



(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)



1-0030168

(51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/437; A61P
31/06

(13) B

(21) 1-2016-00770

(22) 01/08/2014

(86) PCT/EP2014/066614 01/08/2014

(87) WO2015/014993 05/02/2015

(30) 61/861,750 02/08/2013 US

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/05/2016 338A

(73) 1. INSTITUT PASTEUR KOREA (KR)

16, Daewangpangyo-ro 712 beon-gil, Bundang-gu, 463-400 Seongnam-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea

2. QURIENT CO., LTD. (KR)

C-dong, 8th floor, Pangyo-ro 242, Bundang-gu, 463-400 Seongnam-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea

(72) KIM, Jaeseung (KR); KANG, Sunhee (KR); SEO, Min Jung (KR); SEO, Mooyoung (KR); SEO, Jeongjea (KR); LEE, Sumi (KR); KANG, Juhee (KR); PARK, Dongsik (KR); KIM, Ryang Yeo (KR); PETHE, Kevin (KR); NAM, Kiyeon (KR); KIM, Jeongjun (KR); OH, Soohyun (KR); LEE, Saeyeon (KR); AHN, Jiye (KR).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT CHỐNG NHIỄM KHUẨN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất phân tử nhỏ và dược phẩm chứa chúng để sử dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt là bệnh lao.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất phân tử nhỏ và được phẩm chứa chúng để sử dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt là bệnh lao.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh lao (Tuberculosis - TB) vẫn cướp đi sự sống của hơn 1,8 triệu người mỗi năm. Việc sử dụng hóa trị liệu không đầy đủ đã dẫn đến số lượng bệnh lao kháng nhiều thuốc (multi-drug resistant - MDR) ngày càng tăng, và tình huống này có khả năng làm xấu hơn sự xuất hiện và phân tán của dạng bệnh kháng thuốc ở mức độ rộng (Chaisson R.E. & Nuermberger E.L., N Engl Med 2012; Zhao Y. et al., N Engl Med. 2012). Nhu cầu y học cấp bách nhất là phát hiện ra các chất hiệu nghiệm có khả năng làm giảm thời gian điều trị bệnh lao kháng nhiều thuốc ở mức độ rộng (multi-extensively drug resistant - M-XDR) với mức độ thành công tương đương với bệnh lao mẫn cảm thuốc. Trong thập kỷ qua đã phát hiện được các nhóm chất mới đầy triển vọng để điều trị bệnh lao (Stover C.K. et al. Nature 2000; Andreis K. et al. Science 2005; Makarov V. et al. Science 2009), một số trong số chúng hiện đang trong giai đoạn nghiên cứu lâm sàng (Diacon A.H. et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; Diacon A.H. et al. Antimicrob Agents Chemother 2012 ; Gler M.T. et al. N Engl J Med 2012). Tuy nhiên, do mức độ loại trừ cao trong khi nghiên cứu lâm sàng và sự xuất hiện tính kháng thuốc, sự phát hiện ra các chất y học dự tuyển bổ sung rõ ràng là cần thiết.

Biện pháp hóa trị liệu hiện nay bao gồm các hợp chất hướng đích trực tiếp trực khuẩn *Mycobacterium tuberculosis*, bằng cách hướng đích sự tổng hợp các đại phân tử như ADN, ARN hoặc sự tổng hợp protein, hoặc các thành phần quan trọng của thành tế bào. Các dược chất chống lao chuyên biệt được sử dụng phổ biến nhất isoniazid, ethionamide và pyrazinamide là các tiền dược chất mà trước tiên cần phải được hoạt hóa. Dưới dạng có hoạt tính, chúng biểu hiện hoạt tính ức chế chủ yếu đối với sự tổng hợp thành tế bào và/hoặc đối với một số lượng lớn các đích vi khuẩn thuộc chi *Mycobacterium*, mà chưa được xác định đặc điểm một cách đầy đủ.

Một trong số các trở ngại thách thức nhất trong việc nghiên cứu thuốc chống bệnh lao mới là thiếu các phương pháp sàng lọc *in vitro* dự báo mô phỏng các đặc điểm quyết định được tìm thấy *in vivo*. Mặc dù vẫn thiếu sự hiểu biết về các cơ chế sinh học đằng

sau sự tiếp tục tồn tại của trực khuẩn u lao, tức là vị trí và trạng thái của vi khuẩn tiềm tàng trong người, *M. tuberculosis* được cho là vẫn còn trong u hạt nguyên phát (Lenaerts và các đồng tác giả, 2007) và trong nhiều loại tế bào khác nhau (Houben và các đồng tác giả, 2006; Neyrolles và các đồng tác giả, 2006). Trực khuẩn này chủ yếu nằm bên trong các tế bào thực bào, như đại thực bào và tế bào đuôi gai, ở đó nó thích ứng mạnh quá trình chuyển hóa của nó để sống sót trong môi trường bất lợi được tìm thấy trong các tế bào thực bào chuyên nghiệp (Rohde và các đồng tác giả, 2007; Schnappinger và các đồng tác giả, 2003). Do đó, các tác giả sáng chế đã phát triển và sử dụng kỹ thuật sàng lọc kiểu hình khối lượng lớn trong đại thực bào bị nhiễm trực khuẩn để nhận diện các hợp chất chống lao mới (WO2010003533A2), khắc phục nhiều trong vô số bước phiền toái liên quan đến các phương pháp khác (Arain và các đồng tác giả, 1996). Kỹ thuật này có một số ưu điểm so với các phương pháp sàng lọc kiểu hình truyền thống do nó cho phép i) sàng lọc trong điều kiện có liên quan về mặt sinh lý, là thách thức đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (Petthe K. *et al.* Nat Commun 2010; Stanley S.A. *et al.*, ACS Am. Chem Biol 2012), ii) chọn lọc các hợp chất không gây độc tế bào mà xuyên thấm một cách có hiệu quả vào bên trong đại thực bào, và iii) chọn lọc các hợp chất là các chất kém đối với cơ chế đẩy do đại thực bào gây ra (Adams K.N. *et al.* Cell 2011), nhờ đó dẫn đến làm giảm thời điểm phát hiện và tối ưu hóa các phân tử dẫn đầu mới.

WO 2011/113606 bộc lộ hợp chất benzyl aminocarbonyl-imidazo[1,2-a]pyridin và ứng dụng của các hợp chất này làm chất chống lây nhiễm.

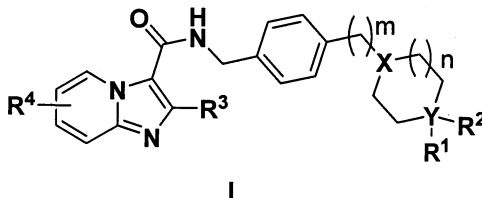
WO 2012/143796 bộc lộ hợp chất piperazin-1-yl-benzyl aminocarbonyl-imidazo[1,2-a]pyridin và ứng dụng của các hợp chất này làm chất chống viêm.

Ekins *et al.* (Chemistry and Biology, vol. 20, trang 370-378) bộc lộ mô hình Bayesian để sàng lọc hợp chất có hoạt tính tế bào chống bệnh lao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có hiệu quả chống bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt là các hợp chất mà sẽ ngăn cản được sự nhân lên của *M. tuberculosis* bên trong đại thực bào của vật chủ.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung I:



trong đó :

X là CH hoặc N;

Y là CH, O hoặc N;

m bằng 0 hoặc 1;

n bằng 0 hoặc 1;

R^1 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, methyl, ethyl, t-butyl, phenyl, $-NC(O)R^5$, $-OR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, nhóm bất kỳ trong số chúng là tùy ý được thế;

R^2 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và hydroxyl;

R^3 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm methyl và ethyl;

R^4 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, methyl, -methoxy và $-CF_3$;

R^5 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng C_1 - C_3 alkyl, phenyl và benzyl, nhóm bất kỳ trong số chúng là tùy ý được thế;

và các muối được dụng của nó;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là O và R³ là etyl, thì R⁴ không phải là hydro, 6-clo, 6-metyl, 6-metoxi, 6-bromo, 6-triflometyl, 6-flo, 7-clo, 7-metyl, 7-metoxi, 7-triflometyl, 7-bromo, 8-flo, 8-triflometyl, 8-metoxi, hoặc 8-bromo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N và Y là C, R¹ là H, R² là H, R³ là etyl, thì R⁴ không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N và Y là N, R¹ là metyl, R³ là etyl, thì R⁴ không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là C, R² là hydroxyl, R³ là etyl và R⁴ là 7-clo, thì R¹ không phải là hydro;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là C, R¹ là OR⁵, R² là hydro, R³ là etyl và R⁵ là 4-flobenzyl, thì R⁴ không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là C, R¹ là OR⁵, R² là hydro, R³ là etyl và R⁵ là 4-clophenyl, thì R⁴ không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là C, R¹ là OR⁵, R² là hydro, R³ là etyl và R⁵ là 4-flophenyl, thì R⁴ không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là C, R¹ là OR⁵, R² là hydro, R³ là etyl và R⁵ là 4-(triflometyl)phenyl, thì R⁴ không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là C, R¹ là OR⁵, R² là hydro, R³ là etyl và R⁵ là 4-(triflometoxi)phenyl, thì R⁴ không phải là 6-clo, 6-triflometyl hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là C, R¹ là metyl, R² là hydro và R³ là etyl, thì R⁴ không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 0, X là N, Y là C, R¹ là metyl, R² là hydro và R³ là etyl, thì R⁴ không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 1, n bằng 1, X là N, Y là N, R^1 là 4-(butyramidometyl)phenyl và R^3 là etyl, thì R^4 không phải là 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là N, R^1 là 4-flophenyl và R^3 là etyl, thì R^4 không phải là hydro, 6-flo, 6-clo, 6-metyl, 6-metoxi, 6-bromo, 7-bromo, 7-clo, 7-metyl, 7-metoxi, 8-metoxi, 8-bromo hoặc 8-flo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là N, R^1 là 4-(triflometoxi)phenyl và R^3 là etyl, thì R^4 không phải là hydro, 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là C, R^1 là 4-flophenyl, R^2 là hydro và R^3 là etyl, thì R^4 không phải là hydro, 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là C, R^1 là 4-(triflometoxi)phenyl, R^2 là hydro và R^3 là etyl, thì R^4 không phải là hydro, 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là C, R^1 là 4-clophenyl, R^2 là hydro và R^3 là etyl, thì R^4 không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

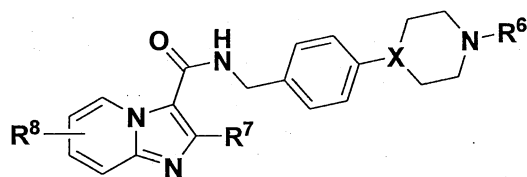
trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là C, R^1 là 4-flophenyl, R^2 là hydroxy và R^3 là etyl, thì R^4 không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là C, R^1 là phenyl, R^2 là hydroxy và R^3 là etyl, thì R^4 không phải là 7-clo;

trong đó, nếu m bằng 0, n bằng 1, X là N, Y là N, R^1 là phenyl và R^3 là etyl, thì R^4 không phải là 7-clo.

Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 0, và R^1 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, metyl, etyl, t-butyl, phenyl, $-NC(O)R^5$, $-OR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, nhóm bất kỳ trong số chúng là tùy ý được thế, R^5 là như được xác định trên đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung II:



II

trong đó

X là CH hoặc N

R^6 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và $C(O)R^9$, nhóm bất kỳ trong số chúng là tùy ý được thế;

R^7 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl;

R^8 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, metyl, -metoxy và $-CF_3$;

R^9 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, benzyl, nhóm bất kỳ trong số chúng là tùy ý được thế;

và các muối được dụng của nó;

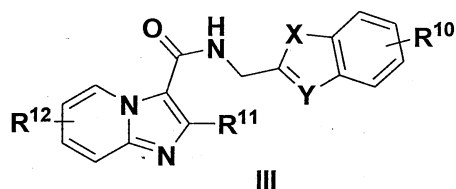
trong đó, nếu X là N, R^6 là phenyl và R^7 là etyl, thì R^8 không phải là 7-clo;

trong đó, nếu X là N, R^6 là 4-flophenyl và R^7 là etyl, thì R^8 không phải là hydro, 6-flo, 6-clo, 6-metyl, 6-metoxi, 6-bromo, 7-bromo, 7-clo, 7-metyl, 7-metoxi, 8-metoxi, 8-bromo hoặc 8-flo;

trong đó, nếu X là N, R^6 là 4-(butyramidometyl)phenyl và R^7 là etyl, thì R^8 không phải là 7-clo;

trong đó, nếu X là N, R^6 là 4-(triflometoxi)phenyl và R^7 là etyl, thì R^8 không phải là hydro, 6-clo hoặc 7-clo.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung III:



trong đó

X là S, O hoặc NR^{13}

Y là CH hoặc N

R^{10} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và phenyl, nhóm bất kỳ trong số chúng là tùy ý được thế;

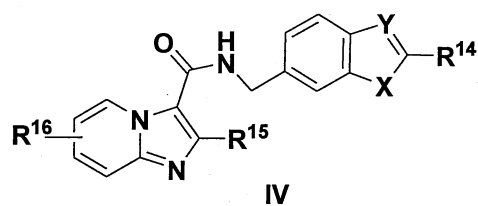
R^{11} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl;

R^{12} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, metyl, -metoxy và $-\text{CF}_3$;

R^{13} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl và benzyl, nhóm bất kỳ trong số chúng là tùy ý được thế;

và các muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung IV:



trong đó

X là S, O hoặc NR^{17}

Y là CH hoặc N

R^{14} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, dị vòng $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, phenyl, nhóm bất kỳ trong số chúng là tùy ý được thế;

R^{15} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl;

R^{16} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, methyl, -methoxy và $-CF_3$;

R^{17} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, methyl và benzyl, nhóm bất kỳ trong số chúng là tùy ý được thế;

và các muối được dụng của nó;

trong đó, nếu X là NR^{17} , Y là N, R^{14} là 4-(triflometoxy)phenyl, R^{15} là ethyl và R^{17} là hydro, thì R^{16} không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

