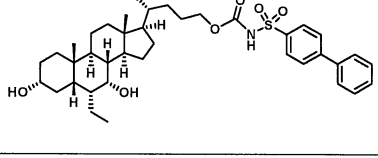
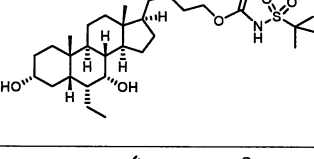
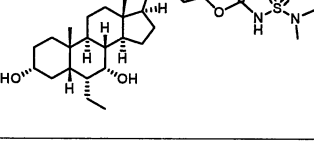
67	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C3 and C14, and a methyl group at C10. The side chain at C13 is a 2-((biphenyl-4-ylsulfonyl)amino)ethyl group.
68	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C3 and C14, and a methyl group at C10. The side chain at C13 is a 2-(phenylsulfonylamino)ethyl group.
69	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C3 and C14, and a methyl group at C10. The side chain at C13 is a 2-(piperidin-4-ylsulfonylamino)ethyl group.
70	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C3 and C14, and a methyl group at C10. The side chain at C13 is a 2-((2-hydroxy-2-propyl)sulfonylamino)ethyl group.
71	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C3 and C14, and a methyl group at C10. The side chain at C13 is a 2-(3-fluorophenylsulfonylamino)ethyl group.
72	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C3 and C14, and a methyl group at C10. The side chain at C13 is a 2-(pyridin-2-ylsulfonylamino)ethyl group.
73	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C3 and C14, and a methyl group at C10. The side chain at C13 is a 2-(4-pyridylsulfonylamino)ethyl group.
74	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C3 and C14, and a methyl group at C10. The side chain at C13 is a 2-(morpholin-4-ylsulfonylamino)ethyl group.
75	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C3 and C14, and a methyl group at C10. The side chain at C13 is a 2-(isopropylsulfonylamino)ethyl group.
76	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C3 and C14, and a methyl group at C10. The side chain at C13 is a 2-(3-chlorophenylsulfonylamino)ethyl group.

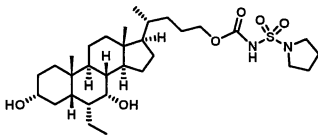
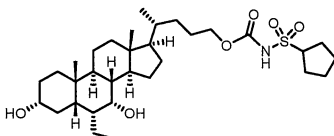
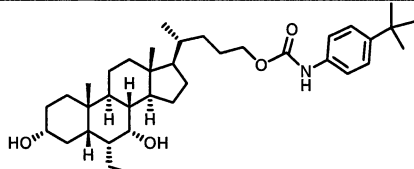
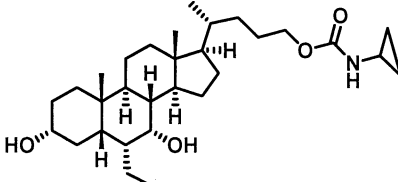
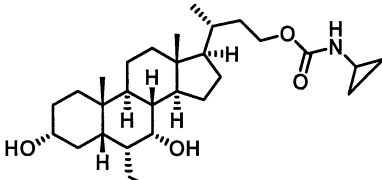
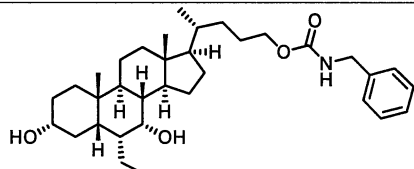
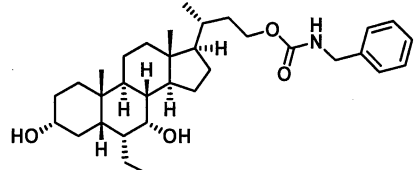
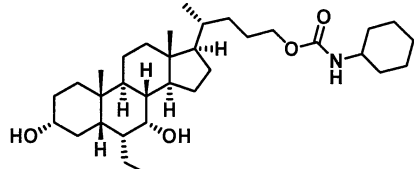
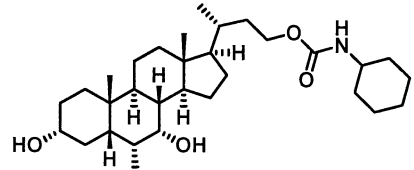
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

