



(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)



1-0030012

(51)⁷ A61K 31/56

(13) B

-
- (21) 1-2017-02385 (22) 27/11/2015
(86) PCT/US2015/062826 27/11/2015 (87) WO 2016/086218 A1 02/06/2016
(30) 62/084,769 26/11/2014 US; 62/103,374 14/01/2015 US; 14/951,989 25/11/2015 US
(45) 25/11/2021 404 (43) 25/12/2017 357A
(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); LONG, Jiang
(CN); DAI, Peng (CN); XING, Xuechao (US); HE, Jing (CN).
(74) Công ty TNHH Quốc tế D&N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)
-

(54) HỢP CHẤT CỦA AXIT MẬT DÙNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ
FARNESOID X/THỤ THỂ BẮT CẶP VỚI G-PROTEIN TAKEDA 5 (FXR/TGR5)
VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất là các dẫn xuất của axit mật được thể bởi nhóm amin, dược phẩm chứa các hợp chất này để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý do thụ thể farnesoid X (FXR) hoặc thụ thể bắt cặp với G-protein Takeda (TGR5) gây ra. Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất hoặc dạng kết hợp của các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, đồng phân lập thể, solvat, hydrat hoặc dạng kết hợp của chúng, cùng với chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm hữu dụng làm chất điều biến FXR/TGR5 (Farnesoid X Receptor/Takeda G-Protein Coupled Receptor 5). Cụ thể, sáng chế đề cập đến các dẫn xuất của axit mật và dược phẩm chứa các dẫn xuất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể Farnesoid X (FXR) là thụ thể nhân mô côi ban đầu được xác định từ thư viện cADN gan chuột (BM. Forman, et al., Cell, 1995, 81(5), 687-693) có liên quan chặt chẽ nhất đến thụ thể ecdyson của côn trùng. FXR là thành viên của họ thụ thể nhân có các yếu tố phiên mã được phối tử hoạt hóa, họ này bao gồm các thụ thể là các hormon 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 mật có hiệu lực mạnh nhất là axit chenodeoxycholic (CDCA), axit này điều hòa sự biểu hiện của một số gen tham gia vào quá trình nội cân bằng của axit mật. Farnesol và các dẫn xuất, cùng được gọi là các farnesoid, ban đầu được mô tả là hoạt hóa gen tương đồng của chuột ở nồng độ cao nhưng chúng không hoạt hóa thụ thể của người hoặc chuột. FXR được biểu hiện trong gan, khắp toàn bộ đường dạ dày ruột bao gồm thực quản, dạ dày, ruột tá tràng, ruột non, ruột kết, buồng trứng, tuyến thượng thận và thận. Ngoài việc kiểm soát sự biểu hiện của gen nội bào, FXR có vẻ như cũng liên quan đến sự phát tín hiệu nội tiết và ngoại tiết bằng cách điều hòa tăng cường sự biểu hiện của yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi của xytokin (J. Holt et al., Genes Dev., 2003, 17(13), 1581-1591; T. Inagaki et al., Cell Metab., 2005, 2(4), 217-225).

Các hợp chất phân tử nhỏ hoạt động với vai trò như các chất điều biến FXR được bộc lộ trong các công bố đơn sau đây: 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, WO 2008/025540, WO 2011/020615, và WO 2013/007387.

Gần đây, nhiều 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 thụ thể bắt cặp với G-protein mà được xác định là thụ thể bề mặt tế bào đáp ứng với các axit mật (BA). Nhận thấy rằng cấu trúc nguyên thủy của TGR5 và độ đáp ứng của nó với các axit mật được bảo toàn mức độ cao tại TGR5 trong số các loài động vật gồm người, bò, thỏ, chuột cống, và chuột nhắt, và do đó gợi ý rằng TGR5 có các chức năng sinh lý quan trọng. Nhận thấy rằng TGR5 được phân bố rộng rãi không chỉ ở các mô lympho mà còn ở các mô khác. Mức mRNA TGR5 cao được phát hiện trong nhau thai, lá lách, và các bạch cầu đơn nhân/đại thực bào. Các axit mật đã được chứng minh là gây ra sự tiếp thu protein dung hợp TGR5 từ màng tế bào đến tế bào chất (Kawamata et al., *J. Bio. Chem.*, 2003, 278, 9435). Theo báo cáo của Takeda et al., *FEBS Lett.* 2002, 520, 97-101, TGR5 được thấy là giống hệt với hGPCR19.

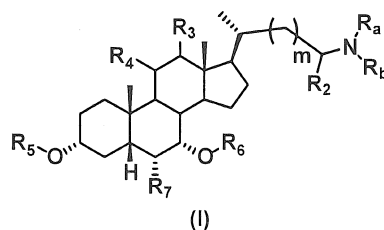
TGR5 có liên quan đến sự tích tụ nội bào của cAMP, sự tích tụ này được biểu hiện phổ biến trong những loại tế bào đa dạng. Mặc dù sự hoạt hóa của thụ thể màng này trong đại thực bào làm giảm mức sản xuất xytokin gây tiền viêm, (Kawamata, Y., et al., *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 9435-9440), nhưng sự kích thích TGR5 bởi các axit mật trong các tế bào tạo mỡ và các tế bào cơ lại làm tăng cường mức tiêu thụ năng lượng (Watanabe, M., et al. *Nature*. 2006, 439, 484-489). Hiệu quả tăng cường như vậy diễn ra với sự cảm ứng phụ thuộc cAMP của iodothyronin deiodinaza typ 2 (D2), qua sự cảm ứng đó, biến đổi khu trú T4 thành T3, dẫn đến làm tăng hoạt tính của hormon tuyến giáp. Phù hợp với vai trò của TGR5 trong việc kiểm soát sự chuyển hóa năng lượng, những con chuột cái được tách bỏ gen của TGR5 cho thấy sự tích tụ mỡ đáng kể cùng với sự tăng trọng lượng cơ thể khi được thử thách bởi chế độ ăn nhiều chất béo, chỉ ra rằng việc thiếu TGR5 làm giảm mức tiêu thụ năng lượng và dẫn đến chứng béo phì (Maruyama, T., et al., *J. Endocrinol.* 2006, 191, 197-205). Ngoài ra và song song với sự tham gia của TGR5 vào quá trình nội cân bằng năng lượng, sự hoạt hóa axit mật của thụ thể màng cũng đã được báo cáo là làm thúc đẩy sự sản sinh peptit 1 tương tự glucagon (GLP-1) trong các dòng tế bào nội tiết ở chuột (Katsuma, S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, 329, 386-390). Trên cơ sở tất cả các quan sát nêu trên, TGR5 là một đích rất đáng quan tâm để điều trị bệnh ví dụ, chứng béo phì, bệnh tiểu đường và hội chứng chuyển hóa.

Ngoài việc sử dụng các chất chủ vận TGR5 để điều trị và ngăn ngừa các bệnh về chuyển hóa, các hợp chất điều chỉnh các chất điều biến TGR5 cũng hữu ích để điều trị các bệnh khác ví dụ, các bệnh thần kinh trung ương cũng như bệnh viêm (công bố đơn số WO 01/77325 và WO 02/84286). Các chất điều biến TGR5 cũng đem lại các phương pháp điều hòa quá trình nội cân bằng axit mật và cholesteol, sự hấp thụ axit béo, và khả năng thủy phân protein và carbohydrat.

Có nhu cầu phát triển các chất điều biến FXR và/hoặc TGR5 để điều trị và ngăn ngừa bệnh. Sáng chế đã xác định các hợp chất, mà chứa các gốc amin, urê, sulfonyurê hoặc sulfonamit, các gốc này điều biến FXR và/hoặc TGR cũng như các phương pháp sử dụng các hợp chất này để điều trị bệnh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, hoặc các muối được dung, các chất đồng phân lập thể, solvat, hydrat hoặc các dạng kết hợp của chúng:



trong đó:

R_a là hydro hoặc $-C_1-C_8$ alkyl được thế hoặc không được thế; tốt hơn nếu R_a là hydro hoặc metyl; tốt hơn nữa nếu, R_a là hydro;

R_b được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) Hydro;
- 2) $-C(O)NR_{10}R_{11}$;
- 3) $-C(O)NHSO_2R_1$; và
- 4) $-SO_2R_1$;

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) Heteroarylalkyl được thế hoặc không được thế; và
- 12) $-NR_{10}R_{11}$;

R_2 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; và
- 6) Aryl được thế hoặc không được thế;

tốt hơn nếu R_2 là hydro hoặc metyl.

m được chọn từ 0, 1, 2 và 3, tốt hơn nếu m là 0, 1 hoặc 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 nếu R_3 là hydro hoặc hydroxyl.

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 trước đó; tốt hơn nếu R_4 là hydro.

hoặc R_3 và R_4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành $-\text{CH}=\text{CH}-$ hoặc vòng xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl như, nhưng không 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 giới hạn ở axetyl, trimetyl silyl, hoặc benzyl; tốt hơn nếu 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 nếu R_7 là C_1-C_4 -alkyl, tốt hơn nữa nếu R_7 là etyl;

R_{10} và R_{11} mỗi nhóm 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, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl 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; tốt hơn nếu, R_{11} là hydro.

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

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do FXR gây ra. Phương pháp này bao gồm việc cấp lượng hữu hiệu điều trị hợp chất của sáng chế. Sáng chế còn mô tả cách sử dụng hợp chất theo sáng chế trong việc bào chế được phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do FXR gây ra.

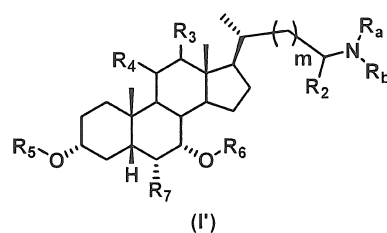
Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do TGR5 gây ra. Phương pháp này bao gồm việc cấp lượng hữu hiệu điều trị hợp chất của sáng chế. Sáng chế còn mô tả cách sử dụng hợp chất theo sáng chế trong việc bào chế dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do TGR5 gây ra.

Theo một số phương án, bệnh liên quan đến sự điều biến thụ thể TGR5 được chọn từ bệnh về chuyển hóa, bệnh viêm, bệnh gan, bệnh tự miễn, bệnh tim, bệnh thận, bệnh ung thư, và bệnh đường 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 dưới đây, hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, este hoặc tiền dược chất của nó. Trong hợp chất được ưu tiên có công thức I, mỗi nhóm R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , và R_6 là hydro và R_7 là etyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I':



hoặc các muối được dụng hoặc các tiền dược chất của nó, trong đó:

R_a là hydro;

R_b được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) Hydro;
- 2) $-C(O)NR_{10}R_{11}$;
- 3) $-C(O)NHSO_2R_1$; và
- 4) $-SO_2R_1$;

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) Alkylaryl được thế hoặc không được thế;
- 9) Heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế;
- 10) Heteroaryl được thế hoặc không được thế;
- 11) Alkylheteroaryl được thế hoặc không được thế; và
- 12) $-NR_{10}R_{11}$;

R_2 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) Alkylaryl được thế hoặc không được thế; và
- 6) Aryl được thế hoặc không được thế;

Tốt hơn nếu R_2 là hydro hoặc metyl;

m được chọn từ 0, 1, 2 và 3, tốt hơn nếu m là 0, 1 hoặc 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 nếu R_3 là hydro hoặc hydroxyl.

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 trước đó; tốt hơn nếu R_4 là hydro.

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

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

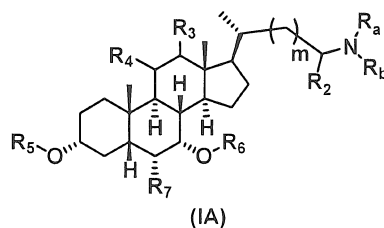
R_7 được chọn từ nhóm bao gồm:

- 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 nếu R_7 là C_1-C_4 -alkyl, tốt hơn nữa nếu R_7 là etyl;

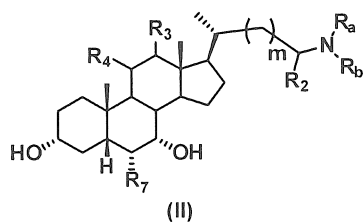
R_{10} và R_{11} mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alkyl được thế hoặc không được thế, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alkynyl được thế hoặc không được thế, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ xycloalkyl được thế hoặc không được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

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



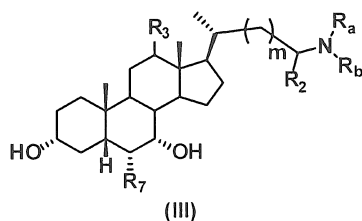
trong đó m , R_a , R_b , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , và R_7 có nghĩa được xác định cho các nhóm biến trong công thức I hoặc I'.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, este hoặc tiền dược chất của nó:



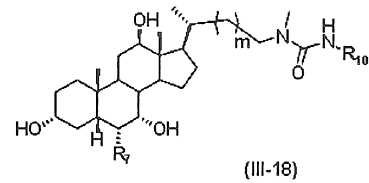
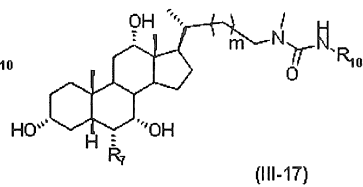
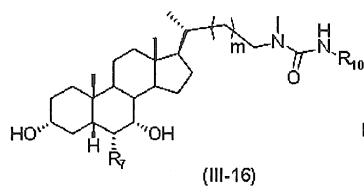
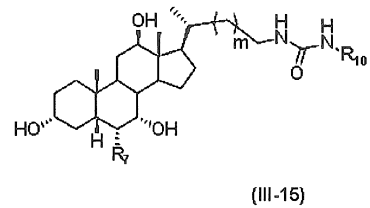
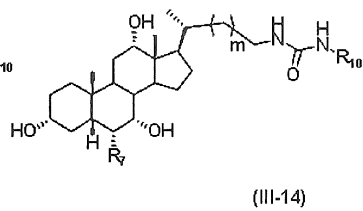
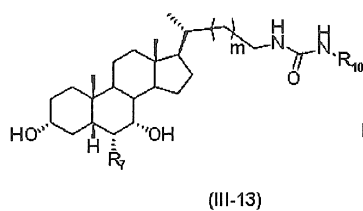
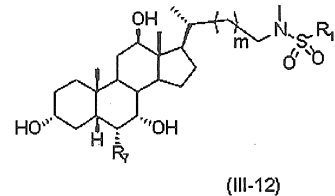
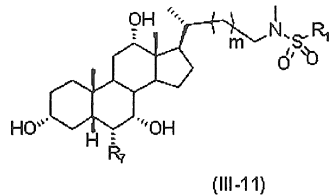
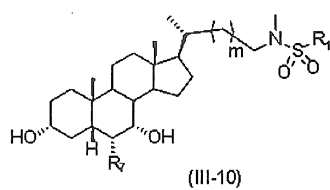
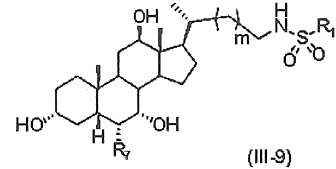
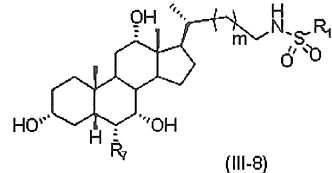
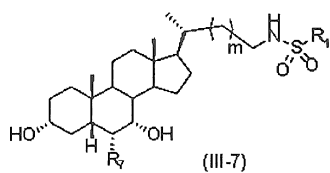
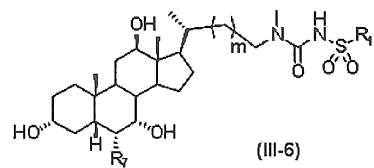
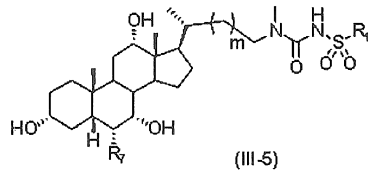
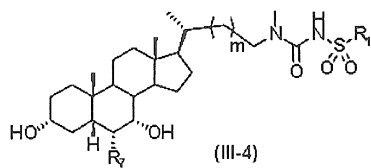
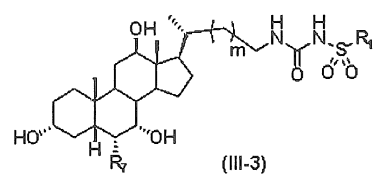
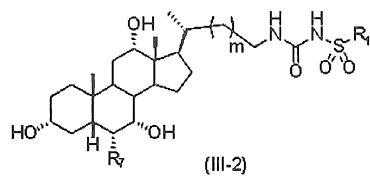
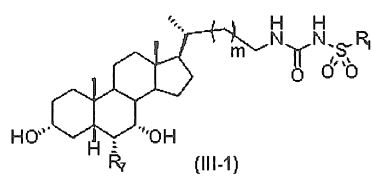
trong đó R_a , R_b , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 và m là như được xác định trước đó trong công thức I hoặc I'.

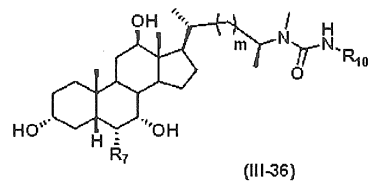
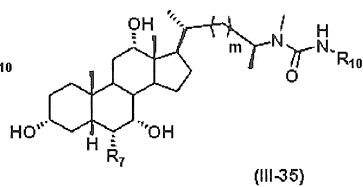
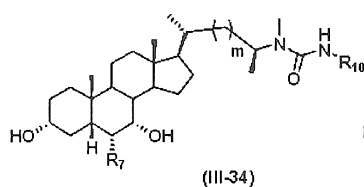
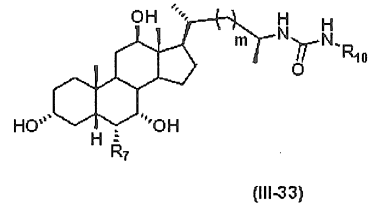
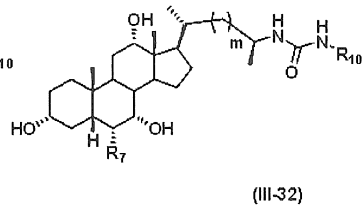
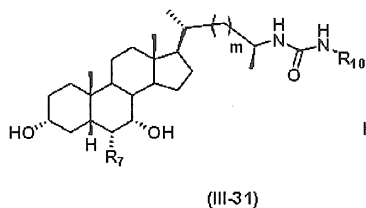
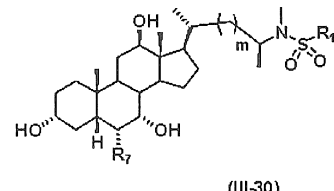
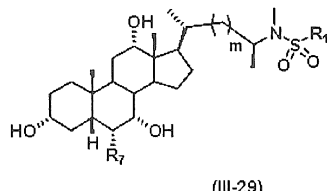
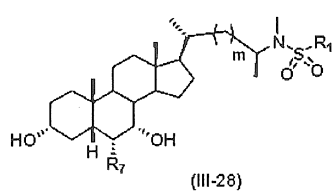
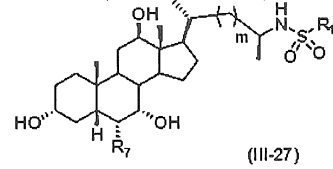
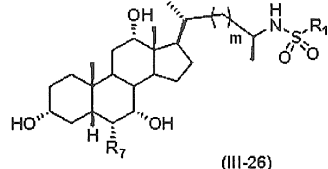
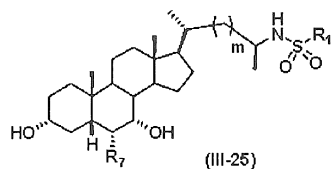
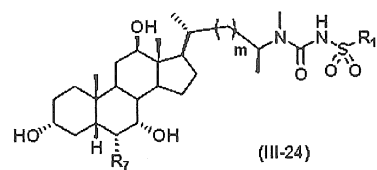
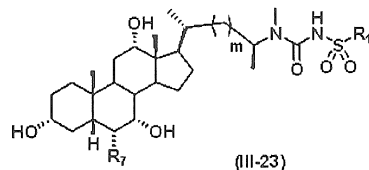
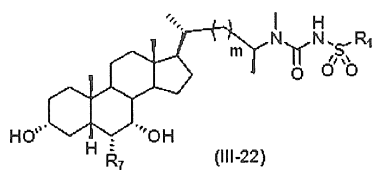
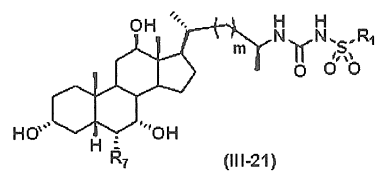
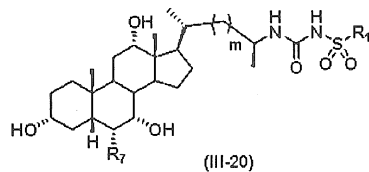
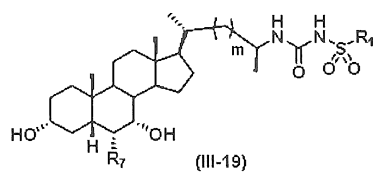
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức III hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, este hoặc tiền dược chất của nó:

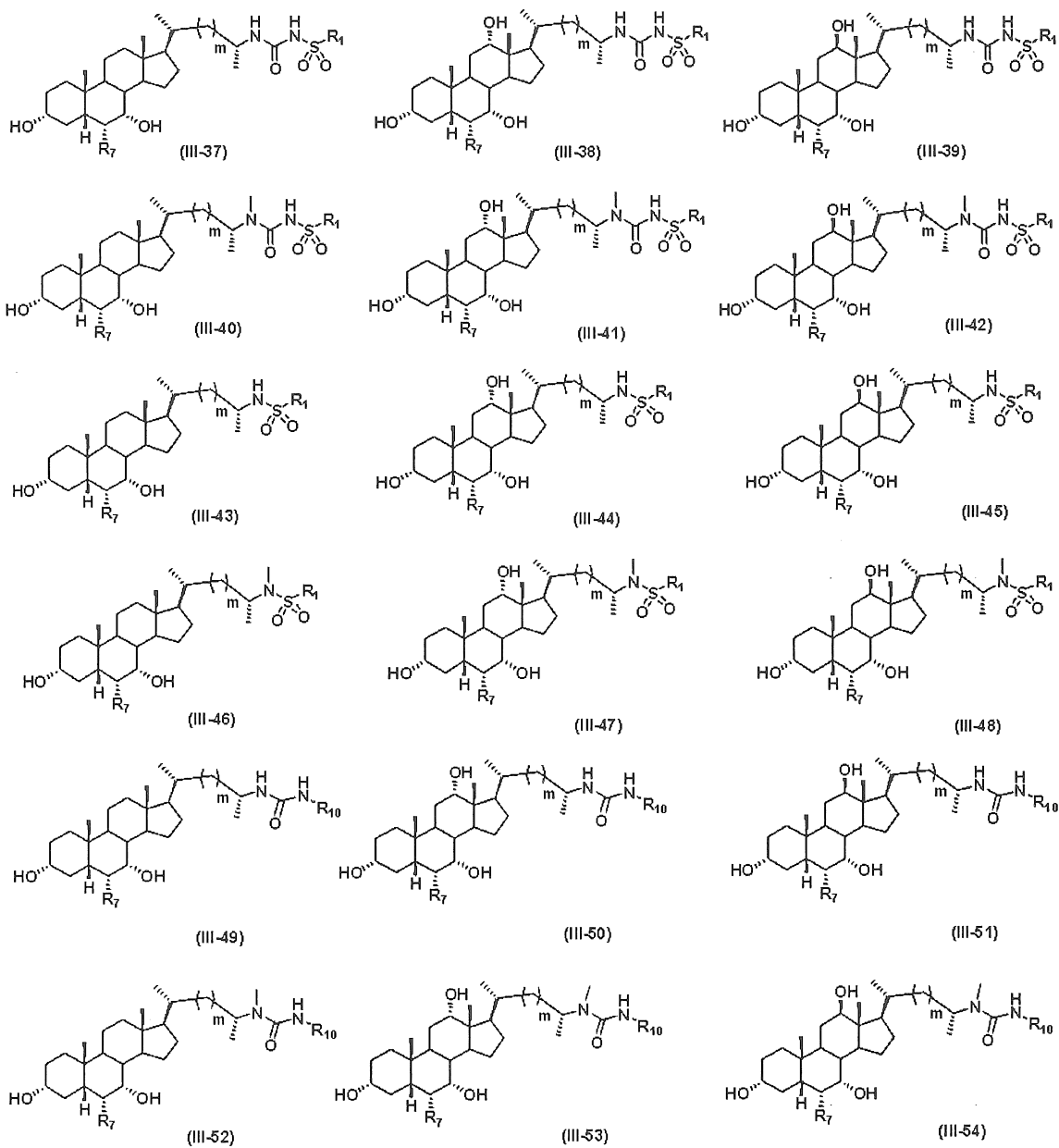


trong đó R_a , R_b , R_2 , R_3 , R_7 và m là như được xác định trước đó trong công thức I hoặc I'.

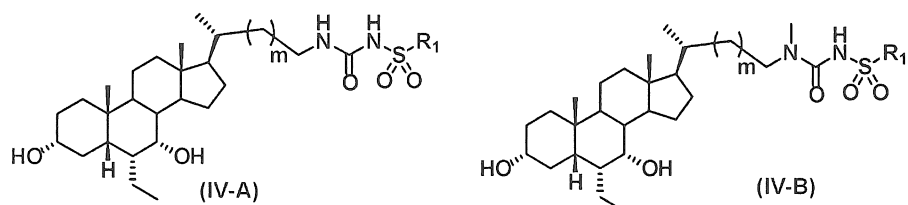
Các cấu trúc minh họa có công thức (III) có thể được mô tả, nhưng không giới hạn, ở công thức (III-1~III-54), trong đó R_1 , R_7 , R_{10} và m là như được xác định trước đó trong công thức I hoặc I'.

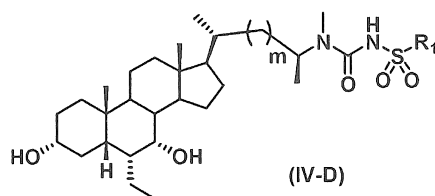
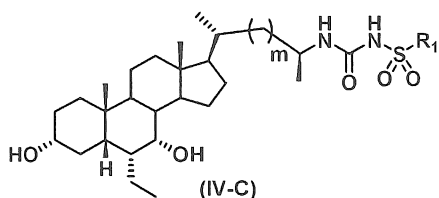






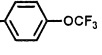
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IV-A, IV-B, IV-C, hoặc IV-D hoặc muối được dùng, solvat, hydrat, este hoặc tiền dược chất của nó:



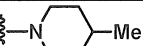
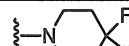
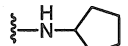
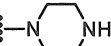
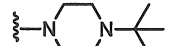
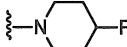
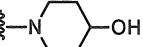
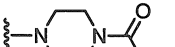
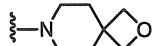
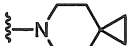
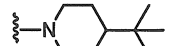
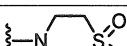


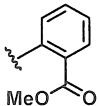
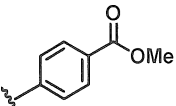
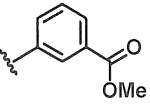
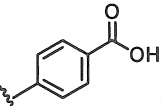
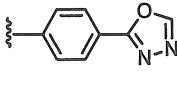
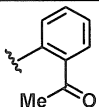
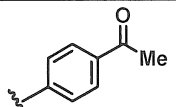
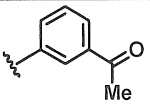
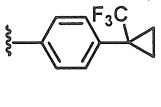
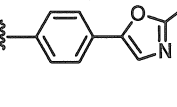
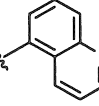
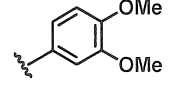
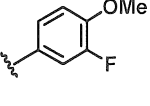
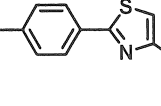
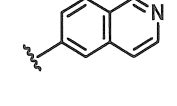
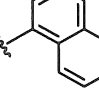
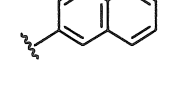
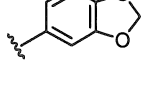
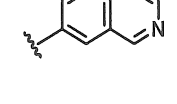
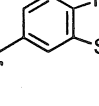
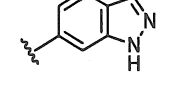
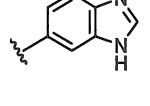
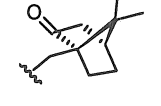
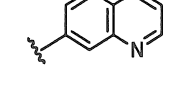
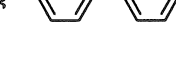
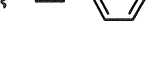
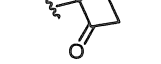
trong đó R_1 và m là như được xác định trước đó trong công thức I hoặc I'.

Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế, R_1 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, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, amin, phenyl được thế hoặc không được thế hoặc halogen.

Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế, R_1 là etyl, butyl, t-butyl, propyl, benzyl, vinyl, alyl, CF_3 , , , , , , , NH_2 , , , , , ,  hoặc fluoro; hoặc R_1 là metyl, isopropyl hoặc phenyl. Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế, R_1 là dimetylamin hoặc p-tert-butylphenyl.

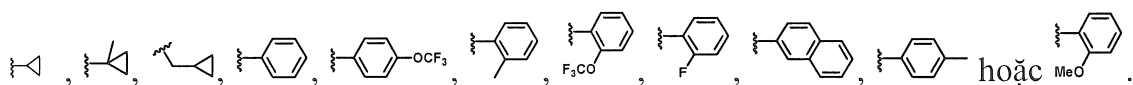
Theo một số phương án của sáng chế, R_1 được chọn từ các nhóm được nêu trong bảng dưới đây:

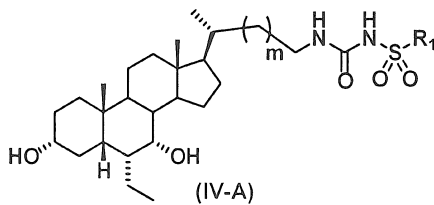
				
				
				
				
				
				

Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế, R₁₁ là hydro và R₁₀ là hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkyl được halogen hóa, C₁-C₄-alkenyl, phenyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₆-xycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc phenyl được thế hoặc không được thế.

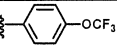
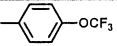
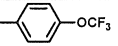
Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế, R₁₁ là hydro và R₁₀ là hydro, metyl, etyl, isopropyl, butyl, t-butyl, propyl, benzyl, vinyl, alyl, CF₃,

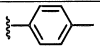
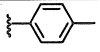


⌘ Các hợp chất đại diện theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất sau đây (các hợp chất từ 1 đến 75 trong bảng 1) có công thức IV-A, trong đó, R_1 và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 1.