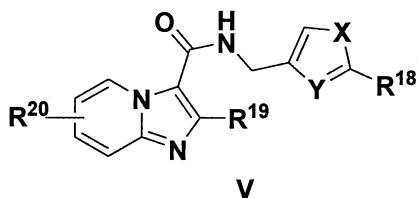
trong đó, nếu X là NR^{17} , Y là N, R^{14} là morpholinomethyl, R^{15} là ethyl và R^{17} là hydro, thì R^{16} không phải là 7-clo;

trong đó, nếu X là O, Y là N, R^{14} là 4-(triflometoxy)phenyl, và R^{15} là ethyl, thì R^{16} không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu X là O, Y là N, R^{14} là 4-flophenyl, và R^{15} là ethyl, thì R^{16} không phải là hydro, 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu X là O, Y là N, R^{14} là xyclohexyl, và R^{15} là ethyl, thì R^{16} không phải là 6-clo hoặc 7-clo.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung V:



trong đó

X là S, O hoặc NH

Y là CH hoặc N

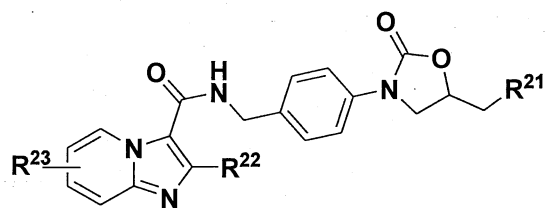
R^{18} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng C_1 - C_3 alkyl, phenyl và benzyl, nhóm bất kỳ trong số chúng là tùy ý được thế;

R^{19} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl;

R^{20} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, metyl, -metoxy và $-CF_3$;

và các muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung VI:



VI

trong đó

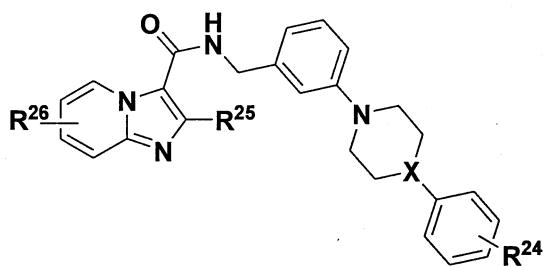
R^{21} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và O-phenyl, nhóm bất kỳ trong số chúng là tùy ý được thế;

R^{22} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl;

R^{23} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, metyl, -metoxy và $-CF_3$;

và các muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung VII:



VII

trong đó

X là CH hoặc N

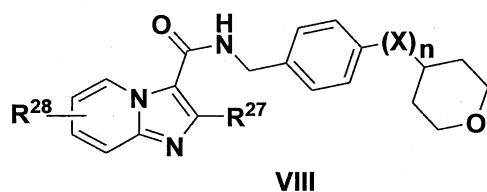
R^{24} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_2 alkyl, -methoxy, $-CF_3$ và $-OCF_3$;

R^{25} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm methyl và ethyl;

R^{26} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, methyl, -methoxy và $-CF_3$;

và các muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung VIII:



trong đó

X là CH_2 hoặc NH

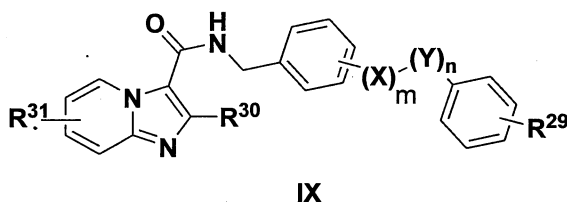
n bằng 0 hoặc 1

R^{27} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm methyl và ethyl;

R^{28} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, methyl, -methoxy và $-CF_3$;

và các muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung IX:



trong đó

X là CH_2 , NR^{32} , O, $C(O)NH$ hoặc $-HC=CH-$

Y là CH_2 , hoặc $C(O)NH$,

m bằng 0 hoặc 1

n bằng 0 hoặc 1

R^{29} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_2 alkyl, -metoxy, $COOH$, $-CF_3$ và $-OCF_3$;

R^{30} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl và etyl;

R^{31} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, metyl, -metoxy và $-CF_3$;

R^{32} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

và các muối được dụng của nó;

trong đó, nếu X là *para*-O, m bằng 1, n bằng 0, R^{29} là hydro và R^{30} là metyl, thì R^{31} không phải là hydro;

trong đó, nếu X là *para*-C, m bằng 0, n bằng 0, R^{29} là hydro và R^{30} là metyl, thì R^{31} không phải là hydro, 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu X là *para*-C, m bằng 0, n bằng 0, R^{29} là hydro và R^{30} là etyl, thì R^{31} không phải là hydro, 6-clo hoặc 6-metyl;

trong đó, nếu X là *para*-O, m bằng 1, n bằng 0, R^{29} là hydro và R^{30} là etyl, thì R^{31} không phải là hydro, 6-metyl hoặc 6-clo;

trong đó, nếu X là *para*-C, m bằng 0, n bằng 0, R^{30} là etyl và R^{31} là 6-clo, thì R^{29} không phải là 2-clo, 4-clo, 2-metyl, 3-metyl, 2-triflometyl hoặc 4-metyl;

trong đó, nếu X là *para*-C, m bằng 0, n bằng 0, R^{30} là etyl, R^{31} là 7-clo, thì R^{29} không phải là hydro, 2-clo, 4-clo, 2-metyl, 3-metyl, 4-metyl, 4-flo, 4-metoxi, 4-triflometoxi, 4-triflometyl hoặc 2-triflometyl;

trong đó, nếu X là *para*-O, m bằng 1, n bằng 0, R²⁹ là 4-flo và R³⁰ là etyl, thì R³¹ không phải là 6-clo, 6-bromo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu X là *para*-O, m bằng 1, n bằng 0, R²⁹ là 4-clo và R³⁰ là etyl, thì R³¹ không phải là 6-clo hoặc 7-clo.

trong đó, nếu X là *para*-N, Y là C, m bằng 1, R²⁹ là 4-triflometoxy, R³⁰ là etyl, R³¹ là 7-clo và R³² là hydro, thì n không bằng 0 hoặc 1;

trong đó, nếu X là *para*-O, Y là C, m bằng 1, n bằng 1, R²⁹ là 4-triflometoxy và R³⁰ là etyl, thì R³¹ không phải là hydro, 6-clo, 6-flo, 6-bromo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu X là *para*-O, Y là C, m bằng 1, n bằng 1, R²⁹ là 4-flo và R³⁰ là etyl, thì R³¹ không phải là 6-clo hoặc 7-clo;

trong đó, nếu X là *meta*-C, m bằng 0, n bằng 0, R³⁰ là etyl và R³¹ là 7-clo, thì R²⁹ không phải là 4-triflometoxy;

trong đó, nếu X là *para*-N, Y là C, m bằng 1, n bằng 1, R²⁹ là 4-triflometoxy, R³⁰ là etyl và R³¹ là hydro, thì R³² không phải là metyl.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ và các bảng được mô tả dưới đây, trong đó :

Fig. 1 thể hiện hiệu quả in vivo của các hợp chất số 171 và 175 trong mô hình chuột bị nhiễm bệnh lao cấp tính.

Bảng 1 tóm tắt các dẫn xuất của imidazopyridin (khung I-VIId chung) cùng với hoạt tính ức chế tương ứng của chúng.

Bảng 2 tóm tắt các hợp chất số 1-350 về cấu trúc và các đặc điểm tương ứng của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “tùy ý được thế” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ nguyên tử hydro gắn vào nguyên tử thành viên trong nhóm, hoặc một vài nguyên tử hydro này, được thay thế bằng nhóm, như halogen kể cả flo, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, methylhydroxyl, COOMe, C(O)H, COOH, OMe, hoặc OCF₃;

Theo một phương án, sáng chế còn đề xuất muối được dụng của hợp chất theo sáng chế.

Thuật ngữ “alkyl” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon béo no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có hóa trị một, có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng quy định. Do đó, ví dụ, “ C_1 - C_6 alkyl” được dùng để chỉ các chất đồng phân hexyl alkyl và pentyl alkyl bất kỳ cũng như *n*-, *iso*-, *sec*-, và *t*-butyl, *n*- và isopropyl, etyl và methyl.

Thuật ngữ “alkenyl” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon béo, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có hóa trị một chứa một liên kết đôi cacbon-cacbon và có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng quy định. Do đó, ví dụ, “ C_2 - C_6 alkenyl” được dùng để chỉ tất cả các chất đồng phân hexenyl và pentenyl cũng như 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, isobutenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, và etenyl (hoặc vinyl).

Thuật ngữ “xycloalkyl”, riêng rẽ hoặc kết hợp với thuật ngữ khác bất kỳ, được dùng để chỉ nhóm, như hydrocacbon vòng tùy ý được thế hoặc không được thế, có ba đến tám nguyên tử cacbon, trừ khi có quy định khác. Do đó, ví dụ, “ C_3 - C_8 xycloalkyl” được dùng để chỉ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl.

Thuật ngữ “haloalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl, như được quy định trong bản mô tả này, được thế bởi ít nhất một halogen. Ví dụ về các nhóm “haloalkyl” mạch thẳng hoặc mạch nhánh hữu ích trong sáng chế này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl, etyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, và *t*-butyl độc lập được thế bởi một hoặc nhiều halogen. Thuật ngữ “haloalkyl” cần được hiểu là bao gồm các phần tử thế như vậy như -CHF₂, -CF₃, -CH₂-CH₂-F, -CH₂-CF₃, và các chất tương tự.

Thuật ngữ “heteroalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay thế bởi nguyên tử khác loại, như O, N, hoặc S. Ví dụ, nếu nguyên tử cacbon của nhóm alkyl mà gắn vào phân tử gốc được thay thế bởi nguyên tử khác loại (ví dụ, O, N, hoặc S) thì nhóm heteroalkyl thu được lần lượt là nhóm alkoxy (ví dụ, $-\text{OCH}_3$, v.v.), amin (ví dụ, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, v.v.), hoặc nhóm thioalkyl (ví dụ, $-\text{SCH}_3$, v.v.). Nếu nguyên tử cacbon không phải là nguyên tử tận cùng của nhóm alkyl mà không được gắn vào phân tử gốc được thay thế bởi nguyên tử khác loại (ví dụ, O, N, hoặc S) và nhóm heteroalkyl thu được lần lượt là alkyl ete (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, v.v.), alkyl amin (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, v.v.), hoặc thioalkyl ete (ví dụ, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$).

Thuật ngữ “halogen” được dùng để chỉ flo, clo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ “phenyl” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ nhóm phenyl tùy ý được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ “benzyl” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ nhóm benzyl tùy ý được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ “heteroaryl” được dùng để chỉ (i) dị vòng thơm có 5 và 6 cạnh tùy ý được thế và (ii) hệ vòng ngưng tụ gồm hai vòng có 9 và 10 cạnh tùy ý được thế, trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm, trong đó dị vòng thơm hoặc hệ vòng ngưng tụ gồm hai vòng này chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi N tùy ý ở dạng oxit và mỗi S trên vòng không thơm tùy ý là $\text{S}(\text{O})$ hoặc $\text{S}(\text{O})_2$. Dị vòng thơm có 5 và 6 cạnh thích hợp bao gồm, ví dụ, pyridyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, và thiadiazolyl. Hệ vòng ngưng tụ dị vòng gồm hai vòng có 9 và 10 cạnh thích hợp bao gồm, ví dụ, benzofuranyl, indolyl, indazolyl, naphtyridinyl, isobenzofuranyl, benzopiperidinyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, cromenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, xinolinyl, quinazolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, benzotriazolyl, dihydroindolyl, dihydroisoindolyl, indazolyl, indolinyl, isoindolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, và 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxinyl.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” được dùng để chỉ (i) vòng có một vòng no và chưa no nhưng không thơm có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thể chứa ít nhất một nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại, (ii) hệ hai vòng tùy ý được thể chứa 1 đến 6 nguyên tử khác loại, và (iii) hệ ba vòng tùy ý được thể, trong đó mỗi vòng trong (ii) hoặc (iii) độc lập được dung hợp với, hoặc được liên kết cầu với vòng hoặc các vòng khác và mỗi vòng là no hoặc chưa no nhưng không thơm, và trong đó mỗi nguyên tử khác loại nêu trong mục (i), (ii), và (iii) độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi N tùy ý ở dạng oxit và mỗi S tùy ý được oxy hóa thành S(O) hoặc S(O)₂. Các heteroxyclyl no có 4 đến 8 cạnh thích hợp bao gồm, ví dụ, azetidiny, piperidiny, morpholiny, thiomorpholiny, thiazolidiny, isothiazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, pyrrolidiny, imidazolidiny, piperaziny, tetrahydrofurany, tetrahydrothieny, pyrazolidiny, hexahydropyrimidiny, thiazinany, thiazepany, azepany, diazepany, tetrahydropyranly, tetrahydrothiopyranly, dioxany, và azaxyclooctyl. Các dị vòng không no thích hợp bao gồm các vòng tương ứng với dị vòng no được liệt kê trên đây trong đó liên kết đơn được thay thế bằng liên kết đôi. Cần phải hiểu rằng các vòng và hệ vòng cụ thể thích hợp để sử dụng theo sáng chế không chỉ giới hạn ở các vòng và hệ vòng được liệt kê trong đoạn này và các đoạn trước đó. Các vòng và hệ vòng này chỉ là đại diện.

Thuật ngữ “MIC₈₀” được dùng để chỉ nồng độ hợp chất ức chế sự sinh trưởng của vi khuẩn, tốt hơn là sự sinh trưởng của *M. tuberculosis*, so với đối chứng không dùng được chất bất kỳ, đến 80% sau năm ngày.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức là một trong số các công thức 1-350 như được thể hiện trong các bảng 1 và 2, tốt hơn là có công thức là một trong số các công thức 1-21, 23-24, 26, 28-33, 35-57, 59-77, 79-83, 85-87, 90-98, 100-102, 106-111, 113-116 118-124, 126-128, 130-142, 144-150, 153, 155-167, 169-184, 186-188, 190-197, 199, 201, 203-208, 210-211, 213-214, 216, 218-231, 233, 235-246, 252-254, 256-259, 261, 267-270, 273, 279-280, 284-303, 307-316, 319-328, 333-338, 340-350 như được thể hiện trong các bảng 1 và 2, và các muối được dung của nó. Các hợp chất được đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức là một trong số các công thức 55, 171, 175 và 325 như được thể hiện trong các bảng 1 và 2. Dược tính của chúng cũng được thể hiện trên Fig. 1.