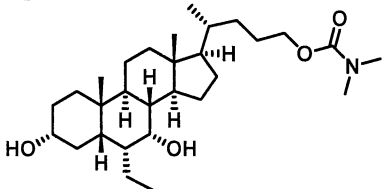
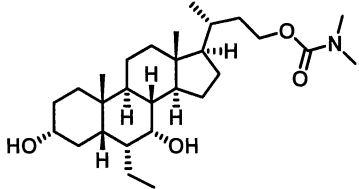
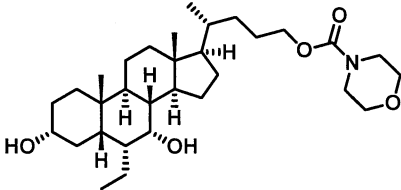
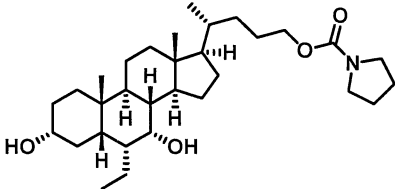
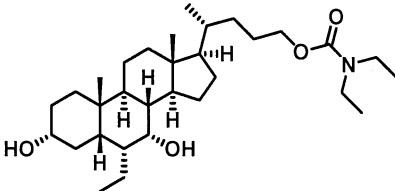
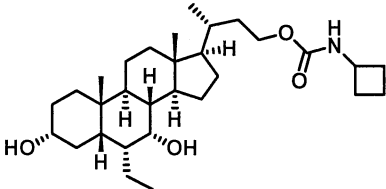
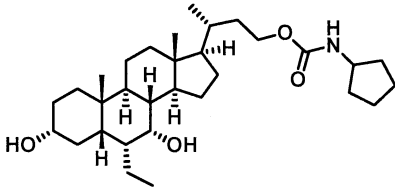
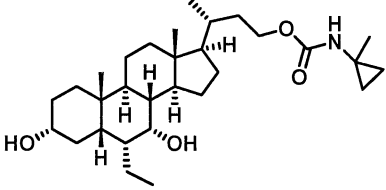
87	 <chem>COc1cc(OC)cc(S(=O)(=O)NC(=O)O[C@H]2[C@@H](C)[C@H]3[C@H]([C@@H]2[C@@H](O)CC[C@]3(C)C)C)cc1</chem>
88	 <chem>O=C1C=CC2=C(C=C1)C=CC=C2S(=O)(=O)NC(=O)O[C@H]3[C@@H](C)[C@H]4[C@H]([C@@H]3[C@@H](O)CC[C@]4(C)C)C</chem>
89	 <chem>O=C1C=CC2=C(C=C1)C=CC=C2S(=O)(=O)NC(=O)O[C@H]3[C@@H](C)[C@H]4[C@H]([C@@H]3[C@@H](O)CC[C@]4(C)C)C</chem>
90	 <chem>O=C1C=CC2=C(C=C1)C=CC=C2S(=O)(=O)NC(=O)O[C@H]3[C@@H](C)[C@H]4[C@H]([C@@H]3[C@@H](O)CC[C@]4(C)C)C</chem>
91	 <chem>Clc1ccc(CS(=O)(=O)NC(=O)O[C@H]2[C@@H](C)[C@H]3[C@H]([C@@H]2[C@@H](O)CC[C@]3(C)C)C)cc1</chem>
92	 <chem>COC(=O)CCS(=O)(=O)NC(=O)O[C@H]2[C@@H](C)[C@H]3[C@H]([C@@H]2[C@@H](O)CC[C@]3(C)C)C</chem>
93	 <chem>O=C1C=CC2=C(C=C1)C=CC=C2S(=O)(=O)NC(=O)O[C@H]3[C@@H](C)[C@H]4[C@H]([C@@H]3[C@@H](O)CC[C@]4(C)C)C</chem>
94	 <chem>COc1cc(F)cc(S(=O)(=O)NC(=O)O[C@H]2[C@@H](C)[C@H]3[C@H]([C@@H]2[C@@H](O)CC[C@]3(C)C)C)cc1</chem>
95	 <chem>O=C1C=CC2=C(C=C1)C=CC=C2S(=O)(=O)NC(=O)O[C@H]3[C@@H](C)[C@H]4[C@H]([C@@H]3[C@@H](O)CC[C@]4(C)C)C</chem>
96	 <chem>CC(C)S(=O)(=O)NC(=O)O[C@H]2[C@@H](C)[C@H]3[C@H]([C@@H]2[C@@H](O)CC[C@]3(C)C)C</chem>
97	 <chem>CS(=O)(=O)NC(=O)O[C@H]2[C@@H](C)[C@H]3[C@H]([C@@H]2[C@@H](O)CC[C@]3(C)C)C</chem>