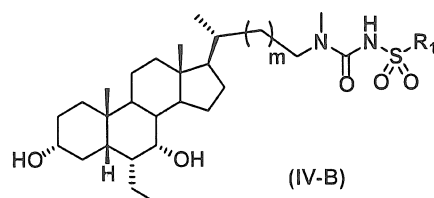


Bảng 1

Hợp chất	m	R ₁	Hợp chất	m	R ₁	Hợp chất	m	R ₁
1	0	Metyl	26	1	Metyl	51	2	Metyl
2	0	Etyl	27	1	Etyl	52	2	Etyl
3	0	Isopropyl	28	1	Isopropyl	53	2	Isopropyl
4	0	Butyl	29	1	Butyl	54	2	Butyl
5	0	t-Butyl	30	1	t-Butyl	55	2	t-Butyl
6	0	Propyl	31	1	Propyl	56	2	Propyl
7	0	Benzyl	32	1	Benzyl	57	2	Benzyl
8	0	Vinyl	33	1	Vinyl	58	2	Vinyl
9	0	Alyl	34	1	Alyl	59	2	Alyl
10	0	CF ₃	35	1	CF ₃	60	2	CF ₃
11	0		36	1		61	2	
12	0		37	1		62	2	
13	0		38	1		63	2	
14	0		39	1		64	2	
15	0		40	1		65	2	
16	0		41	1		66	2	
17	0	NH ₂	42	1	NH ₂	67	2	NH ₂
18	0		43	1		68	2	
19	0		44	1		69	2	
20	0		45	1		70	2	
21	0		46	1		71	2	
22	0		47	1		72	2	
23	0		48	1		73	2	

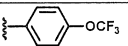
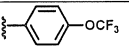
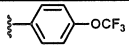
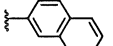
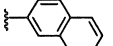
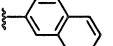
24	0		49	1		74	2	
25	0	F	50	1	F	75	2	F

Các hợp chất đại diện theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất sau đây (các hợp chất từ 76 đến 150 trong bảng 2) có công thức IV-B, trong đó, R_1 và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 2.

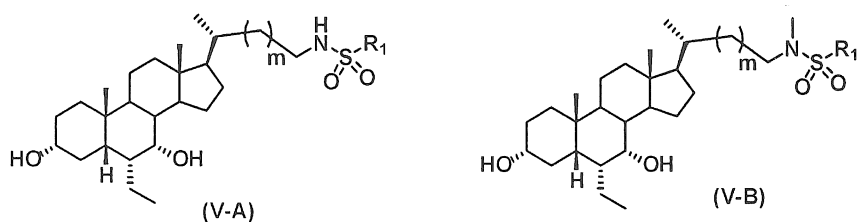


Bảng 2

Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1
76	0	Metyl	101	1	Metyl	126	2	Metyl
77	0	Etyl	102	1	Etyl	127	2	Etyl
78	0	Isopropyl	103	1	Isopropyl	128	2	Isopropyl
79	0	Butyl	104	1	Butyl	129	2	Butyl
80	0	t-Butyl	105	1	t-Butyl	130	2	t-Butyl
81	0	Propyl	106	1	Propyl	131	2	Propyl
82	0	Benzyl	107	1	Benzyl	132	2	Benzyl
83	0	Vinyl	108	1	Vinyl	133	2	Vinyl
84	0	Alyl	109	1	Alyl	134	2	Alyl
85	0	CF ₃	110	1	CF ₃	135	2	CF ₃
86	0		111	1		136	2	
87	0		112	1		137	2	
88	0		113	1		138	2	
89	0		114	1		139	2	
90	0		115	1		140	2	
91	0		116	1		141	2	
92	0	NH ₂	117	1	NH ₂	142	2	NH ₂

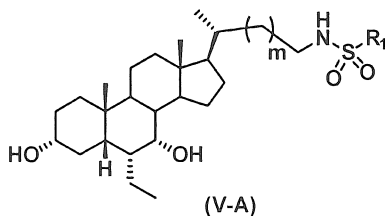
93	0		118	1		143	2	
94	0		119	1		144	2	
95	0		120	1		145	2	
96	0		121	1		146	2	
97	0		122	1		147	2	
98	0		123	1		148	2	
99	0		124	1		149	2	
100	0	F	125	1	F	150	2	F

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức V-A và V-B hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, este hoặc tiền dược chất của nó.



trong đó R_1 và m là như được xác định trước đó trong công thức I hoặc I'.

Các hợp chất đại diện theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất sau đây (các hợp chất từ 151 đến 225 trong bảng 3) có công thức V-A, trong đó, R_1 và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 3.

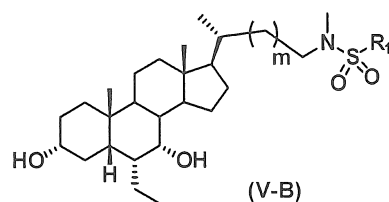


Bảng 3

Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1
151	0	Metyl	176	1	Metyl	201	2	Metyl

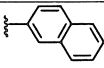
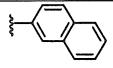
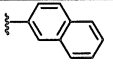
152	0	Etyl	177	1	Etyl	202	2	Etyl
153	0	Isopropyl	178	1	Isopropyl	203	2	Isopropyl
154	0	Butyl	179	1	Butyl	204	2	Butyl
155	0	t-Butyl	180	1	t-Butyl	205	2	t-Butyl
156	0	Propyl	181	1	Propyl	206	2	Propyl
157	0	Benzyl	182	1	Benzyl	207	2	Benzyl
158	0	Vinyl	183	1	Vinyl	208	2	Vinyl
159	0	Alyl	184	1	Alyl	209	2	Alyl
160	0	CF ₃	185	1	CF ₃	210	2	CF ₃
161	0		186	1		211	2	
162	0		187	1		212	2	
163	0		188	1		213	2	
164	0		189	1		214	2	
165	0		190	1		215	2	
166	0		191	1		216	2	
167	0	NH ₂	192	1	NH ₂	217	2	NH ₂
168	0		193	1		218	2	
169	0		194	1		219	2	
170	0		195	1		220	2	
171	0		196	1		221	2	
172	0		197	1		222	2	
173	0		198	1		223	2	
174	0		199	1		224	2	
175	0	F	200	1	F	225	2	F

Các hợp chất đại diện theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất sau đây (các hợp chất từ 226 đến 300 trong bảng 4) có công thức V-B, trong đó, R₁ và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 4.

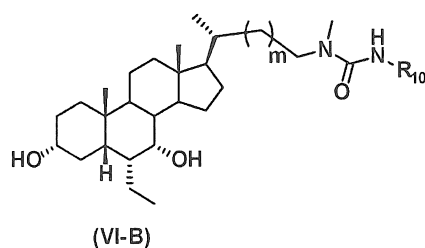
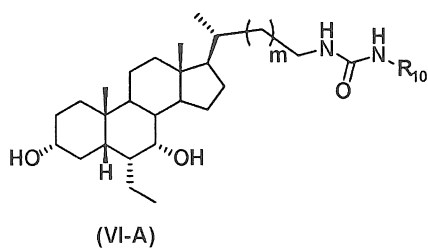


Bảng 4

Hợp chất	m	R ₁	Hợp chất	m	R ₁	Hợp chất	m	R ₁
226	0	Metyl	251	1	Metyl	276	2	Metyl
227	0	Etyl	252	1	Etyl	277	2	Etyl
228	0	Isopropyl	253	1	Isopropyl	278	2	Isopropyl
229	0	Butyl	254	1	Butyl	279	2	Butyl
230	0	t-Butyl	255	1	t-Butyl	280	2	t-Butyl
231	0	Propyl	256	1	Propyl	281	2	Propyl
232	0	Benzyl	257	1	Benzyl	282	2	Benzyl
233	0	Vinyl	258	1	Vinyl	283	2	Vinyl
234	0	Alyl	259	1	Alyl	284	2	Alyl
235	0	CF ₃	260	1	CF ₃	285	2	CF ₃
236	0		261	1		286	2	
237	0		262	1		287	2	
238	0		263	1		288	2	
239	0		264	1		289	2	
240	0		265	1		290	2	
241	0		266	1		291	2	
242	0	NH ₂	267	1	NH ₂	292	2	NH ₂
243	0		268	1		293	2	
244	0		269	1		294	2	
245	0		270	1		295	2	
246	0		271	1		296	2	

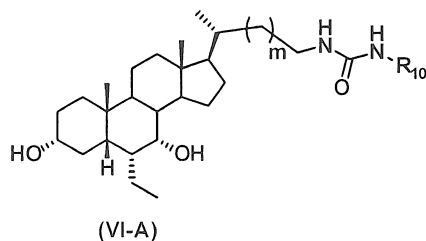
247	0		272	1		297	2	
248	0		273	1		298	2	
249	0		274	1		299	2	
250	0	F	275	1	F	300	2	F

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VI-A hoặc VI-B hoặc muối dược dụng, solvat, hydrat, este hoặc tiền dược chất của nó:



trong đó R_{10} và m là như được xác định trước đó trong công thức I hoặc I'.

Các hợp chất đại diện theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất sau đây (các hợp chất từ 301 đến 375 trong bảng 5) có công thức VI-A, trong đó, R_{10} và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 5.

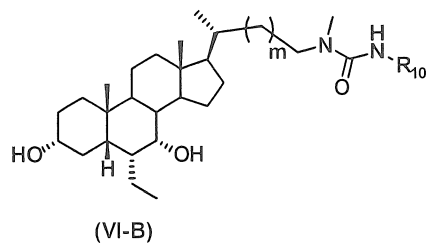


Bảng 5

Hợp chất	m	R_{10}	Hợp chất	m	R_{10}	Hợp chất	m	R_{10}
301	0	Metyl	326	1	Metyl	351	2	Metyl
302	0	Etyl	327	1	Etyl	352	2	Etyl
303	0	Isopropyl	328	1	Isopropyl	353	2	Isopropyl
304	0	Butyl	329	1	Butyl	354	2	Butyl
305	0	t-Butyl	330	1	t-Butyl	355	2	t-Butyl

306	0	Propyl	331	1	Propyl	356	2	Propyl
307	0	Benzyl	332	1	Benzyl	357	2	Benzyl
308	0	Vinyl	333	1	Vinyl	358	2	Vinyl
309	0	Alyl	334	1	Alyl	359	2	Alyl
310	0	CF ₃	335	1	CF ₃	360	2	CF ₃
311	0		336	1		361	2	
312	0		337	1		362	2	
313	0		338	1		363	2	
314	0		339	1		364	2	
315	0		340	1		365	2	
316	0		341	1		366	2	
317	0	H	342	1	H	367	2	H
318	0		343	1		368	2	
319	0		344	1		369	2	
320	0		345	1		370	2	
321	0		346	1		371	2	
322	0		347	1		372	2	
323	0		348	1		373	2	
324	0		349	1		374	2	
325	0		350	1		375	2	

Các hợp chất đại diện theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất sau đây (các hợp chất từ 376 đến 450 trong bảng 6) có công thức VI-B, trong đó, R₁₀ và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 6.

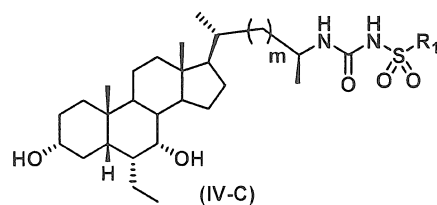


Bảng 6

Hợp chất	m	R ₁₀	Hợp chất	m	R ₁₀	Hợp chất	m	R ₁₀
376	0	Metyl	401	1	Metyl	426	2	Metyl
377	0	Etyl	402	1	Etyl	427	2	Etyl
378	0	Isopropy l	403	1	Isopropy l	428	2	Isopropy l
379	0	Butyl	404	1	Butyl	429	2	Butyl
380	0	t-Butyl	405	1	t-Butyl	430	2	t-Butyl
381	0	Propyl	406	1	Propyl	431	2	Propyl
382	0	Benzyl	407	1	Benzyl	432	2	Benzyl
383	0	Vinyl	408	1	Vinyl	433	2	Vinyl
384	0	Alyl	409	1	Alyl	434	2	Alyl
385	0	CF ₃	410	1	CF ₃	435	2	CF ₃
386	0		411	1		436	2	
387	0		412	1		437	2	
388	0		413	1		438	2	
389	0		414	1		439	2	
390	0		415	1		440	2	
391	0		416	1		441	2	
392	0	H	417	1	H	442	2	H
393	0		418	1		443	2	
394	0		419	1		444	2	
395	0		420	1		445	2	

396	0		421	1		446	2	
397	0		422	1		447	2	
398	0		423	1		448	2	
399	0		424	1		449	2	
400	0		425	1		450	2	

Các hợp chất đại diện theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất sau đây (các hợp chất từ 451 đến 525 trong bảng 7) có công thức IV-C, trong đó, R_1 và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 7.

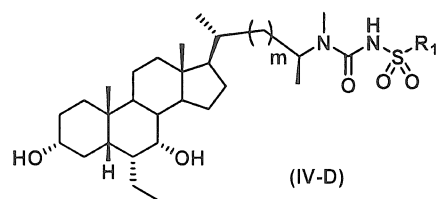


Bảng 7

Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1
451	0	Metyl	476	1	Metyl	501	2	Metyl
452	0	Etyl	477	1	Etyl	502	2	Etyl
453	0	Isopropy l	478	1	Isopropy l	503	2	Isopropy l
454	0	Butyl	479	1	Butyl	504	2	Butyl
455	0	t-Butyl	480	1	t-Butyl	505	2	t-Butyl
456	0	Propyl	481	1	Propyl	506	2	Propyl
457	0	Benzyl	482	1	Benzyl	507	2	Benzyl
458	0	Vinyl	483	1	Vinyl	508	2	Vinyl
459	0	Alyl	484	1	Alyl	509	2	Alyl
460	0	CF_3	485	1	CF_3	510	2	CF_3
461	0		486	1		511	2	

462	0		487	1		512	2	
463	0		488	1		513	2	
464	0		489	1		514	2	
465	0		490	1		515	2	
466	0		491	1		516	2	
467	0	NH ₂	492	1	NH ₂	517	2	NH ₂
468	0		493	1		518	2	
469	0		494	1		519	2	
470	0		495	1		520	2	
471	0		496	1		521	2	
472	0		497	1		522	2	
473	0		498	1		523	2	
474	0		499	1		524	2	
475	0	F	500	1	F	525	2	F

Các hợp chất đại diện theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất sau đây (các hợp chất từ 526 đến 600 trong bảng 8) có công thức IV-D, trong đó, R₁ và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 8.

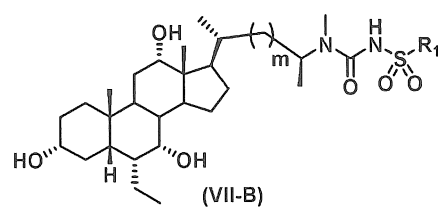
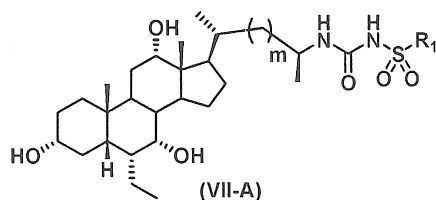


Bảng 8

Hợp chất	m	R ₁	Hợp chất	m	R ₁	Hợp chất	m	R ₁
526	0	Metyl	551	1	Metyl	576	2	Metyl
527	0	Etyl	552	1	Etyl	577	2	Etyl

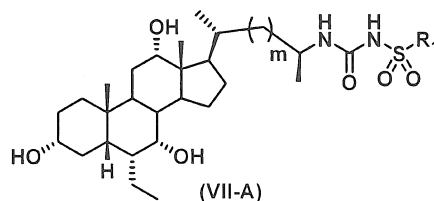
528	0	Isopropyl	553	1	Isopropyl	578	2	Isopropyl
529	0	Butyl	554	1	Butyl	579	2	Butyl
530	0	t-Butyl	555	1	t-Butyl	580	2	t-Butyl
531	0	Propyl	556	1	Propyl	581	2	Propyl
532	0	Benzyl	557	1	Benzyl	582	2	Benzyl
533	0	Vinyl	558	1	Vinyl	583	2	Vinyl
534	0	Alyl	559	1	Alyl	584	2	Alyl
535	0	CF ₃	560	1	CF ₃	585	2	CF ₃
536	0		561	1		586	2	
537	0		562	1		587	2	
538	0		563	1		588	2	
539	0		564	1		589	2	
540	0		565	1		590	2	
541	0		566	1		591	2	
542	0	NH ₂	567	1	NH ₂	592	2	NH ₂
543	0		568	1		593	2	
544	0		569	1		594	2	
545	0		570	1		595	2	
546	0		571	1		596	2	
547	0		572	1		597	2	
548	0		573	1		598	2	
549	0		574	1		599	2	
550	0	F	575	1	F	600	2	F

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VII-A hoặc VII-B hoặc muối được dùng, solvat, hydrat, este hoặc tiền dược chất của nó:



trong đó R_1 và m là như được xác định trước đó trong công thức I hoặc I'.

Các hợp chất đại diện theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất sau đây (các hợp chất từ 601 đến 675 trong bảng 9) có công thức VII-A, trong đó, R_1 và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 9.

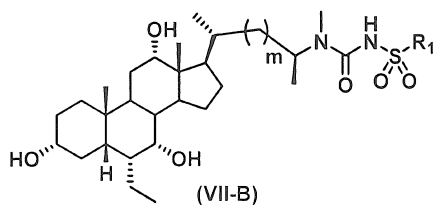


Bảng 9

Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1
601	0	Metyl	626	1	Metyl	651	2	Metyl
602	0	Etyl	627	1	Etyl	652	2	Etyl
603	0	Isopropy l	628	1	Isopropy l	653	2	Isopropy l
604	0	Butyl	629	1	Butyl	654	2	Butyl
605	0	t-Butyl	630	1	t-Butyl	655	2	t-Butyl
606	0	Propyl	631	1	Propyl	656	2	Propyl
607	0	Benzyl	632	1	Benzyl	657	2	Benzyl
608	0	Vinyl	633	1	Vinyl	658	2	Vinyl
609	0	Alyl	634	1	Alyl	659	2	Alyl
610	0	CF_3	635	1	CF_3	660	2	CF_3
611	0		636	1		661	2	
612	0		637	1		662	2	
613	0		638	1		663	2	
614	0		639	1		664	2	

615	0		640	1		665	2	
616	0		641	1		666	2	
617	0	NH ₂	642	1	NH ₂	667	2	NH ₂
618	0		643	1		668	2	
619	0		644	1		669	2	
620	0		645	1		670	2	
621	0		646	1		671	2	
622	0		647	1		672	2	
623	0		648	1		673	2	
624	0		649	1		674	2	
625	0	F	650	1	F	675	2	F

Các hợp chất đại diện theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất sau đây (các hợp chất từ 676 đến 750 trong bảng 10) có công thức VII-A, trong đó, R₁ và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 10.



Hợp chất	m	R ₁₀	Hợp chất	m	R ₁₀	Hợp chất	m	R ₁₀
676	0	Metyl	701	1	Metyl	726	2	Metyl
677	0	Etyl	702	1	Etyl	727	2	Etyl
678	0	Isopropyl	703	1	Isopropyl	728	2	Isopropyl
679	0	Butyl	704	1	Butyl	729	2	Butyl
680	0	t-Butyl	705	1	t-Butyl	730	2	t-Butyl
681	0	Propyl	706	1	Propyl	731	2	Propyl
682	0	Benzyl	707	1	Benzyl	732	2	Benzyl

683	0	Vinyl	708	1	Vinyl	733	2	Vinyl
684	0	Alyl	709	1	Alyl	734	2	Alyl
685	0	CF ₃	710	1	CF ₃	735	2	CF ₃
686	0		711	1		736	2	
687	0		712	1		737	2	
688	0		713	1		738	2	
689	0		714	1		739	2	
690	0		715	1		740	2	
691	0		716	1		741	2	
692	0	H	717	1	H	742	2	H
693	0		718	1		743	2	
694	0		719	1		744	2	
695	0		720	1		745	2	
696	0		721	1		746	2	
697	0		722	1		747	2	
698	0		723	1		748	2	
699	0		724	1		749	2	
700	0		725	1		750	2	

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do FXR gây ra. Phương pháp này bao gồm việc cấp một lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế. Sáng chế còn mô tả cách sử dụng hợp chất theo sáng chế trong việc bào chế dược phẩm nhằm ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do FXR gây ra.

Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng do FXR gây ra là bệnh tim mạch, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh thừa cholesterol trong máu, hoặc bệnh gan mạn tính do tăng lipid máu, bệnh đường dạ dày ruột, bệnh thận, bệnh về

chuyển hóa, bệnh ung thư (tức là, bệnh ung thư đại trực tràng), hoặc các dấu hiệu bệnh thần kinh như đột quỵ.

Theo một số phương án, bệnh gan mạn tính là xơ gan mật nguyên phát (primary biliary cirrhosis - PBC), rối loạn dự trữ lipit bất thường (cerebrotendinous xanthomatosis - CTX), viêm xơ chai đường mật nguyên phát (primary sclerosing cholangitis - PSC), bệnh ứ mật do thuốc, bệnh ứ mật trong gan khi mang thai, bệnh ứ mật liên quan đến dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa (parenteral nutrition associated cholestasis - PNAC), bệnh ứ mật liên quan đến sự sinh trưởng quá mức của vi khuẩn hoặc sự nhiễm trùng máu, 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 cơ thể vật chủ liên quan đến cấy ghép gan, tái tạo gan ghép từ người hiến sống, bệnh xơ gan bẩm sinh, bệnh sỏi ống mật chủ, bệnh gan dạng u hạt, bệnh u ác tính trong gan hoặc ngoài gan, hội chứng Sjogren, bệnh Sarcoid, bệnh Wilson, bệnh Gaucher, bệnh quá tải sắt, hoặc bệnh thiếu alpha 1-antitrypsin. Theo một số phương án, bệnh đường dạ dày ruột là bệnh viêm đại tràng (inflammatory bowel disease - IBD) (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng), hội chứng ruột kích thích (irritable bowel syndrome - IBS), sự sinh trưởng quá mức của vi khuẩn, chứng kém hấp thu, viêm đại tràng sau xạ trị, hoặc viêm đại tràng vi thể.

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

Theo một số phương án, bệnh tim mạch là bệnh xơ vữa động mạch, bệnh xơ cứng động mạch, rối loạn mỡ máu, bệnh tăng cholesterol máu, hoặc bệnh tăng glyxerit máu.

Theo một số phương án, bệnh về chuyển hóa là bệnh kháng insulin, bệnh tiểu đường Typ I và Typ II, hoặc chứng béo phì.

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

hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến thụ thể TGR5 ở đối tượng bằng cách cho đối tượng này sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế.

Theo một số phương án, bệnh liên quan đến sự điều biến thụ thể TGR5 được chọn từ nhóm bao gồm bệnh về chuyển hóa, bệnh viêm, bệnh gan, bệnh tự miễn, bệnh tim, bệnh thận, bệnh ung thư, và bệnh đường dạ dày ruột.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả cách sử dụng, trong đó bệnh này là bệnh viêm được chọn từ nhóm bao gồm dị ứng, viêm xương khớp, viêm ruột thừa, hen suyễn phế quản, viêm tụy, phát ban do dị ứng, và vảy nến. Sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm được chọn từ nhóm bao gồm dị ứng, viêm xương khớp, viêm ruột thừa, hen suyễn phế quản, viêm tụy, phát ban do dị ứng, và vảy nến.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả cách sử dụng, trong đó bệnh này là bệnh tự miễn được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng, và bệnh tiểu đường typ I. Sáng chế bao gồm phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tự miễn được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng, và bệnh tiểu đường typ I.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả cách sử dụng, trong đó bệnh này là bệnh đường dạ dày ruột được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm đại tràng (bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng), hội chứng ruột ngắn (viêm đại tràng sau xạ trị), viêm đại tràng vi thể, hội chứng ruột kích thích (chứng kém hấp thu), và sự sinh trưởng quá mức của vi khuẩn. Sáng chế bao gồm phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh đường dạ dày ruột được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm đại tràng (bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng), hội chứng ruột ngắn (viêm đại tràng sau xạ trị), viêm đại tràng vi thể, hội chứng ruột kích thích (chứng kém hấp thu), và sự sinh trưởng quá mức của vi khuẩn.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả cách sử dụng, trong đó bệnh này là bệnh thận được chọn từ nhóm bao gồm bệnh thận đái tháo đường, suy thận mạn tính, bệnh xơ cứng mạch thận do cao huyết áp, bệnh viêm cầu thận mạn tính, bệnh cầu thận ghép mạn tính, bệnh viêm thận kẽ mạn tính, và bệnh thận đa u nang. Sáng chế bao gồm phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thận được chọn từ nhóm bao gồm bệnh thận đái tháo đường, suy thận mạn tính, bệnh xơ cứng mạch thận do cao huyết áp, bệnh viêm cầu thận mạn tính, bệnh 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 cách sử dụng, trong đó bệnh này là bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, và khối u tế bào tiểu đảo tụy. Sáng chế bao gồm phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, và khối u tế bào tiểu đảo tụy.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế là chất chủ vận FXR chọn lọc thay vì chất hoạt hóa TGR5.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế là chất chủ vận TGR5 chọn lọc thay vì chất hoạt hóa FXR.

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

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề xuất quá trình điều chế hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp bất kỳ được mô tả ở đây.

Định nghĩa

Danh sách 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 khi chúng được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, trừ khi có quy định giới hạn khác trong các trường hợp cụ thể, hoặc riêng lẻ hoặc là một phần của một nhóm lớn.

Thuật ngữ "alkyl", khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị một, bão hòa. Các gốc alkyl 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 giới hạn ở, các nhóm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, neopentyl, n-hexyl; và ví dụ về các nhóm C₁-C₈ alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, neopentyl, n-hexyl, heptyl, và octyl.

Thuật ngữ “alkenyl”, khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hóa trị một được dẫn xuất từ gốc hydrocarbon bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro trong đó gốc hydrocarbon có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Các nhóm alkenyl được ưu tiên bao gồm các nhóm C_2-C_6 alkenyl và C_2-C_8 alkenyl. Các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, etenyl, propenyl, butenyl, 1-metyl-2-buten-1-yl, heptenyl, octenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkynyl”, khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hóa trị một được dẫn xuất từ gốc hydrocarbon bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro trong đó gốc hydrocarbon có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các nhóm alkynyl được ưu tiên bao gồm các nhóm C_2-C_6 alkynyl và C_2-C_8 alkynyl. Các nhóm alkynyl đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, etynyl, 1-propynyl, 1-butynyl, heptynyl, octynyl và tương tự.

Thuật ngữ “vòng cacbon” dùng để chỉ hệ vòng bão hòa (ví dụ, “xycloalkyl”), bão hòa một phần (ví dụ, “xycloalkenyl” hoặc “xycloalkynyl”) hoặc không bão hòa hoàn toàn (ví dụ, “aryl”) chứa không nguyên tử khác loại trên vòng. “Các nguyên tử trên vòng” hoặc “các cạnh trên vòng” là các nguyên tử liên kết với nhau để tạo thành vòng hoặc các vòng. Trong trường hợp nhóm vòng cacbon là gốc hóa trị hai liên kết với hai phần tử khác trong cấu trúc hóa học được mô tả (như Z trong công thức I_A), thì nhóm vòng cacbon này có thể được gắn với hai phần tử khác thông qua hai nguyên tử trên vòng có thể thế bất kỳ. Vòng cacbon C_4-C_6 có 4-6 nguyên tử trên vòng.

Thuật ngữ “xycloalkyl”, khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hóa trị một được dẫn xuất từ hợp chất vòng cacbon đơn vòng hoặc đa vòng bão hòa bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro. Các nhóm xycloalkyl được ưu tiên bao gồm các nhóm C_3-C_8 xycloalkyl và C_3-C_{12} xycloalkyl. Ví dụ về C_3-C_8 -xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopentyl và xyclooctyl; và ví dụ về C_3-C_{12} -xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo [2.2.1] heptyl, và bixyclo [2.2.2] octyl.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hóa trị một được dẫn xuất từ hợp chất vòng cacbon đơn vòng hoặc đa 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 C_3 - C_8 xycloalkenyl và C_3 - C_{12} xycloalkenyl. Ví dụ về C_3 - C_8 -xycloalkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, và tương tự; và ví dụ về C_3 - C_{12} -xycloalkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, và các nhóm tương tự.

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

Thuật ngữ "arylalkyl," khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc C_1 - C_3 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkyl được gắn vào vòng aryl. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzyl, phenetyl và các nhóm tương tự.

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

Thuật ngữ "heteroarylalkyl," khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc C_1 - C_3 alkyl hoặc C_1 - C_6 alkyl được gắn vào vòng heteroaryl. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridinylmetyl, pyrimidinyletyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "được thế" khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ việc thay thế độc lập một, hai, hoặc ba hoặc nhiều nguyên tử hydro trên vòng bằng các nhóm thế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đoteri, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hydroxy được bảo vệ, -NO₂, -CN, -NH₂, N₃, amin được bảo vệ, alkoxy, thioalkoxy, oxo, -halo- C_1 - C_{12} -alkyl, -halo- C_2 - C_{12} -alkenyl, -halo- C_2 - C_{12} -alkynyl, -halo- C_3 - C_{12} -xycloalkyl, -NH - C_1 - C_{12} -alkyl, -NH - C_2 - C_{12} -alkenyl, -NH - C_2 - C_{12} -alkynyl, -NH - C_3 - C_{12} -xycloalkyl, -NH -aryl, -NH -heteroaryl, -NH -heteroxycloalkyl, -dialkylamin, -diarylamin, -diheteroarylamin, -O- C_1 - C_{12} -alkyl, -O- C_2 - C_{12} -alkenyl, -O- C_2 - C_{12} -alkynyl, -O- C_3 - C_{12} -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, -metoxymetoxyl, -metoxyetoxyl, -SH, -S-C₁-C₁₂-alkyl, -S-C₂-C₁₂-alkenyl, -S-C₂-C₁₂-alkynyl, -S-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-heteroxycloalkyl, methylthiomethyl, hoặc -L'-R', trong đó L' là C₁-C₆alkylen, C₂-C₆alkenylen hoặc C₂-C₆alkynylen, và R' là aryl, heteroaryl, dị vòng (heteroxycyclic), C₃-C₁₂xycloalkyl hoặc C₃-C₁₂xycloalkenyl. Cần phải hiểu rằng các nhóm aryl, heteroaryl, alkyl, và các nhóm tương tự còn có thể được thế thêm. Trong một số trường hợp, mỗi nhóm thế trong gốc được thế cũng tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm, mỗi nhóm độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -CN, hoặc -NH₂.

Theo sáng chế, gốc bất kỳ trong số các gốc aryl, aryl được thế, các 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 phải hiểu rằng gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl và xycloalkenyl bất kỳ được mô tả ở đây còn có thể là nhóm béo, nhóm vòng béo hoặc nhóm dị vòng. “Nhóm béo” là gốc không thơm mà có thể chứa theo cách kết hợp bất kỳ các nguyên tử cacbon, các nguyên tử hydro, các nguyên tử halogen, oxy, nitơ hoặc các nguyên tử khác, và tùy ý chứa một hoặc nhiều đơn vị không bão hòa, ví dụ, các liên kết đôi và/hoặc liên kết ba. Nhóm béo có thể là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng và tốt hơn là chứa từ khoảng 1 đến khoảng 24 nguyên tử cacbon, thông thường hơn là từ khoảng 1 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon. Ngoài các nhóm hydrocacbon béo, các nhóm béo bao gồm, ví dụ, các polyalkoxyalkyl, như các polyalkylen glycol, các polyamin, và các polyimin, ví dụ. Các nhóm béo như vậy có thể còn được thế thêm. Cần phải 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,” khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hóa trị một được dẫn xuất từ hợp chất vòng cacbon đơn vòng hoặc đa vòng bão hòa bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro. Các ví dụ bao gồm, nhưng không 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 còn được thế.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” và “dị vòng” có thể được sử dụng thay thế cho nhau và dùng để chỉ vòng 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh không thơm hoặc hệ vòng nhóm hai vòng hoặc

ba vòng ngưng tụ, trong đó: (i) mỗi vòng chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, (ii) mỗi vòng 5 cạnh có từ 0 đến 1 liên kết đôi và mỗi vòng 6 cạnh có từ 0 đến 2 liên kết đôi, (iii) các nguyên tử khác loại là nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa, (iv) nguyên tử khác loại là nitơ có thể tùy ý được tạo cấu trúc bậc bốn, (v) vòng bất kỳ trong số các vòng nêu trên có thể được ngưng tụ thành vòng benzen, và (vi) các nguyên tử trên vòng còn lại là các nguyên tử cacbon mà có thể tùy ý được thế gốc oxo. Các nhóm heteroxycloalkyl đại diện bao gồm, nhưng không 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 còn được thế để thu được nhóm dị vòng được thế.