Tốt hơn là, các hợp chất như được xác định trên đây có hoạt tính ức chế sự sinh trưởng của vi khuẩn, tốt hơn là sự sinh trưởng của *M. tuberculosis*, bên trong tế bào chủ, tốt hơn là đại thực bào, ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 20 μM , tốt hơn là nhỏ hơn 1 μM . Tốt hơn là, các hợp chất như được xác định trên đây có MIC_{80} nhỏ hơn 1 μM .

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất như được xác định trên đây để sử dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm khuẩn, ví dụ, bệnh lao.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất như được xác định trên đây để sử dụng trong việc điều trị bệnh lao.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất như được xác định trên đây, và chất mang dược dụng.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt là bệnh lao, bao gồm việc cho người cần điều trị dùng hợp chất như được xác định trên đây hoặc được phẩm như được xác định trên đây với lượng thích hợp.

Theo một phương án, “lượng thích hợp”, được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ lượng nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg thể trọng đến 1 g/kg thể trọng.

Mục đích của sáng chế cũng đạt được bằng hợp chất ức chế sự cạnh tranh gắn kết đặc hiệu của hợp chất theo sáng chế. Tốt hơn là, gắn kết đặc hiệu này là với protein đích của hợp chất đã nêu theo sáng chế.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt là bệnh lao, bao gồm việc cho người cần điều trị dùng hợp chất, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi khả năng ức chế sự cạnh tranh gắn kết đặc hiệu của hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế với protein đích, với lượng thích hợp.

Dược phẩm

Các muối dược dụng

Ví dụ về các muối cộng được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối cộng axit vô cơ và axit hữu cơ không độc như axetat thu được từ axit axetic, aconat thu được từ axit aconitic, ascorbat thu được từ axit ascorbic, benzensulfonat thu được từ axit benzensulfonic, benzoat thu được từ axit benzoic, xinamat thu được từ axit xinamic, xitrat thu được từ axit xitric, embonat thu được từ axit embonic, enantat thu được từ axit enantic, format thu được từ axit formic, fumarat thu được từ axit fumaric, glutamat thu được từ axit glutamic, glycolat thu được từ axit glycolic, hydroclorua thu được từ axit clohydric, hydrobromua thu được từ axit bromhydric, lactat thu được từ axit lactic, maleat thu được từ axit maleic, malonat thu được từ axit malonic, mandelat thu được từ axit mandelic, metansulfonat thu được từ axit metan sulphonic, naphtalen-2-sulphonat thu được từ axit naphtalen-2-sulphonic, nitrat thu được từ axit nitric, perclorat thu được từ axit percloric, phosphat thu được từ axit phosphoric, phtalat thu được từ axit phtalic, salixylat thu được từ axit salixylic, sorbat thu được từ axit sorbic, stearat thu được từ axit stearic, succinat thu được từ axit succinic, sulphat thu được từ axit sulphuric, tartrat thu được từ axit tartric, toluen-p-sulphonat thu được từ axit p-toluen sulphonic, và các muối tương tự. Các muối như vậy có thể được tạo ra bằng các quy trình đã biết và đã được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các axit khác như axit oxalic, có thể không được coi là được dùng, có thể là hữu ích trong việc điều chế các muối có tác dụng làm các hợp chất trung gian để điều chế hợp chất hóa học theo sáng chế và muối cộng axit được dùng của nó.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng ở dạng bazơ tự do tương ứng của chúng theo sáng chế.

Các muối kim loại của hợp chất hóa học theo sáng chế bao gồm muối kim loại kiềm, như muối natri của hợp chất hóa học theo sáng chế chứa nhóm carboxy.

Các hợp chất hóa học theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng không được solvat hóa hoặc dạng solvat hóa cùng với (các) dung môi được dùng như nước, etanol, và các dung môi tương tự. Dạng solvat hóa cũng có thể bao gồm dạng hydrat hóa như monohydrat, dihydrat, hemihydrat, trihydrat, tetrahydrat, và các dạng tương tự. Nói chung, dạng solvat hóa được coi là tương đương với dạng không được solvat hóa đối với các mục đích của sáng chế.

Việc dùng và dược phẩm

Việc sản xuất thuốc chứa hợp chất theo sáng chế, chất chuyển hóa có hoạt tính của nó hoặc chất đồng phân và muối theo sáng chế và ứng dụng của chúng có thể được thực hiện theo các phương pháp dược học đã biết.

Trong khi các hợp chất theo sáng chế, có thể được sử dụng theo sáng chế để điều trị bệnh, có thể được dùng ở dạng hợp chất hóa học thô, tốt hơn nếu đưa hoạt chất, tùy ý ở dạng muối tương hợp sinh lý, vào trong dược phẩm này cùng với một hoặc nhiều chất bổ trợ, tá dược, chất mang, chất đệm, chất pha loãng, và/hoặc các chất phụ trợ dược dụng khác. Các muối như vậy của hợp chất theo sáng chế có thể là khan hoặc được solvat hóa.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất thuốc chứa hợp chất mà có thể được sử dụng theo sáng chế, hoặc muối hoặc dẫn xuất dược dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng của nó, và, tùy ý, các thành phần có tác dụng điều trị và/hoặc phòng bệnh khác. (Các) chất mang phải “chấp nhận được” tức là tương hợp với các thành phần khác của dược phẩm này và không có hại cho người nhận chúng.

Thuốc theo sáng chế có thể là thuốc thích hợp để dùng qua đường miệng, trực tràng, phế quản, mũi, tại chỗ, má, dưới lưỡi, qua da, âm đạo hoặc ngoài đường tiêu hóa (kể cả tiêm hoặc tiêm truyền vào da, dưới da, trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong não, trong mắt), hoặc thuốc ở dạng thích hợp để dùng bằng cách hít hoặc bơm, kể cả việc dùng bột và sol khí lỏng, hoặc bằng hệ giải phóng kéo dài. Ví dụ thích hợp về hệ giải phóng kéo dài bao gồm nền bán thấm của các polyme rắn kỵ nước chứa hợp chất theo sáng chế, nền này có thể ở dạng vật có hình dạng, ví dụ, màng mỏng hoặc vi nang.

Các hợp chất có thể được sử dụng theo sáng chế, cùng với chất bổ trợ, chất mang, hoặc chất pha loãng thông thường, do đó có thể được đưa vào dạng thuốc và các dạng liều đơn vị của nó. Các dạng như vậy bao gồm dạng rắn, và cụ thể là viên nén, viên nang được nạp, bột và viên nhỏ, và dạng lỏng, cụ thể là dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, cồn ngọt dạng nước hoặc không phải nước, và viên nang được nạp bằng các dạng lỏng này, tất cả đều để sử dụng qua đường miệng, dạng đặt để dùng qua đường trực tràng, và dung dịch vô trùng dùng để tiêm để dùng ngoài đường tiêu hóa. Thuốc

nêu trên và dạng liều đơn vị của nó có thể chứa các thành phần thông thường theo tỷ lệ thông thường, chứa hoặc không chứa hoạt chất hoặc hoạt chất bổ sung, và các dạng liều đơn vị như vậy có thể chứa hoạt chất với lượng hữu hiệu thích hợp bất kỳ tương ứng với khoảng liều hằng ngày dự định cần được dùng.

Các hợp chất có thể được sử dụng theo sáng chế có thể được dùng ở nhiều dạng liều dùng qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rõ rằng các dược phẩm dạng liều sau có thể chứa hoạt chất là (các) hợp chất có thể được sử dụng theo sáng chế hoặc muối được dùng của (các) hợp chất có thể được sử dụng theo sáng chế.

Để bào chế thuốc từ hợp chất có thể được sử dụng theo sáng chế, các chất mang được dùng có thể là chất rắn hoặc chất lỏng. Chế phẩm dạng rắn bao gồm bột, viên nén, viên tròn, viên nang, viên nhện, viên đặt, và hạt dễ phân tán. Chất mang rắn có thể là một hoặc nhiều chất mà cũng có thể tác động như chất pha loãng, chất tạo hương, chất làm tăng độ tan, chất làm trơn chảy, chất tạo huyền phù, chất kết dính, chất bảo quản, chất gây vỡ viên nén, hoặc chất tạo nang.

Ở dạng bột, chất mang là chất rắn nghiền mịn trong hỗn hợp với hoạt chất nghiền mịn. Ở dạng viên nén, hoạt chất được trộn với chất mang có khả năng kết dính cần thiết theo tỷ lệ thích hợp và được nén thành hình dạng và kích thước mong muốn. Các chất mang thích hợp là magie cacbonat, magie stearat, talc, đường, lactoza, pectin, dextrin, tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, sáp nóng chảy ở nhiệt độ thấp, bơ cacao, và các chất tương tự. Thuật ngữ "chế phẩm" được dự định bao gồm dược phẩm chứa hoạt chất cùng với chất tạo nang làm chất mang tạo ra viên nang trong đó hoạt chất, cùng hoặc không cùng chất mang, được bao quanh bởi chất mang liên kết với nó. Tương tự, viên nhện và viên ngậm được kể đến. Viên nén, bột, viên nang, viên tròn, viên nhện, và viên ngậm có thể được sử dụng dưới dạng chế phẩm rắn thích hợp để dùng qua đường miệng.

Để bào chế viên đặt, sáp nóng chảy ở nhiệt độ thấp, như hỗn hợp gồm glyxerit của axit béo hoặc bơ cacao, trước tiên được làm nóng chảy và hoạt chất được phân tán đồng nhất trong đó, như bằng cách khuấy. Sau đó, hỗn hợp đồng nhất nóng chảy này được rót vào khuôn có kích thước thích hợp, để nguội, và do đó hóa rắn. Các chế phẩm thích hợp để dùng trong âm đạo có thể được bào chế dưới dạng viên đặt âm đạo,

nút gạc, kem, gel, bột nhão, bột hoặc phun xịt chứa, ngoài hoạt chất, các chất mang thích hợp đã biết trong lĩnh vực này. Các chế phẩm lỏng bao gồm dung dịch, hỗn dịch, và nhũ tương, ví dụ, dung dịch nước hoặc nước-propylen glycol. Ví dụ, chế phẩm lỏng để tiêm ngoài đường tiêu hóa có thể được bào chế dưới dạng dung dịch trong dung dịch nước polyetylen glycol.

Do đó, các hợp chất hóa học theo sáng chế có thể được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, để tiêm, ví dụ, tiêm liều cao hoặc tiêm truyền liên tục) và có thể được bào chế thành dạng liều đơn vị trong ống tiêm, bơm tiêm đã được làm đầy trước, dịch truyền có thể tích nhỏ hoặc trong các vật chứa nhiều liều có chất bảo quản bổ sung. Các chế phẩm này có thể ở dạng hỗn dịch, dung dịch, hoặc nhũ tương trong chất dẫn dầu hoặc nước, và có thể chứa các chất phụ trợ tạo được phẩm như chất tạo huyền phù, làm ổn định và/hoặc phân tán. Theo cách khác, hoạt chất có thể ở dạng bột, thu được bằng cách tách vô trùng chất rắn vô trùng hoặc bằng cách làm đông khô từ dung dịch, để kết hợp với chất dẫn thích hợp, ví dụ, nước vô trùng, không chứa chất gây sốt, trước khi sử dụng.

Dung dịch nước thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách hòa tan hoạt chất trong nước và bổ sung chất màu, chất tạo mùi, chất làm ổn định và chất làm đặc thích hợp, nếu muốn. Hỗn dịch nước thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách phân tán hoạt chất nghiền mịn trong nước với chất có tính nhớt, như gôm tự nhiên hoặc tổng hợp, nhựa, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, hoặc chất tạo huyền phù đã biết khác.

Chế phẩm dạng rắn được dự định để chuyển, ngay trước khi sử dụng, thành chế phẩm dạng lỏng để dùng qua đường miệng cũng được kể đến. Các chế phẩm dạng lỏng như vậy bao gồm dung dịch, hỗn dịch, và nhũ tương. Các chế phẩm này có thể chứa, ngoài hoạt chất, chất màu, chất tạo mùi, chất làm ổn định, chất đệm, chất làm ngọt nhân tạo và tự nhiên, chất phân tán, chất làm đặc, chất làm hòa tan, và các chất tương tự.

Theo một phương án của sáng chế, thuốc được dùng tại chỗ hoặc toàn thân hoặc thông qua việc kết hợp hai đường này.

Để dùng, hợp chất theo sáng chế có thể, theo một phương án, được dùng trong dược phẩm chứa hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 70% khối lượng, tốt

hơn là chứa hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 70% khối lượng, tốt hơn nữa là chứa hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 70% khối lượng. Theo một phương án, lượng hợp chất thích hợp được dùng nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg thể trọng đến 1 g/kg thể trọng.

Các chế phẩm thích hợp để dùng còn bao gồm viên ngậm chứa hoạt chất trong nền có mùi vị, thường là sucroza và acaxia hoặc tragacan; kẹo ngậm chứa hoạt chất trong nền trợ như gelatin và glyxerol hoặc sucroza và acaxia; và nước súc miệng chứa hoạt chất trong chất mang lỏng thích hợp.

Dung dịch hoặc hỗn dịch được đưa trực tiếp vào khoang mũi bằng dụng cụ thông thường, ví dụ, bằng ống nhỏ giọt, pipet hoặc dụng cụ phun xịt. Các chế phẩm này có thể được tạo ra ở dạng một liều hoặc nhiều liều. Trong trường hợp dạng nhiều liều đối với ống nhỏ giọt hoặc pipet, việc dùng có thể được thực hiện bởi bệnh nhân dùng một thể tích dung dịch hoặc hỗn dịch định trước thích hợp. Trong trường hợp dụng cụ phun xịt, việc dùng có thể được thực hiện, ví dụ, bằng bơm phun sương định liều.