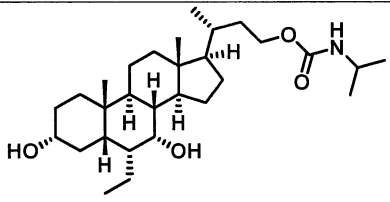
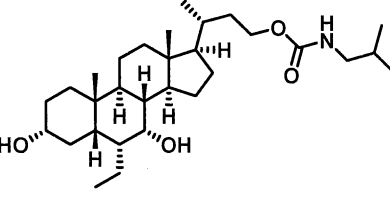
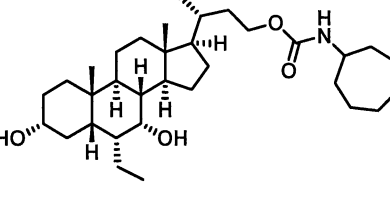
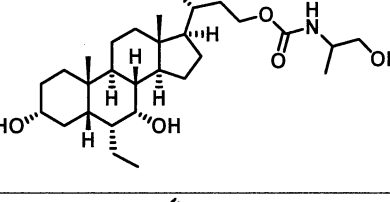
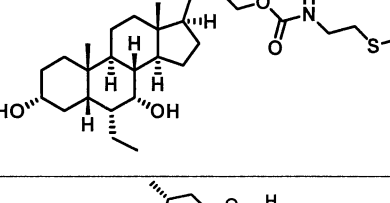
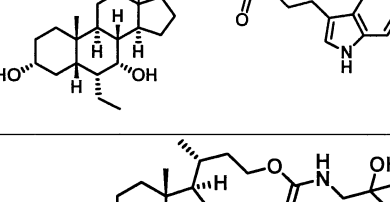
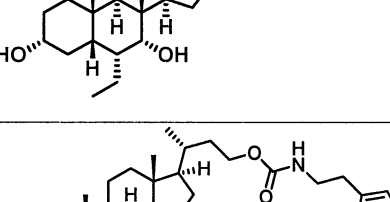
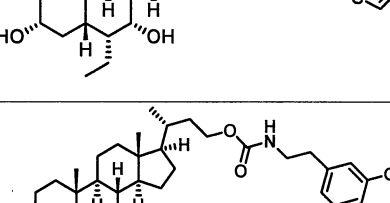
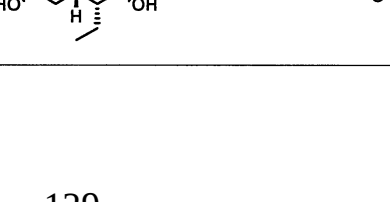
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
104-a	
104-b	
104-c	
104-d	

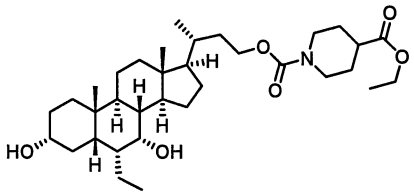
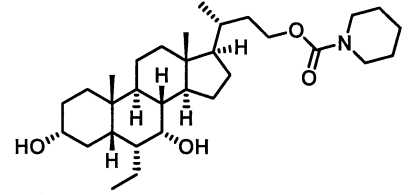
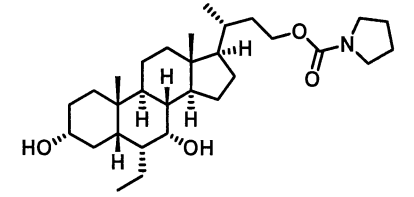
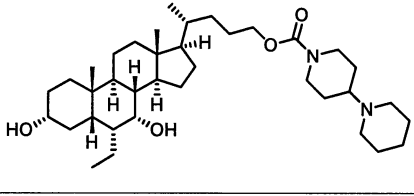
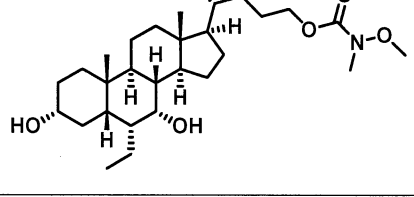
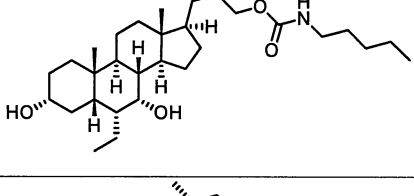
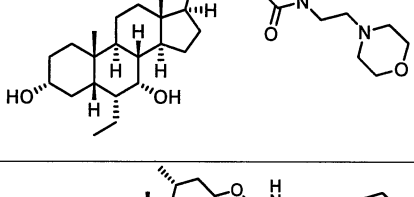
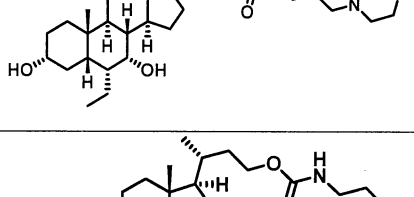
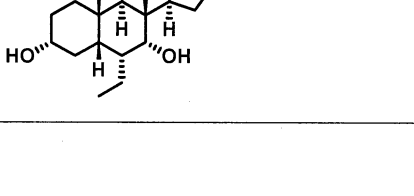
104-e	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3([C@H]4[C@@H](C)CC[C@H]4O)CC[C@H]5C[C@@H](C)[C@H](C)[C@H]5COC(=O)NS1CCNCC1</chem>
104-f	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3([C@H]4[C@@H](C)CC[C@H]4O)CC[C@H]5C[C@@H](C)[C@H](C)[C@H]5COC(=O)NS(=O)(=O)c1ccsc1</chem>
104-g	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3([C@H]4[C@@H](C)CC[C@H]4O)CC[C@H]5C[C@@H](C)[C@H](C)[C@H]5COC(=O)NS(=O)(=O)N1C(C)CC1</chem>
104-h	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3([C@H]4[C@@H](C)CC[C@H]4O)CC[C@H]5C[C@@H](C)[C@H](C)[C@H]5COC(=O)NS(=O)(=O)c1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c1</chem>
104-i	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3([C@H]4[C@@H](C)CC[C@H]4O)CC[C@H]5C[C@@H](C)[C@H](C)[C@H]5COC(=O)NS(=O)(=O)C1CCC1</chem>
104-j	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3([C@H]4[C@@H](C)CC[C@H]4O)CC[C@H]5C[C@@H](C)[C@H](C)[C@H]5COC(=O)NS(=O)(=O)N1C(F)C(F)C1</chem>
104-k	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3([C@H]4[C@@H](C)CC[C@H]4O)CC[C@H]5C[C@@H](C)[C@H](C)[C@H]5COC(=O)NS(=O)(=O)c1ccc(OC(F)(F)F)c(F)c1</chem>
105	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3([C@H]4[C@@H](C)CC[C@H]4O)CC[C@H]5C[C@@H](C)[C@H](C)[C@H]5COC(=O)NS(=O)(=O)c1cc[nH]s1</chem>
106	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3([C@H]4[C@@H](C)CC[C@H]4O)CC[C@H]5C[C@@H](C)[C@H](C)[C@H]5COC(=O)NS(=O)(=O)c1ccncc1</chem>
107	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3([C@H]4[C@@H](C)CC[C@H]4O)CC[C@H]5C[C@@H](C)[C@H](C)[C@H]5COC(=O)NS1CCNCC1</chem>