Sẽ trở nên sáng tỏ rằng theo nhiều phương án khác nhau của sáng chế, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, và heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế được dự định là có 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 nêu trên, và có thể áp dụng để mang lại những công thức ở đây với hóa trị thích hợp.

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

Thuật ngữ “hydroxy được hoạt hóa”, khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hydroxy được hoạt hóa bởi nhóm hoạt hóa hydroxy, là như được xác định trước đó, ví dụ bao gồm các nhóm mesylat, tosylat, triflat, p-nitrobenzoat, phosphonat.

Thuật ngữ "hydroxy được bảo vệ," khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hydroxy được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ hydroxy, là như được xác định trước đó, bao gồm các nhóm benzoyl, axetyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, và metoxymetyl.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ hydroxy,” khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc hóa học linh động đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để bảo vệ nhóm hydroxy chống lại các phản ứng không mong muốn trong suốt quá trình tổng hợp. Sau (các) quá trình tổng hợp nêu trên nhóm bảo vệ hydroxy như được mô tả ở đây có thể được loại bỏ một cách chọn lọc. Các nhóm bảo vệ hydroxy đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được mô tả chung trong tài liệu của T.H. Greene và P.G., S. M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 3, 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-trichloroetoxycarbonyl, 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, alyloxycarbonyl, axetyl, formyl, cloroaxetyl, trifloroaxetyl, metoxyaxetyl, phenoxyaxetyl, benzoyl, metyl, t-butyl, 2,2,2-trichloroetyl, 2-trimetylsilyl etyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl- 3 -butenyl, alyl, benzyl, para-metoxybenzyldiphenylmetyl, triphenylmetyl (trityl), tetrahydrofuryl, metoxymetyl, metylthiometyl, benzyloxymetyl, 2,2,2-trichloroetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm bảo vệ hydroxyl được ưu tiên theo sáng chế là axetyl (Ac hoặc $-C(O)CH_3$), benzoyl (Bz hoặc $-C(O)C_6H_5$), và trimetylsilyl (TMS hoặc $-Si(CH_3)_3$).

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

Các hợp chất được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều tâm bất đối và do đó làm tăng các chất đồng phân đối quang, các chất đồng phân không đối quang, và các dạng đồng phân lập thể khác mà có thể được định nghĩa, theo các thuật ngữ của hóa học lập thể tuyệt đối, là (R)- hoặc (S)-, hoặc là (D)- hoặc (L)- đối với các axit amin. Có nghĩa là sáng chế bao gồm tất cả các đồng phân có thể, cũng như các dạng raxemic và các dạng tinh khiết quang học của chúng. Các đồng phân quang học có thể được điều chế từ các tiền chất hoạt động quang học tương ứng của chúng bởi các quy trình được mô tả nêu trên, hoặc bằng cách tách các hỗn hợp raxemic. Quá trình phân giải có thể được tiến hành khi có mặt chất phân giải, bằng phương pháp sắc ký hoặc bằng phương pháp kết tinh lặp lại hoặc bằng cách kết hợp các kỹ thuật này, mà đã được biết bởi người có hiểu biết trung

binh trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phần mô tả chi tiết hơn liên quan đến các quá trình phân giải có thể tìm thấy trong tài liệu của Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Khi các hợp chất được mô tả ở đây chứa các liên kết đôi olefin hoặc các tâm hình học bất đối khác, và trừ khi có quy định khác, các hợp chất được dự tính là bao gồm cả chất đồng phân hình học E và Z. Tương tự như vậy, tất cả các dạng đồng phân hỗn hợp cũng được dự tính là được bao gồm trong các hợp chất. Cấu hình của liên kết đôi cacbon-cacbon bất kỳ xuất hiện ở đây được chọn chỉ nhằm mục đích thuận tiện và không nhằm để chỉ một cấu hình cụ thể trừ khi được quy định ở đây; do đó liên kết đôi cacbon-cacbon được mô tả tùy ý ở đây là trans có thể là cis, trans, hoặc hỗn hợp chứa hai đồng phân này theo tỷ lệ bất kỳ.

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

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ các muối của các hợp chất được tạo ra bởi các quy trình theo sáng chế mà, trong phạm vi phán đoán hợp lý về y học, là thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của người và động vật bậc thấp mà không gây độc quá mức, đáp ứng kích ứng, dị ứng và loại đáp ứng tương tự, và tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro thích hợp. Các muối được dụng được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Berge, et al. mô tả chi tiết các muối được dụng trong tài liệu *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Các muối này có thể được điều chế tại chỗ trong suốt quá trình phân tách và tinh chế cuối các hợp chất theo sáng chế, hoặc được phân tách bằng cách cho nhóm chức bazơ tự do phản ứng với axit hữu cơ thích hợp. Ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối cộng axit không độc ví dụ, các muối của nhóm amin được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric và axit percloric hoặc với các axit hữu cơ như axit axetic, axit maleic, axit tartaric, axit xitric, axit suxinic hoặc axit malonic hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp khác được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này như phương pháp trao đổi ion. Các muối được dụng khác bao gồm, nhưng không 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, suxinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, p-toluensulfonat, undecanoat, valerat, và các muối tương tự. Các muối của kim loại kiềm và kiềm thổ đại diện bao gồm natri, lithi, kali, canxi, magie, và các kim loại tương tự. Các muối được dụng khác bao gồm, khi thích hợp, amoni không độc, amoni bậc bốn, và các cation amin được tạo ra 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 còn có thể được điều chế bằng cách khử proton của hợp chất gốc với bazơ thích hợp, do đó tạo thành bazơ liên hợp anion của hợp chất gốc. Trong các muối như vậy, ion đối là cation. Các cation thích hợp bao gồm amoni và các cation kim loại, như các cation kim loại kiềm, bao gồm Li^+ , Na^+ , K^+ và Cs^+ , và các cation kim loại kiềm thổ, như Mg^{2+} và Ca^{2+} .

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ amin,” khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc hóa học linh động đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để bảo vệ nhóm amin chống lại các phản ứng không mong muốn trong suốt quá trình tổng hợp. Sau (các) quá trình tổng hợp nêu trên, nhóm bảo vệ amin như được mô tả ở đây có thể được loại bỏ một cách chọn lọc. Các nhóm bảo vệ amin đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được mô tả chung trong tài liệu của T.H. Greene và P.G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, New York (1999). Ví dụ về các nhóm bảo vệ amin bao gồm, nhưng không giới hạn ở, t-butoxycarbonyl, 9-fluorenylmetoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, và các nhóm tương tự.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "este được dụng" dùng để chỉ các este của các hợp chất được tạo ra bởi các quá trình theo sáng chế mà thủy phân in vivo và bao gồm các este mà dễ dàng phân hủy trong cơ thể người để thu được hợp chất gốc hoặc muối của nó. Các nhóm este thích hợp bao gồm, ví dụ, các este có nguồn gốc từ các axit carboxylic béo được dụng, cụ thể là các axit alkanoic, alkenoic, xycloalkanoic và alkanedioic, trong đó mỗi gốc alkyl hoặc alkenyl thuận lợi là không có nhiều hơn 6

nguyên tử cacbon. Ví dụ về các este cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các format, axetat, propionat, butyrat, acrylat và etylsuxinat.

Thuật ngữ “các tiền dược chất được dùng” khi được sử dụng ở đây dùng để chỉ các tiền dược chất của các hợp chất được tạo ra bởi các quy trình theo sáng chế mà, trong phạm vi phán đoán hợp lý của y học, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của người và động vật bậc thấp mà không gây độc, đáp ứng kích ứng, dị ứng quá mức và các đáp ứng tương tự, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro thích hợp, và hiệu quả cho mục đích sử dụng, cũng như các dạng ion lưỡng tính, nếu có thể, của các hợp chất theo sáng chế. "Tiền dược chất", khi được sử dụng ở đây có nghĩa là hợp chất, mà có thể biến đổi được in vivo bằng các phương pháp chuyển hóa (ví dụ bằng cách thủy phân) để thu được hợp chất bất kỳ được mô tả bằng công thức theo sáng chế. Các dạng tiền dược chất khác nhau là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, được thảo luận trong tài liệu của 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 and Sons, Ltd. (2002).

Thuật ngữ "điều trị", khi được sử dụng ở đây, có nghĩa là làm giảm, giảm nhẹ, giảm, loại bỏ, điều hòa hoặc cải thiện, tức là làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh. Việc điều trị có thể còn bao gồm khả năng ức chế, tức là ngăn ngừa sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh hiện tại, và làm giảm hoặc cải thiện, tức là làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh hiện tại, ví dụ khi trạng thái hoặc tình trạng bệnh có thể là đã xuất hiện.

Thuật ngữ "ngăn ngừa", khi được sử dụng ở đây có nghĩa là, làm ngừng hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn bệnh hoặc tình trạng bệnh, không còn xảy ra ở bệnh nhân hoặc đối tượng nữa, đặc biệt là khi bệnh nhân hoặc đối tượng có khuynh hướng mắc phải hoặc có nguy cơ tiếp xúc với bệnh hoặc tình trạng bệnh.

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

"Solvat" có nghĩa là các dạng bổ sung của dung môi mà chứa hoặc các lượng tính theo hệ số tỷ lệ hoặc không tính theo hệ số tỷ lệ của dung môi. Một số hợp chất có xu hướng bày một tỷ lệ mol cố định của các phân tử dung môi ở trạng thái tinh thể rắn, do đó tạo thành solvat. Nếu dung môi là nước, thì solvat được tạo thành là hydrat, nếu dung môi là rượu, thì solvat được tạo thành là muối tinh thể của rượu. Các hydrat được tạo thành bằng cách kết hợp một hoặc nhiều phân tử nước với một trong số những chất mà trong đó nước vẫn duy trì trạng thái phân tử của nó dưới dạng H_2O , sự kết hợp như vậy có khả năng tạo thành một hoặc nhiều hydrat.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất tương tự" dùng để chỉ một hợp chất hóa học tương tự về mặt cấu trúc với một hợp chất khác nhưng khác nhau một chút về thành phần cấu tạo (như trong sự thay thế của nguyên tử này bằng nguyên tử của một nguyên tố khác hoặc khi có mặt một nhóm chức cụ thể, hoặc sự thay thế của nhóm chức này bằng một nhóm chức khác). Do đó, chất tương tự là hợp chất mà tương tự với hoặc có thể so sánh về mặt chức năng và trạng thái bên ngoài so với hợp chất tham khảo.

Thuật ngữ "dung môi phân cực không proton", khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ dung môi mà tương đối trơ về hoạt tính proton, tức là, không hoạt động với vai trò là một chất cho proton. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hydrocacbon, như hexan và toluen, ví dụ, các hydrocacbon được halogen hóa, như, ví dụ, metylen clorua, etylen clorua, cloroform, và các chất tương tự, các hợp chất dị vòng, như, ví dụ, tetrahydrofuran và N-metylpyrrolidinon, và các ete như dietyl ete, bis-metoxymetyl ete. Các dung môi này được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các dung môi riêng lẻ hoặc các hỗn hợp của chúng có thể được điều chế để đạt được các hợp chất và các điều kiện phản ứng riêng biệt, tùy thuộc vào các yếu tố như, ví dụ, độ hòa tan của các thuốc thử, độ phản ứng của các thuốc thử và các khoảng nhiệt độ ưu tiên. Các thảo luận khác về dung môi phân cực không proton có thể được tìm thấy trong các sách giáo khoa hóa học hữu cơ hoặc trong các tài liệu chuyên khảo chuyên

ngành, ví dụ: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification (Tính chất vật lý của dung môi hữu cơ và Phương pháp tinh chế), xuất bản lần thứ 4, của John A. Riddick et al., Tập II, trong Techniques of Chemistry Series (Bộ Kỹ thuật Hóa học), John Wiley & Sons, NY, 1986.

Các thuật ngữ "dung môi hữu cơ nguyên sinh" hoặc "dung môi proton" khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ dung môi có xu hướng tạo ra các proton, như rượu, ví dụ, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, và các dung môi tương tự. Các dung môi này được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các dung môi riêng lẻ hoặc các hỗn hợp của chúng có thể được điều chế để đạt được các hợp chất và các điều kiện phản ứng riêng biệt, tùy thuộc vào các yếu tố như, ví dụ, độ hòa tan của các thuốc thử, độ phản ứng của các thuốc thử và các khoảng nhiệt độ ưu tiên. Các thảo luận khác về dung môi nguyên sinh có thể được tìm thấy trong các sách giáo khoa hóa học hữu cơ hoặc trong các tài liệu chuyên khảo chuyên ngành, ví dụ: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification (Tính chất vật lý của dung môi hữu cơ và Phương pháp tinh chế), xuất bản lần thứ 4, của John A. Riddick et al., Tập II, trong Techniques of Chemistry Series (Bộ Kỹ thuật Hóa học), John Wiley & Sons, NY, 1986.

Sự kết hợp các nhóm thế và các biến thể được minh họa trong sáng chế này chỉ là những quá trình dẫn đến sự tạo thành các hợp chất ổn định. Thuật ngữ "ổn định", khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ các hợp chất có độ ổn định đủ để cho phép tạo ra và duy trì tính toàn vẹn của hợp chất trong một khoảng thời gian đủ để hữu ích cho các mục đích được mô tả chi tiết ở đây (ví dụ, sử dụng nhằm mục đích điều trị hoặc phòng ngừa cho đối tượng).

Các hợp chất tổng hợp có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng và được tinh chế thêm bằng phương pháp như sắc ký cột, sắc ký lỏng cao áp, hoặc tái kết tinh. Ngoài ra, có thể thực hiện nhiều bước tổng hợp khác nhau theo trình tự hoặc thứ tự luân phiên để thu được các hợp chất mong muốn. Ngoài ra, các dung môi, nhiệt độ, khoảng thời gian phản ứng, v.v. được mô tả ở đây chỉ nhằm mục đích minh họa và sự biến đổi các điều kiện phản ứng có thể tạo ra các sản phẩm vòng lớn có liên kết cầu nối mong muốn theo sáng chế. Các phản ứng chuyển hóa hóa học tổng hợp và phương pháp dùng nhóm bảo vệ (bảo vệ và khử bảo vệ) hữu ích trong các hợp chất tổng hợp được mô tả ở đây bao gồm,

ví dụ, các hợp chất được mô tả trong tài liệu của R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Nhà xuất bản VCH (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, Xuất bản lần thứ hai, John Wiley and Sons (1991); L. Fieser và M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); và L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được biến đổi bằng cách bổ sung nhiều chức năng khác nhau thông qua biện pháp tổng hợp được mô tả ở đây để tăng cường các đặc tính sinh học chọn lọc. Các dạng biến đổi như vậy bao gồm các dạng khả năng thẩm thấu sinh học vào một hệ sinh học cụ thể (ví dụ, máu, hệ bạch huyết, hệ thần kinh trung ương), làm tăng tính khả dụng khi dùng qua đường miệng, làm tăng độ hòa tan để cho phép việc dùng qua đường tiêm, thay đổi sự trao đổi chất và thay đổi tốc độ bài tiết.

Dược phẩm

Các dược phẩm theo sáng chế chứa một lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế được bào chế cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang dược dụng" có nghĩa là chất độn không độc, trơ dạng rắn, bán rắn hoặc lỏng, chất pha loãng, vật liệu bao nang hoặc chất phụ trợ chế phẩm của loại bất kỳ. Một số ví dụ về các vật liệu mà có thể dùng làm các chất mang dược dụng là các loại đường như lactoza, glucoza và sucroza; các loại tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai; xenluloza và các dẫn xuất của nó như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; gôm tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; hoạt thạch; các tá dược như bơ cacao và chất sáp dùng cho thuốc đạn; các loại dầu như dầu lạc, dầu hạt bông; dầu cây rum; dầu vừng; dầu ôliu; dầu ngô và dầu đậu nành; các glycol; như propylen glycol; các este như etyl oleat và etyl laurat; thạch aga; các chất đệm như magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không chứa chất gây sốt; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etyl, và các dung dịch đệm phosphat, cũng như các chất bôi trơn tương hợp không độc khác như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như các chất tạo màu, các chất phóng thích, các chất phủ ngoài, các chất làm ngọt, tạo hương vị và tạo mùi thơm, các chất bảo quản và các chất oxy hóa cũng có thể có mặt trong dược phẩm, theo sự đánh giá của chuyên gia bào chế. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được cấp cho người và các loài động vật khác qua đường miệng, trực tràng, ngoài đường tiêu hóa,

trong bề não, trong âm đạo, trong màng bụng, khu trú (dưới dạng thuốc bột, thuốc mỡ, hoặc thuốc nhỏ giọt), đường tuyến miệng, hoặc đường phun xịt qua miệng hoặc qua mũi.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, đường xông hít, khu trú, trực tràng, qua mũi, đường tuyến miệng, đường âm đạo hoặc qua một ổ chứa được cấy ghép dưới da, tốt hơn là dùng đường miệng hoặc dùng đường tiêm. Các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất mang, chất phụ trợ hoặc chất dẫn dược dụng không độc thông thường bất kỳ. Trong một số trường hợp, độ pH của dược phẩm có thể được điều chỉnh bằng các axit, bazơ hoặc chất đệm dược dụng để tăng cường độ ổn định của hợp chất được bào chế trong công thức dược phẩm hoặc dạng phân phối của nó. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa khi được sử dụng ở đây bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong động mạch, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong tủy mạch, trong thương tổn và trong sọ.

Các dạng bào chế lỏng dùng đường uống của dược phẩm bao gồm các nhũ dịch, vi nhũ dịch, dung dịch, hỗn dịch, xi-rô và cồn ngọt dược dụng. Ngoài các hợp chất hoạt tính, các dạng bào chế 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, chất làm hòa tan và chất nhũ hóa như rượu etyl, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, các loại dầu (cụ thể là, dầu hạt bông, đậu phộng, ngô, mầm, ô liu, thầu dầu, và hạt vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, các polyetylen glycol và các este của axit béo chứa sorbitan, và các hỗn hợp của chúng. Bên cạnh các chất pha loãng trợ, các dược phẩm dùng đường uống còn có thể bao gồm chất phụ trợ như các chất làm ẩm, chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù, các chất làm ngọt, tạo hương vị, và mùi thơm.

Các dạng bào chế tiêm của dược phẩm, ví dụ, các hỗn dịch chứa nước hoặc dầu tiêm vô trùng có thể được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sử dụng các chất làm phân tán hoặc chất làm ẩm phù hợp và các chất tạo huyền phù. Dạng bào chế tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ dịch tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc cho phép dùng ngoài đường tiêu hóa được, ví dụ, như dung dịch trong 1, 3-butandiol. Trong số các chất dẫn và các dung môi cho phép mà được sử dụng là nước, dung dịch Ringer, dung dịch theo tiêu chuẩn của Dược điển Hoa Kỳ (U.S.P.) và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các loại dầu

không bay hơi, vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Để thực hiện mục đích này, dầu không bay hơi thơm dịu 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 trong các dạng bào chế tiêm.

Dạng bào chế tiêm của dược phẩm có thể được làm vô trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua màng lọc giữ vi khuẩn, hoặc bằng cách đưa vào các chất khử trùng dưới dạng các dược phẩm rắn tiêm được mà có thể được hòa tan hoặc được làm phân tán trong nước vô trùng hoặc môi trường tiêm vô trùng khác trước khi sử dụng.

Để kéo dài hiệu quả của dược chất, một điều thường mong muốn là làm chậm mức hấp thụ của dược chất do tiêm dưới da hoặc trong cơ. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hỗn dịch lỏng chứa vật liệu tinh thể hoặc vô định hình có độ hòa tan trong nước kém. Sau đó, tốc độ hấp thụ dược chất tùy thuộc vào tốc độ hòa tan của nó, mà, tiếp đó, có thể tùy thuộc vào kích cỡ tinh thể và hình dạng tinh thể. Theo cách khác, việc làm chậm mức hấp thụ của dạng bào chế được cấp ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù dược chất trong một chất dẫn dạng dầu. Các dạng bào chế tiêm phóng thích chậm được bào chế bằng cách tạo các chất nền dạng bao vi nang chứa dược chất trong các polyme phân hủy sinh học như polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ của thuốc với polyme và tính chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ phóng thích dược chất có thể được kiểm soát. Ví dụ về các polyme phân hủy sinh học khác bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhydrit). Các dạng bào chế tiêm phóng thích chậm cũng được bào chế bằng cách bắt giữ dược chất trong các hạt liposom hoặc vi nhũ dịch mà tương hợp với các mô trong cơ thể.

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

Các dạng bào chế rắn dùng đường uống của dược phẩm bao gồm các viên nang, viên nén, viên tròn nhỏ, bột, và viên cốm. Trong các dạng bào chế rắn này, hợp chất hoạt

tính được trộn với ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng, trở như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc: a) các chất độn hoặc chất phụ thêm như các loại tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silicic, b) các chất kết dính như, ví dụ, carboxymetyl xenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidinon, sucroza, và gôm cây keo, c) các chất hút ẩm như glyxerol, d) các chất phân rã thuốc như thạch aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số hợp chất silicat, và natri cacbonat, e) các chất làm chậm dung dịch như parafin, f) các chất tăng tốc độ hấp thụ như các hợp chất amoni bậc bốn, g) các chất làm ẩm như, ví dụ, rượu etyl và glyxerol monostearat, h) các chất hấp thụ như cao lanh và đất sét bentonit, và i) các chất bôi trơn như hoạt thạch, canxi stearat, magie stearat, các polyetylen glycol dạng rắn, natri lauryl sulfat, và các hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp là các viên nang, viên nén và viên tròn nhỏ, thì dạng bào chế cũng có thể chứa các chất đệm.

Các dược phẩm rắn của cùng một dạng tương tự cũng có thể được sử dụng làm các chất độn trong các viên nang gelatin được độn mềm và cứng có sử dụng các tá dược như là lactoza hoặc đường sữa cũng như các polyetylen glycol trọng lượng phân tử cao và các chất tương tự.

Các hợp chất hoạt tính cũng có thể là dưới dạng bao vi nang với một hoặc nhiều tá dược như được đề cập ở trên. Các dạng bào chế rắn gồm các viên nén, viên tròn dạng kẹo bi bọc đường, viên nang, viên tròn nhỏ, và viên cốm có thể được bào chế cùng với lớp phủ ngoài và lớp vỏ bọc như lớp phủ ngoài tan trong ruột, lớp phủ ngoài kiểm soát tốc độ phóng thích và các lớp phủ ngoài khác được biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Trong các dạng bào chế rắn này, hợp chất hoạt tính có thể được trộn thêm với ít nhất một chất pha loãng trở như sucroza, lactoza hoặc tinh bột. Các dạng bào chế này cũng có thể chứa, như là trong thực hành thông thường, các chất bổ sung khác ngoài các chất pha loãng trở, ví dụ, các chất bôi trơn tạo viên nang và các chất hỗ trợ tạo viên nang khác như magie stearat và xenluloza vi tinh thể. Trong trường hợp là các viên nang, viên nén và viên tròn nhỏ, các dạng bào chế này cũng có thể chứa các chất đệm. Chúng có thể tùy ý chứa các chất cản quang và có thể cũng là loại dược phẩm mà phóng thích chỉ riêng (các) thành phần hoạt chất, hoặc ưu tiên là, trong một phần nhất định thuộc đường tiêu hóa, tùy ý, theo cách làm chậm. Ví dụ về các thành phần chế phẩm kết bao mà có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và các chất sáp.

Các dạng bào chế dùng khu trú hoặc dùng qua da của dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế bao gồm thuốc mỡ, thuốc bột nhão, kem, thuốc xức, gel, thuốc bột, dung dịch, thuốc phun xịt, thuốc xông hít hoặc miếng dán. Thành phần hoạt tính được trộn lẫn trong các điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng và các chất bảo quản cần thiết bất kỳ hoặc các chất đệm khi cần thiết. Dạng bào chế dùng cho mắt, thuốc nhỏ tai, thuốc mỡ tra mắt, thuốc bột và các dung dịch cũng có thể được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

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

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

Miếng dán qua da có thêm ưu điểm nữa là đem lại khả năng phân phối có kiểm soát hợp chất đến cơ thể. Các dạng bào chế này có thể được bào chế bằng cách hòa tan hoặc làm phân tán hợp chất trong môi trường phù hợp. Các chất tăng cường hấp thụ cũng có thể được sử dụng để làm tăng thông lượng của hợp chất qua da. Tốc độ này có thể được kiểm soát bằng cách hoặc là cung cấp một lớp màng kiểm soát tốc độ hoặc bằng cách làm phân tán hợp chất trong một chất nền polyme hoặc gel.

Trừ khi có định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học kỹ thuật được sử dụng ở đây được chấp nhận theo ý nghĩa được biết đến phổ biến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tất cả các công bố, patent, các đơn đã được công bố, và các tài liệu tham khảo khác được đề cập ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Từ viết tắt

Các từ viết tắt được sử dụng trong phần mô tả các sơ đồ và ví dụ như sau:

ACN cho axetonitril;

BME cho 2-mercaptoetanol;

BOP cho benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamin)phosphoni hexaflorophosphat;

BzCl cho benzoyl clorua;

CDI cho carbonyldiimidazol;

COD cho xyclooctadien;

DABCO cho 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan;

DAST cho dietylamin sulfur triflorua;

DABCYL cho 6-(N-4'-carboxy-4-(dimethylamin)azobenzen)- aminhexyl-1-O-(2-xanoetyl)-(N,N-diisopropyl)-phosphoramidit;

DBU cho 1, 8-Diazabixycloundec-7-en;

DCC cho N, N'-dixyclohexylcarbodiimit;

DCM cho diclorometan;

DIAD cho diisopropyl azodicarboxylat;

DIBAL-H cho diisobutyl nhôm hydrua;

DIPEA cho diisopropyl etylamin;

DMAP cho N,N-dimethylaminpyridin;

DME cho etylen glycol dimetyl ete;

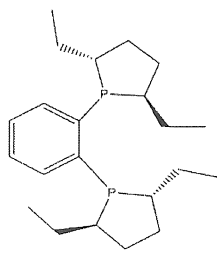
DMEM cho Môi trường Eagles cải biến của Dulbecco;

DMF cho N,N-dimetyl formamit;

DMSO cho dimetylsulfoxit;

DSC cho N, N'-disuxinimidyl cacbonat;

DPPA cho diphenylphosphoryl azit;



DUPHOS cho ;

EDANS cho axit 5-(2-Amino-ethylamino)-naphtalen-1-sulfonic;

EDCI hoặc EDC cho 1-(3-diethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua;

EtOAc cho etyl axetat;

EtOH cho rượu etyl;

HATU cho O (7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N' – tetrametyluroni hexaflorophosphat;

HCl cho axit clohydric;

Hoveyda's Cat. cho Dicloro(o-isopropoxyphenylmetylen) (trixyclohexylphosphin)ruteni(II);

In cho indi;

KHMDS là kali bis(trimetylsilyl) amit;

Ms cho mesyl;

NMM cho N-4-metylmorpholin;

NMI cho N-metylimidazol;

NMO cho N-4-metylmorpholin-N-Oxit;

PyBrOP cho Bromo-tri-pyrolidino-phosphoni hexaflorophosphat;

Ph cho phenyl;

RCM cho phản ứng chuyển vị đóng vòng;

RT cho phiên mã ngược;

RT-PCR cho phản ứng chuỗi polymeraza phiên mã ngược;

TBME cho tert-butyl methyl ete;

TEA cho trietyl amin;

Tf₂O cho triflorometansulfonic anhydrit;

TFA cho axit trifloroaxetic;

THF cho tetrahydrofuran;

TLC cho sắc ký lớp mỏng;

(TMS)₂NH cho hexametyldisilazan;

TMSOTf cho trimetylsilyl triflorometansulfonat;

TBS cho t-Butyldimetylsilyl;

TMS cho trimetylsilyl;

TPAP tetrapropylamoni perutenat;

TPP hoặc PPh₃ cho triphenylphosphin;

TrCl cho trityl clorua;

DMTrCl cho 4,4'-dimetoxitrityl clorua;

tBOC hoặc Boc cho tert-butyloxy carbonyl.

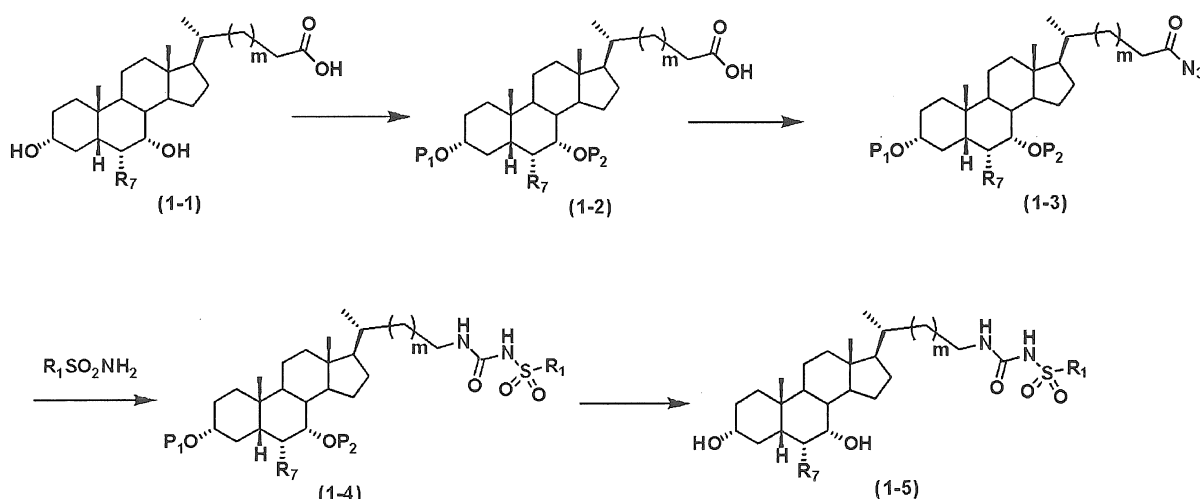
Các phương pháp tổng hợp

Các hợp chất và quy trình theo sáng chế sẽ dễ hiểu hơn nhờ các sơ đồ tổng hợp sau đây, các sơ đồ này minh họa các phương pháp mà theo các phương pháp này các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế, các sơ đồ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế. Các thay đổi và cải biến khác nhau về các phương án được bộc lộ sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và các thay đổi và cải biến như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thay đổi và cải biến liên quan đến các cấu trúc hóa học, nhóm thế, dẫn xuất, và/hoặc các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện mà không đi trệch khỏi tinh thần của sáng chế và phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Như được thể hiện trong sơ đồ 1, các chất tương tự axit mật mới của hợp chất có công thức (1-5) được điều chế từ hợp chất có công thức (1-1), trong đó R₁, m, và R₇ là như được xác định trước đó, P₁ và P₂ là các nhóm bảo vệ hydroxyl. Do đó, hai nhóm hydroxyl của hợp chất có công thức (1-1) được bảo vệ bởi các nhóm P₁ và P₂ để thu được 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 giới hạn ở Ac, Bz, cloroaxetyl, TES, TBS, MOM và Bn. Phần thảo luận chi tiết hơn về các quy trình, thuốc thử và điều kiện cho quá trình bảo vệ nhóm hydroxyl được mô tả trong tài liệu, ví dụ, của T.W. Greene

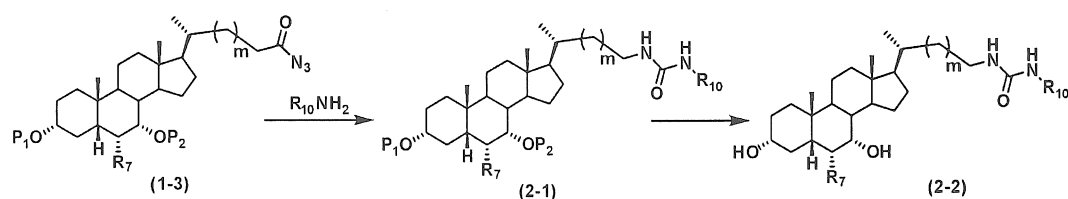
and P.G.M. Wuts trong “Protective Groups in Organic Synthesis” xuất bản lần thứ 3, John Wiley & Son, Inc., 1999. Sau đó, hợp chất có công thức (1-2) được chuyển đổi thành hợp chất axyl azit có công thức (1-3) bằng cách sử dụng thuốc thử thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, DPPA. Dung môi phản ứng có thể là, nhưng không giới hạn ở, THF, DCM và toluen. Dung môi được ưu tiên là THF. Nhiệt độ phản ứng là nằm trong khoảng từ -20°C ~ 40°C . Phản ứng chuyển vị khác của hợp chất có công thức (1-3) ở nhiệt độ cao và phản ứng với sulfonamid thu được hợp chất có công thức (1-4). Sau đó khử bảo vệ các nhóm P_1 và P_2 thu được hợp chất sulfonylurê có công thức (1-5). Phần thảo luận chi tiết hơn về các quy trình, thuốc thử và điều kiện cho quá trình khử bảo vệ các nhóm bảo vệ hydroxyl được mô tả trong tài liệu, ví dụ, của T.W. Greene and P.G.M. Wuts trong “Protective Groups in Organic Synthesis” xuất bản lần thứ 3, John Wiley & Son, Inc., 1999.