Việc dùng qua đường hô hấp cũng có thể được thực hiện bằng dược phẩm dạng sol khí, trong đó hoạt chất được cung cấp trong dụng cụ bao gói được tạo áp lực bằng chất đẩy thích hợp như cloflocacbon (CFC), ví dụ, diclodiflometan, tricloflometan, hoặc diclotetrafloetan, cacbon dioxit, hoặc chất khí thích hợp khác. Có lợi nếu dược phẩm dạng sol khí này cũng có thể chứa chất hoạt động bề mặt như lexitin. Liều dược chất có thể được kiểm soát bằng cách tạo ra van định liều.

Theo cách khác, các hoạt chất có thể được cung cấp ở dạng bột khô, ví dụ, hỗn hợp bột của hợp chất trong nền bột thích hợp như lactoza, tinh bột, các dẫn xuất của tinh bột như hydroxypropylmetyl xenluloza và polyvinylpyrrolidon (PVP). Một cách có lợi, chất mang dạng bột sẽ tạo ra gel trong khoang mũi. Chế phẩm dạng bột có thể được bào chế thành dạng liều đơn vị, ví dụ, nang hoặc ống làm bằng, ví dụ, gelatin, hoặc vỉ mà từ đó bột có thể được dùng bằng bình xịt.

Trong chế phẩm được dự định để dùng qua đường hô hấp, kể cả chế phẩm dùng trong mũi, hợp chất nói chung sẽ có kích thước hạt nhỏ, ví dụ, khoảng 5 micron hoặc nhỏ hơn. Kích thước hạt như vậy có thể thu được bằng cách đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách micron hóa.

Nếu muốn, các chế phẩm này được làm thích ứng để giải phóng hoạt chất kéo dài có thể được dùng.

Tốt hơn là, các dược phẩm này ở dạng liều đơn vị. Ở dạng này, dược phẩm được chia thành các liều đơn vị chứa các lượng hoạt chất thích hợp. Dược phẩm dạng liều đơn vị này có thể là chế phẩm được bao gói, bao gói này chứa các lượng chế phẩm riêng, như viên nén được bao gói, viên nang, và bột trong các lọ hoặc ống tiêm. Ngoài ra, dược phẩm dạng liều đơn vị này có thể là chính viên nang, viên nén, viên nhện, hoặc viên ngậm, hoặc nó có thể là một số thích hợp của loại bất kỳ trong số các loại này ở dạng được bao gói. Viên nén hoặc viên nang để dùng qua đường miệng và chế phẩm lỏng để dùng trong tĩnh mạch và truyền liên tục là chế phẩm được ưu tiên.

Chi tiết hơn về các kỹ thuật bào chế và việc dùng có thể được tìm thấy trong Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa.) lần xuất bản gần đây nhất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được mô tả bằng cách dựa vào các ví dụ sau, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa, và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Xác định nồng độ ức chế tối thiểu 80% (MIC_{80}) của các chất hóa học mới đối với *M. tuberculosis*

Thử nghiệm trên cơ sở tế bào là công cụ then chốt trong việc phát hiện và tối ưu hóa các chất hóa học mới đối với *Mycobacterium tuberculosis*. Tính khả dụng của thử nghiệm *in vitro* hiệu quả để khảo sát nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của chất hóa học mới là yêu cầu tuyệt đối đối với sự thành công của một chương trình. Thử nghiệm pha loãng canh thang trong vi đĩa bằng cách sử dụng chủng *M. tuberculosis* biểu hiện protein huỳnh quang màu xanh lá cây (green-fluorescent protein - GFP) được chọn do phương pháp này i) thu được kết quả có độ lặp lại cao, ii) cho phép sàng lọc một số lượng lớn hợp chất, và iii) có thể tự động hóa một phần, nếu cần.

Một cách ngắn gọn, môi trường khởi động chứa *M. tuberculosis* được chuẩn bị bằng cách pha loãng phần phân ước đã được làm đông trong 50mL môi trường 7H9 được

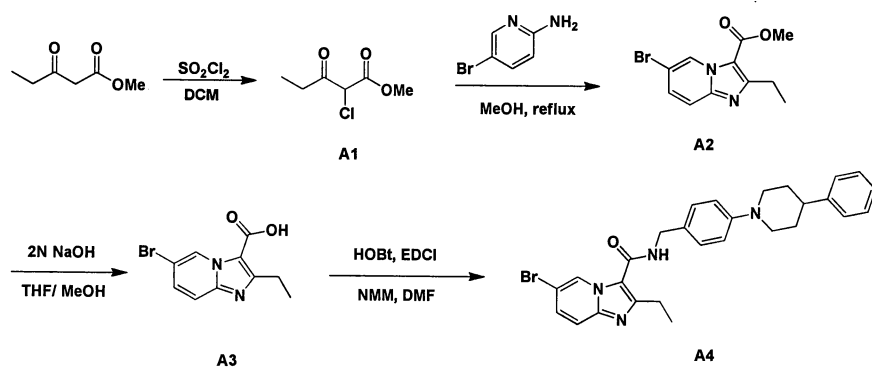
bổ sung glyxerol, đến khi mật độ quang ở 600nm (OD_{600}) là 0,02. Môi trường này được ủ trong 3 ngày ở nhiệt độ 37°C đến khi OD_{600} nằm trong khoảng 0,2-0,3. Vi khuẩn được thu bằng cách ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút, rửa một lần và được tạo huyền phù lại đến khi OD_{600} bằng 0,1 trong môi trường 7H9 không chứa glyxerol. Cuối cùng, OD_{600} được điều chỉnh đến 0,02 và môi trường này được giữ ở nhiệt độ trong phòng trước khi rót vào đĩa thử nghiệm.

Thử nghiệm này được thực hiện trong vi đĩa đáy bằng có 384 lỗ ở thể tích cuối là 50 μ l. 25 μ l môi trường làm việc chứa vi khuẩn thu được được bổ sung vào đĩa chứa 0,5 μ l hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo bậc.

Đĩa này được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 5 ngày. Mức độ sinh trưởng của vi khuẩn được xác định sau 5 ngày ủ bằng cách đo cường độ phát huỳnh quang ở 488nm sau 5 ngày ủ bằng cách sử dụng máy đọc đĩa SPECTRA MAX plus (Molecular Devices®). MIC_{80} , nồng độ hợp chất ức chế sự sinh trưởng so với đối chứng không chứa được chất sau 5 ngày xuống 80%, được xác định bằng cách sử dụng phần mềm Graph Pad PRISM®.

Ví dụ 2: Tạo dẫn xuất có khung chung imidazopyridin

Các hợp chất imidazopyridin (các khung I - IX; xem Bảng 1) được tạo dẫn xuất theo các phương pháp được mô tả dưới đây (các sơ đồ 1-22). Các dẫn xuất thu được được kiểm tra về hoạt tính ức chế (MIC) bằng cách sử dụng thử nghiệm nêu trên (ví dụ 1) và các kết quả được tổng kết trong bảng 1. Các hợp chất tổng hợp được số 1-350 được thể hiện trong bảng 2.



Sơ đồ 1

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất A1

Dung dịch chứa methyl 3-oxopentanoat (200 g, 1,55 mol) trong DCM khan (500 ml) được bổ sung từng giọt SO_2Cl_2 (220 g, 1,63 mol) vào ở nhiệt độ 0°C , sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước (500 ml). Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng nước (500 ml $\times$ 3), nước muối (500 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất A1 (245 g, hiệu suất: 96%) dưới dạng dầu không màu, hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất A2

Dung dịch chứa 5-bromopyridin-2-amin (10,0 g, 57,8 mmol) trong MeOH (10 ml) được bổ sung từng giọt hợp chất A1 (10,5 g, 63,6 mmol) vào ở nhiệt độ 25°C , sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Cặn được phân bố giữa EtOAc (100 ml) và nước (100 ml). Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng nước (100 ml $\times$ 3), nước muối (100 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh combi flash (PE: EtOAc = 4: 1) để thu được hợp chất A2 (4,00 g, hiệu suất: 25%) dưới dạng bột màu vàng.

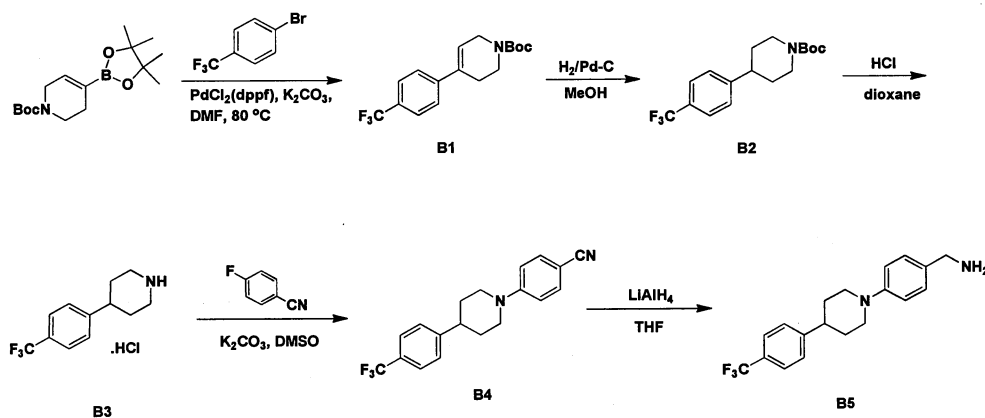
Quy trình chung để tổng hợp hợp chất A3

Dung dịch chứa hợp chất A2 (3,00 g, 10,6 mmol) trong THF (40 ml) và MeOH (20 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 2N (40 ml) vào ở nhiệt độ 25°C , sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hầu hết MeOH và THF được bay hơi dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp này được rửa bằng DCM (40 ml $\times$ 2). Sau đó, lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl đến độ pH = 6, không có chất rắn kết tủa. Pha nước được cô dưới áp suất giảm và được tạo huyền phù trong DCM/ MeOH = 5: 1 (40 ml) khi khuấy. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất A3 (2,60 g, hiệu suất: 91%) dưới dạng bột màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất A4

Dung dịch chứa hợp chất A3 (60 mg, 0,224 mmol), HOBt (45 mg, 0,336 mmol), EDCI (86 mg, 0,448 mmol) trong 1,5 ml DMF được bổ sung NMM vào (136 mg, 1,34 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 10 phút. Sau đó, (4-(4-phenylpiperidin-1-yl)phenyl)metanamin (40 mg, 0,212 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 18 giờ. 15 ml nước được bổ sung vào hỗn hợp này và chất rắn được tạo ra. Hỗn hợp này được lọc và bã lọc được hòa tan trong 20 ml DCM và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô A4, sản phẩm này được nghiền bằng 3 ml $\times$ 2 CH_3OH hai lần và 3 ml CH_3CN theo thứ tự và sau đó, lọc

và bã lọc được làm khô để thu được sản phẩm tinh khiết A4 (12 mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng.



Sơ đồ 2

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất B1

Huyền phù chứa hợp chất 1-bromo-4-(triflometyl)benzen (20,0 g, 89,3 mmol), hợp chất tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (33,1 g, 107 mmol) trong DMF (200 ml) được bổ sung K₂CO₃ (30,3 g, 223 mmol) và PdCl₂(dppf) (1,33 g, 1,79 mmol) vào dưới khí nito. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80 °C dưới khí nito trong 16 giờ. TLC và LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân bố giữa nước (200 ml) và EtOAc (400 ml). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (400 ml×2). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước (100 ml×2), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh combi flash (dung môi rửa giải: PE : THF = 19 : 1) để thu được hợp chất Y05_1A (16,0 g, hiệu suất 54,6%) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất B2

Dung dịch chứa hợp chất B1 (16,0 g, 48,8 mmol) trong MeOH (250 ml) được bổ sung Pd/C (10%, 2,50 g) vào dưới môi trường khí Ar. Huyền phù này được loại khí trong chân không và được thổi bằng khí H₂ trong 3 lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 20°C dưới môi trường khí H₂ (40 psi (275,79kPa)) trong 24 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit và bã lọc được rửa

bằng MeOH (50 mL×3). Các phần dịch lọc gộp lại được cô dưới áp suất giảm đến khô để thu được hợp chất B2 (14,0 g, hiệu suất 86,9%) dưới dạng dầu không màu.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất B3

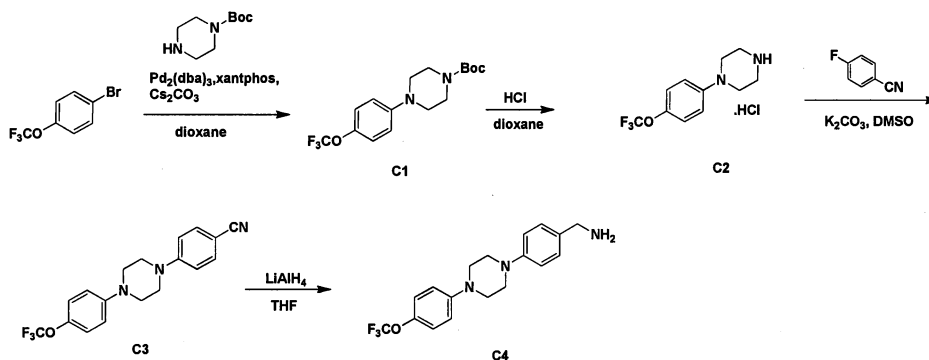
Dung dịch chứa hợp chất B2 (14,0 g, 42,4 mmol) trong HCl/dioxan (4N, 140 ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô để thu được hợp chất B3 (14,0 g, hiệu suất 92,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất B4

Dung dịch chứa hợp chất B3 (8,98 g, 39,0 mmol) và 4-flobenzonitril (5,20 g, 43,0 mmol) trong DMSO khan (100 ml) được bổ sung K₂CO₃ (26,9 g, 195 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 120 °C trong 16 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp này được rót vào nước (200 ml) và được gom lại bằng cách lọc. Chất rắn được hòa tan trong EtOAc (600 ml) rồi rửa bằng nước (200 ml×3) và rửa bằng nước muối (200 ml×3), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được nghiền bằng n-hexan (100 ml) để thu được hợp chất B4 (11,0 g, hiệu suất 85,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất B5

Huyền phù chứa hợp chất B4 (7,00 g, 21,2 mmol) trong THF khan (120 ml) được bổ sung LiAlH₄ (4,10 g, 108 mmol) vào ở nhiệt độ 0~10°C. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 3 giờ. TLC và LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, và làm ngừng bằng nước (4,1 ml), dung dịch NaOH (10%, 4,1 ml) và THF (120 ml) một cách cẩn thận. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, cô dưới áp suất giảm. Cặn được nghiền bằng n-hexan (100 ml) để thu được hợp chất Y05 (5,60 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. Dung dịch chứa hợp chất B5 (5,60 g, thô), trong MeOH (150 ml) được bổ sung Boc₂O (9,42 g, 42,4 mmol) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ khoảng 18°C trong 2 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Dung dịch này được cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh combi flash (dung môi rửa giải: THF/PE = 1/20) để thu được hợp chất Y05_Boc (5,80 g, thô). Hỗn hợp chứa hợp chất B5_Boc trong HCl/dioxan (4N, 80 ml) được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 3 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất B5 (5,10 g, hiệu suất 72,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.