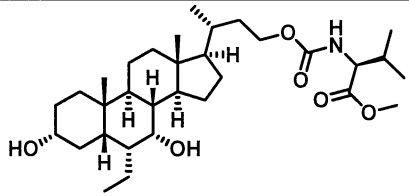
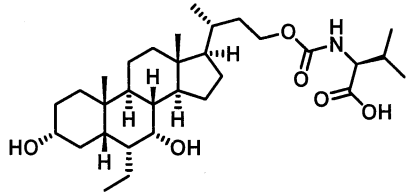
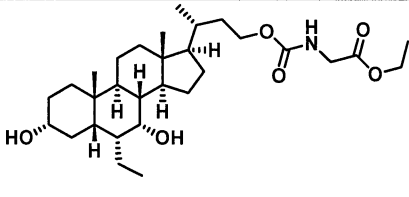
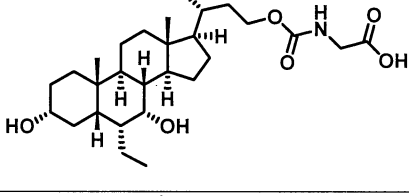
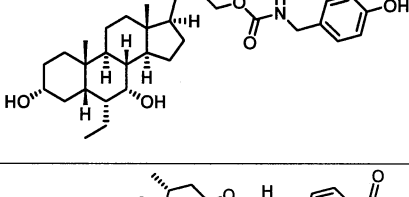
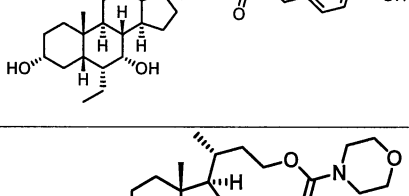
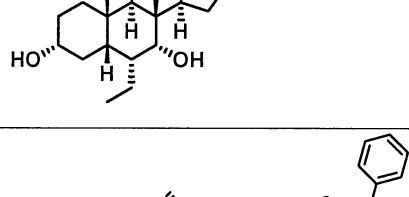
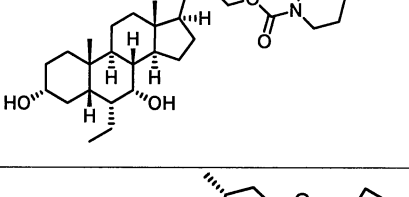
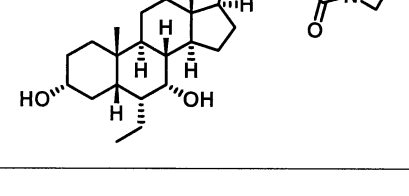
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