Sơ đồ 1



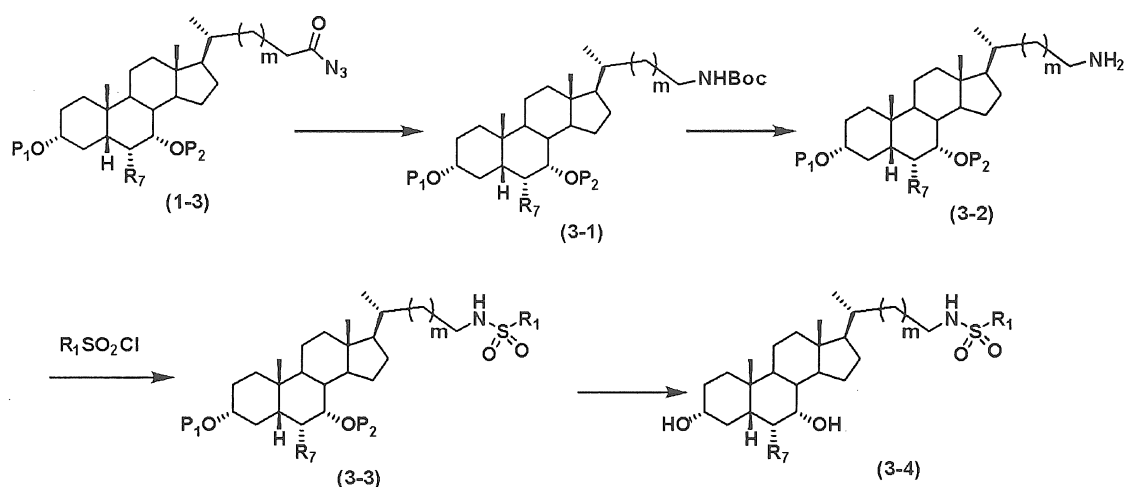
Sơ đồ 2 minh họa quá trình điều chế hợp chất urê có công thức (2-2) từ hợp chất có công thức (1-3), trong đó R_{10} , m , và R_7 là như được xác định trước đó, P_1 và P_2 là các nhóm bảo vệ hydroxyl. Do đó, phản ứng chuyển vị của hợp chất có công thức (1-3) ở nhiệt độ cao và phản ứng với amin thu được hợp chất có công thức (2-1). Sau đó khử bảo vệ các nhóm P_1 và P_2 thu được hợp chất urê có công thức (2-2). Phần thảo luận chi tiết hơn về các quy trình, thuốc thử và điều kiện cho quá trình khử bảo vệ các nhóm bảo vệ hydroxyl được mô tả trong tài liệu, ví dụ, của T.W. Greene and P.G.M. Wuts trong “Protective Groups in Organic Synthesis” xuất bản lần thứ 3, John Wiley & Son, Inc., 1999.

Sơ đồ 2



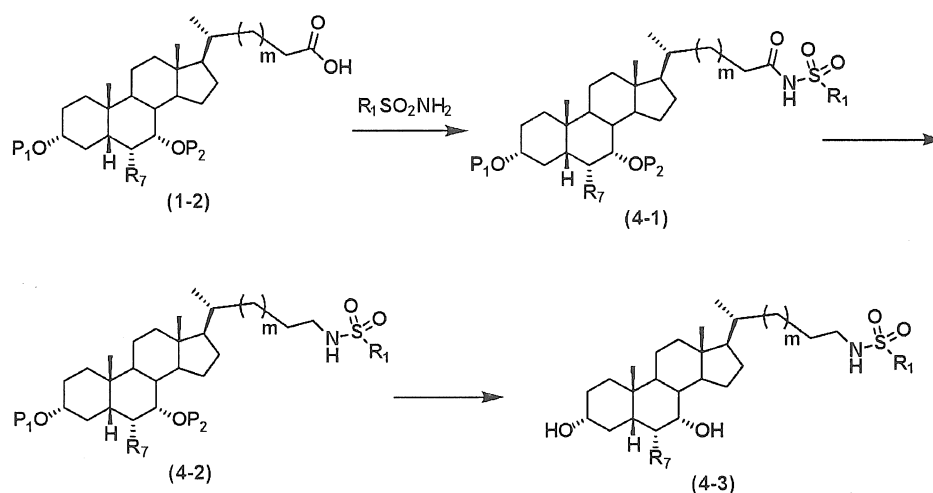
Sơ đồ 3 minh họa quá trình điều chế hợp chất sulfonamid có công thức (3-4) từ hợp chất có công thức (1-3), trong đó R_1 , m và R_7 là như được xác định trước đó, P_1 và P_2 là các nhóm bảo vệ hydroxyl. Do đó, hợp chất có công thức (1-3) được biến đổi thành hợp chất có công thức (3-1) thông qua phản ứng chuyển vị Curtius. Phần thảo luận chi tiết hơn về các quy trình, thuốc thử và điều kiện cho phản ứng chuyển vị Curtius được mô tả trong tài liệu, ví dụ, bởi Jerry March trong “Advanced Organic Chemistry” xuất bản lần thứ 4, John Wiley & Son, Inc., 1992. Sau đó quá trình khử bảo vệ nhóm Boc của hợp chất có công thức (3-1) trong điều kiện axit thu được hợp chất amin có công thức (3-2). Sau đó hợp chất có công thức (3-2) phản ứng với sulfonyl clorua thu được hợp chất sulfonamid có công thức (3-3). Quá trình khử bảo vệ thêm của nhóm bảo vệ hydroxyl P_1 và P_2 thu được hợp chất có công thức (3-4). Phần thảo luận chi tiết hơn về các quy trình, thuốc thử và điều kiện cho quá trình bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm bảo vệ hydroxyl và nhóm bảo vệ amin được mô tả trong tài liệu, ví dụ, của T.W. Greene and P.G.M. Wuts trong “Protective Groups in Organic Synthesis” xuất bản lần thứ 3, John Wiley & Son, Inc., 1999.

Sơ đồ 3



Quy trình khác để điều chế hợp chất sulfonamit có công thức (4-3) được minh họa trong sơ đồ 4, trong đó R_1 , m và R_7 là như được xác định trước đó, P_1 và P_2 là các nhóm bảo vệ hydroxyl. Hợp chất có công thức (1-2) được ghép cặp với sulfonamit sử dụng điều kiện ghép cặp thích hợp thu được hợp chất có công thức (4-1). Thuốc thử ghép cặp có thể được chọn từ, nhưng không giới hạn ở, DCC, EDC, CDI, di-isopropyl carbodiimide, BOP-Cl, PyBOP, PyAOP, TFFH và HATU. Các bazơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triethylamin, diisopropyletylamin, DBU, N-metylmorpholin và DMAP. Phản ứng ghép cặp được thực hiện trong dung môi phân cực không proton như, nhưng không giới hạn ở, CH_2Cl_2 , DMF hoặc THF. Nhiệt độ phản ứng có thể thay đổi từ $0^\circ C$ đến khoảng $50^\circ C$. Hợp chất có công thức (4-1) được xử lý bằng chất khử thu được hợp chất có công thức (4-2). Chất khử có thể được chọn từ, nhưng không giới hạn ở $LiAlH_4$, $LiBH_4$, DIBAL, BH_3 . Phản ứng này được thực hiện trong dung môi phân cực không proton như, nhưng không giới hạn ở, CH_2Cl_2 , DMF hoặc THF. Nhiệt độ phản ứng có thể thay đổi từ $0^\circ C$ đến khoảng $100^\circ C$. Quá trình khử bảo vệ thêm của hợp chất có công thức (4-2) thu được hợp chất có công thức (4-3). Phần thảo luận chi tiết hơn về các quy trình, thuốc thử và điều kiện cho quá trình khử bảo vệ của các nhóm bảo vệ hydroxyl được mô tả trong tài liệu, ví dụ, của T.W. Greene and P.G.M. Wuts trong "Protective Groups in Organic Synthesis" xuất bản lần thứ 3, John Wiley & Son, Inc., 1999.

Sơ đồ 4

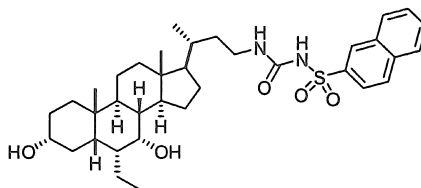


Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất và quy trình theo sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn nhờ các ví dụ sau đây, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các thay đổi và cải biến khác nhau về các phương án được bộc lộ sẽ sáng tỏ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và các thay đổi và cải biến như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, những thay đổi và cải biến liên quan đến các cấu trúc hóa học, nhóm thế, dẫn xuất, dạng chế phẩm và/hoặc các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện mà không đi trệtch khỏi tinh thần của sáng chế và phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Ví dụ 1:

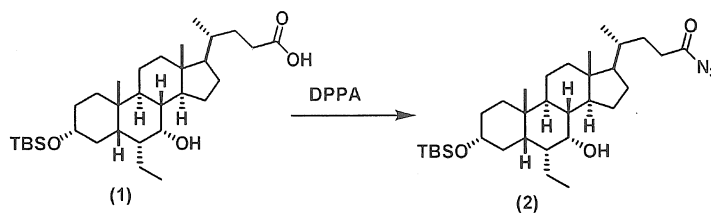


Bước 1-1:



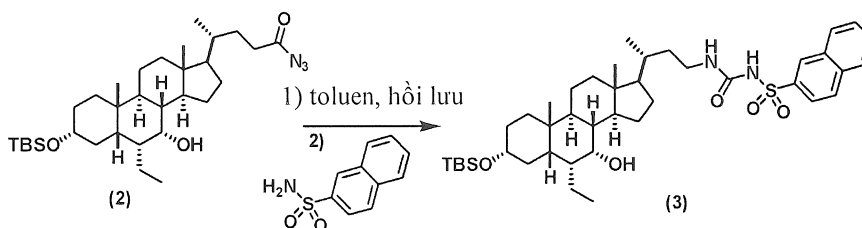
Thêm lần lượt axit 6(α)-etyl-chenodeoxycholic (6-ECDCA) (100 mg, 0,24 mmol), THF khan (3 mL), TBSCl (107,5 mg, 0,71 mmol), và imidazol (57,2 mg, 0,84 mmol) vào lọ dung tích 1 dram (3,697 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Chuyển vào phễu tách, pha loãng với EtOAc (50 mL) và rửa bằng nước muối (10 mL, 1:1 thể tích/thể tích). Làm khô, lọc và cô và hòa tan chất rắn màu trắng thu được trong MeOH (10 mL) và thêm K₂CO₃ (49,7 mg, 0,36 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và làm lạnh đến 0 °C. Sau đó axit hóa hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung HCl 0,1 N đến độ pH <7 và pha loãng với EtOAc (30 mL). Sau khi rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô, và cô, tinh chế vật liệu thô thu được bằng hệ sắc ký CombiFlash (12 g SiO₂, Axeton/các hexan = 0~40%) thu được hợp chất (1) là chất rắn màu trắng, 88 mg, hiệu suất 65,6% qua 2 bước.

Bước 1-2:



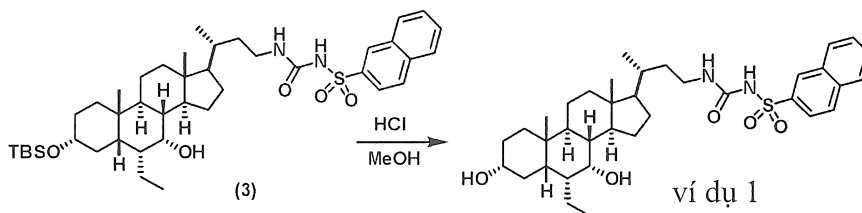
Hòa tan hợp chất axit 6(α)-etyl-chenodeoxycholic được bảo vệ bằng nhóm TBS (1) (125 mg, 0,23 mmol) trong THF (2,0 mL) và làm lạnh đến 0 °C. Thêm Et₃N (64 μL, 0,46 mmol) và diphenylphosphoryl azit (74 μL, 0,35 mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 1,5 giờ, dập tắt phản ứng bằng nước muối và chiết bằng DCM (2x). Làm khô lớp hữu cơ được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không ở 25°C. Cho phần cặn này vào trong hexan, lọc qua Na₂SO₄ và cô trong chân không ở 25°C. Hợp chất thu được là sản phẩm thô (2) (150 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 1-3:



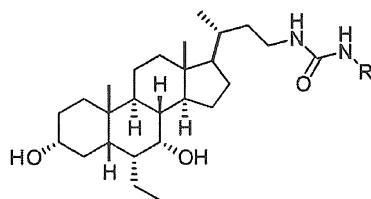
Hòa tan hợp chất axyl azit (2) thu được nêu trên (75 mg) trong toluen (2,5 mL) và đun hồi lưu trong 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và thêm naphtalen-2-sulfonamit (58 mg, 0,24 mmol) và DBU (36 μL, 0,24 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng dung dịch chứa nước HCl 1 M, và chiết bằng EtOAc (2x). Làm khô lớp hữu cơ được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký SiO₂ có EtOAc/hexan 0-50% làm dung môi rửa giải thu được hợp chất N-sulfonyl urê (3) (74 mg).

Bước 1-4:



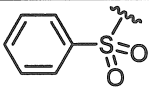
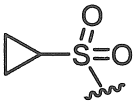
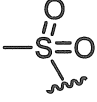
Hòa tan hợp chất thu được nêu trên (3) (74 mg) trong MeOH (1,0 mL) tiếp theo bổ sung 1 giọt HCl đặc 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, dập tắt phản ứng bằng NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô lớp hữu cơ được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký SiO₂ có axeton/hexan 0-50% làm dung môi rửa giải thu được hợp chất của ví dụ 1 (44 mg).

Các ví dụ từ ví dụ 2 đến ví dụ 8 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự quy trình được sử dụng trong ví dụ 1. Dữ liệu MS và dữ liệu ¹H NMR được mô tả trong bảng 9.

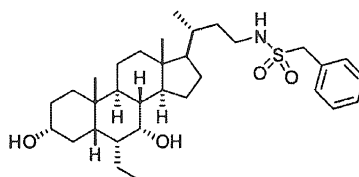


Bảng 9

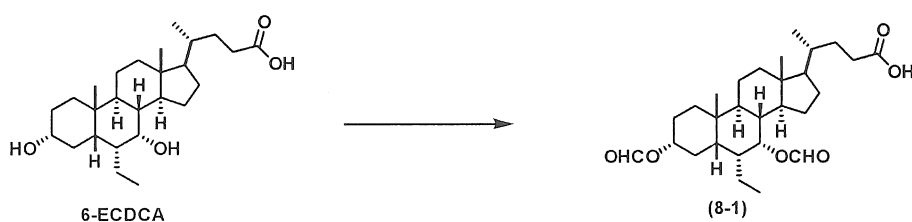
Ví dụ	R	ESMS:	¹ H NMR (500MHz)
1		623,35 (M-1)	
2		657,25 (M-1)	7,95 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,37 (2H, d, J = 7,5 Hz), 6,42 (1H, br s), 3,70 (1H, br s), 3,41 (1H, br s), 3,30 (1H, br s), 3,17 (1H, br s), 0,94 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,89 (6H, m), 0,64 (3H, s).
3		629,34 (M-1)	7,80 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,55 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,40 (1H, br s), 6,55 (1H, br s), 3,71 (1H, br s), 3,41 (1H, br s), 3,30 (1H, br s), 3,18 (1H, m), 1,35 (9H, s), 0,95 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,92 (3H, m), 0,90 (3H, s), 0,66 (3H, s).

4		573,28 (M-1)	
5		537,28 (M-1)	
6		511,26 (M-1)	
7	iPr	477,40 (M+1)	3,85 (1H, br s), 3,70 (1H, br s), 3,41 (1H, br s), 3,23 (1H, m), 3,12 (1H, m), 1,96 (1H, d, J = 12 Hz), 1,22 (6H, d, J = 6,0 Hz), 0,98 (3H, d, J = 5,5 Hz), 0,90 (6H, br s), 0,67 (3H, s).

Ví dụ 8:

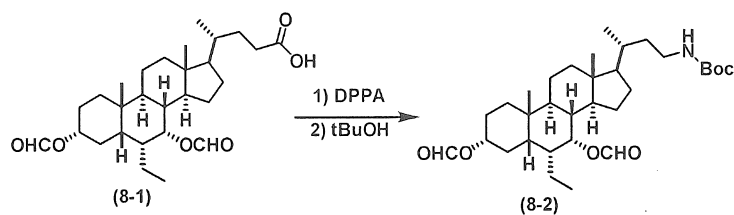


Bước 8-1:



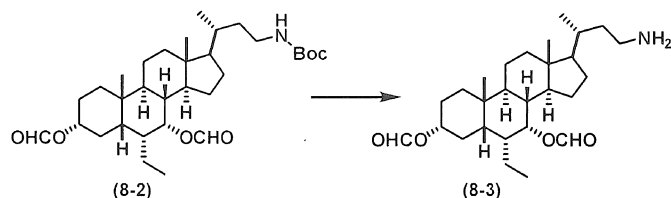
Hòa tan axit 6(α)-etyl-chenodeoxycholic (2,1 g, 2,38 mmol) trong toluen (11 ml). Thêm từng giọt axit formic (98%, 3,0 mL) và axit perchloric (70%, 20 μ L) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp này ở 105°C trong 3,5 giờ và làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký SiO₂ có axeton/hexan 0-40% thu được hợp chất (8-1) (730 mg).

Bước 8-2:



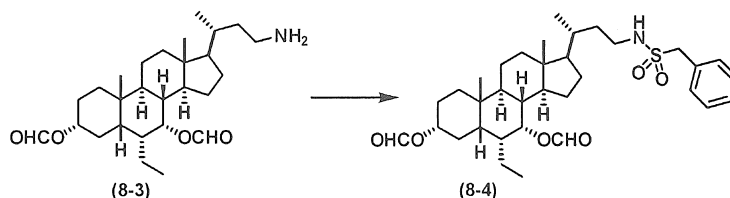
Hòa tan hợp chất (8-1) (730 mg, 1,53 mmol) trong THF (8,0 mL) và làm lạnh đến 0°C. Thêm Et₃N (425 μ L, 3,06 mmol) và diphenylphosphoryl azit (347 μ L, 1,61 mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1,5 giờ, dập tắt bằng nước, và chiết bằng EtOAc (2x). Làm khô lớp hữu cơ được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không ở 25°C. Hòa tan sản phẩm thô thu được nêu trên trong toluen (20 mL), khuấy ở 100°C trong 30 phút và thêm t-BuOH (1,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 18 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký SiO₂ sử dụng EtOAc/hexan 0-20% thu được hợp chất (8-2) (401 mg). LC/MS quan sát được [M+NH₄]⁺, 565,42. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) 8,15 (1H, s), 8,04 (1H, s), 5,19 (1H, s), 4,71 (1H, br s), 4,41 (1H, br s), 3,19 (1H, br s), 3,03 (1H, br s), 1,44 (9H, s), 0,95 (6H, br s), 0,90 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,65 (3H, s).

Bước 8-3:



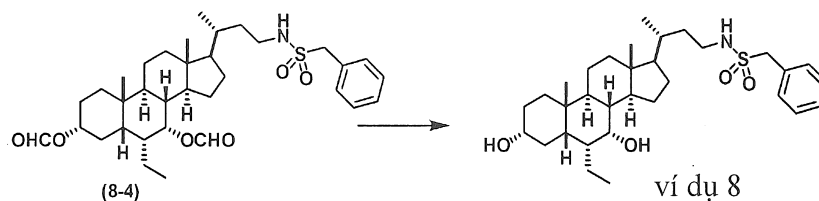
Hòa tan hợp chất (8-2) (401 mg, 0,73 mmol) trong DCM (15 mL) và làm lạnh đến 0°C. Thêm từng giọt TFA (1,1 mL) vào và làm ấm dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Hòa tan phần cận trong DCM và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄, và cô trong chân không. Thu được hợp chất (8-3) (300 mg) là chất rắn màu trắng. LC/MS quan sát được [M+H]⁺, 448.

Bước 8-4:



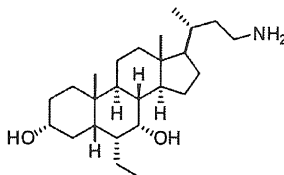
Hòa tan hợp chất amin (8-3) (100 mg, 0,22 mmol) trong DCM (1,0 mL), tiếp theo bổ sung Et_3N (67 μL , 0,48 mmol) và phenylmetansulfonyl clorua (46 mg, 0,24 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, dập tắt phản ứng bằng NaHCO_3 5%, và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký SiO_2 sử dụng EtOAc/hexan 0-30% thu được hợp chất (8-4) (57 mg). LC/MS quan sát được $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 619,38; $[\text{M}+\text{HCOOH}-\text{H}]^-$, 646,27. $^1\text{HNMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 8,15 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,38 (5H, s), 5,18 (1H, s), 4,70 (1H, br s), 4,24 (2H, s), 3,94 (1H, br s), 3,02 (1H, br s), 2,93 (1H, br s), 0,95 (3H, s), 0,89 (6H, m), 0,63 (3H, s).

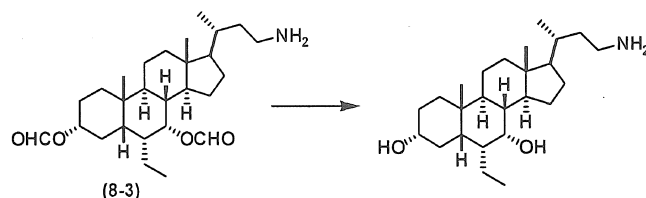
Bước 8-5:



Hòa tan hợp chất (8-4) (57 mg, 0,095 mmol) trong MeOH (0,5 mL). Thêm dung dịch chứa nước NaOH 50% (0,23 mL, 30 đương lượng) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt bằng HCl 1M, và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được hợp chất của ví dụ 8. LC/MS quan sát được $[\text{M}+\text{HCOOH}-\text{H}]^-$, 590,25.

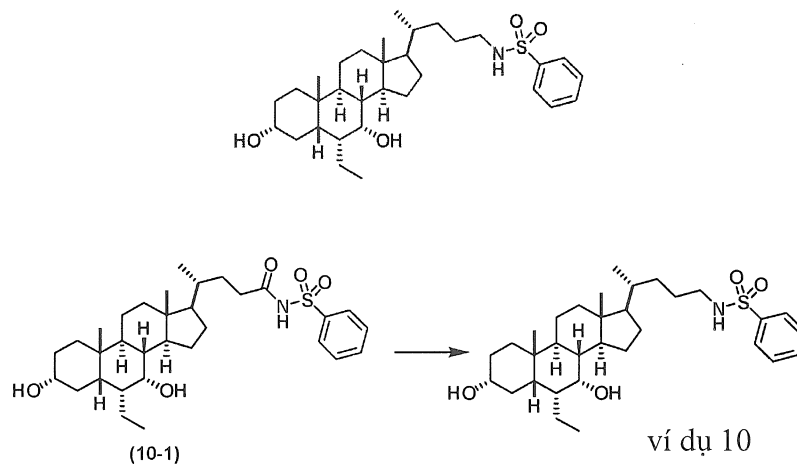
Ví dụ 9:





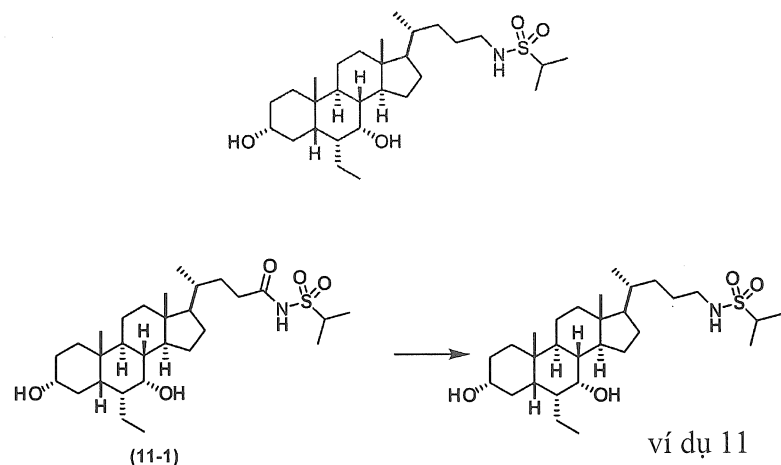
Hòa tan hợp chất (8-3) (57 mg, 0,095 mmol) trong MeOH (0,5 mL). Thêm dung dịch chứa nước NaOH 50% (0,23 mL, 30 đương lượng) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt bằng HCl 1 M, và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được hợp chất của ví dụ 9. LC/MS quan sát được [M+1], 392,25.

Ví dụ 10:



Hòa tan axylsulfonamit (10-1) (100 mg, 0,18 mmol) trong THF (2 mL). Thêm từng giọt dung dịch LiAlH₄ trong THF (1,0 M trong THF, 1,44 mL) vào dung dịch này ở -78°C. Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng ở 0°C bằng kali natri tartrat bão hòa và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (2x) và làm khô lớp hữu cơ được gộp lại trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký SiO₂ có EtOAc/hexan 0-50% thu được hợp chất của ví dụ 10 (42 mg). LC/MS quan sát được [M+HCOOH-H]⁺, 590,29. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) 7,87 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,59 (1H, m), 7,52 (2H, m), 4,33 (1H, br s), 3,69 (1H, s), 3,41 (1H, br s), 3,92 (2H, br s), 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,89 (3H, s), 0,85 (3H, d, J = 5,5 Hz), 0,62 (3H, s).

Ví dụ 11:

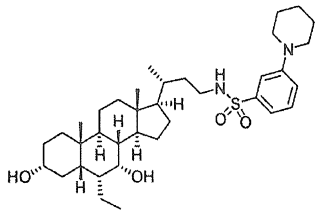
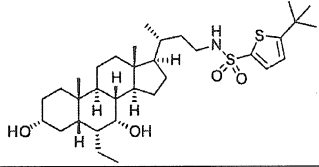
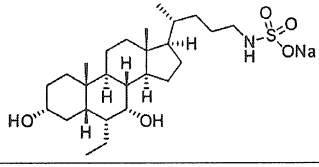
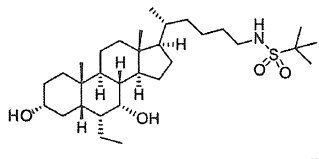
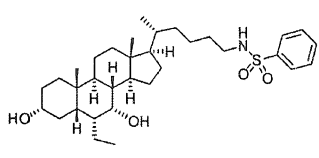
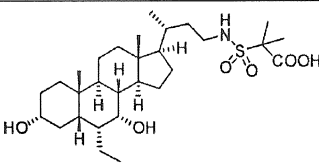
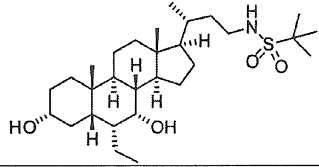
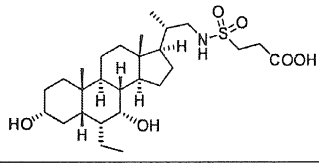
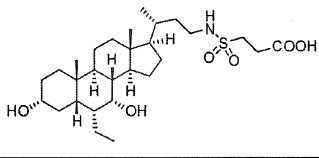
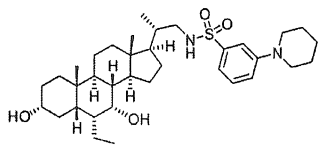


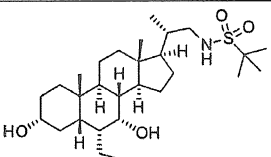
Hợp chất của ví dụ 11 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như hợp chất của ví dụ 10. LC/MS quan sát được $[M+HCOOH-H]^-$, 556,31. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 3,69 (1H, br s), 3,40 (1H, br s), 3,14 (1H, m), 3,09 (2H, m), 1,95 (1H, d, $J = 12$ Hz), 1,37 (6H, d, $J = 5,5$ Hz), 0,93-0,89 (9H, m), 0,65 (3H, s).

Các ví dụ từ ví dụ 129 đến ví dụ 143 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trên. Dữ liệu MS được mô tả trong bảng 10.