Sơ đồ 3

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất C1

Huyền phù chứa 1-bromo-4-(trifluorometoxy)benzen (20,0 g, 83,0 mmol), hợp chất tert-butyl piperazin-1-carboxylat (18,6 g, 99,6 mmol) trong dioxan (100 ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (37,8 g, 166 mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,20 g), Xantphos (1,20 g) vào dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 120°C dưới khí nitơ trong 16 giờ. TLC và LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Nước (200 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (100 ml $\times$ 3). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (100 ml $\times$ 2), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được nghiền bằng MTBE (50 ml) để thu được hợp chất C1 (18,8 g, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất C2

Dung dịch chứa hợp chất C1 (18,8 g, 54,0 mmol) trong HCl/dioxan (4N, 250 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được hợp chất C2 (13,3 g, thô), hợp chất này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

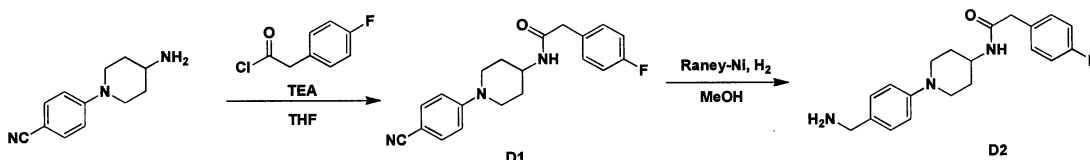
Quy trình chung để tổng hợp hợp chất C3

Dung dịch chứa hợp chất C2 (13,3 g, 54,0 mmol) và 4-flobenzonitril (7,20 g, 59,4 mmol) trong DMSO khan (150 ml) được bổ sung K_2CO_3 (30,0 g, 216 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp này được rót vào nước (600 ml) và được gom lại bằng cách lọc. Chất rắn được hòa tan trong EtOAc (500 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được nghiền bằng n-hexan/MTBE để thu được hợp chất C3

(11,8 g, hiệu suất 62,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất C4

Huyền phù chứa hợp chất C3 (11,8 g, 34,0 mmol) trong THF khan (150 ml) được bổ sung LiAlH_4 vào (6,50 g, 170 mmol) ở nhiệt độ $0\sim 10^\circ\text{C}$. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 3 giờ. TLC và LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C , và làm ngừng bằng nước (6,5 ml), dung dịch NaOH (10%, 6,5 ml), và THF (100 ml) một cách cẩn thận. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, cô dưới áp suất giảm. Cặn được nghiền bằng n-hexan/MTBE để thu được hợp chất C4 (5,37 g, hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn màu vàng.



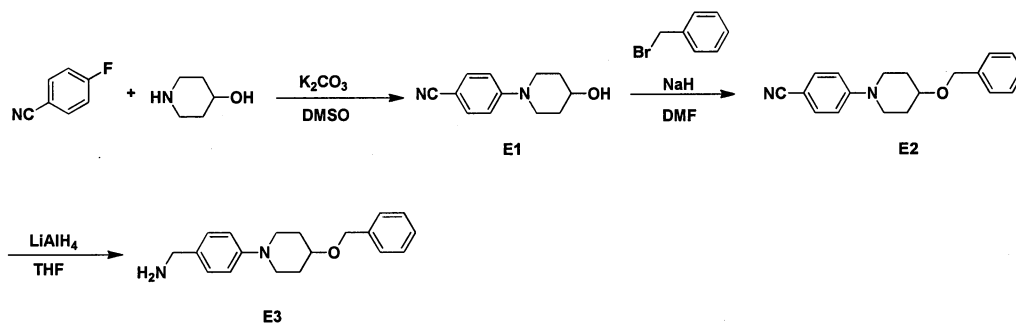
Sơ đồ 4

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất D1

Dung dịch chứa hợp chất 4-(4-aminopiperidin-1-yl)benzonitril (500 mg, 2,48 mmol) trong THF khan (5 ml) được bổ sung TEA (754 mg, 7,45 mmol) tiếp theo bổ sung (4-fluorophenyl)-acetyl clorua (514 mg, 2,98 mmol) vào ở nhiệt độ 0°C . Sau khi khuấy ở nhiệt độ này trong 0,5 giờ, hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ 20°C và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 ml), chiết bằng EtOAc (50 ml $\times$ 3). Dịch chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EA = 4/1 đến 1/2) để thu được 380 mg (hiệu suất: 45%) hợp chất D1 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất D2

Dung dịch chứa hợp chất D1 (380 mg, 1,13 mmol) trong MeOH (10 ml) được bổ sung Raney-Ni (50 mg) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ, hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: DCM/MeOH = 30/1 đến 10/1) để thu được 150 mg (hiệu suất: 39%) hợp chất D2 dưới dạng chất rắn màu trắng.



Sơ đồ 5

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất E1

Hỗn hợp gồm 4-flu-benzonitril (5,00 g, 41,3 mmol), piperidin-4-ol (8,35 g, 82,6 mmol) và K_2CO_3 (5,71 g, 41,3 mmol) trong DMSO (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ $120^\circ C$ trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (100 ml), chiết bằng EtOAc (100 ml $\times$ 3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước (100 ml) và nước muối (100 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được cặn. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 5/1 đến 1/1) để thu được 4,70 g (hiệu suất: 57%) hợp chất E1 dưới dạng chất rắn màu trắng.

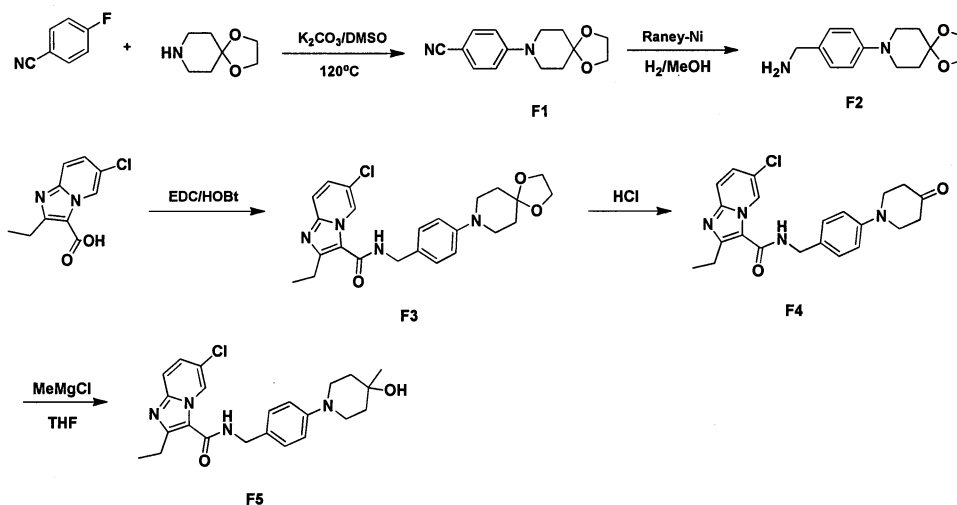
Quy trình chung để tổng hợp hợp chất E2

Dung dịch chứa hợp chất E1 (1,00 g, 4,94 mmol) trong DMF (10 ml) được bổ sung NaH (dịch phân tán 60% trong dầu khoáng, 237 mg, 5,93 mmol) vào ở nhiệt độ $0^\circ C$. Sau khi khuấy ở nhiệt độ $0^\circ C$ trong 0,5 giờ, bromometyl-benzen (930 mg, 5,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ $0^\circ C$. Sau đó, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ $20^\circ C$ và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước (100 ml) và chiết bằng EtOAc (50 ml $\times$ 3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước (100 ml) và nước muối (100 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được cặn. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 4/1 đến 1/1) để thu được 1,10 g (hiệu suất: 78%) hợp chất E2 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất E3

Dung dịch chứa hợp chất E2 (1,00 g, 3,42 mmol) trong THF khan (10 ml) được bổ sung $LiAlH_4$ (390 mg, 10,2 mmol) vào ở nhiệt độ $0^\circ C$. Sau khi khuấy ở nhiệt độ $0^\circ C$ trong 0,5 giờ, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ $20^\circ C$ và khuấy trong 0,5 giờ. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch NaOH (0,5 ml), pha loãng bằng nước (50 ml), chiết bằng EtOAc (50 ml $\times$ 3). Dịch chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung

môi rửa giải: DCM/MeOH = 20/1) để thu được 350 mg (hiệu suất: 35%) hợp chất E3 dưới dạng chất rắn màu trắng.



Sơ đồ 6

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất F1

Hỗn hợp gồm 4-flu benzonitril (10,0 g, 82,0 mmol), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan (11,8 g, 82,0 mmol) và K_2CO_3 (11,4 g, 82,0 mmol) trong DMSO (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ $100^\circ C$ trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (200 ml), chiết bằng EtOAc (250 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước (200 ml) và nước muối (200 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được 18,0 g (hiệu suất: 90%) hợp chất F1 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất F2

Dung dịch chứa hợp chất F1 (5,00 g, 20,0 mmol) trong MeOH (50 ml) được bổ sung Raney-Ni (1,0 g) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ này trong 4 giờ, hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô để thu được hợp chất F2 (5,00 g, hiệu suất: 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất F3

Hỗn hợp gồm hợp chất F2 (1,10 g, 4,50 mmol), axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic (1,00 g, 4,50 mmol), EDCI (955 mg, 4,90 mmol), HOBt (661 mg, 4,90 mmol) và TEA (1,30 g, 13,3 mmol) trong THF (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ $20^\circ C$ trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50 ml) và chiết bằng EtOAc (50 ml×3). Dịch chiết được gộp lại, rửa bằng nước muối, làm khô bằng

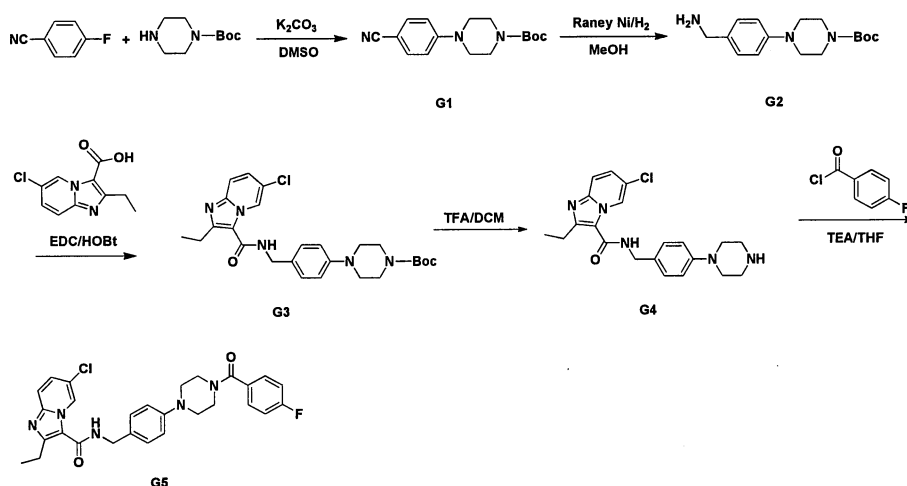
Na_2SO_4 và cô để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1$ đến $15/1$) để thu được 1,50 g (hiệu suất: 75%) hợp chất F3 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất F4

Dung dịch chứa hợp chất F3 (1,40 g, 3,08 mmol) trong THF/HCl (5 ml/5 ml, HCl: 2M) được hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (80 ml) và bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH (2M, 5 ml) đến độ pH = 8. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (50 ml $\times$ 3). Dịch chiết được gộp lại, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được 1,00 g (hiệu suất: 79%) hợp chất F4 dưới dạng chất rắn màu nâu.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất F5

Dung dịch chứa hợp chất F4 (100 mg, 0,24 mmol) trong THF khan (5 ml) được bổ sung MeMgBr (0,16 ml, 0,48 mmol, 3,0 M trong diethyl ete) từng giọt vào ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng MeOH (1 ml), pha loãng bằng nước (30 ml), chiết bằng EtOAc (20 ml $\times$ 3). Các phần dịch chiết được gộp lại, rửa bằng nước muối (30 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng Prep-HPLC (TFA 0,1% làm chất phụ gia). Hầu hết MeCN được loại bỏ dưới áp suất giảm, dung môi còn lại được loại bỏ bằng cách làm đông khô để thu được 27 mg (dưới dạng muối TFA, hiệu suất: 21%) hợp chất F5 dưới dạng dầu màu vàng xám.