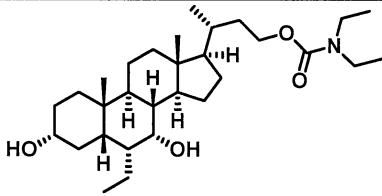
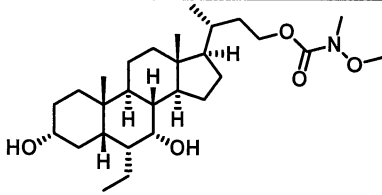
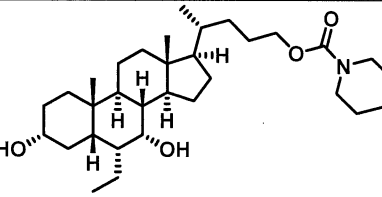
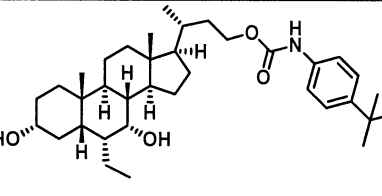
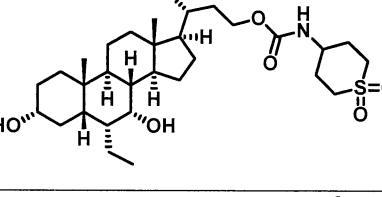
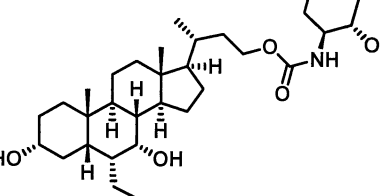
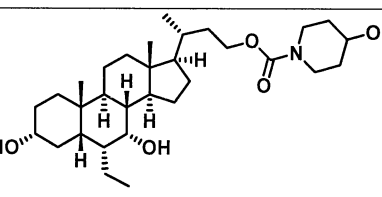
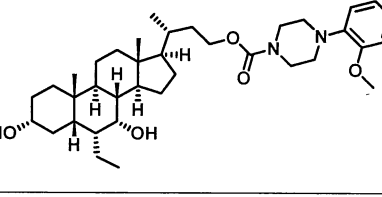
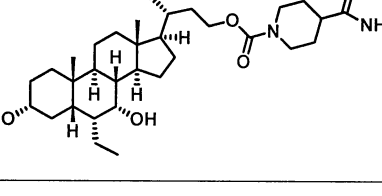
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

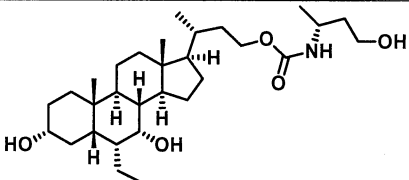
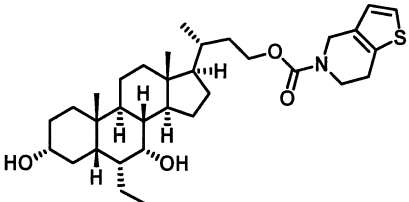
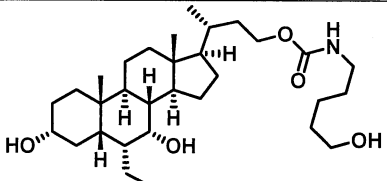
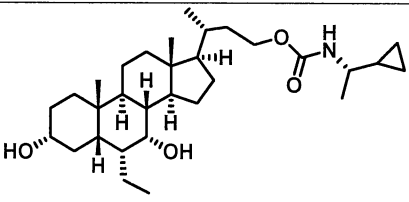
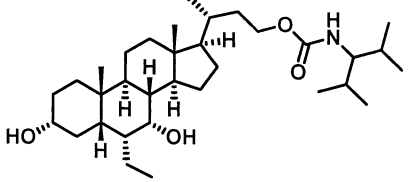
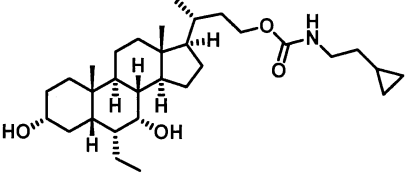
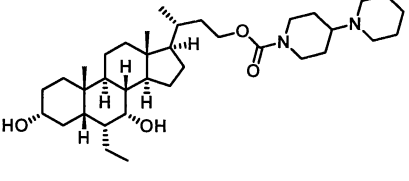
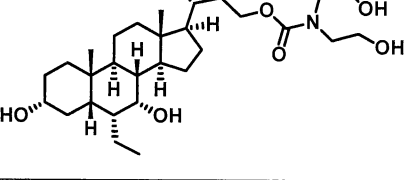
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

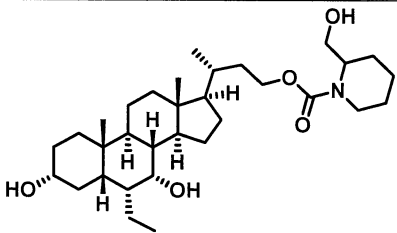
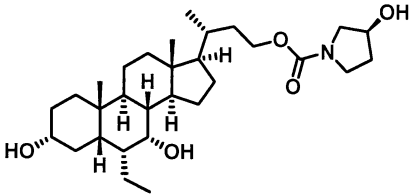
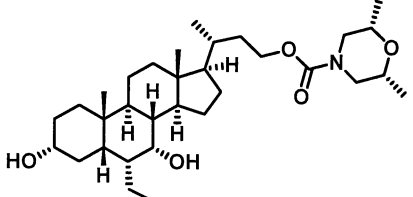
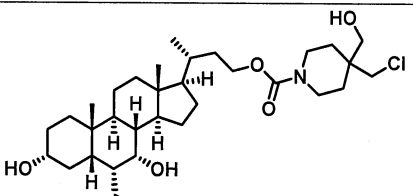
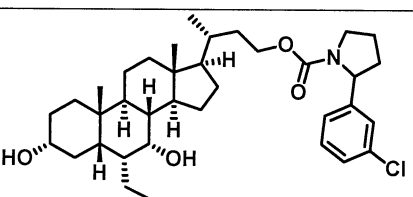
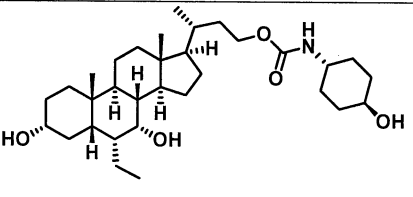
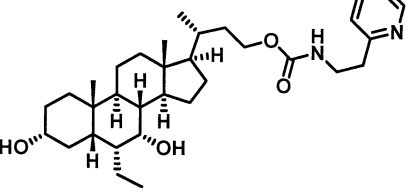
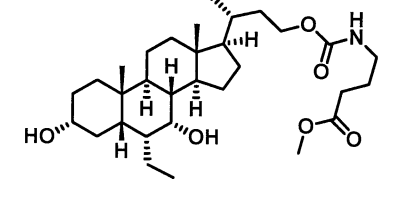
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