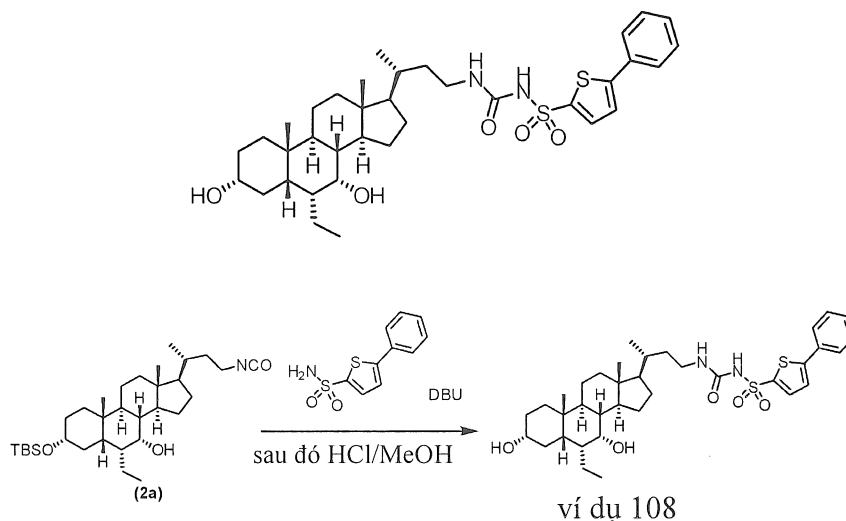
Bảng 10

Ví dụ số	Cấu trúc	Dữ liệu MS
129		$[M+HCOOH-1]^-$, 646,42
130		$[M+HCOOH-1]^-$, 576,26
131		$[M-1]^-$, 470
132		$[M-2H_2O+1]^+$, 478,4

133		$[M+1]^+$, 615,60
134		$[M-2H_2O+1]^+$, 558,50
135		$[M-1]^-$, 484
136		$[M-1]^-$, 538,40
137		$[M-1]^-$, 558,35
138		$[M-2H_2O+1]^+$, 506,35
139		$[M-1]^-$, 510,45
140		$[M-1]^-$, 512,30
141		$[M-2H_2O+1]^+$, 492,50
142		$[M-1]^-$, 599,20

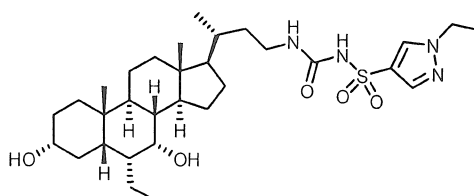
143		$[M-1]^+$, 496,2
-----	---	----------------------

Ví dụ 108:

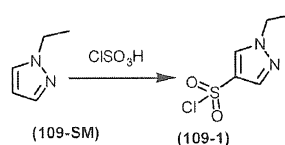


Thêm 5-phenylthiophen-2-sulfonamit (145 mg, 0,6 mmol) và DBU (91 mg, 0,6 mmol) trong THF (5 mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất (2a) (1 mL, 0,2 mmol) trong toluen. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp bằng nước, chiết bằng etyl axetat (50 mL), làm khô, lọc, và cô. Hòa tan phần cặn trong MeOH (2 mL), sau đó thêm 1 giọt HCl 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa tuần tự bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế nhanh ((IntelFlash-1): cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O , đầu dò, UV 254 nm) thu được hợp chất của ví dụ 108 (15,5 mg) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 109:

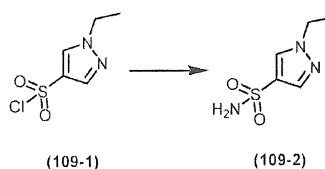


1) Tổng hợp hợp chất (109-1)



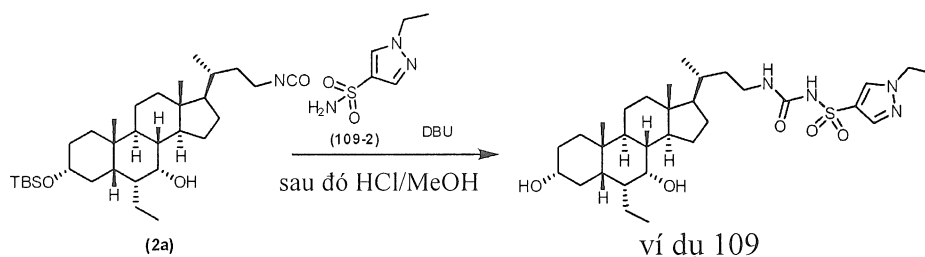
Thêm hợp chất (109-SM) (1 g, 10 mmol) vào axit closulfonic (10mL) ở nhiệt độ trong phòng và làm ấm từ từ hỗn hợp đến 100°C, và sau đó gia nhiệt ở 100-110°C trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này, đổ vào trong 150 mL nước đá xay cùng với khuấy, và chiết bằng etyl axetat (20 mL*3). Gộp lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối bão hòa (30 mL), làm khô trên Na₂SO₄, làm bay hơi để thu được 1,25 g hợp chất trên tiêu đề (109-1) là dầu màu vàng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

2) Tổng hợp hợp chất (109-2)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất (109-1) (1,25g, 6,48 mmol) trong THF (40 mL) và amoniac (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau đó cô dung dịch. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh silica, gradien rửa giải EtOAc 40 đến 100% trong ete dầu hỏa thu được hợp chất trên tiêu đề (109-2) (510mg, 45%) là chất rắn màu vàng.

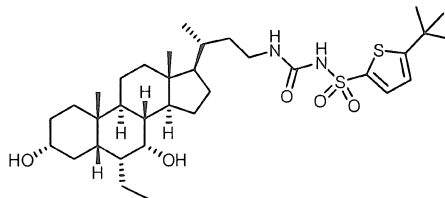
3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 109



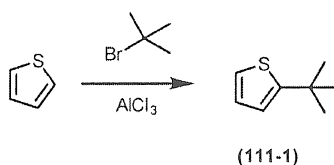
Thêm hợp chất (109-2) (87,5 mg, 0,5 mmol) và DBU (76 mg, 0,5 mmol) trong THF (5 mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất (2a) (1 mL, 0,2 mmol) trong toluen. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp bằng nước, chiết bằng etyl axetat (50 mL), làm khô, lọc, và cô. Hòa tan phần cận trong MeOH (2 mL), sau đó thêm 1 giọt HCl 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa tuần tự bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng HPLC

điều chế nhanh ((IntelFlash-1): cột, C18; pha động, MeCN/H₂O, đầu dò, UV 220 nm) thu được hợp chất của ví dụ 109 (25,1mg) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 111:

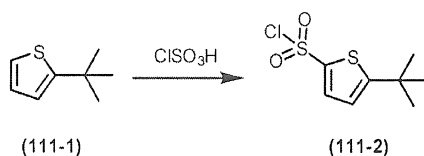


1) Tổng hợp hợp chất (111-1)



Thêm từng giọt dung dịch chứa thiophen (6,0 g, 71,31 mmol) và 2-brom-2-metylpropan (9,7 g, 70,79 mmol) trong DCM (60 mL) vào triclوروaluman (9,4 g, 70,50 mmol) trong DCM (60 mL) ở -78°C. Khuấy dung dịch thu được ở -78°C trong 2 giờ và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp thu được với DCM (200 mL), và rửa lần lượt bằng nước (50 mL), natri hydroxit 5% (50 mL) và nước muối bão hòa (50 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ và cô trong chân không thu được 6,1g hợp chất mong muốn (thô) là dầu màu vàng.

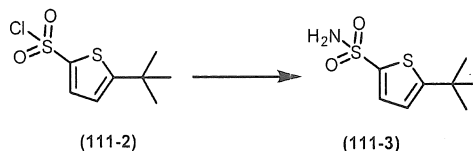
2) Tổng hợp hợp chất (111-2)



Thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất (111-1) (5 g, 35,7 mmol) trong DCM (10 mL) vào dung dịch axit closulfonic được làm lạnh bằng đá (12,4 g, 107 mmol) trong DCM (30 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 0°C trong 30 phút, sau đó đổ vào trong đá. Chiết dung dịch này bằng DCM (20 mL*3). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng H₂O (30 mL), và NaCl bão hòa (30 mL), sau đó làm khô trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi thu

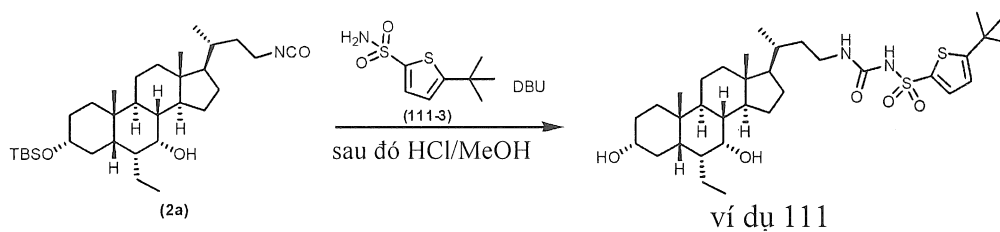
được 4,1g hợp chất (111-2) (thô) là dầu màu vàng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

3) Tổng hợp hợp chất (111-3)



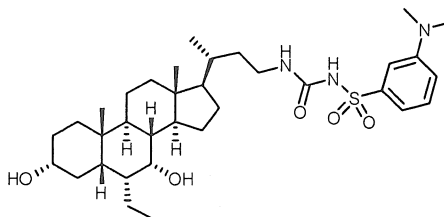
Khuấy dung dịch chứa hợp chất (111-2) (4,1 g, 17,2 mmol) trong THF (40 mL) và amoniac (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau đó cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh silica, gradien rửa giải EtOAc 40 đến 100% trong ete dầu hỏa thu được hợp chất trên tiêu đề (2,1g, 56%) là chất rắn màu vàng.

4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 111

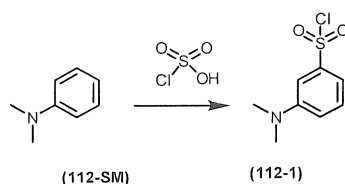


Thêm hợp chất (113-3) (110mg, 0,5mmol) và DBU (76mg, 0,5mmol) trong THF (5 mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất (2a) (1 mL, 0,2mmol) trong PhCH₃. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp bằng nước, chiết bằng etyl axetat (50 mL), làm khô, lọc, và cô. Hòa tan phần cận trong MeOH (2 mL), sau đó thêm 1 giọt HCl 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa tuần tự bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế nhanh ((IntelFlash-1): cột, C18; pha động, MeCN/H₂O, đầu dò, UV 254 nm) thu được hợp chất của ví dụ 111 (29,4 mg) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 112:

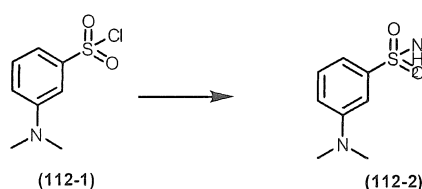


1). Tổng hợp hợp chất (112-1)



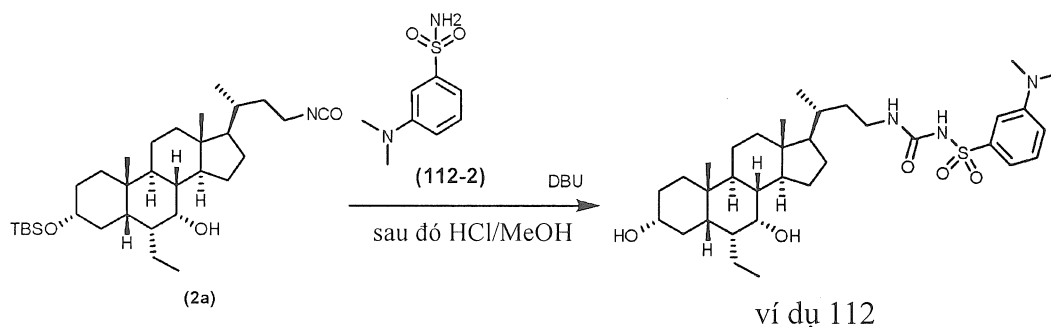
Thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất (112-SM) (4 mL) trong DCM (10 mL) vào dung dịch axit closulfonic được làm lạnh bằng đá (10 mL) trong DCM (30 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó đổ vào trong đá. Chiết dung dịch này bằng DCM (20 mL * 3). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối bão hòa (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và làm bay hơi thu được 1,1 g hợp chất (112-1) (thô) là dầu màu vàng, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

2). Tổng hợp hợp chất (112-2)



Khuấy dung dịch chứa hợp chất (112-1) (1,1 g) trong THF (40 mL) và amoniac (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau đó cô dung dịch. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh silica, gradien rửa giải EtOAc 50 đến 100% trong ete dầu hỏa thu được 550 mg hợp chất trên tiêu đề (112-2) là chất rắn màu vàng.

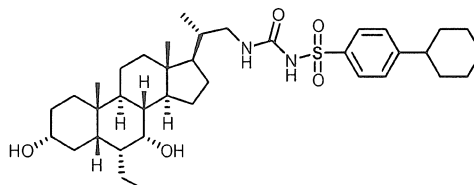
3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 112



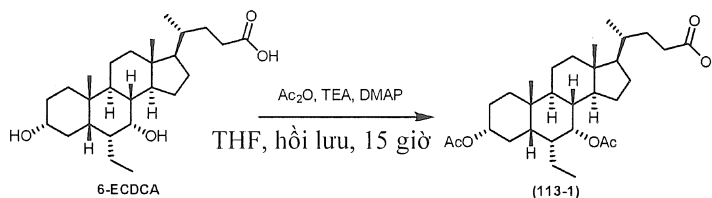
Thêm hợp chất (112-2) (100 mg, 0,5 mmol) và DBU (76mg, 0,5mmol) trong THF (5 mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất (2a) (1 mL, 0,2 mmol) trong toluen. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước, chiết bằng etyl axetat (50 mL), làm khô, lọc, và cô. Hòa tan phần cận trong MeOH (2 mL), sau

đó thêm 1 giọt HCl 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa tuần tự bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế nhanh ((IntelFlash-1): cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O , đầu dò, UV 254 nm) thu được hợp chất của ví dụ 112 (21,5 mg, 18 %) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 113:

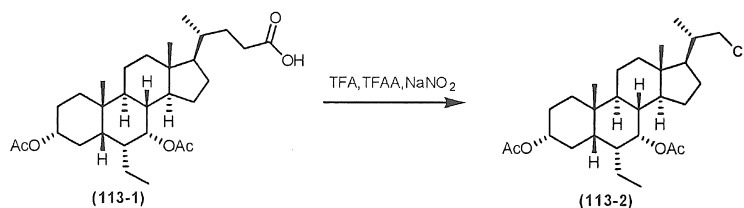


1) Tổng hợp hợp chất (113-1)



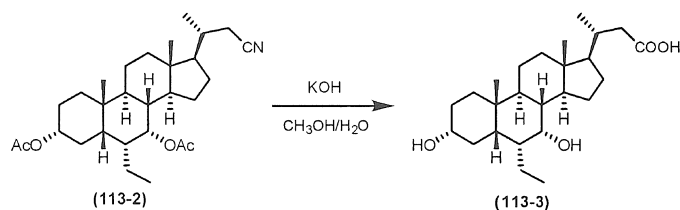
Cho dung dịch chứa 6-ECDCA (18,0 g, 0,04 mol, 1,00 đương lượng) trong THF (200 mL), TEA (86,5 g, 0,86 mol, 20,0 đương lượng), 4-dimethylaminopyridin (0,63 g, 0,004 mol, 0,1 đương lượng), và anhydrit axetic (87,3 g, 0,86 mol, 20,0 đương lượng) vào trong bình đáy tròn dung tích 1000 mL được sục khí và giữ trong khí quyển nitơ trơ. Khuấy dung dịch thu được ở 90°C trong 15 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, cô dung dịch và hòa tan phần cặn trong etyl axetat (500 mL), sau đó rửa bằng nước (100 mL*2), NaCl bão hòa (100 mL*2). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh silica, gradien rửa giải EtOAc 0 đến 20% trong ete dầu hỏa thu được hợp chất (113-1) mong muốn là chất rắn màu vàng (20,0 g, 92,6%).

2) Tổng hợp hợp chất (113-2)



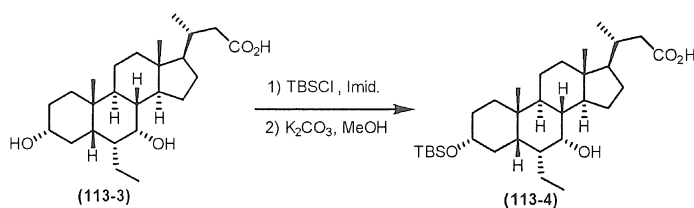
Thêm TFAA (63,0 g, 300 mmol) vào trong dung dịch chứa (93-1) (20,0 g, 40 mmol) trong TFA (150 mL). Sau đó thêm NaNO_2 vào trong 5 phần qua 45 phút ở 0°C . Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, làm ấm dung dịch đến 40°C trong 40 phút. Dập tắt dung dịch bằng nước sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, sau đó chiết bằng etyl axetat (200 mL * 3). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh silica, gradien rửa giải EtOAc 10 đến 30% trong ete dầu hỏa thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng (12,2 g, 65,6%).

3) Tổng hợp hợp chất (113-3)



Thêm KOH (50,0 g, 892,8 mmol) và H_2O (100 mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất (113-2) (11,7 g, 24,8 mmol) trong CH_3OH (100 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 6 N để điều chỉnh độ pH đến 5~6, chiết bằng etyl axetat (200 mL * 3). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh silica, gradien rửa giải MeOH 0 đến 10% trong DCM thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng (9,0 g, 89%).

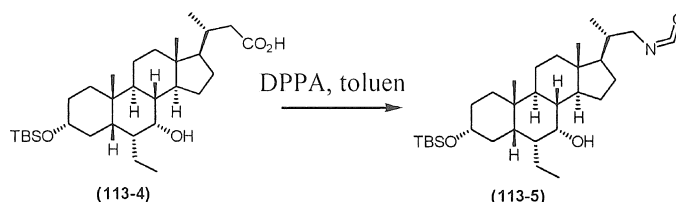
4) Tổng hợp hợp chất (113-4)



Thêm Imidazol (5,9 g, 86,1 mmol) và TBSCl (5,6 g, 36,9 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (113-3) (5,0 g, 12,3 mmol) trong THF (200 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch axit xitric 10% để điều chỉnh độ pH đến 5~6, chiết bằng etyl axetat (150 mL * 3). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô thu được sản phẩm thô (7,2 g, thô) là chất rắn màu vàng. Thêm K_2CO_3 (2,3 g, 17,0 mmol) vào chất rắn màu vàng trong CH_3OH (250 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này

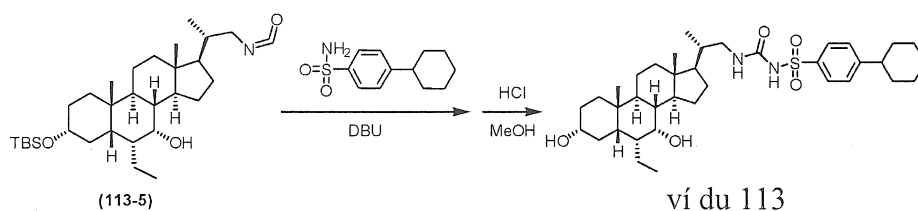
bằng dung dịch axit xitric 10% để điều chỉnh độ pH đến 5~6, chiết bằng etyl axetat (150 mL * 3). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh silica, gradien rửa giải EtOAc 10 đến 20% trong ete dầu hỏa thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng (3,3 g, 56%).

5) Tổng hợp hợp chất (113-5)



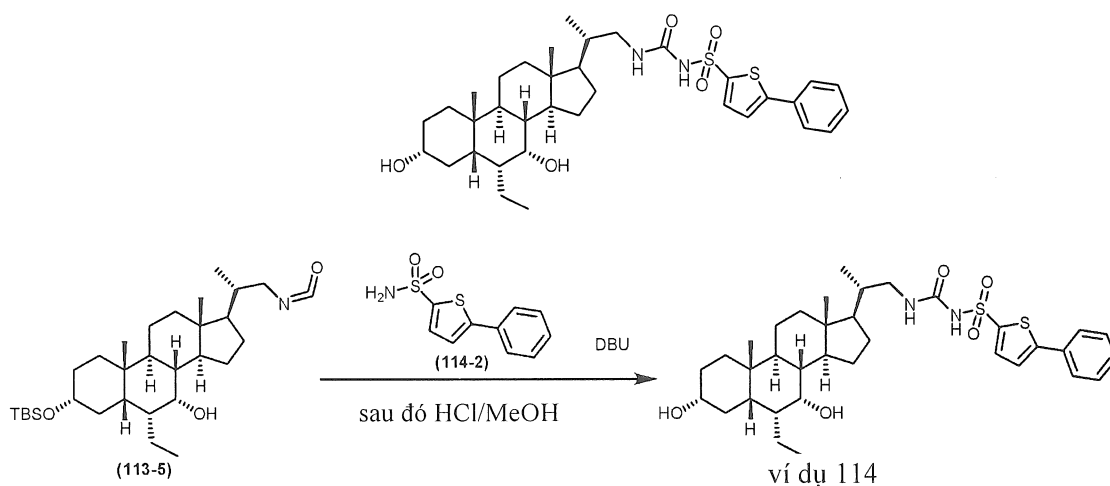
Thêm lần lượt TEA (4,2 mmol, 2,1 đương lượng) và DPPA (2,1 mmol, 1,05 đương lượng) vào trong dung dịch chứa hợp chất (113-4) (1,0 g, 2,0 mmol) trong toluen (10 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó làm ấm đến 100°C và khuấy trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, thu được dung dịch chứa hợp chất (113-5) 0,2 M trong toluen, dung dịch này có thể được chia thành nhiều phần cho phản ứng ở bước tiếp theo.

6) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 113



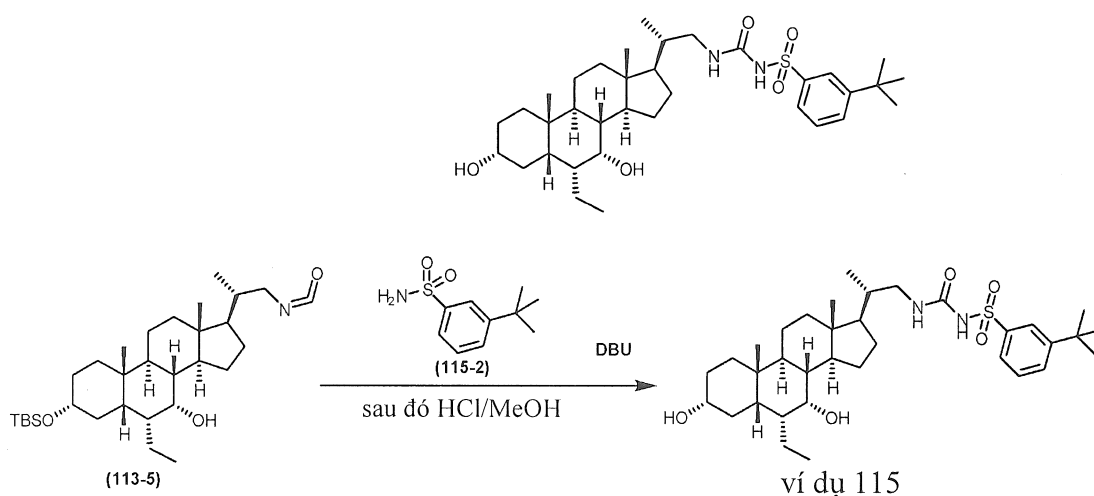
Thêm xyclohexylbenzensulfonamit (72 mg, 0,3 mmol) và DBU (0,153 g, 1 mmol) trong THF (1 mL) vào trong dung dịch chứa PH-ETA-C-005-5 (1 mL, 0,2 mmol) trong toluen. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước, chiết bằng etyl axetat (20 mL * 3), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô. Hòa tan phần cặn trong MeOH (2 mL), sau đó thêm 1 giọt HCl 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó pha loãng hỗn hợp với etyl axetat (50 mL) và rửa tuần tự bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế nhanh ((IntelFlash-1): cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O , đầu dò, UV 254 nm) thu được hợp chất của ví dụ 113 là chất rắn màu trắng (44,7 mg).

Ví dụ 114:



Thêm hợp chất (114-2) (71,7 mg, 0,3 mmol) và DBU (0,153 g, 1 mmol) trong THF (1 mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất (113-5) (1 mL, 0,2 mmol) trong toluen. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp bằng nước, chiết bằng etyl axetat (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô. Hòa tan phần cặn trong MeOH (2 mL), sau đó thêm 1 giọt HCl 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa tuần tự bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế nhanh ((IntelFlash-1): cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O , đầu dò, UV 254 nm) thu được ví dụ 114 là chất rắn màu trắng (12,7 mg).

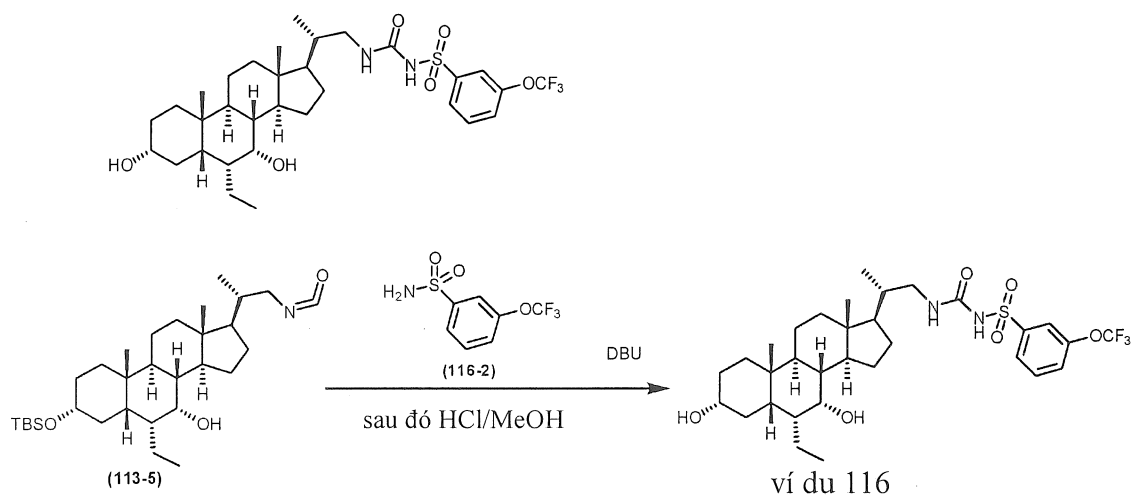
Ví dụ 115:



Thêm hợp chất (115-2) (63,9 mg, 0,3 mmol) và DBU (0,153 g, 1 mmol) trong THF (1 mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất (113-5) (1 mL, 0,2 mmol) trong toluen.

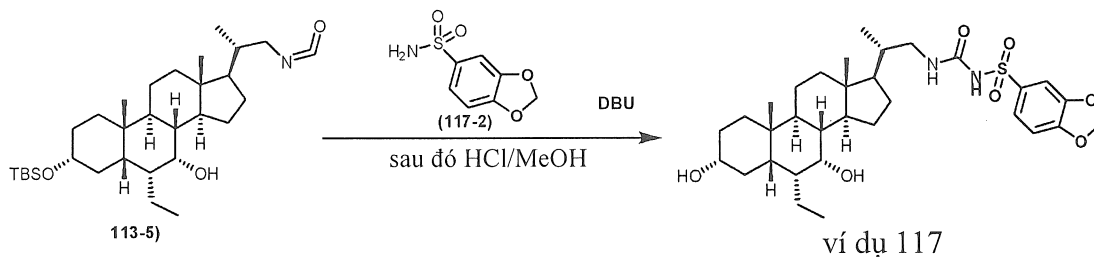
Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp bằng nước, chiết bằng etyl axetat (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô. Hòa tan phần cặn trong MeOH (2 mL), sau đó thêm 1 giọt HCl 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa tuần tự bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế nhanh ((IntelFlash-1): cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O , đầu dò, UV 254 nm) thu được ví dụ 115 là chất rắn màu trắng (25,9 mg).

Ví dụ 116:



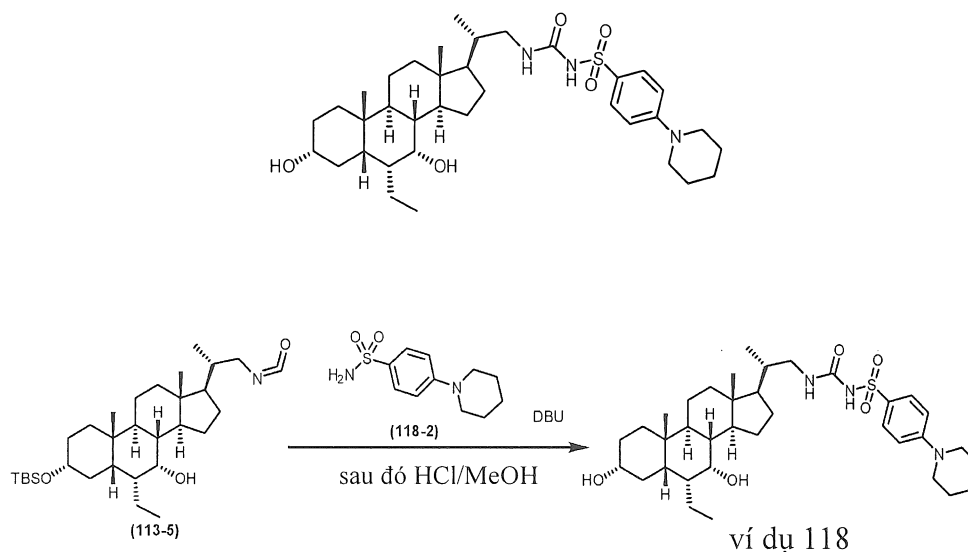
Thêm hợp chất (116-2) (72,3 mg, 0,3 mmol) và DBU (0,153 g, 1 mmol) trong THF (1 mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất (113-5) (1 mL, 0,2 mmol) trong toluen. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp bằng nước, chiết bằng etyl axetat (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô. Hòa tan phần cặn trong MeOH (2 mL), sau đó thêm 1 giọt HCl 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa tuần tự bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế nhanh ((IntelFlash-1): cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O , đầu dò, UV 254 nm) thu được ví dụ 116 là chất rắn màu trắng (24,2 mg).

Ví dụ 117:



Thêm hợp chất (117-2) (60,3 mg, 0,3 mmol) và DBU (0,153 g, 1 mmol) trong THF (1 mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất (113-5) (1 mL, 0,2 mmol) trong toluen. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp bằng nước, chiết bằng etyl axetat (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô. Hòa tan phần cặn trong MeOH (2 mL), sau đó thêm 1 giọt HCl 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa tuần tự bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế nhanh ((IntelFlash-1): cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O , đầu dò, UV 254 nm) thu được ví dụ 117 là chất rắn màu trắng (32,8 mg).

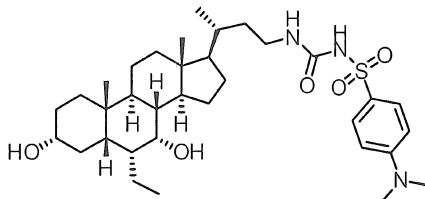
Ví dụ 118:



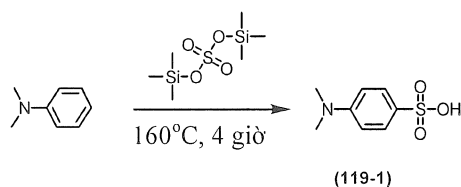
Thêm hợp chất (118-2) (72 mg, 0,3 mmol) và DBU (0,153 g, 1 mmol) trong THF (5 mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất (113-5) (1 mL, 0,2 mmol) trong toluen. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp bằng nước, chiết bằng etyl axetat (20 mL * 3), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô. Hòa tan phần cặn trong MeOH (2 mL), sau đó thêm 1 giọt HCl 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa tuần tự bằng natri bicacbonat

bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế nhanh ((IntelFlash-1): cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O , đầu dò, UV 254 nm) thu được hợp chất của ví dụ 118 là chất rắn màu trắng (40 mg).