Sơ đồ 7

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất G1

Dung dịch chứa 4-flo-benzonitril (7,80 g, 63,9 mmol) và 1-Boc-piperazin (10,0 g, 53,7 mmol) trong DMSO (200 ml) được bổ sung K_2CO_3 (14,8 g, 107 mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ $100^\circ C$ trong 16 giờ. TLC và LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Dung môi DMSO được loại bỏ trong chân không, và cặn được tạo huyền phù trong nước (100 ml), chiết bằng EtOAc (100 ml $\times$ 3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước (100 ml) và nước muối (100 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được cặn. Cặn được tinh chế bằng cách kết tinh lại từ MeOH (150 ml) để thu được 7,08 g (hiệu suất: 43%) hợp chất G1 dưới dạng bột màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất G2

Dung dịch chứa hợp chất G1 (1,00 g, 3,50 mmol) trong MeOH (50 ml) được bổ sung Raney-Ni (0,50 g) vào. Huyền phù này được loại khí trong chân không và được thổi bằng khí H_2 theo ba lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ $20^\circ C$ trong 4 giờ dưới môi trường khí H_2 (45 psi (310,264kPa)). LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: EtOAc/PE = 3/1 đến EtOAc, TEA 1% làm chất phụ gia) để thu được 1,00 g (hiệu suất: 100%) hợp chất G2 dưới dạng bột màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất G3

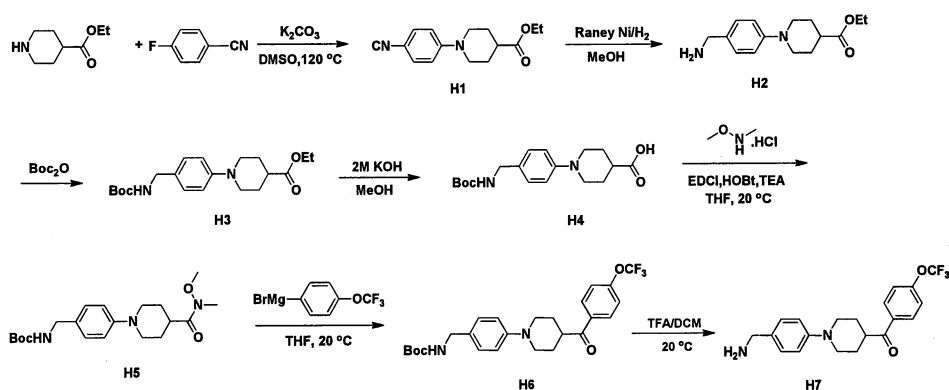
Hỗn hợp gồm hợp chất axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic (140 mg, 0,48 mmol), G2 (90 mg, 0,40 mmol), EDCI (234 mg, 1,20 mmol), HOBT (162 mg, 1,20 mmol) và TEA (121 mg, 2,00 mmol) trong THF (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ $20^\circ C$ trong 16 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (30 ml), chiết bằng EtOAc (20 ml $\times$ 3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (10 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được cặn. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 8/1 đến 4/1) để thu được 120 mg (hiệu suất: 47%) hợp chất G3 dưới dạng bột màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất G4

Dung dịch chứa G3 (120 mg, 0,24 mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung TFA (1,5 ml) vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ $20^\circ C$ trong 6 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô để thu được 92 mg muối TFA (hiệu suất: 87%) của hợp chất G4 dưới dạng bột màu trắng, mà không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất G5

Dung dịch chứa hợp chất G4 (45 mg, 0,11 mmol) và TEA (40 mg, 0,55 mmol) trong DCM (10 ml) được bổ sung từng giọt 4-flobenzoyl clorua (21 mg, 0,13 mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1,5 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô tạo ra cạn, cạn này được tinh chế bằng Prep-HPLC (TFA 0,1% làm chất phụ gia), hầu hết CH₃CN được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm, và dung môi còn lại được loại bỏ bằng cách làm đông khô để thu được 35 mg muối TFA (hiệu suất: 71%) của hợp chất G5 dưới dạng bột màu trắng.



Sơ đồ 8

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất H1

Hỗn hợp gồm hợp chất etyl piperidin-4-carboxylat (10,0 g, 63,6 mmol), 4-flobenzonitril (8,10 g, 65,5 mmol), K₂CO₃ (14,4 g, 104 mmol) trong DMSO (150 ml) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Sau khi loại bỏ dung môi trong chân không, cạn được rót vào nước (100 ml), chiết bằng EtOAc (50 ml × 3), các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (50 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô để thu được cạn, cạn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 4/1) để thu được 9,50 g (hiệu suất: 51%) hợp chất H1 dưới dạng dầu màu tối.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất H2

Hỗn hợp gồm hợp chất H1 (8,50 g, 33,0 mmol), Raney Ni (1,00 g) trong MeOH (300 ml) được khuấy ở nhiệt độ 20°C dưới môi trường khí H₂ trong 4 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Sau khi lọc, phần dịch lọc được cô để thu được cạn, cạn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: EtOAc, TEA 0,5% làm chất phụ gia) để thu được 6,08 g (hiệu suất: 71%) hợp chất H2 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất H3

Hỗn hợp gồm hợp chất H2 (6,08 g, 26,0 mmol), Boc_2O (6,83 g, 32,8 mmol) và TEA (2,55 g, 25,7 mmol) trong THF (150 ml) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Sau khi loại bỏ dung môi, hỗn hợp được rót vào nước (100 ml), chiết bằng EtOAc (50 ml $\times$ 3), các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (50 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được cặn. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/ EtOAc = 4/1) để thu được 6,80 g hợp chất H3 thô dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất H4

Hỗn hợp gồm hợp chất H3 (thô, 6,80 g) và dung dịch KOH 2M (20 ml) trong MeOH (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 3 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Sau khi loại bỏ dung môi bằng cách cô, cặn được rót vào nước (100 ml). Pha nước được chiết bằng EtOAc (30 ml $\times$ 2) và bị loại bỏ, lớp nước được axit hóa đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M một cách cẩn thận và chiết bằng EtOAc (50 ml $\times$ 3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (40 ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, cô để thu được 5,50 g hợp chất H4 thô dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất H5

Hỗn hợp gồm hợp chất H4 (thô, 5,50 g), N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (4,76 g, 49,0 mmol), EDCI (9,55 g, 49,0 mmol), HOBt (6,62 g, 49,0 mmol) và TEA (10,3 g, 82,0 mmol) trong THF (150 ml) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, hỗn hợp này được rót vào nước (100 ml), chiết bằng EtOAc (70 ml $\times$ 3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (50 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 4/1) để thu được 5,80 g (3 bước, hiệu suất: 63%) hợp chất H5 dưới dạng chất rắn màu đỏ.

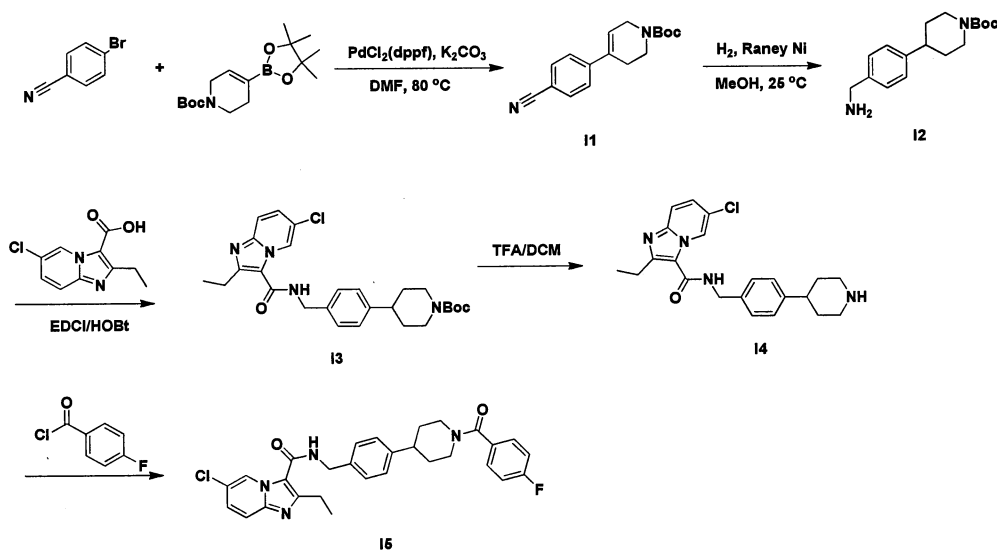
Quy trình chung để tổng hợp hợp chất H6

Hỗn hợp gồm Mg (99,6 mg, 4,15 mmol) và 4-(triflometoxy)-phenyl bromua (1,00 g, 4,15 mmol) trong THF khan (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C cho đến khi Mg gần như biến mất. Sau đó, dung dịch chứa hợp chất H5 (400 mg, 1,06 mmol) trong THF

khan (10 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch trên ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ nữa. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Sau khi phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (20 ml), hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (20 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (10 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 4/1) để thu được 100 mg (hiệu suất: 21%) hợp chất H6 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất H7

Dung dịch chứa hợp chất H6 (100 mg, 0,21 mmol) trong DCM (20 ml) được bổ sung TFA (4 ml) vào, sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 5 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi trong chân không, hỗn hợp này được rót vào nước (20 ml), chiết bằng EtOAc (10 ml), dịch chiết được loại bỏ. Lọc nước được bazơ hóa đến độ pH = 9,0 bằng dung dịch nước NaOH 1M, chiết bằng EtOAc (20 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (10 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô để thu được cặn, cặn này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



Sơ đồ 9

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất I1

Hỗn hợp gồm 4-bromobenzonitril (1,40 g, 7,80 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (2,00 g, 6,48 mmol), kali cacbonat khan (2,68 g, 19,5mmol) và PdCl₂(dppf) (0,95 g, 1,30 mmol) trong DMF khan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C dưới môi trường khí nitơ

trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (100 ml) và chiết bằng EtOAc (50 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước (50 ml) và nước muối (50 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được cặn. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 8/1) để thu được 1,50 g (hiệu suất: 83%) hợp chất I1 dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất I2

Hỗn hợp gồm I1 (1,50 g, 5,00 mmol) và Raney Ni (500 mg) trong MeOH (40 ml) được hydro hóa ở nhiệt độ 25°C dưới áp suất khí hydro 45 psi (310,264 kPa) trong 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: DCM/MeOH = 10/1, TEA 1% làm chất phụ gia) để thu được 635 mg (hiệu suất: 42%) hợp chất I2 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất I3

Hỗn hợp gồm hợp chất axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic (278 mg, 1,24 mmol), I2 (300 mg, 1,03 mmol), EDCI (242 mg, 3,10 mmol) và HOBT (167 mg, 3,10 mmol) trong THF (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (30 ml), chiết bằng EtOAc (20 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước (20 ml) và nước muối (20 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được cặn. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: DCM/MeOH = 10/1, TEA 0,5% làm chất phụ gia) để thu được 500 mg (hiệu suất: 97%) hợp chất I3 dưới dạng bột màu vàng.

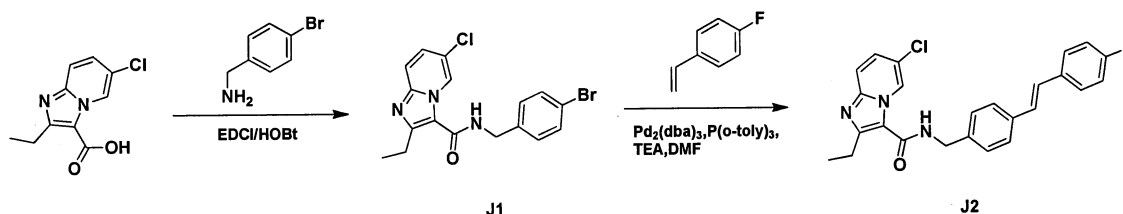
Quy trình chung để tổng hợp hợp chất I4

Dung dịch chứa I3 (500 mg, 1,00 mmol) trong DCM (16 ml) được bổ sung TFA (4 ml) vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 5 giờ. TLC cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được 300 mg (dưới dạng muối TFA, hiệu suất: 75%) hợp chất I4 thô dưới dạng dầu màu vàng, hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất I5

Hỗn hợp chứa I4 (100 mg, 0,25 mmol) và Et_3N (76 mg, 0,75 mmol) trong THF khan (10 ml) được bổ sung 4-flobenzoyl clorua (48 mg, 0,30 mmol) vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 30 phút. LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào H_2O (10 ml), chiết bằng EtOAc

(10 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (10 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và cô để thu được cặn. Cặn được tinh chế bằng Prep-HPLC (TFA 0,1% làm chất phụ gia), hầu hết MeCN được loại bỏ bằng cách cô, sau đó, 0,5 ml dung dịch HCl đặc được bổ sung vào và nước được loại bỏ bằng cách làm đông khô để thu được 26 mg (dưới dạng muối HCl, hiệu suất: 20%) hợp chất I5 dưới dạng bột màu trắng.



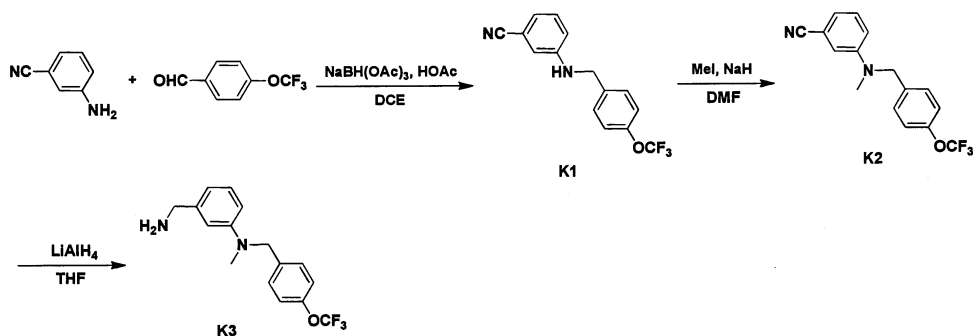
Sơ đồ 10

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất J1

Hỗn hợp gồm hợp chất axit 6-clo-2-etylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylic (300 mg, 1,34 mmol, 4-bromo-benzylamin (248 mg, 1,34 mmol), EDCI (286 mg, 1,47 mmol), HOBt (198 mg, 1,47 mmol) và TEA (405 mg, 4,01 mmol) trong THF khan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50 ml) và chiết bằng EtOAc (40 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (100 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được 450 mg (hiệu suất: 86%) hợp chất J1, hợp chất này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất J2

Hỗn hợp gồm hợp chất J1 (100 mg, 0,25 mmol), 1-flu-4-vinyl-benzen (46 mg, 0,38 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmol), $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (8 mg, 0,025 mmol) và TEA (129 mg, 1,27 mmol) trong DMF (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ dưới môi trường khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 ml) và chiết bằng EtOAc (40 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước (100 ml) và nước muối (100 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng prep-HPLC ($\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 0,1% làm chất phụ gia). Hầu hết MeCN được loại bỏ dưới áp suất giảm, dung môi còn lại được loại bỏ bằng cách làm đông khô để thu được 14 mg (hiệu suất: 13%) hợp chất J2 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng.