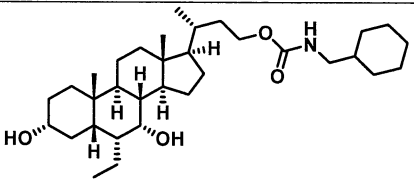
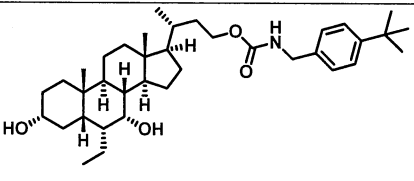
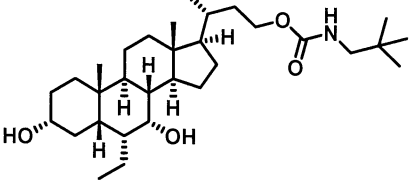
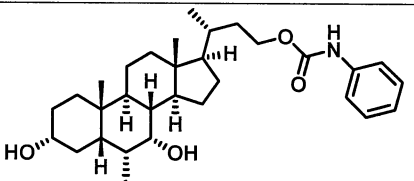
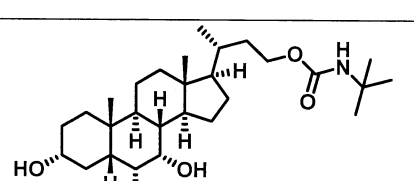
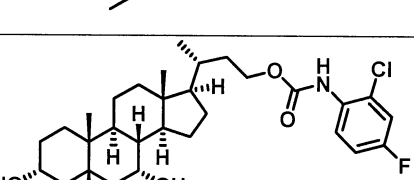
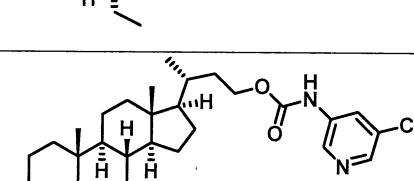
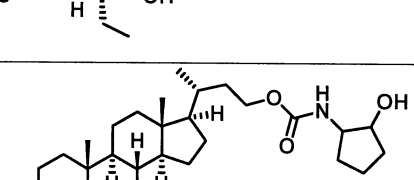
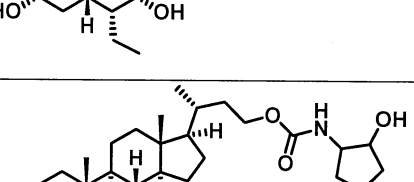
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	

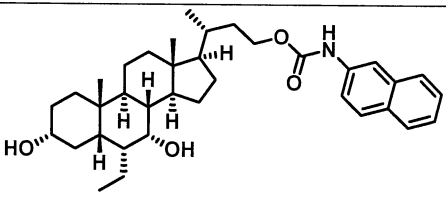
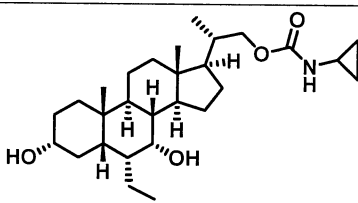
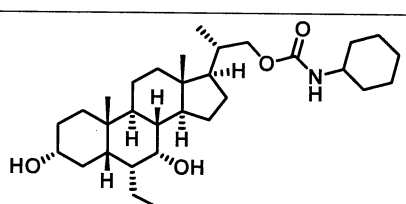
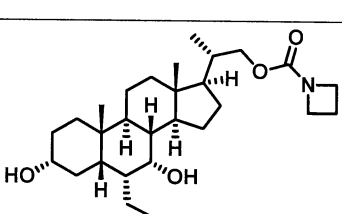
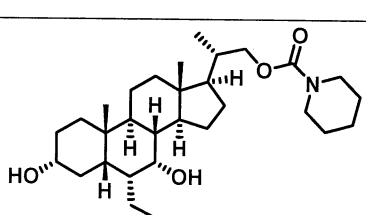
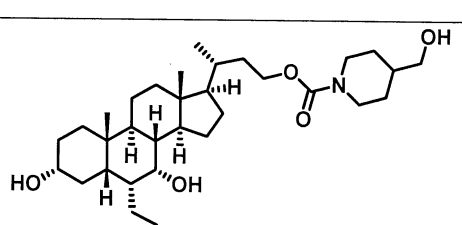
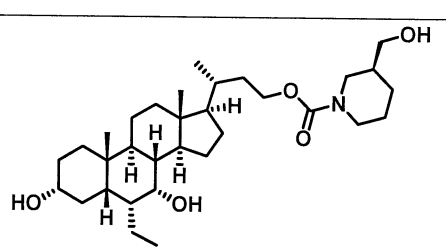
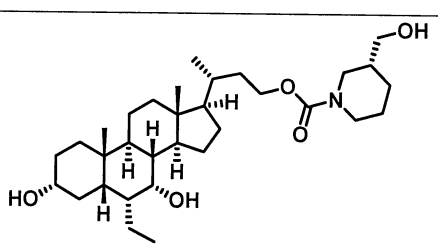
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	