Ví dụ 119:

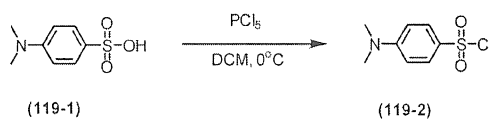


1) Tổng hợp hợp chất (119-1)



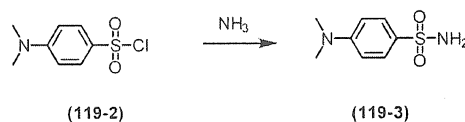
Gia nhiệt hỗn hợp chứa N,N-dimetylanilin (0,5 g, 4,13 mmol) và bistrimetylsilyl sulfat (0,5 g, 4,13 mmol) ở 160°C trong 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và phân tách chất rắn thu được bằng cách lọc và rửa bằng Et_2O . Sau đó hòa tan chất rắn này trong H_2O , và cô dung dịch trong chân không thu được 600 mg hợp chất trên tiêu đề (thô) là chất rắn màu trắng.

2) Tổng hợp hợp chất (119-2)



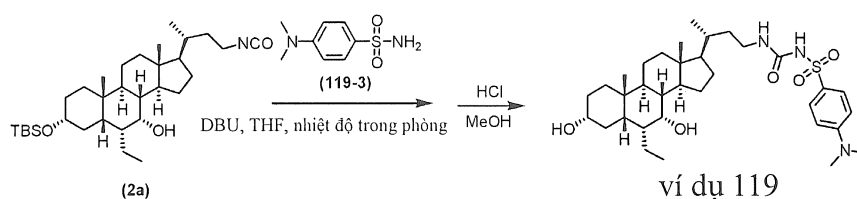
Thêm từng phần hợp chất (119-1) (600 mg) vào huyền phù chứa PCl_5 (931 mg, 4,5 mmol) trong DCM (20 mL) ở 0°C . Sau đó làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô hỗn hợp trong chân không và hòa tan phần cặn trong Et_2O và H_2O . Phân tách các lớp và làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không thu được 320 mg hợp chất trên tiêu đề là chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

3) Tổng hợp hợp chất (119-3)



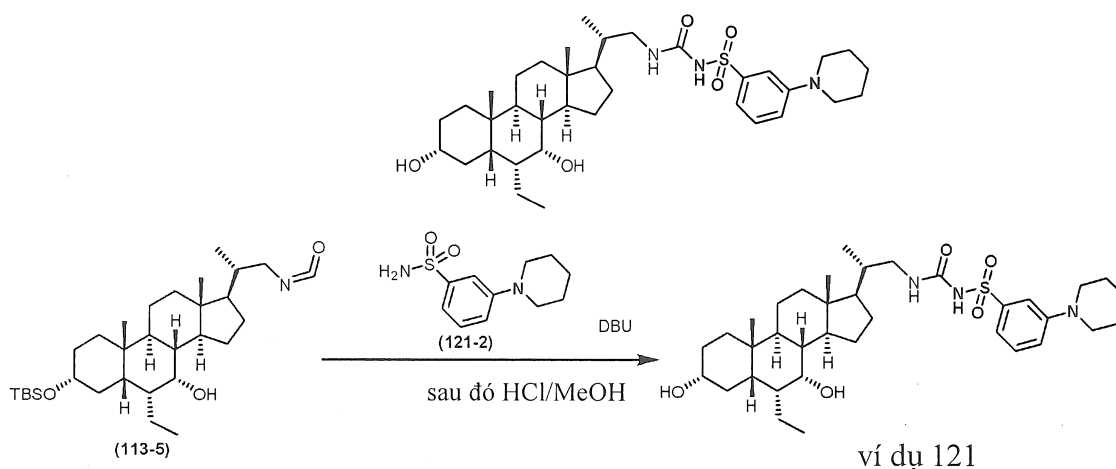
Thêm amoniac (10 mL) vào dung dịch chứa hợp chất (119-2) (320 mg) trong THF (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh silica, gradien rửa giải EtOAc 40 đến 100% trong ete dầu hỏa thu được hợp chất trên tiêu đề (160mg, 54,7%) là chất rắn màu vàng.

4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 119



Thêm hợp chất (119-3) (100 mg, 0,5 mmol) và DBU (76mg, 0,5mmol) trong THF (5 mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất (2a) (1 mL, 0,2 mmol) trong toluen. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp bằng nước, chiết bằng etyl axetat (50 mL), làm khô, lọc, và cô. Hòa tan phần cận trong MeOH (2 mL), sau đó thêm 1 giọt HCl 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa tuần tự bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế nhanh ((IntelFlash-1): cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O , đầu dò, UV 220 nm) thu được hợp chất của ví dụ 119 (24,3 mg) là chất rắn màu trắng.

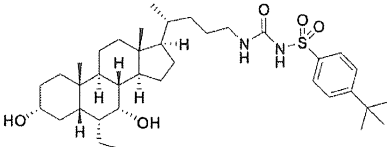
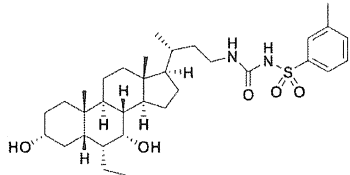
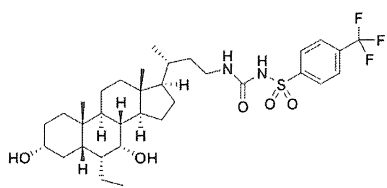
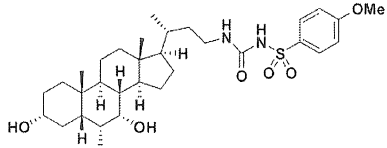
Ví dụ 121:



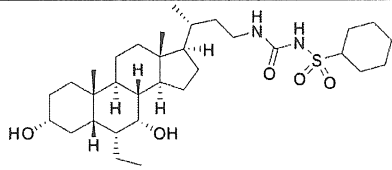
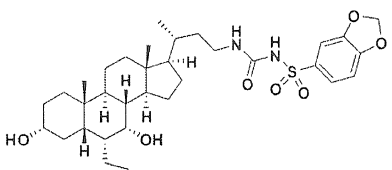
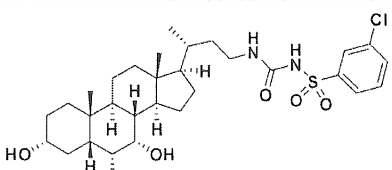
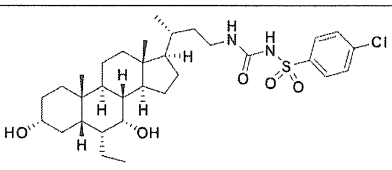
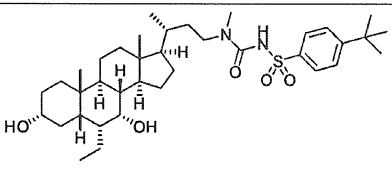
Thêm hợp chất (121-2) (72 mg, 0,3 mmol) và DBU (0,153 g, 1 mmol) trong THF (1 mL) vào trong dung dịch chứa hợp chất (93-5) (1 mL, 0,2 mmol) trong toluen. Khuấy

hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp bằng nước, chiết bằng etyl axetat (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô. Hòa tan phần cặn trong MeOH (2 mL). Sau đó thêm 1 giọt HCl 37% vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó pha loãng với etyl axetat (50 mL) và rửa tuần tự bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế nhanh ((IntelFlash-1): cột, C18; pha động, MeCN/ H_2O , đầu dò, UV 254 nm) thu được hợp chất của ví dụ 121 là chất rắn màu trắng (29,7 mg). Các ví dụ mong muốn sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với quy trình được mô tả nêu trên. Dữ liệu MS và dữ liệu ^1H NMR được mô tả trong bảng 11.

Bảng 11

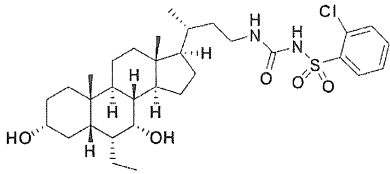
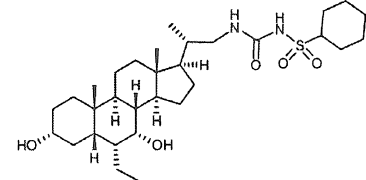
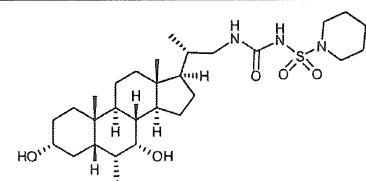
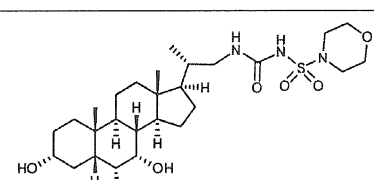
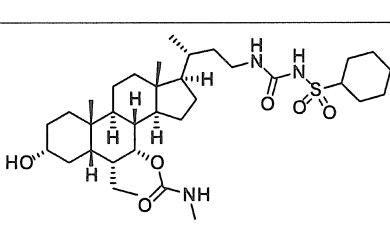
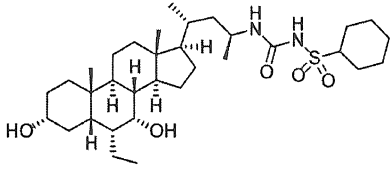
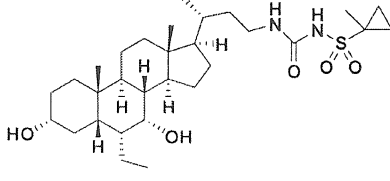
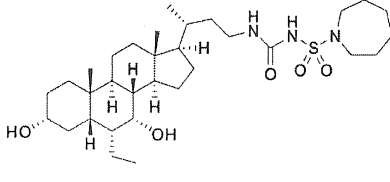
Ví dụ số	Cấu trúc	Dữ liệu MS (M-1) ⁻	^1H NMR (500 MHz)
12		643,31	
13		587,29	(CDCl_3) 7,69 (2H, br s), 7,45 (2H, m), 7,10 (1H, br s), 6,52 (1H, s), 3,71 (1H, s), 3,41 (1H, br s), 3,30 (1H, br s), 3,17 (1H, br s), 2,45 (3H, s), 0,95 (3H, d, J = 5,5 Hz), 0,90 (3H, s), 0,65 (3H, s).
14		641,24	(CDCl_3) 8,15 (1H, br s), 8,04 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,43 (1H, s), 3,71 (1H, s), 3,42 (1H, br s), 3,30 (1H, br s), 3,18 (1H, br s), 0,95 (3H, d, J = 5,5 Hz), 0,90 (3H, s), 0,64 (3H, s).
15		603,25	(CDCl_3) 7,82 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,41 (1H, br s), 6,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,48 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,71 (1H, s), 3,41

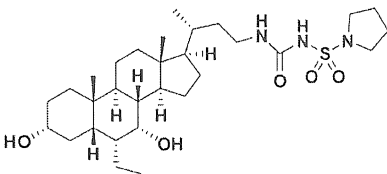
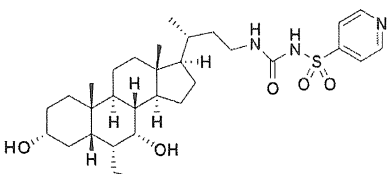
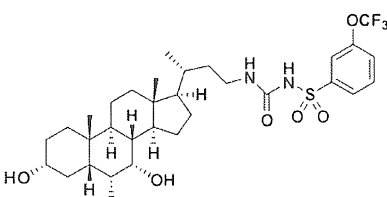
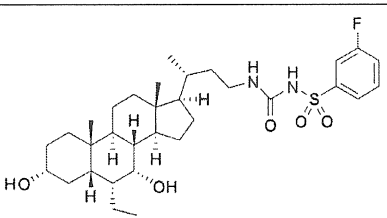
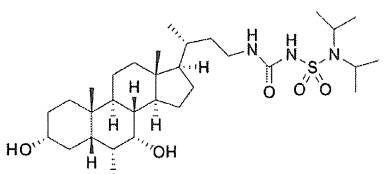
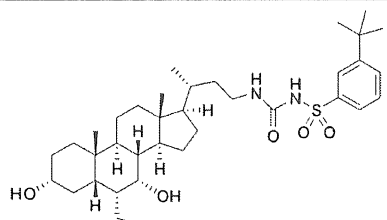
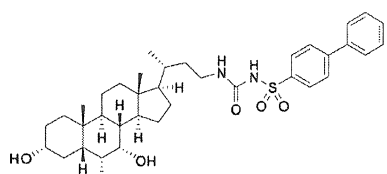
			(1H, br s), 3,29 (1H, br s), 3,17 (1H, br s), 0,95 (3H, d, J = 5,5 Hz), 0,90 (3H, s), 0,65 (3H, s).
16		605,26	(CDCl ₃) 7,76 (1H, br s), 7,58 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,47 (1H, s), 3,71 (1H, s), 3,41 (1H, br s), 3,30 (1H, br s), 3,18 (1H, br s), 2,37 (3H, s), 0,95 (3H, d, J = 5,5 Hz), 0,90 (3H, s), 0,65 (3H, s).
17		601,29	(CDCl ₃) 7,63 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,18 (1H, br s), 6,51 (1H, s), 3,71 (1H, s), 3,41 (1H, br s), 3,29 (1H, br s), 3,17 (1H, br s), 2,35 (3H, s), 2,33 (3H, s), 0,95 (3H, d, J = 5,5 Hz), 0,90 (3H, s), 0,65 (3H, s).
18		671,44	
19		637,41	
20		551,45	
21		579,21	(CDCl ₃) 7,66 (2H, m), 7,41 (1H, br s), 7,11 (1H, m), 6,48 (1H, s), 3,68 (1H, s), 3,39 (1H, br s), 3,31 (1H, br s), 3,19 (1H, br s), 2,37 (3H, s),

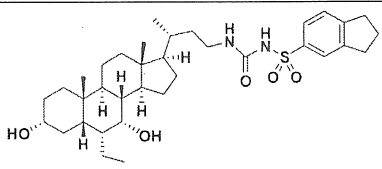
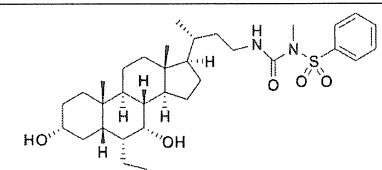
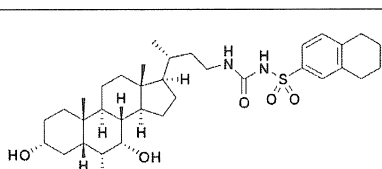
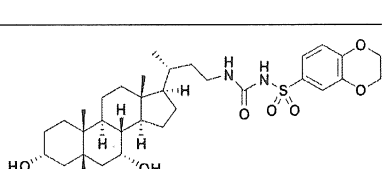
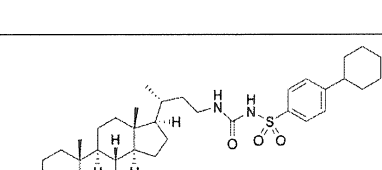
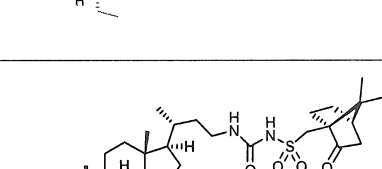
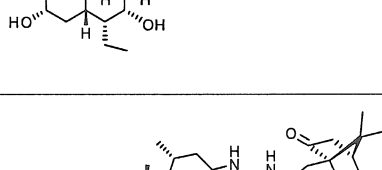
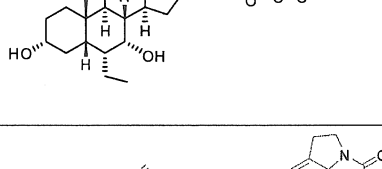
			0,94 (3H, d, J = 5,5 Hz), 0,90 (3H, s), 0,64 (3H, s).
22		579,30	(CDCl ₃) 7,05 (1H, br s), 6,49 (1H, s), 3,68 (1H, s), 3,38 (1H, br s), 3,30 (1H, br s), 3,19 (1H, br s), 3,05 (1H, m), 2,18 (2H, m), 0,95 (3H, d, J = 5,5 Hz), 0,90 (3H, s), 0,64 (3H, s).
23		617,25	(CDCl ₃) 7,43 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,35 (1H, br s), 7,24 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,44 (1H, s), 6,09 (2H, s), 3,68 (1H, s), 3,38 (1H, br s), 3,29 (1H, br s), 3,16 (1H, br s), 0,93 (3H, d, J = 5,5 Hz), 0,88 (3H, s), 0,64 (3H, s).
24		607,23	(CDCl ₃) 8,00 (1H, br s), 7,86 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,45 (1H, s), 3,69 (1H, s), 3,39 (1H, br s), 3,29 (1H, br s), 3,17 (1H, br s), 0,93 (3H, d, J = 5,5 Hz), 0,88 (3H, s), 0,63 (3H, s).
25		607,22	(CDCl ₃) 7,82 (1H, br s), 7,82 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 7,5 Hz), 6,41 (1H, s), 3,69 (1H, s), 3,40 (1H, br s), 3,28 (1H, br s), 3,16 (1H, br s), 0,93 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,88 (3H, s), 0,63 (3H, s).
26		643,34	

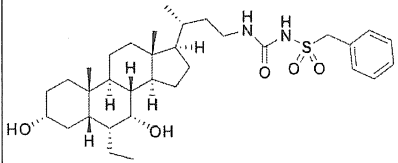
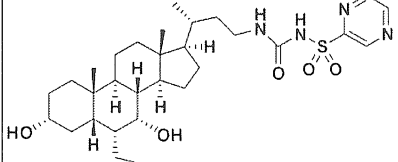
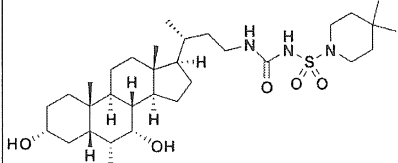
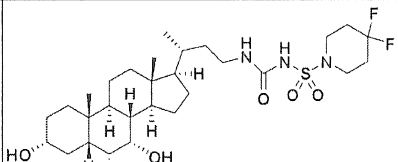
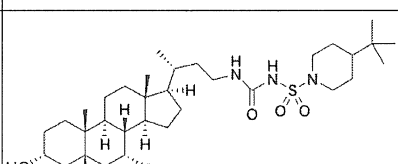
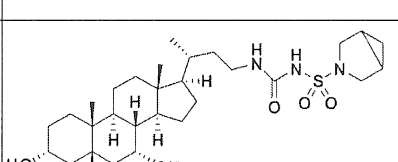
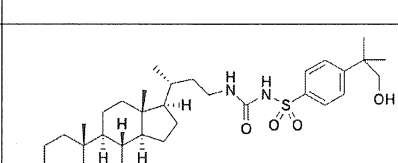
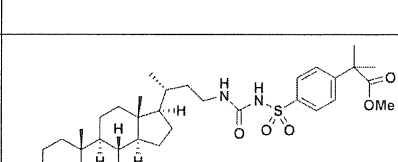
27		565,30	(CDCl ₃) 7,11 (1H, br s), 6,52 (1H, s), 3,71 (1H, s), 3,66 (1H, m), 3,41 (1H, br s), 3,34 (1H, br s), 3,22 (1H, br s), 2,07 (4H, m), 0,98 (3H, d, J = 5,5 Hz), 0,90 (3H, s), 0,66 (3H, s).
28		553,30	(CDCl ₃) 7,06 (1H, br s), 6,69 (1H, s), 3,71 (1H, s), 3,41 (1H, br s), 3,33 (1H, br s), 3,21 (1H, br s), 1,47 (9H, s), 0,97 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,90 (3H, s), 0,66 (3H, s).
29		543,25 (M-1+ HCO ₂ H)	
30		569,26 (M-1+ HCO ₂ H)	
31		559,26	
32		609,27	
33		661,32 (M-1+ HCO ₂ H)	

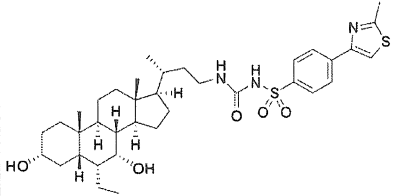
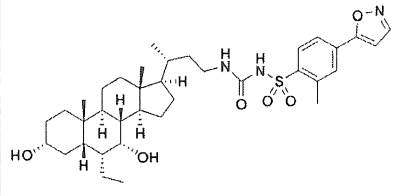
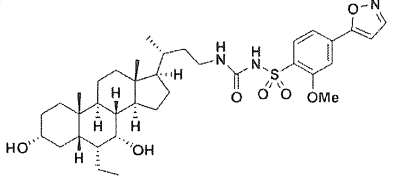
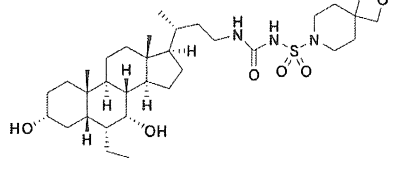
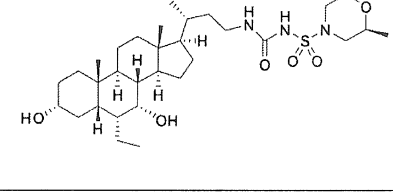
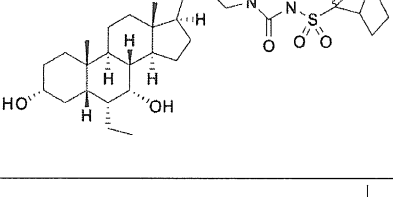
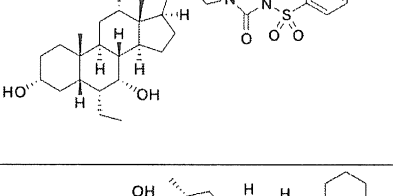
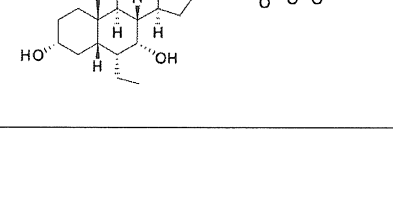
34		643,23	
35		593,33	
36		637,30	
37		582,29	(CDCl ₃) 7,31 (1H, br s), 6,33 (1H, s), 3,78 (4H, s), 3,71 (1H, s), 3,41 (1H, br s), 3,34 (1H, br s), 3,26 (4H, s), 3,21 (1H, br s), 0,98 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,90 (3H, s), 0,66 (3H, s).
38		623,28	(CDCl ₃) 8,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,98 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,71 (1H, br s), 7,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,64 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,52 (1H, s), 3,71 (1H, s), 3,41 (1H, br s), 3,26 (1H, br s), 3,14 (1H, br s), 0,91 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,90 (3H, s), 0,62 (3H, s).
39		580,32	(CDCl ₃) 7,30 (1H, br s), 6,40 (1H, s), 3,71 (1H, s), 3,41 (1H, br s), 3,34 (1H, br s), 3,26 (4H, s), 3,23 (5H, m), 1,68 (4H, br s), 0,98 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,90 (3H, s), 0,66 (3H, s).

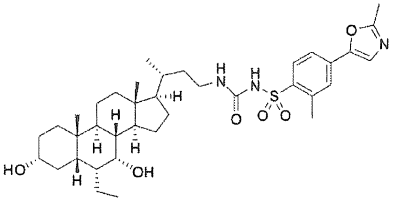
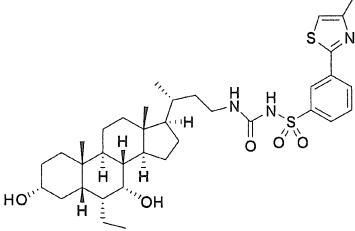
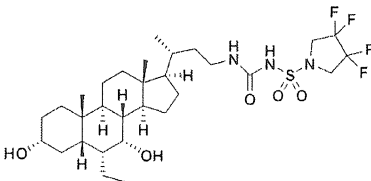
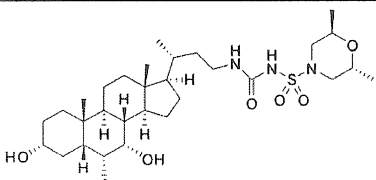
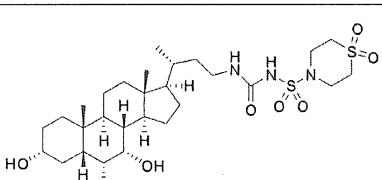
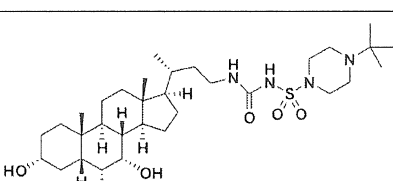
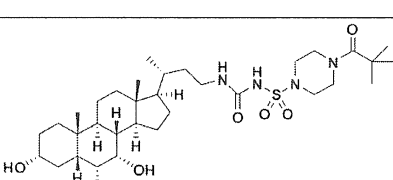
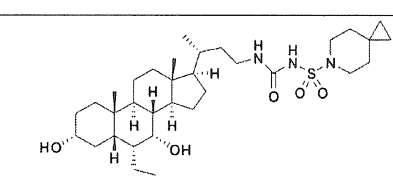
40		607,23	
41		611,31 (M-1+ HCO ₂ H)	
42		612,30 (M-1+ HCO ₂ H)	
43		614,30 (M-1+ HCO ₂ H)	
44		636,44	
45		593,33	
46		551,29	
47		594,31	

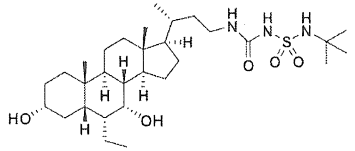
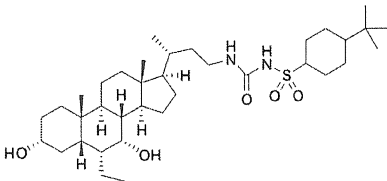
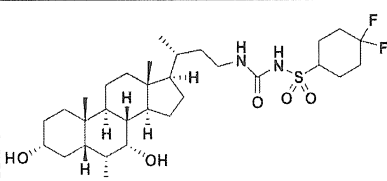
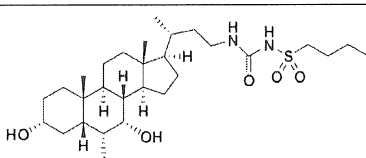
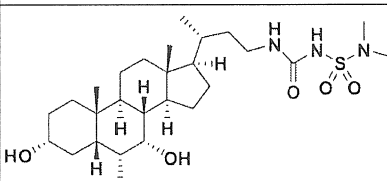
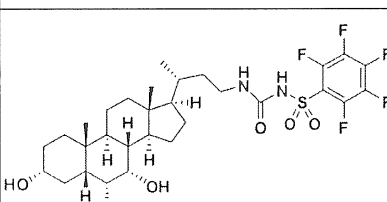
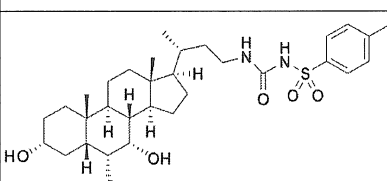
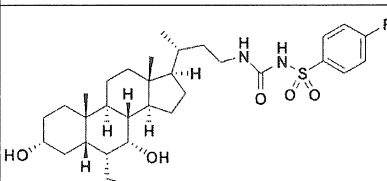
48		566,29	
49		574,36	
50		657,35	
51		591,26	
52		596,44	
53		629,43	
54		649,37	

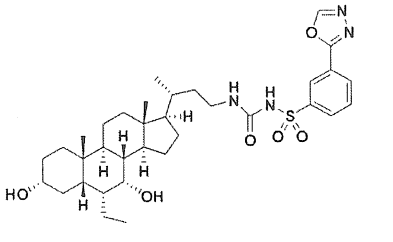
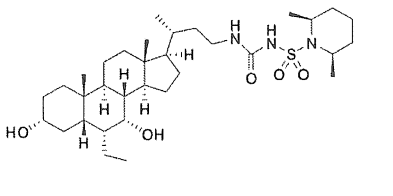
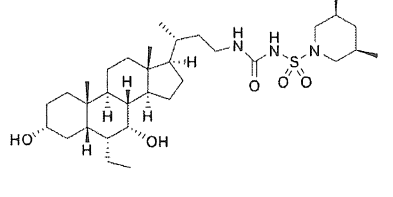
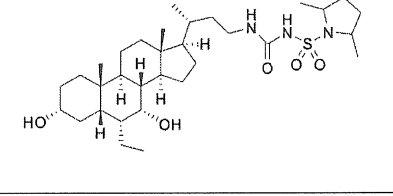
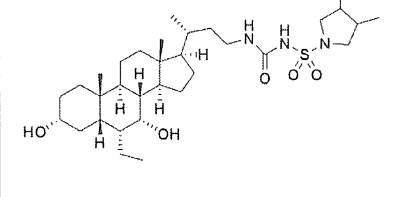
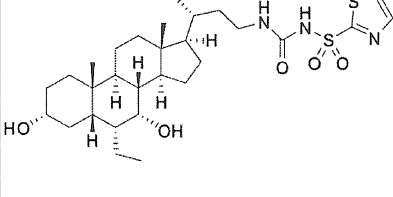
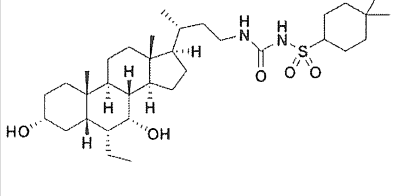
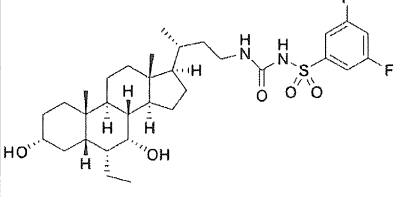
55		613,40	
56		633,29 (M-1+ HCO ₂ H)	
57		627,38	
58		631,37	
59		655,45	
60		647,41	
61		647,41	
62		656,31	

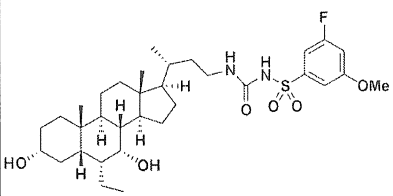
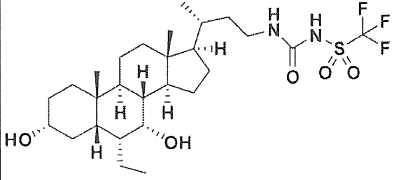
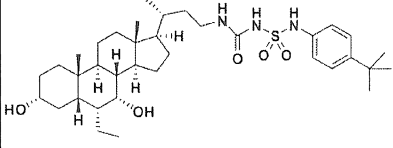
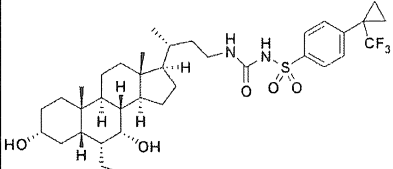
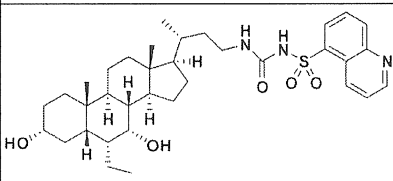
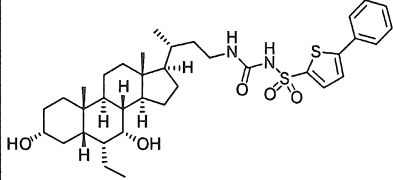
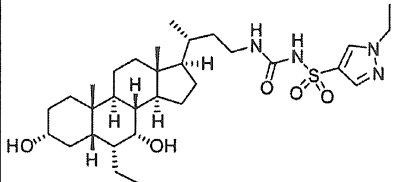
63		587,28	
64		575,26	
65		608,35	
66		616,36	
67		636,47	
68		578,39	
69		645,33	
70		673,42	