Sơ đồ 11

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất K1

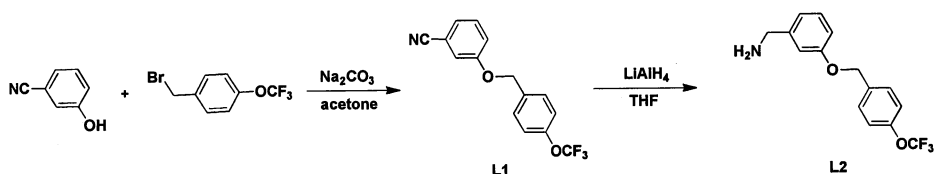
Dung dịch chứa 3-aminobenzonitril (4,12 g, 34,9 mmol), 4-(triflometoxy)benzaldehyt (8,38 g, 44,1 mmol) và HOAc (2,43 g, 40,5 mmol) trong DCE (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ, sau đó, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (12,7 g, 60,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ, TLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO_3 cho đến khi độ pH = 8, chiết bằng EtOAc ($30\text{ ml} \times 3$), các phần dịch chiết gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được 11,4 g (hiệu suất: 98%) hợp chất K1 dưới dạng chất rắn màu vàng. Độ tinh khiết LCMS: 93%, mà không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất K2

Dung dịch chứa hợp chất K1 (2,00 g, 6,85 mmol) trong DMF (10 ml) được bổ sung từng giọt theo từng phần vào huyền phù chứa NaH (0,328 g, 8,20 mmol, dịch phân tán 60% trong dầu parafin) trong DMF khan (5 ml) bằng bơm tiêm trong khoảng thời gian 10 phút dưới khí N_2 đồng thời duy trì nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 0°C đến 10°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 10 phút. Sau đó, MeI (1,06 g, 7,47 mmol) được bổ sung từng giọt theo từng phần vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng thời gian 10 phút bằng bơm tiêm đồng thời duy trì nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 0°C đến 10°C rồi khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 14 giờ. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc ($30\text{ ml} \times 3$). Các phần dịch chiết gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: $\text{PE}/\text{EtOAc} = 12:1$) để thu được 350 mg (hiệu suất: 17%) hợp chất K2 dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất K3

Dung dịch chứa LiAlH_4 (300 mg, 7,89 mmol) trong THF khan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 5 phút, sau đó, dung dịch chứa hợp chất K2 (350 mg, 1,14 mmol) trong THF khan (10 ml) được bổ sung từng giọt theo từng phần vào hỗn hợp này trong khoảng thời gian 10 phút và hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 3,5 giờ, phản ứng này được làm ngừng lần lượt bằng H_2O (5 ml) và dung dịch nước NaOH 15% (3 ml) và H_2O (10 ml), hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (15 ml $\times$ 3), các phần dịch chiết gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được 300 mg (hiệu suất: 85%) hợp chất K3 dưới dạng dầu không màu.



Sơ đồ 12

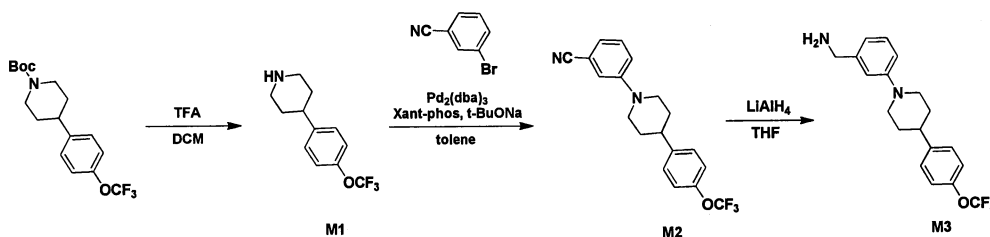
Quy trình chung để tổng hợp hợp chất L1

Dung dịch chứa 3-xyanophenol (1,40 g, 11,8 mmol), 4-(triflometoxy)benzyl bromua (3,29 g, 13,0 mmol) và Na_2CO_3 (3,23 g, 23,4 mmol) trong axeton (100 ml) được khuấy đồng thời duy trì sự hồi lưu nhẹ trong 15 giờ, TLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ kết tủa. Dung dịch này được chiết bằng EtOAc (20 ml $\times$ 3), các phần dịch chiết gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm đến khô, sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: $\text{PE}/\text{EtOAc} = 12/1$) để thu được 3,01 g (hiệu suất: 87%) hợp chất L1 dưới dạng dầu không màu.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất L2

Dung dịch chứa LiAlH_4 (325 mg, 8,55 mmol) trong THF (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 5 phút, sau đó, dung dịch chứa 3-3 (500 mg, 1,71 mmol) trong THF (10 ml) được bổ sung từng giọt theo từng phần vào hỗn hợp này trong khoảng thời gian 10 phút, và hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 3,5 giờ, TLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Phản ứng này được làm ngừng lần lượt bằng H_2O (3 ml), dung dịch nước NaOH 15% (3 ml) và H_2O (9 ml), chiết bằng EtOAc (20 ml $\times$ 3), các phần dịch chiết

gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được 480 mg (hiệu suất: 96%) hợp chất L2 dưới dạng dầu không màu.



Sơ đồ 13

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất M1

TFA (50 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)piperidin-1-carboxylat (12,5 g, 36,2 mmol) trong DCM (100 ml) đồng thời giữ nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong khoảng thời gian 30 phút, sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng DCM (20 ml $\times$ 3), các phần dịch chiết gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được 8,50 g (hiệu suất: 96%) hợp chất M1 dưới dạng bột màu vàng.

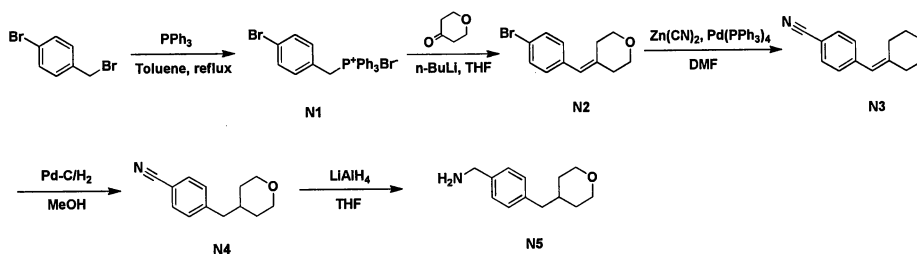
Quy trình chung để tổng hợp hợp chất M2

Dung dịch chứa hợp chất M1 (1,00 g, 4,08 mmol), hợp chất 3-bromophenylisoxyanua (890 mg, 4,92 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (750 mg, 0,819 mmol), Xantphos (720 mg, 1,24 mmol) và t-BuONa (1,70 g, 12,3 mmol) trong toluen (30 ml) được khuấy dưới khí N_2 ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng nước (20 ml) ở nhiệt độ 0°C, sau đó, lọc qua lớp đệm xelit. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (20 ml $\times$ 3). Các phần dịch chiết gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (được rửa giải bằng: PE: EtOAc = 7 : 1) để thu được 1,00 g (hiệu suất: 69%) hợp chất M2 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất M3

LiAlH_4 (280 mg, 7,36 mmol) được bổ sung vào THF (5 ml) và được khuấy dưới khí N_2 ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó, dung dịch chứa hợp chất M2 (500 mg, 1,44 mmol) trong THF (5 ml) được bổ sung từng giọt vào huyền phù này đồng thời giữ nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong khoảng thời gian 30 phút.

Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 3,5 giờ, TLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Phản ứng này được làm ngừng lần lượt bằng (3 ml) H₂O, dung dịch nước NaOH 15% (3 ml) và H₂O (9 ml). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (20 ml × 3), các phần dịch chiết gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được 390 mg (hiệu suất: 83%) hợp chất M3 dưới dạng dầu màu vàng.



Sơ đồ 14

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất N1

Dung dịch chứa 4-bromo benzyl bromua (10,0 g, 40,0 mmol) và PPh₃ (10,5 g, 40,0 mmol) trong toluen (100 ml) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 12 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và bã lọc được rửa bằng toluen (200 ml), làm khô trong chân không cao để thu được hợp chất N1 (19,5 g, hiệu suất: 95%) dưới dạng bột màu trắng, hợp chất này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất N2

Huyền phù chứa hợp chất N1 (14,4 g, 28,1 mmol) trong THF khan (120 ml) được bổ sung từng giọt *n*-BuLi (11,8 ml, 29,5 mmol, dung dịch 2,5 M trong hexan) vào ở nhiệt độ -70°C, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ 0°C, và dung dịch chứa tetrahydro-4H-pyran-4-on (2,95 g, 29,5 mmol) trong THF khan (10 ml) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ 0-10°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Dung dịch NH₄Cl bão hòa (100 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0-10°C, rồi pha loãng bằng nước (200 ml), chiết bằng EtOAc (100 ml x 2). Lớp hữu cơ gộp lại được cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 8/1) để thu được hợp chất N2 (4,90 g, hiệu suất: 69%) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất N3

Hỗn hợp gồm hợp chất N2 (4,90 g, 19,3 mmol), Zn(CN)₂ (2,38 g, 20,3 mmol) và

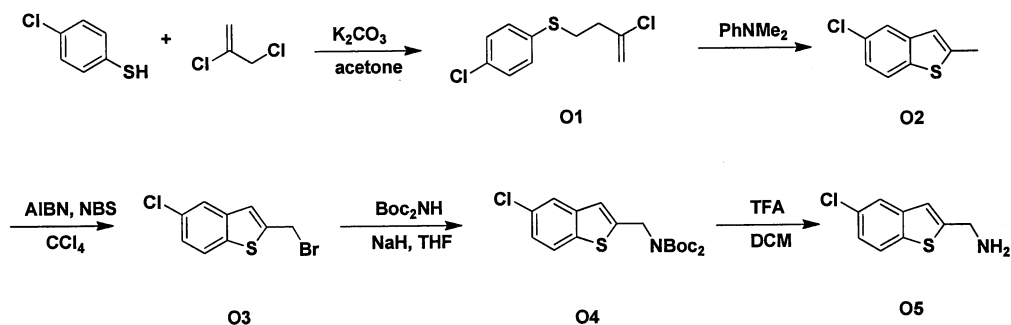
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,24 g, 1,94 mmol) trong DMF (20 ml) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ dưới khí N_2 . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 ml) và EtOAc (100 ml). Sau khi lọc, lớp hữu cơ được tách và rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu thô, dầu này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 10/1) để thu được hợp chất N3 (5,50 g, hiệu suất: 69%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất N4

Hỗn hợp gồm hợp chất N3 (500 mg, 2,51 mmol) và Pd/C (100 mg, 10%) trong MeOH (20 ml) được khuấy dưới khí H_2 (bầu khí) ở nhiệt độ 20°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất N4 thô (420 mg) dưới dạng dầu màu vàng nhạt, hợp chất này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất N5

Vào dung dịch chứa hợp chất N4 (400 mg, nêu trên) trong THF khan (10 ml) được bổ sung LiAlH_4 (378 mg, 9,94 mmol) vào ở nhiệt độ 20°C , hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 12 giờ. Nước (0,4 ml) và dung dịch NaOH 2M (0,4 ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 20°C để làm ngừng phản ứng. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và bã lọc được rửa bằng THF (20 ml x 2). Phần dịch lọc gộp lại được cô dưới áp suất giảm để thu được cặn thô (440 mg) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Cặn được hòa tan trong DCM (30 ml) và dung dịch HCl 1M (30 ml), sau đó, chiết bằng DCM (30 ml x 2). Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, sau đó, chiết bằng DCM (40 ml x 3), pha hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất N5 (310 mg, hiệu suất 2 bước: 60%) dưới dạng gồm.



Sơ đồ 15

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất O1

Hỗn hợp chứa 4-clothiophenol (10,0 g, 69,5 mmol) và K_2CO_3 (29,0 g, 210 mmol) trong axeton (110 ml) được bổ sung 2,3-diclo-1-propen (9,90 g, 90,0 mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 10,0 g (hiệu suất: 65%) hợp chất O1 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất O2

Dung dịch chứa hợp chất O1 (10,0 g, 45,9 mmol) trong $PhNMe_2$ (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ 190°C trong 20 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được chiết bằng TBME (30 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 20/1) để thu được 8,00 g (hiệu suất: 96%) hợp chất O2 dưới dạng bột màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất O3

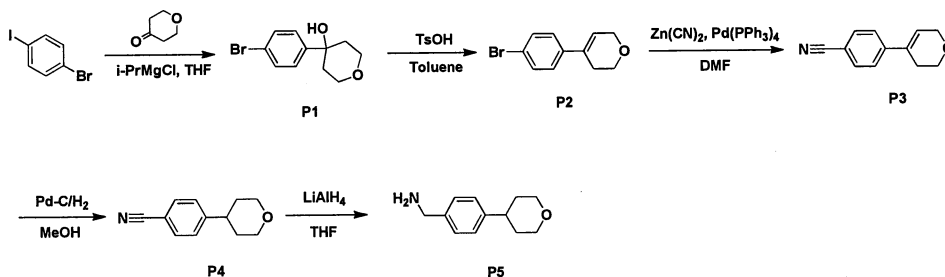
Dung dịch chứa AIBN (300 mg, 1,83 mmol) và NBS (1,95 g, 11,0 mmol) trong CCl_4 (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 10 phút, sau đó, dung dịch chứa hợp chất O2 (2,00 g, 11,0 mmol) trong CCl_4 (20 ml) được bổ sung vào dung dịch trên. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 17 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc= 15/1) để thu được 2,17 g (hiệu suất: 76%) hợp chất O3 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất O4

Hỗn hợp chứa NaH (120 mg, 3,00 mmol, dịch phân tán 60% trong dầu khoáng) trong THF khan (10 ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa Boc_2NH (454 mg, 1,09 mmol) trong THF khan (15 ml) vào ở nhiệt độ 0°C dưới khí N_2 . Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, dung dịch chứa hợp chất O3 (500 mg, 1,93 mmol) trong THF khan (10 ml) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước (30 ml) và chiết bằng EtOAc (30 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được bột màu vàng, bột này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc= 12/1) để thu được 400 mg (hiệu suất: 53%) hợp chất O4 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất O5

Dung dịch chứa hợp chất O4 (400 mg, 1,05 mmol) và TFA (15 ml) trong DCM (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tạo huyền phù trong dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa (20 ml) và chiết bằng EtOAc (20 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được 164 mg (hiệu suất: 79%) hợp chất O5 dưới dạng bột màu vàng.