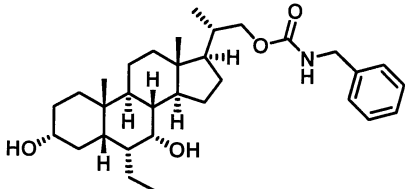
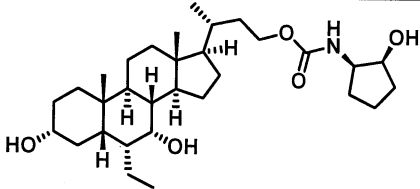
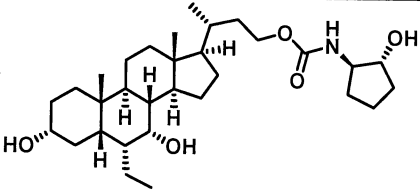
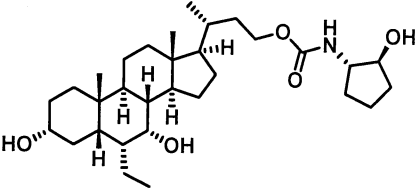
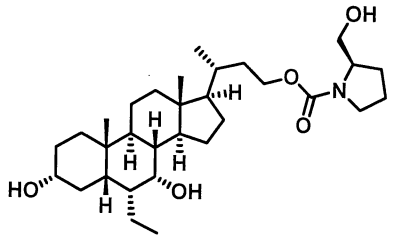
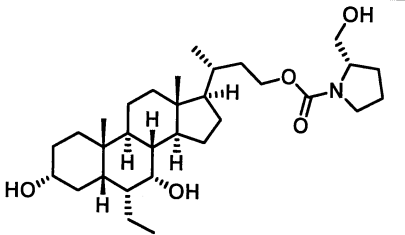
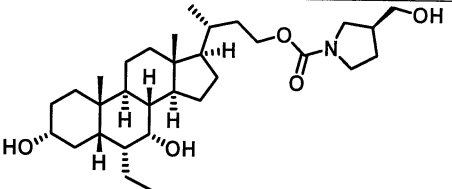
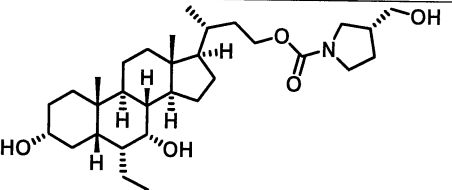
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

172	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3(O)COC(=O)NCCO</chem>
173	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3(O)COC(=O)Nc1ccc(s1)</chem>
174	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3(O)COC(=O)NCCCCO</chem>
175	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3(O)COC(=O)NCC1CC1</chem>
176	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3(O)COC(=O)NCC(C)C</chem>
177	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3(O)COC(=O)NCCC1CC1</chem>
178	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3(O)COC(=O)NCCN1CCCC1</chem>
179	 <chem>CC[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC[C@]3(O)COC(=O)NCCOCCO</chem>