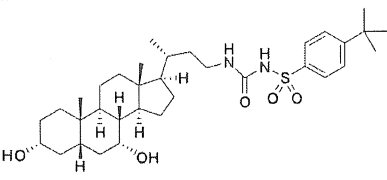
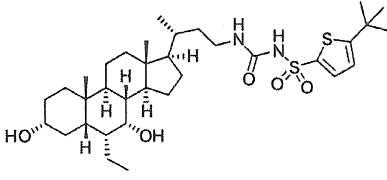
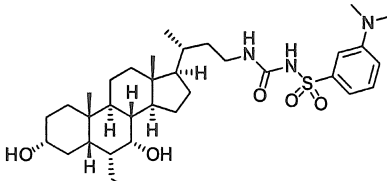
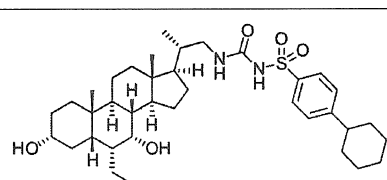
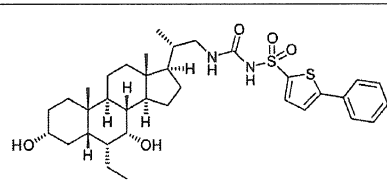
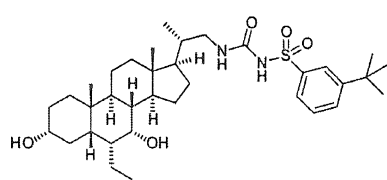
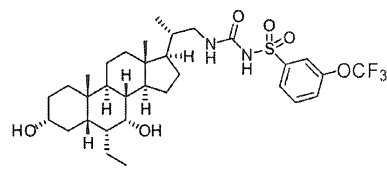
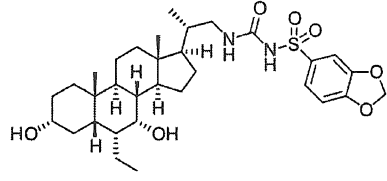
71		670,37	
72		654,39	
73		670,29	
74		622,32	
75		610,33	
76		591,41	
77		645,34	
78		596,40	

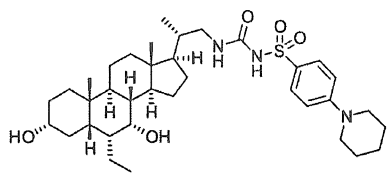
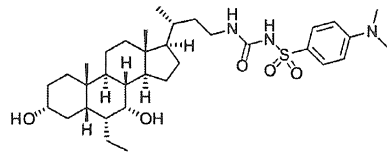
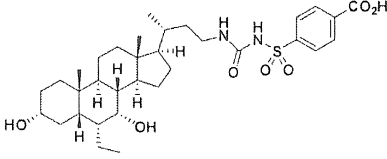
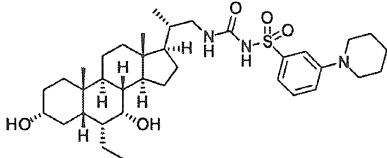
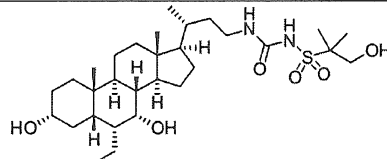
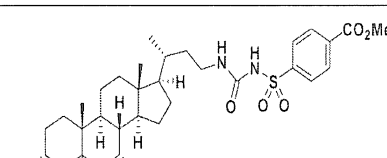
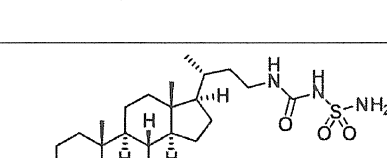
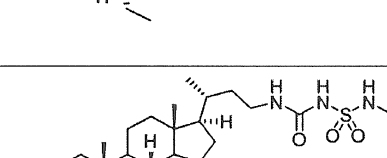
79		668,30	
80		670,28	
81		638,36	
82		610,39	
83		630,36	
84		639,45	
85		665,43	
86		606,42	

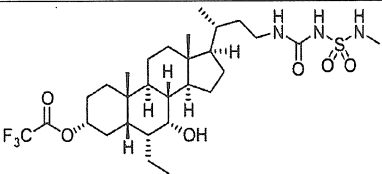
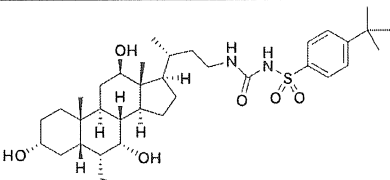
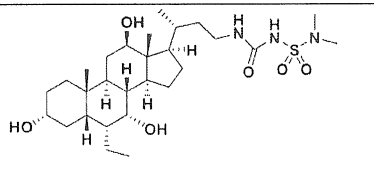
87		568,40	
88		635,48	
89		615,39	
90		553,37	
91		540,37	
92		663,29	
93		587,38	
94		591,35	

95		541,37	
96		608,44	
97		608,41	
98		594,34	
99		594,34	
100		580,23	
101		607,44	
102		609,26	

103		621,28	
104		565,24	
105		644,35	
106		681,29	
107		624,35	
108	 	655,32	
109		591,36	

110		601,37	
111		635,45	
112		M+1, 618,50	
113		641,50	
114		641,00	
115		615,55	
116		643,45	
117		603,35	

118		M+1, 644,40	
119		616,55	
120		617,33	
121		M+1, 644,60	
122		M+1, 571,45	
123		631,34	
124		512,31	
125		526,33	

126		622,31	
127		645,46	
128		556,34	

Các thử nghiệm

Thử nghiệm FXR (NR1H4) ở người

Việc xác định sự hoạt hóa phiên mã dẫn truyền vùng gen khởi động Gal4 do phối tử để định lượng mức hoạt hóa của FXR do liên kết phối tử. Bộ kit thử nghiệm gen chỉ thị FXR được mua từ hãng Indigo Bioscience (Số Catalo: IB00601) để xác định hiệu lực và hiệu quả của hợp chất do hãng Enanta phát triển mà có thể dẫn đến sự hoạt hóa FXR. Việc áp dụng nguyên tắc của hệ thử nghiệm gen chỉ thị này là để định lượng hoạt tính chức năng của FXR ở người. Thử nghiệm này sử dụng các tế bào động vật có vú không phải con người, các tế bào CHO (buồng trứng chuột đồng Trung Quốc) được thiết kế để biểu hiện protein NR1H4 ở người (được gọi là FXR). Các tế bào chỉ thị cũng kết hợp cADN mã hóa luxiferaza của bộ cánh cứng mà xúc tác các cơ chất và dẫn đến xảy ra phát xạ photon. Cường độ phát quang của phản ứng này được định lượng bằng cách sử dụng máy đo phát quang đọc đĩa, Envision. Các tế bào chỉ thị bao gồm gen chỉ thị luxiferaza được liên kết theo chức năng với vùng gen khởi động đáp ứng FXR. Do đó, những thay đổi định lượng về sự biểu hiện của luxiferaza trong các tế bào chỉ thị được xử lý mang lại kết quả đo thay thế độ nhạy từ những thay đổi về hoạt tính của FXR. EC₅₀ và hiệu quả (chuẩn hóa theo CDCA được đặt là 100%) được xác định bởi chương trình XLFit. Thử nghiệm này là theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tóm tắt như sau, tiến hành thử nghiệm này trong các đĩa 96 giếng, màu trắng bằng cách sử dụng thể tích cuối là 100ul chứa các

tế bào với những liều lượng khác nhau của các hợp chất. Lấy các tế bào chỉ thị ra khỏi môi trường lưu trữ ở -80°C . Tiến hành làm tan giá nhanh chóng các tế bào kết đông bằng cách chuyển thể tích 10 ml của môi trường phục hồi tế bào ở 37°C vào trong ống nghiệm chứa các tế bào kết đông. Đậy nắp ống nghiệm chứa các tế bào chỉ thị và đặt ống nghiệm ngay vào trong bể nước 37°C trong khoảng 5-10 phút. Lấy ống nghiệm chứa huyền phù tế bào chỉ thị ra khỏi bể nước. Làm sạch khử trùng bề mặt bên ngoài của ống nghiệm bằng khăn lau tẩm cồn 70%, và sau đó chuyển nó vào trong tủ hút nuôi cấy tế bào. Phân phối 90 μl huyền phù tế bào vào từng giếng trong đĩa thử nghiệm 96 giếng. Chuyển đĩa vào trong tủ ấp 37°C , cho phép các tế bào dính chặt vào đáy giếng. Pha loãng các hợp chất trong đĩa pha loãng (Dilution Plate - DP), và cấp hợp chất cho các tế bào tại đĩa thử nghiệm (AP). Duy trì hàm lượng DMSO trong các mẫu ở 0,2%. Ủ các tế bào trong khoảng 22 giờ nữa trước khi đo hoạt tính của luxiferaza. Ba mươi phút trước khi muốn định lượng hoạt tính của FXR, lấy cơ chất phát hiện và chất đệm phát hiện ra khỏi tủ lạnh và đặt chúng vào chỗ ít ánh sáng để chúng có thể cân bằng với nhiệt độ trong phòng. Tháo nắp đĩa ra và loại bỏ tất cả các phân lượng chứa trong môi trường bằng cách đẩy nó vào trong một vật chứa chất thải thích hợp. Nhẹ nhàng đẩy đĩa đã được úp ngược lên trên một chiếc khăn giấy thấm hút sạch để loại bỏ những giọt còn sót lại. Các tế bào sẽ vẫn dính chặt vào đáy giếng. Bổ sung 100 μl thuốc thử phát hiện luxiferaza vào từng giếng của đĩa thử nghiệm. Để yên đĩa thử nghiệm này ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng ít nhất 5 phút sau khi bổ sung thuốc thử phát hiện luxiferaza (LDR). Cài đặt chế độ thiết bị (Envision) để thực hiện thao tác “lắc đĩa” 5 giây duy nhất trước khi đọc giếng thử nghiệm thứ nhất. Thời gian đọc được có thể là 0,5 giây (500mSec) trên mỗi giếng. EC_{50} và Hiệu quả (chuẩn hóa theo CDCA được đặt là 100%) được xác định bởi chương trình XLFit.

Thử nghiệm hoạt tính TGR5 (GPBAR1) ở người in vitro

Hiệu lực và hiệu quả của các hợp chất theo sáng chế trên thụ thể TGR5 được đánh giá bằng cách sử dụng các thử nghiệm in vitro được tiến hành bằng cách sử dụng bộ kit biểu hiện của hãng DiscoverX (cAMP Hunter™ eXpress GPBAR1 CHO-K1 GPCR Assay; Số catalo: 95-0049E2CP2S)GPBAR1 (thụ thể 1 của axit mật bắt cặp với G-protein) mã hóa thành viên của liên họ thụ thể bắt cặp với G-protein (GPCR). Sự hoạt hóa GPBAR1 tiếp sau liên kết phối tử khởi đầu một loạt các tăng phân tử mang thông tin thứ cấp dẫn đến một đáp ứng tế bào. Việc xử lý GPBAR1 biểu hiện các tế bào CHO với

các axit mật dẫn đến sự sản xuất cAMP nội bào và sự nội hóa của thụ thể. Hiệu lực và hiệu quả của hợp chất đối với sự hoạt hóa GPBAR1 bằng cách đo mức adenosin monophosphat mạch vòng (AMP mạch vòng hoặc cAMP) trong các tế bào sống bằng cách sử dụng một thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh trên cơ sở Kỹ thuật bổ sung đoạn enzym (Enzyme Fragment Complementation - EFC).

Tóm tắt là, sau khi tạo mầm các tế bào trong đĩa vi thể 96 giếng, màu trắng, đặt đĩa này ở điều kiện 37°C, CO₂ 5% trong tủ ấp được làm ẩm trong khoảng 18-24 giờ trước khi kiểm tra. Vào ngày thứ hai, tiến hành quy trình thử nghiệm cAMP Hunter eXpress phù hợp theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Hòa tan hợp chất chủ vận trong DMSO với nồng độ dung dịch gốc mong muốn, và chuẩn bị các độ pha loãng liên tiếp 3 lần của hợp chất chủ vận trong chất đệm thử nghiệm tế bào. Nồng độ của mỗi dung dịch pha loãng nên được chuẩn bị ở mức 4 lần nồng độ sàng lọc cuối cùng (tức là 15 µL hợp chất + 45 µL chất đệm thử nghiệm tế bào/ thuốc thử kháng thể cAMP). Với mỗi độ pha loãng, nồng độ cuối của dung môi nên không đổi. Chuyển 15 µL hợp chất đã pha loãng vào đĩa thử nghiệm và ủ đĩa này trong 30 phút ở 37°C. Sau khi ủ chất chủ vận, bổ sung 60 µL hỗn hợp dung dịch các thuốc thử phát hiện cAMP cần phân tích/cAMP (chất đệm phân giải cAMP, thuốc thử cơ chất 1, dung dịch cAMP D) vào các giếng thích hợp. Ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng (23°C), được bảo vệ khỏi ánh sáng. Bổ sung 60 µl dung dịch cAMP A vào các giếng thích hợp. Ủ trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng (23°C), được bảo vệ khỏi ánh sáng. Đọc kết quả các mẫu trên máy đọc đĩa huỳnh quang tiêu chuẩn Envision. Tính giá trị EC₅₀ trung bình sau khi chuyển đổi logarit.

Để đánh giá hiệu lực của chất chủ vận FXR của các hợp chất ví dụ cũng như là với hợp chất tham khảo, các khoảng hiệu lực được xác định trong thử nghiệm FXR (NR1H4) ở người như được liệt kê dưới đây trong Bảng 12. Hiệu quả được chuẩn hóa theo CDCA được đặt là 100%. (A=EC₅₀ < 0,1 µM; B= 0,1 µM < EC₅₀ < 1,0 µM; C=1,0 µM < EC₅₀ < 10 µM; D= EC₅₀ > 10 µM).

Bảng 12

Ví dụ	EC ₅₀ (uM)	Hiệu quả (%)
CDCA	D	100
6-ECDCA	B	223

30012

1	A	337
2	A	300
3	A	396
4	A	342
5	B	369
6	B	269
7	C	259
8	không có giá trị	không có giá trị
10	B	168
11	C	267
12	A	327
13	A	245
14	B	295
15	A	337
16	A	265
17	A	357
18	A	319
19	B	323
20	B	334
21	B	402
22	A	477
23	A	488
24	A	421
25	A	357
26	B	378
27	A	275
28	A	323
29	C	299
30	C	194
31	B	305

32	A	309
33	A	270
34	A	219
35	B	217
36	B	228
37	A	254
38	A	231
39	A	379
40	B	244
41	B	350
42	B	343
43	C	264
44	không có giá trị	1
45	C	178
46	A	315
47	A	361
48	A	420
49	C	236
50	A	309
51	A	319
52	B	281
53	A	263
54	A	273
55	A	271
56	B	295
57	A	297
58	A	307
59	B	344
60	A	346
61	A	403

30012

62	C	476
63	B	452
64	C	334
65	A	498
66	A	375
67	A	351
68	A	458
69	A	490
70	A	434
71	B	419
72	B	384
73	B	444
74	B	242
75	A	323
76	A	290
77	C	89
78	C	210
79	B	249
80	B	295
81	A	315
82	A	321
83	C	348
84	B	351
85	B	324
86	A	390
87	B	343
88	A	378
89	A	351
90	A	407
91	A	399

30012

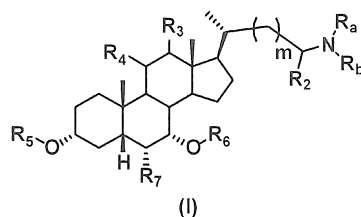
92	C	325
93	A	443
94	A	361
95	C	245
96	A	387
97	A	308
98	A	344
99	A	266
100	C	364
101	A	244
102	A	210
103	A	328
104	C	298
105	B	322
106	A	281
107	B	311
108	B	203
109	B	219
110	C	320
111	A	314
112	A	287
113	A	366
114	A	322
115	B	291
116	A	322
117	A	305
118	A	267
119	A	363
120	C	198
121	B	199

122	C	121
123	B	271
124	C	195
125	C	256
126	C	238
127	C	210
128	C	405
129	không có giá trị	không có giá trị
130	C	146
131	C	8
132	C	7
133	D	80
134	không có giá trị	19
135	C	4
136	C	159
137	C	105
138	C	2
139	C	138
140	không có giá trị	1
141	C	16
142	không có giá trị	7
143	không có giá trị	6

Mặc dù sáng chế đã được trình bày một cách cụ thể và được mô tả có tham chiếu đến các phương án được ưu tiên của nó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng có thể tiến hành những thay đổi khác nhau về hình thức và chi tiết trong đó mà không đi trệch khỏi phạm vi của sáng chế được bao quát bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

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



trong đó:

R_a là hydro hoặc $-C_1-C_8$ alkyl được thế hoặc không được thế;

R_b được chọn từ nhóm bao gồm:

$-C(O)NHSO_2R_1$ và $-SO_2R_1$;

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) Heteroarylalkyl được thế hoặc không được thế; và
- 12) $-NR_{10}R_{11}$;

R_2 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; và
- 6) Aryl được thế hoặc không được thế;

m được chọn từ 0, 1, 2 và 3;

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

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 trước đó;

Hoặc R_3 và R_4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành $-\text{CH}=\text{CH}-$ hoặc vòng xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl;

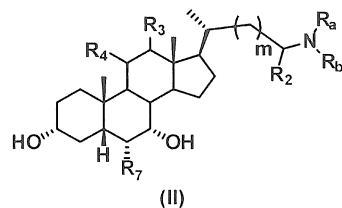
R_5 và R_6 độc lập được chọn từ hydro hoặc nhóm bảo vệ hydroxyl;

R_7 được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) Hydro;
- 2) Halogen;
- 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; và
- 6) $-C_3-C_8$ xycloalkyl được thế hoặc không được thế; và

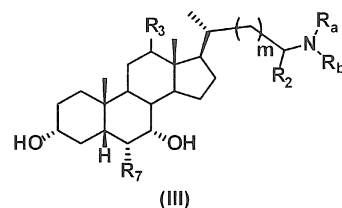
R_{10} và R_{11} mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, $-C_1-C_8$ alkyl được thế hoặc không được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế hoặc không được thế, $-C_2-C_8$ alkynyl được thế hoặc không được thế, $-C_3-C_8$ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, $-C_3-C_8$ heteroxycloalkyl được thế hoặc không được 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 hoặc este của nó:



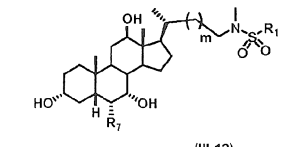
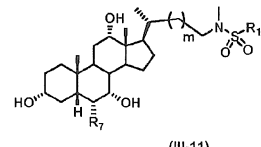
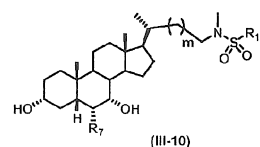
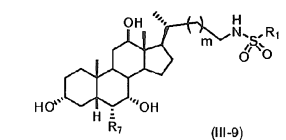
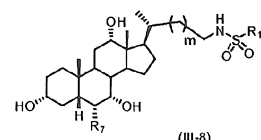
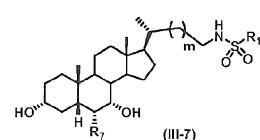
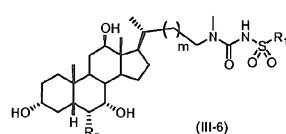
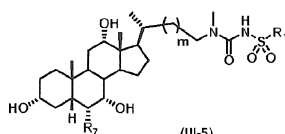
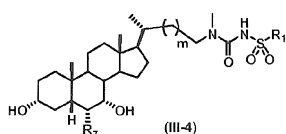
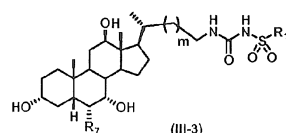
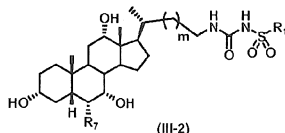
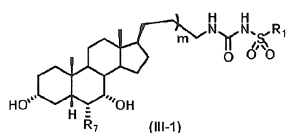
trong đó, R_a , R_b , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 và m là như được xác định theo điểm 1.

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

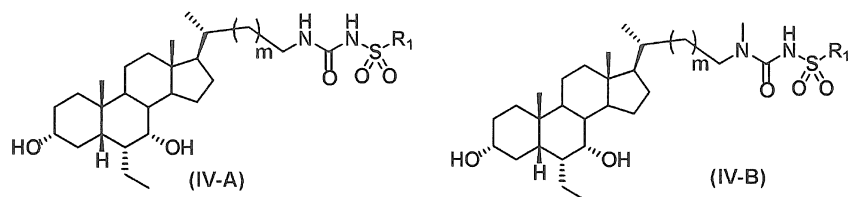


trong đó R_a , R_b , R_2 , R_3 , R_7 và m là như được xác định theo điểm 1.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được biểu diễn bởi một trong số các công thức (III-1) đến (III-12) hoặc muối được dụng hoặc este của nó, trong đó R_1 , R_7 , R_{10} và m là như được xác định theo điểm 1:



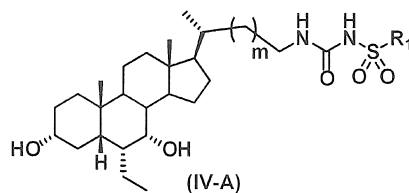
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IV-A hoặc công thức IV-B hoặc muối được dụng hoặc este của nó:



trong đó, R_1 và m là như được xác định trước đó theo điểm 1.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(A) Các hợp chất có công thức IV-A trong đó R_1 và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 1:



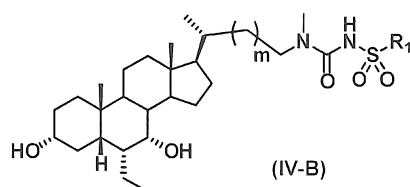
Bảng 1:

Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1
1	0	Metyl	26	1	Metyl	51	2	Metyl
2	0	Etyl	27	1	Etyl	52	2	Etyl
3	0	Isopropyl	28	1	Isopropyl	53	2	Isopropyl
4	0	Butyl	29	1	Butyl	54	2	Butyl
5	0	t-Butyl	30	1	t-Butyl	55	2	t-Butyl
6	0	Propyl	31	1	Propyl	56	2	Propyl
7	0	Benzyl	32	1	Benzyl	57	2	Benzyl
8	0	Vinyl	33	1	Vinyl	58	2	Vinyl
9	0	Alyl	34	1	Alyl	59	2	Alyl
10	0	CF_3	35	1	CF_3	60	2	CF_3
11	0		36	1		61	2	
12	0		37	1		62	2	

13	0		38	1		63	2	
14	0		39	1		64	2	
15	0		40	1		65	2	
16	0		41	1		66	2	
17	0	NH ₂	42	1	NH ₂	67	2	NH ₂
18	0		43	1		68	2	
19	0		44	1		69	2	
20	0		45	1		70	2	
21	0		46	1		71	2	
22	0		47	1		72	2	
23	0		48	1		73	2	
24	0		49	1		74	2	
25	0	F	50	1	F	75	2	F

và

(B) Các hợp chất có công thức IV-B trong đó R₁ và m được mô tả cho từng ví dụ trong bảng 2:



Bảng 2:

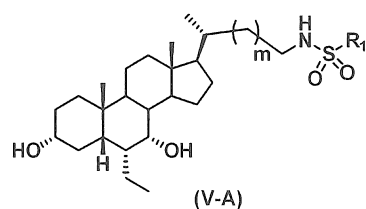
Hợp chất	m	R ₁	Hợp chất	m	R ₁	Hợp chất	m	R ₁
76	0	Metyl	101	1	Metyl	126	2	Metyl
77	0	Etyl	102	1	Etyl	127	2	Etyl
78	0	Isopropyl	103	1	Isopropyl	128	2	Isopropyl
79	0	Butyl	104	1	Butyl	129	2	Butyl

80	0	t-Butyl	105	1	t-Butyl	130	2	t-Butyl
81	0	Propyl	106	1	Propyl	131	2	Propyl
82	0	Benzyl	107	1	Benzyl	132	2	Benzyl
83	0	Vinyl	108	1	Vinyl	133	2	Vinyl
84	0	Alyl	109	1	Alyl	134	2	Alyl
85	0	CF ₃	110	1	CF ₃	135	2	CF ₃
86	0		111	1		136	2	
87	0		112	1		137	2	
88	0		113	1		138	2	
89	0		114	1		139	2	
90	0		115	1		140	2	
91	0		116	1		141	2	
92	0	NH ₂	117	1	NH ₂	142	2	NH ₂
93	0		118	1		143	2	
94	0		119	1		144	2	
95	0		120	1		145	2	
96	0		121	1		146	2	
97	0		122	1		147	2	
98	0		123	1		148	2	
99	0		124	1		149	2	
100	0	F	125	1	F	150	2	F

hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ:

(A) Các hợp chất có công thức V-A trong đó R₁ và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 3:



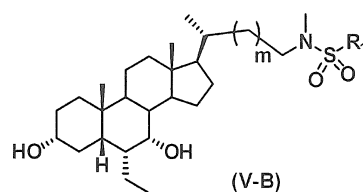
Bảng 3:

Hợp chất	m	R ₁	Hợp chất	m	R ₁	Hợp chất	m	R ₁
151	0	Metyl	176	1	Metyl	201	2	Metyl
152	0	Etyl	177	1	Etyl	202	2	Etyl
153	0	Isopropyl	178	1	Isopropyl	203	2	Isopropyl
154	0	Butyl	179	1	Butyl	204	2	Butyl
155	0	t-Butyl	180	1	t-Butyl	205	2	t-Butyl
156	0	Propyl	181	1	Propyl	206	2	Propyl
157	0	Benzyl	182	1	Benzyl	207	2	Benzyl
158	0	Vinyl	183	1	Vinyl	208	2	Vinyl
159	0	Alyl	184	1	Alyl	209	2	Alyl
160	0	CF ₃	185	1	CF ₃	210	2	CF ₃
161	0		186	1		211	2	
162	0		187	1		212	2	
163	0		188	1		213	2	
164	0		189	1		214	2	
165	0		190	1		215	2	
166	0		191	1		216	2	
167	0	NH ₂	192	1	NH ₂	217	2	NH ₂
168	0		193	1		218	2	
169	0		194	1		219	2	
170	0		195	1		220	2	
171	0		196	1		221	2	

172	0		197	1		222	2	
173	0		198	1		223	2	
174	0		199	1		224	2	
175	0	F	200	1	F	225	2	F

và

(B) Các hợp chất có công thức V-B trong đó R_1 và m được mô tả cho mỗi hợp chất trong bảng 4:



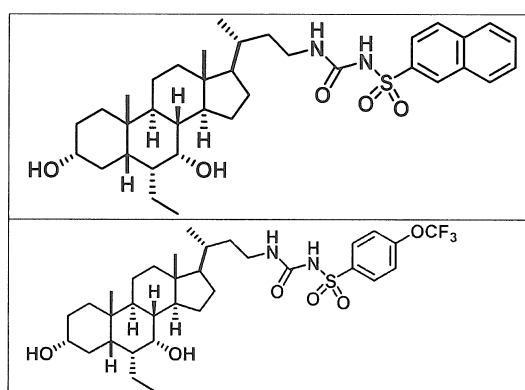
Bảng 4:

Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1	Hợp chất	m	R_1
226	0	Metyl	251	1	Metyl	276	2	Metyl
227	0	Etyl	252	1	Etyl	277	2	Etyl
228	0	Isopropyl	253	1	Isopropyl	278	2	Isopropyl
229	0	Butyl	254	1	Butyl	279	2	Butyl
230	0	t-Butyl	255	1	t-Butyl	280	2	t-Butyl
231	0	Propyl	256	1	Propyl	281	2	Propyl
232	0	Benzyl	257	1	Benzyl	282	2	Benzyl
233	0	Vinyl	258	1	Vinyl	283	2	Vinyl
234	0	Alyl	259	1	Alyl	284	2	Alyl
235	0	CF_3	260	1	CF_3	285	2	CF_3
236	0		261	1		286	2	
237	0		262	1		287	2	

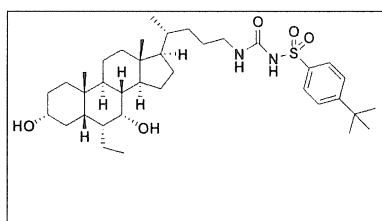
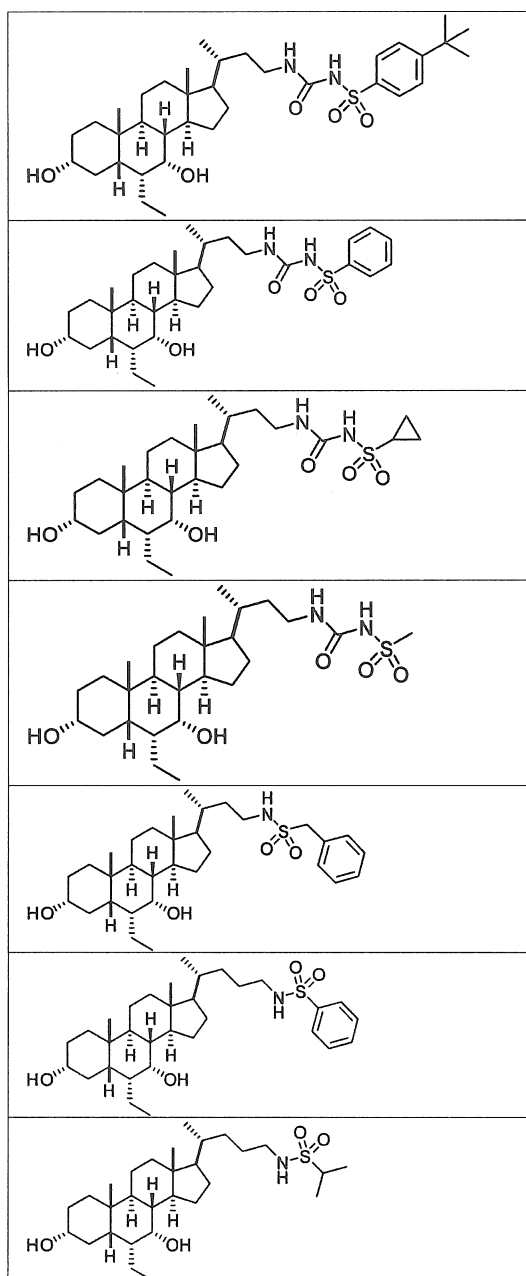
238	0		263	1		288	2	
239	0		264	1		289	2	
240	0		265	1		290	2	
241	0		266	1		291	2	
242	0	NH ₂	267	1	NH ₂	292	2	NH ₂
243	0		268	1		293	2	
244	0		269	1		294	2	
245	0		270	1		295	2	
246	0		271	1		296	2	
247	0		272	1		297	2	
248	0		273	1		298	2	
249	0		274	1		299	2	
250	0	F	275	1	F	300	2	F

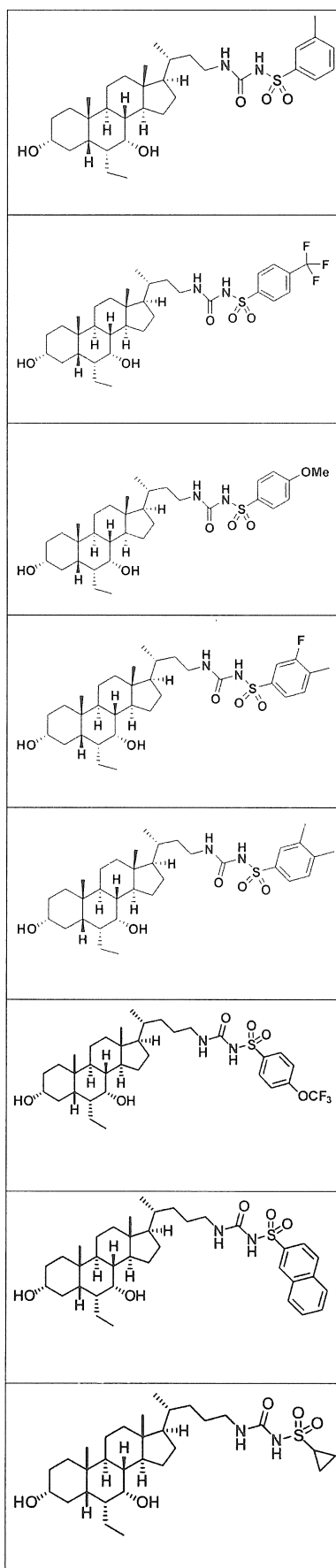
hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