180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	

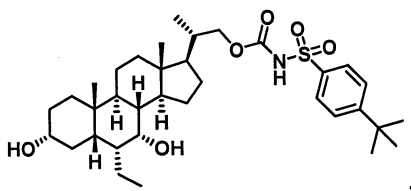
188	 <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C3C(=C(C=C4)O)CCC5(C)CC(C)CC5C)CCC6(C)CC(C)CC6C(=O)OCCNCC7CCCCC7</chem>
189	 <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C3C(=C(C=C4)O)CCC5(C)CC(C)CC5C)CCC6(C)CC(C)CC6C(=O)OCCNCC7=CC=C(C=C7)C(C)(C)C</chem>
190	 <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C3C(=C(C=C4)O)CCC5(C)CC(C)CC5C)CCC6(C)CC(C)CC6C(=O)OCCNCC(C)(C)C</chem>
191	 <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C3C(=C(C=C4)O)CCC5(C)CC(C)CC5C)CCC6(C)CC(C)CC6C(=O)OCCNC7=CC=CC=C7</chem>
192	 <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C3C(=C(C=C4)O)CCC5(C)CC(C)CC5C)CCC6(C)CC(C)CC6C(=O)OCCNC(C)C</chem>
193	 <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C3C(=C(C=C4)O)CCC5(C)CC(C)CC5C)CCC6(C)CC(C)CC6C(=O)OCCNC7=CC=C(C=C7)C(F)=CC7Cl</chem>
194	 <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C3C(=C(C=C4)O)CCC5(C)CC(C)CC5C)CCC6(C)CC(C)CC6C(=O)OCCNC7=CC=NC=C7Cl</chem>
195	 <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C3C(=C(C=C4)O)CCC5(C)CC(C)CC5C)CCC6(C)CC(C)CC6C(=O)OCCNC7CCCCC7O</chem>
196	 <chem>CC12CCC3C(C1CC4=C3C(=C(C=C4)O)CCC5(C)CC(C)CC5C)CCC6(C)CC(C)CC6C(=O)OCCNC7CCCCC7O</chem>

197	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C-3 and C-14, and methyl groups at C-10 and C-13. At C-14, there is a (naphthalen-1-ylmethoxycarbonyl) group.
198	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C-3 and C-14, and methyl groups at C-10 and C-13. At C-14, there is a (cyclopropylmethoxycarbonyl) group.
199	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C-3 and C-14, and methyl groups at C-10 and C-13. At C-14, there is a (cyclohexylmethoxycarbonyl) group.
200	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C-3 and C-14, and methyl groups at C-10 and C-13. At C-14, there is a (azetidin-1-ylmethoxycarbonyl) group.
201	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C-3 and C-14, and methyl groups at C-10 and C-13. At C-14, there is a (piperidin-1-ylmethoxycarbonyl) group.
202	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C-3 and C-14, and methyl groups at C-10 and C-13. At C-14, there is a ((2-hydroxyethyl)piperidin-1-ylmethoxycarbonyl) group.
203	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C-3 and C-14, and methyl groups at C-10 and C-13. At C-14, there is a ((2-hydroxyethyl)piperidin-1-ylmethoxycarbonyl) group.
204	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has hydroxyl groups at C-3 and C-14, and methyl groups at C-10 and C-13. At C-14, there is a ((2-hydroxyethyl)piperidin-1-ylmethoxycarbonyl) group.

205	
206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	

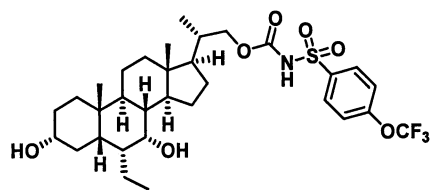
213	
214	
215	
216	
217	
218	

11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



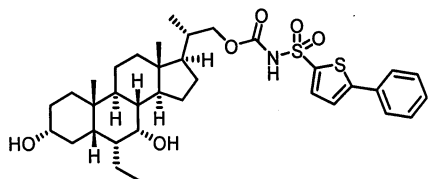
hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



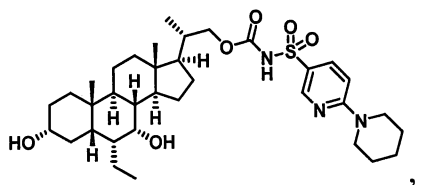
hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



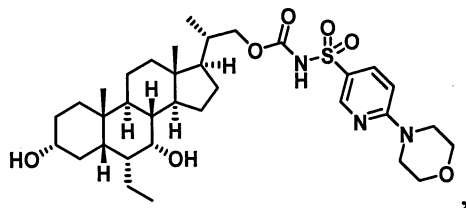
hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



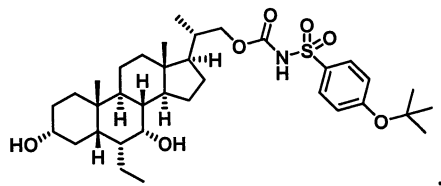
hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



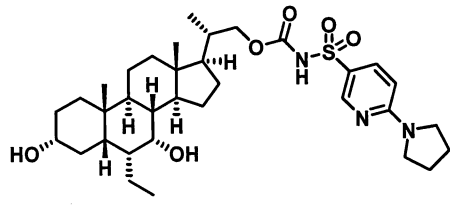
hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



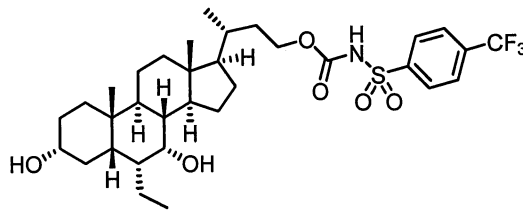
hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó.

19. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 và chất mang dược dụng.