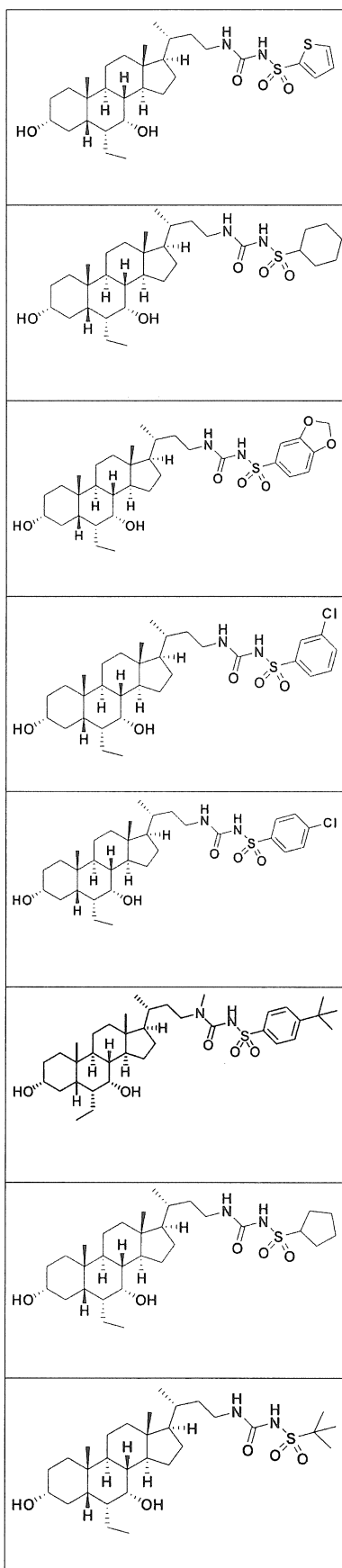
8. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ các hợp chất được nêu dưới đây, hoặc muối được dụng hoặc este của nó:



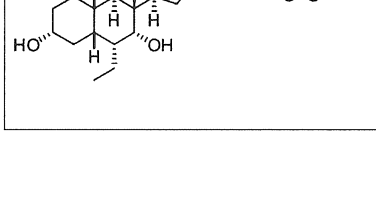
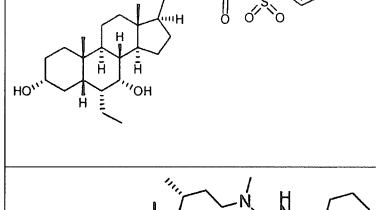
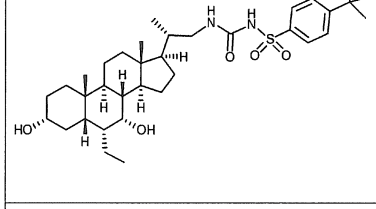
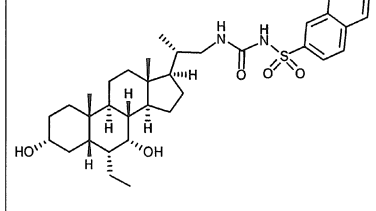
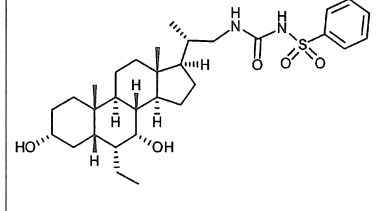
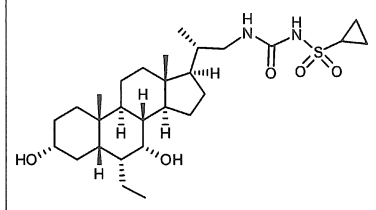
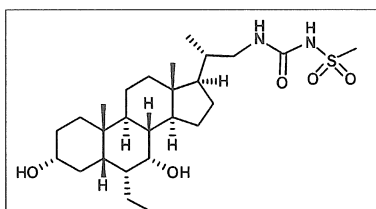
30012

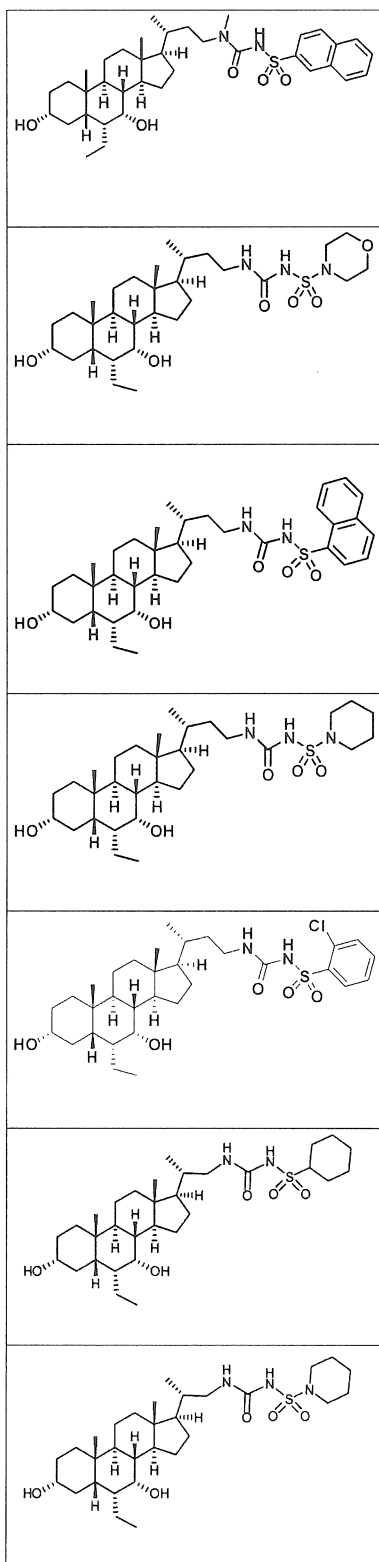


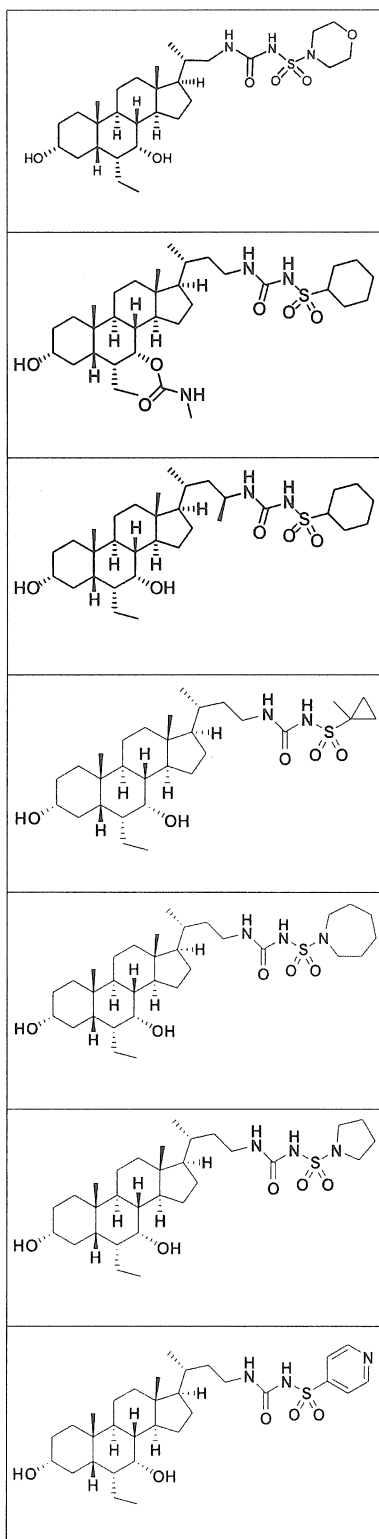


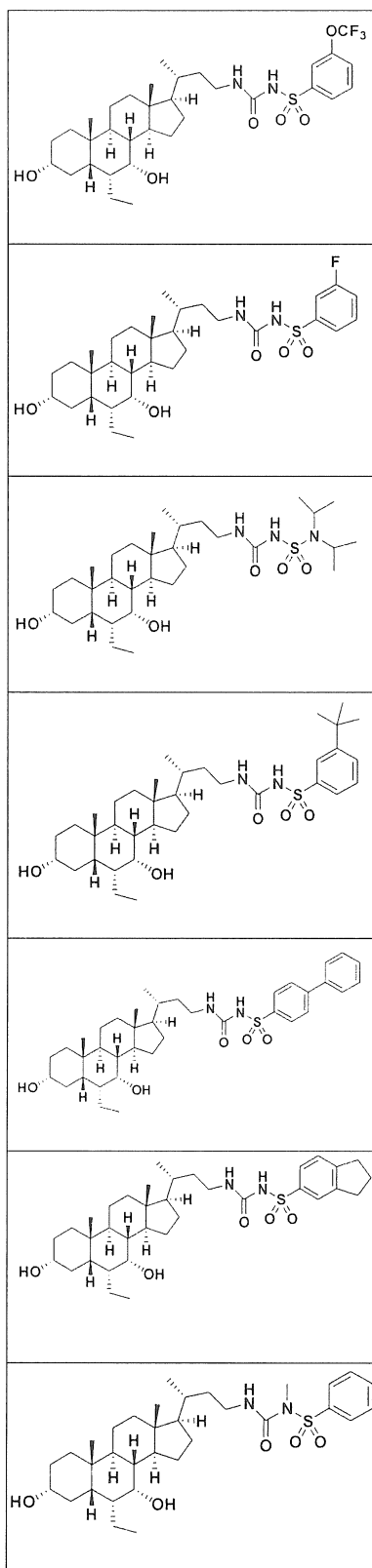


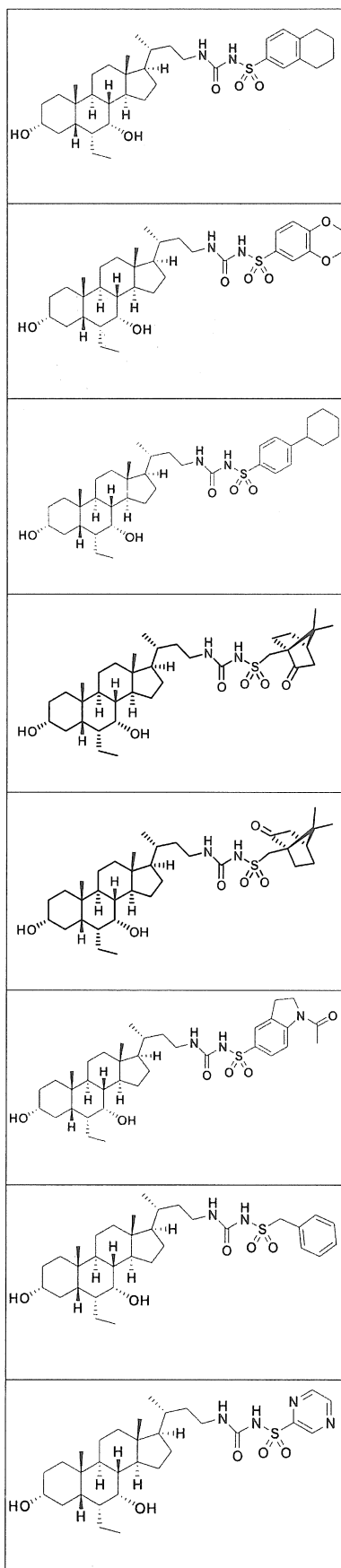
30012

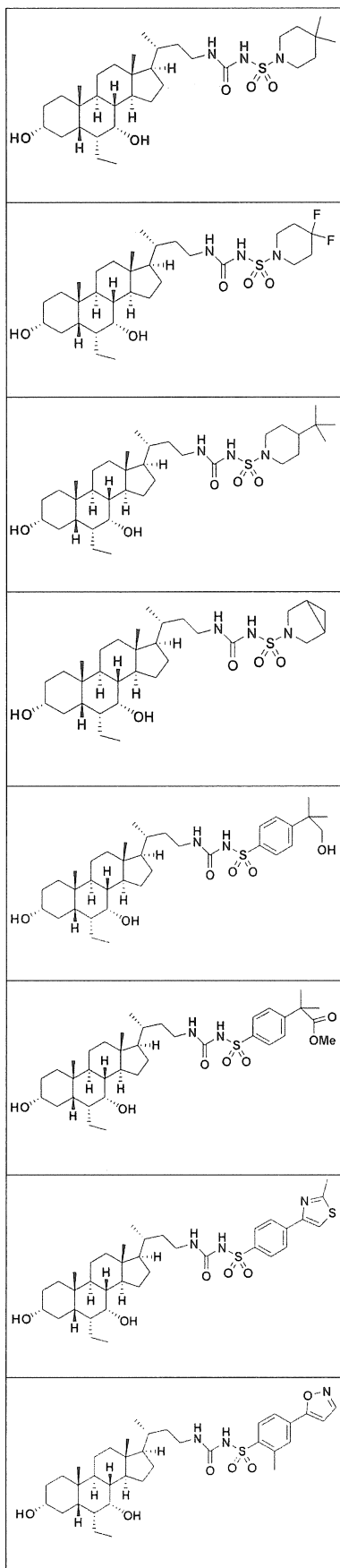


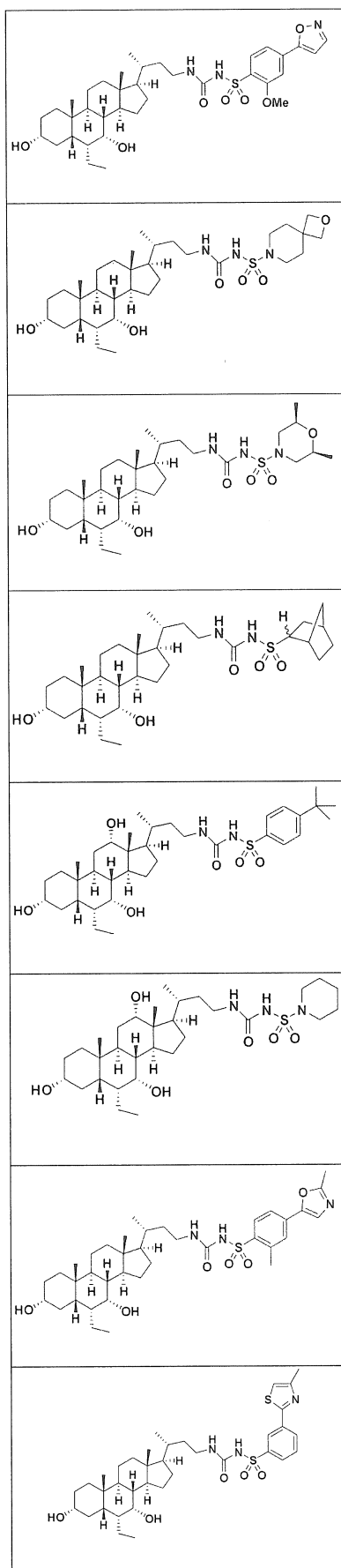


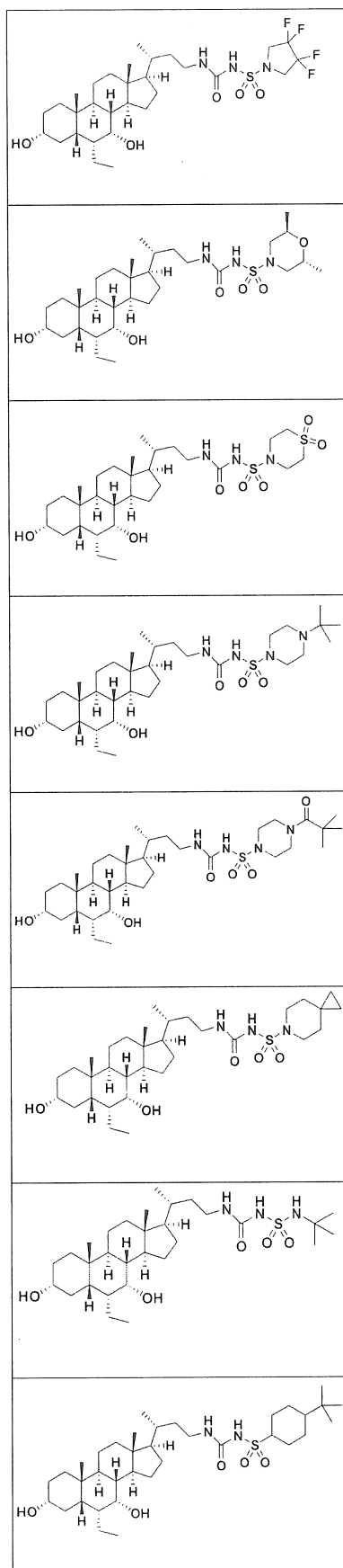


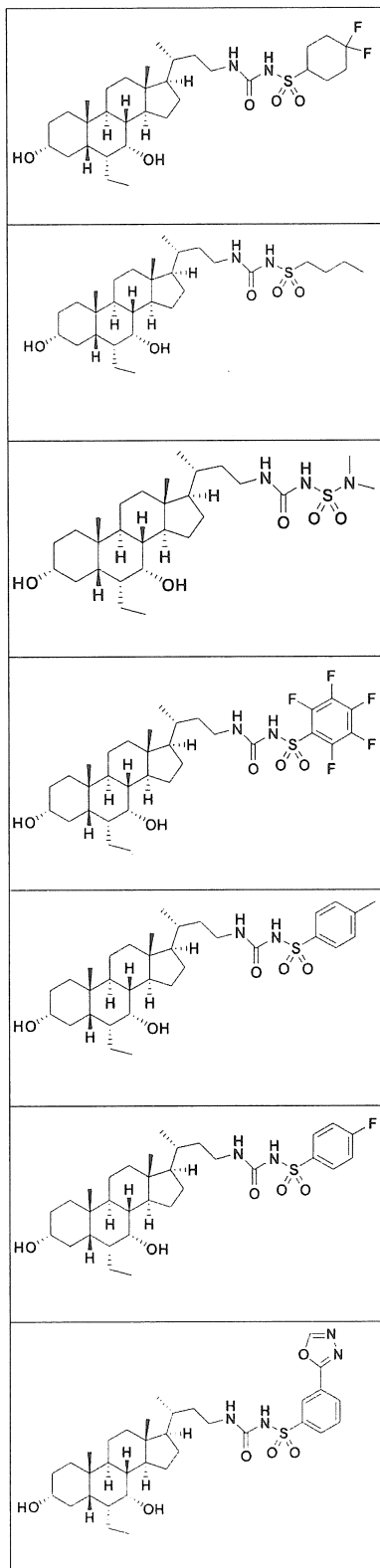


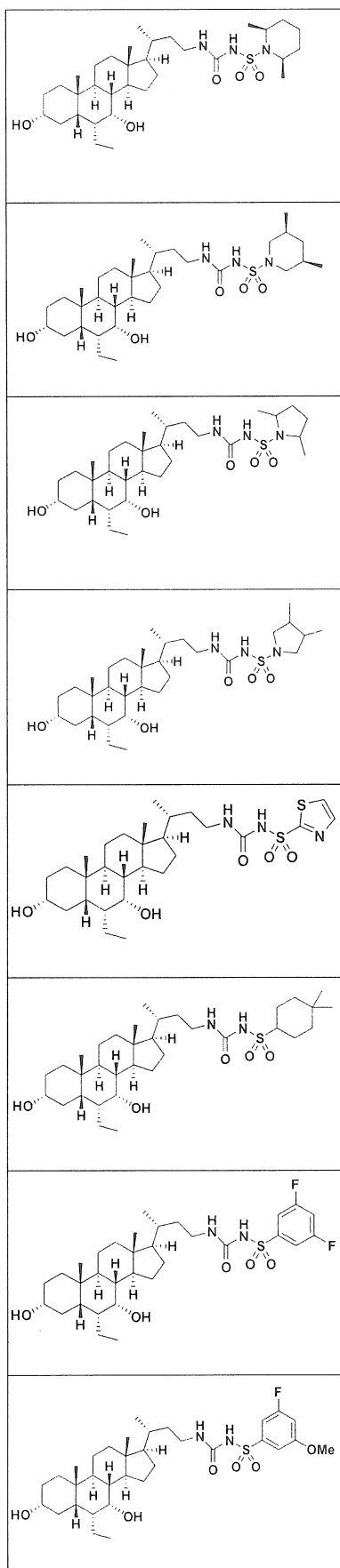


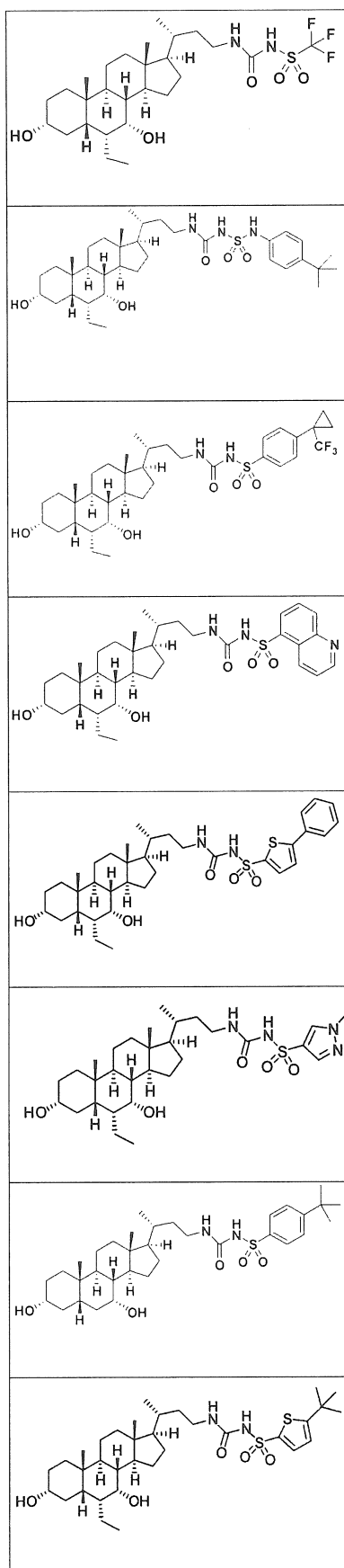




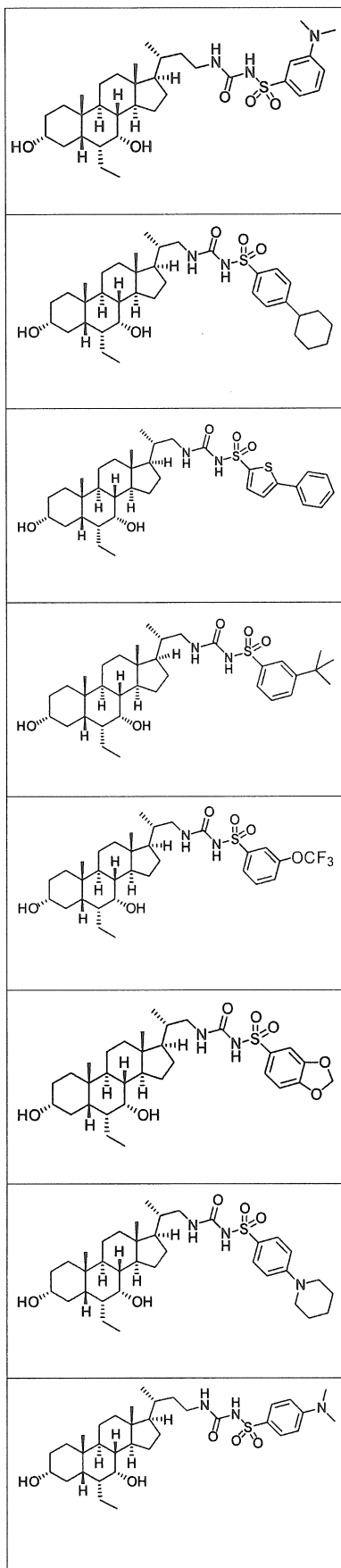




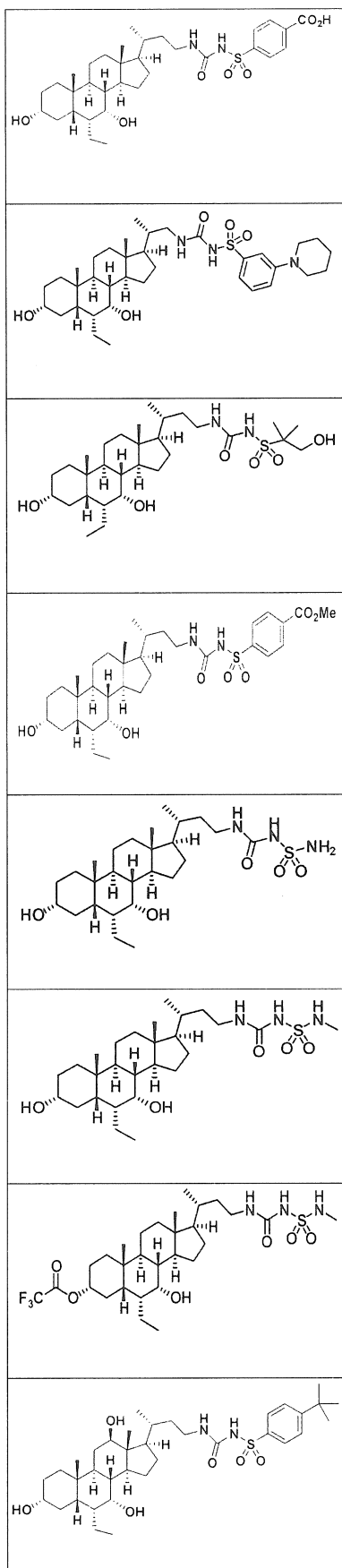


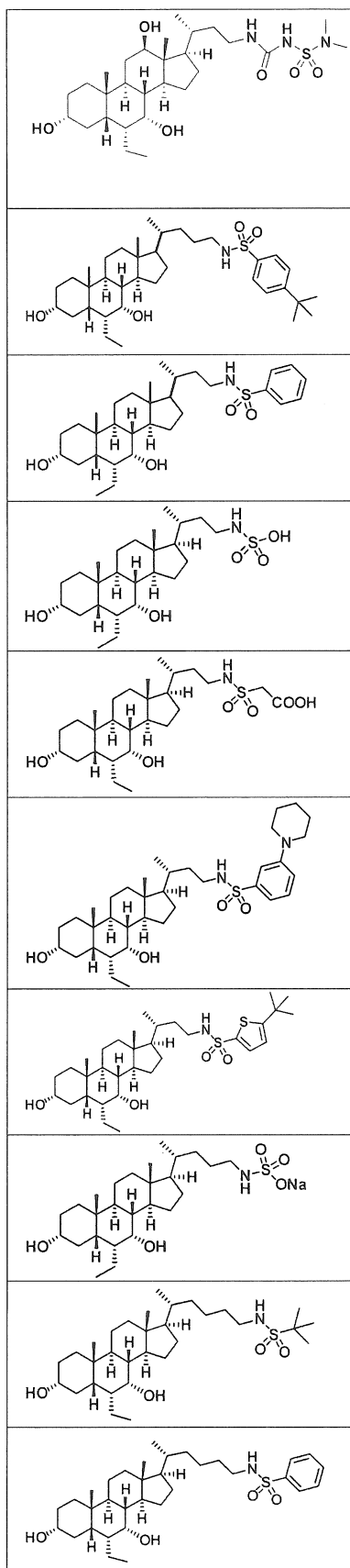


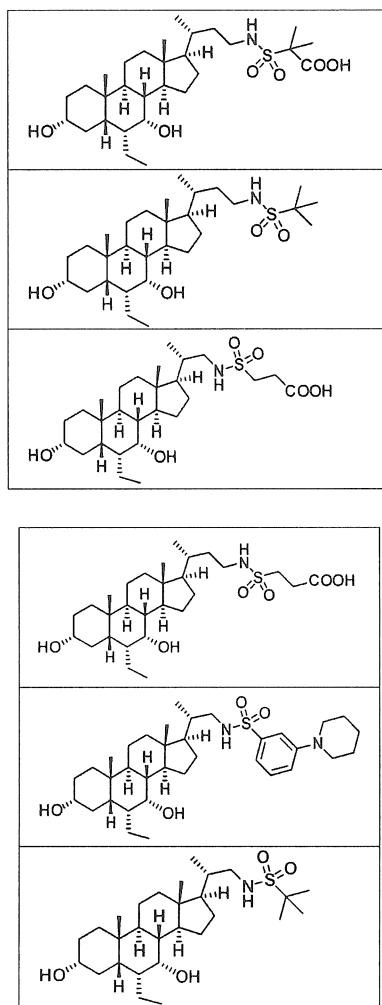
30012



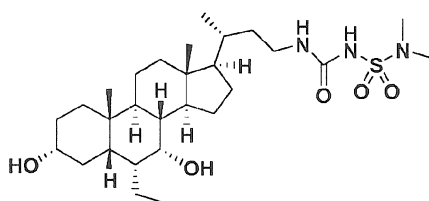
30012





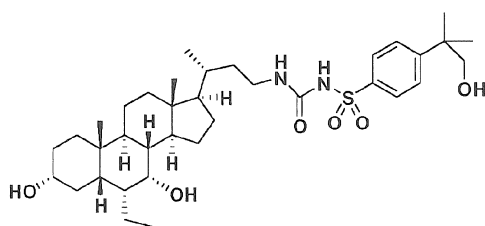


9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này có công thức:



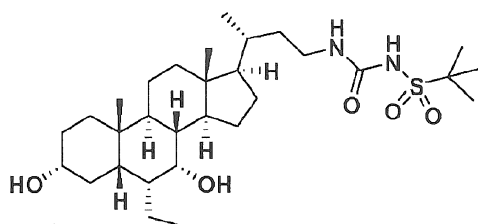
hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

10. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này có công thức:



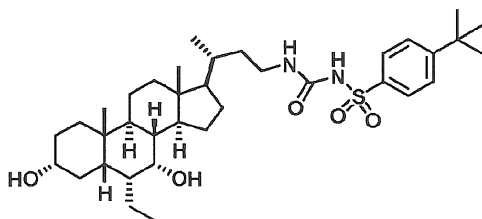
hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

11. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này có công thức:



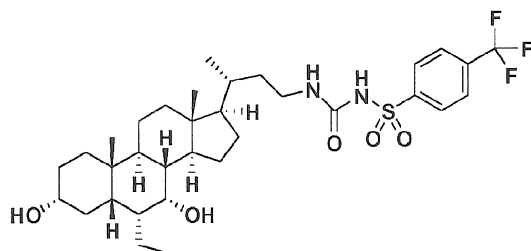
hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

12. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

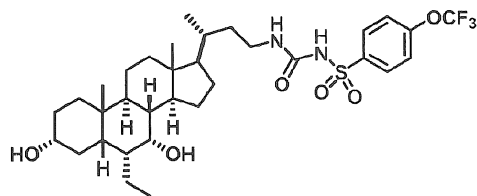
13. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

14. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này có công thức:

30012



hoặc muối được dùng hoặc este của nó.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 và chất mang được dùng.