Sơ đồ 16

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất P1

Dung dịch chứa hợp chất 1-bromo-4-iodobenzene (5,00 g, 17,7 mmol) trong THF khan (20 ml) được bổ sung từng giọt *i*-PrMgCl (10 ml, 20,0 mmol, dung dịch 2M trong THF) vào ở nhiệt độ -40°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, dung dịch chứa tetrahydro-4H-pyran-4-on (1,77 g, 17,7 mmol) trong THF khan (2 ml) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ -40°C. Sau đó, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ 20°C và khuấy trong 2 giờ. Dung dịch NH₄Cl bão hòa (50 ml) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ 10-25°C, để làm ngừng phản ứng, tiếp theo bổ sung nước vào (50 ml). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (50 ml x 2). Lớp hữu cơ gộp lại được cô và tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 20/1) để thu được hợp chất P1 (1,58 g, hiệu suất: 35%) dưới dạng bột màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất P2

Dung dịch chứa hợp chất P1 (1,57 g, 6,11 mmol) và axit *p*-toluensulfonic monohydrat (5 mg) trong toluen (40 ml) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 8 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất P2 thô (1,62 g, khối lượng), hợp chất này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất P3

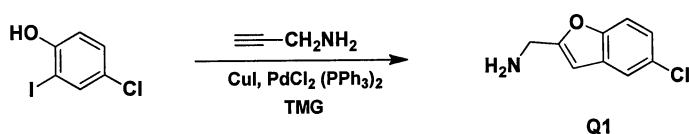
Hỗn hợp gồm hợp chất P2 (1,62 g, từ trên đây), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (835 mg, 7,11 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (783 mg, 0,678 mmol) trong DMF (15 ml) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ dưới khí N_2 . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 ml) và EtOAc (30 ml x 3), lớp EtOAc được tách và rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn thô, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 20/1) để thu được hợp chất P3 (930 mg, hiệu suất 2 bước: 82%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất P4

Hỗn hợp gồm hợp chất P3 (930 mg, 5,02 mmol) và Pd/C (150 mg, 10%) trong MeOH (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ 20°C dưới khí H_2 (1 atm (101,325 kPa)) trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và phần dịch lọc được cô để thu được hợp chất P4 thô, hợp chất này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất P5

Dung dịch chứa hợp chất P4 (710 mg, 3,79 mmol) trong THF khan (30 ml) được bổ sung LiAlH_4 (720 mg, 19,0 mmol) vào ở nhiệt độ 20°C trong 48 giờ. Nước (0,7 ml) và dung dịch NaOH 2M (0,7 ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 20°C để làm ngừng phản ứng, sau đó, hỗn hợp này được lọc và bã lọc được rửa bằng THF (30 ml x 2). Phần dịch lọc gộp lại được cô để thu được cặn thô, cặn này được pha loãng bằng DCM (50 ml) và dung dịch HCl 1M (40 ml), sau đó, chiết bằng DCM (30 ml x 2). Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, sau đó, chiết bằng DCM (50 ml x 3), pha DCM gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất P5 (210 mg, hiệu suất: 29%) dưới dạng dầu nhẹ.

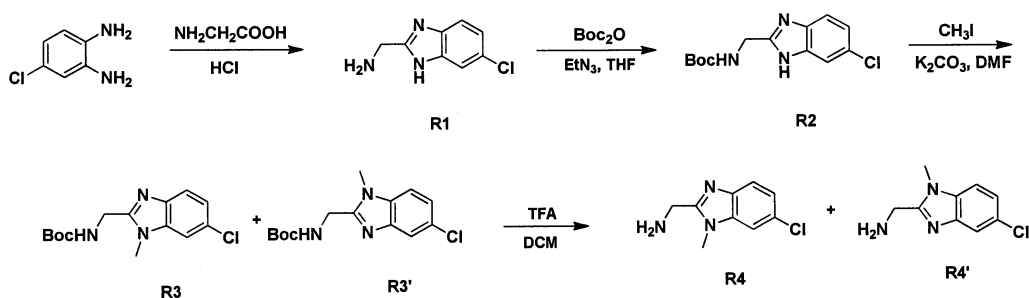


Sơ đồ 17

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất R1

Hỗn hợp gồm 4-clo-2-iodophenol (1,00 g, 3,94 mmol), propargylamin (1,08 g, 19,6 mmol), CuI (75 mg, 0,40 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (278 mg, 0,40 mmol) và TMG (4,21 g, 36,6 mmol) trong DMF khan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C dưới khí N_2 trong 5

giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (20 ml) và chiết bằng EtOAc (30 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (15 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng prep-HPLC ($\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 0,1%). Hầu hết CH_3CN được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm, và dung môi còn lại được loại bỏ bằng cách làm đông khô để thu được 300 mg (hiệu suất: 41%) hợp chất R1 dưới dạng bột màu vàng.



Sơ đồ 18

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất R1

Dung dịch chứa 4-clo-1,2-phenylenđiamin (3,00 g, 21,1 mmol) và glyxin (2,00 g, 26,0 mmol) trong dung dịch HCl 6N (16 ml) được khuấy dưới khí N_2 ở nhiệt độ 100°C trong 72 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được tạo huyền phù trong dung dịch $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ đậm đặc (18 ml) và chiết bằng CH_2Cl_2 (30 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được 1,21 g (hiệu suất: 32%) hợp chất R1 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất R2

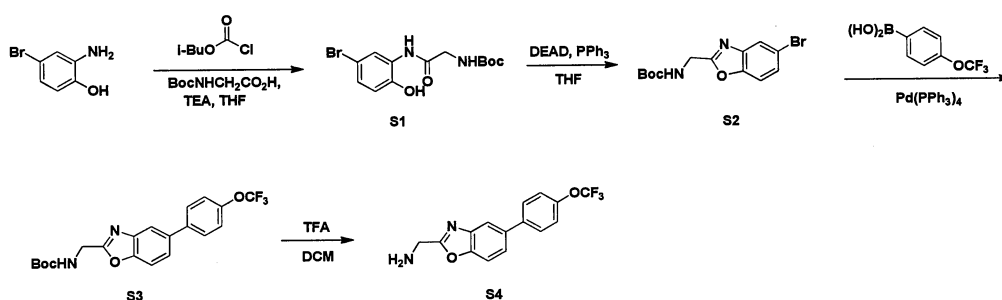
Dung dịch chứa hợp chất R1 (3,62 g, 20,0 mmol) và TEA (4,04 g, 40 mmol) trong THF (70 ml) được bổ sung từng giọt Boc_2O (4,32 g, 20 mmol) vào ở nhiệt độ 0°C và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50 ml), chiết bằng EtOAc (30 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/ EtOAc= 1/5) để thu được 900 mg (hiệu suất: 16%) hợp chất R2 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất R3 & R3'

Huyền phù chứa hợp chất R2 (600 mg, 2,14 mmol) và K_2CO_3 (588 mg, 4,26 mmol) trong DMF (20 ml) được bổ sung từng giọt CH_3I (420 mg, 2,96 mmol) vào ở nhiệt độ $0^\circ C$. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ $25^\circ C$ trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50 ml) và chiết bằng EtOAc (30 ml $\times$ 3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc= 5/1) để thu được 350 mg (hiệu suất: 56%) hỗn hợp gồm hợp chất R3 và hợp chất R3' dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất R4 & R4'

Dung dịch chứa hợp chất R3 và hợp chất R3' (500 mg, 1,69 mmol) trong DCM (25 ml) được bổ sung từng giọt TFA (12 ml) vào ở nhiệt độ $0^\circ C$. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ $25^\circ C$ trong 15 giờ, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tạo huyền phù trong dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa (15 ml) và chiết bằng EtOAc (20 ml $\times$ 3). Các phần dịch chiết gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được 289 mg (hiệu suất: 88%) hỗn hợp gồm hợp chất R4 và hợp chất R4' dưới dạng bột màu vàng, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



Sơ đồ 19

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất S1

Dung dịch chứa Boc-GLY-OH (18,6 g, 106 mmol) và TEA (10,6 g, 105 mmol) trong THF khan (200 ml) được bổ sung từng giọt isobutyl clorofomat (12,0 g, 87,9 mmol) vào ở nhiệt độ $-20^\circ C$. Sau khi dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ $-20^\circ C$ trong 1,5 giờ, dung dịch chứa 2-amino-5-clophenol (20,0 g, 106 mmol) trong THF khan (50 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch trên và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ $25^\circ C$ trong 17 giờ. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước (50 ml), và hỗn hợp này được tạo huyền phù trong dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa (20 ml), chiết

bằng EtOAc (50 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (30 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc= 4/1) để thu được 12,0 g (hiệu suất: 32,6%) hợp chất S1 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất S2

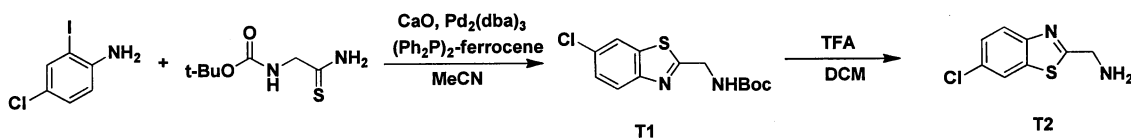
Dung dịch chứa hợp chất S1 (5,00 g, 14,5 mmol) và PPh₃ (8,45 g, 32,2 mmol) trong THF khan (70 ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó, DEAD (5,0 ml, 31,7 mmol) được bổ sung từng giọt vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (20 ml) và chiết bằng EtOAc (30 ml×3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (15 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: PE/EtOAc= 9/1) để thu được 2,40 g (hiệu suất: 51%) hợp chất S2 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất S3

Dung dịch chứa hợp chất S2 (1,00 g, 3,06 mmol), axit 4-(triflometoxy) phenylboronic (800 mg, 3,88 mmol), Pd(PPh₃)₄ (600 mg, 0,519 mmol) và dung dịch nước Na₂CO₃ 2M (10 ml) trong DME (35 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 17 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (20 ml), chiết bằng EtOAc (20 ml×3), rửa bằng nước muối (10 ml). Các phần dịch chiết gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột (dung môi rửa giải: PE/EtOAc= 9:1) để thu được 1,00 g (hiệu suất: 80%) hợp chất S3 dưới dạng bột màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất S4

Dung dịch chứa hợp chất S3 (400 mg, 0,980 mmol) và TFA (7 ml) trong DCM (12 ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tạo huyền phù trong dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa (15 ml) và chiết bằng EtOAc (20 ml × 3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (15 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được 230 mg (hiệu suất: 76%) hợp chất S4 dưới dạng dầu màu vàng.



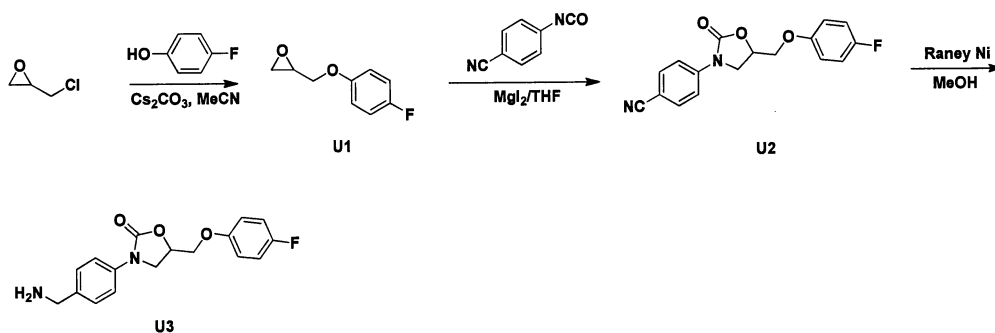
Sơ đồ 20

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất T1

Hỗn hợp chứa tert-butyl-2-amino-2-thioxoethylcarbamate (450 mg, 2,37 mmol), CaO (165 mg, 2,94 mmol), Pd₂(dba)₃ (365 mg, 0,400 mmol) và dppf (885 mg, 1,60 mmol) trong MeCN (7 ml) được bổ sung hỗn hợp gồm 2-clo-4-iodoanilin (500 mg, 1,97 mmol) trong MeCN (3 ml) vào ở nhiệt độ 20°C, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C dưới môi trường khí N₂ trong 8 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (20 ml), chiết bằng EtOAc (30 ml × 3), rửa bằng nước muối (10 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột (được rửa giải bằng: PE/EtOAc=6/1) để thu được 500 mg (hiệu suất: 87%) hợp chất T1 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất T2

Dung dịch chứa hợp chất T1 (300 mg, 1,00 mmol) và TFA (5 ml) trong DCM (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tạo huyền phù trong dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa (20 ml) và chiết bằng EtOAc (20 ml × 3). Các phần dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được 182 mg (hiệu suất: 91%) hợp chất T2 dưới dạng bột màu vàng.



Sơ đồ 21

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất U1

Hỗn hợp gồm epichlorhydrin (4,00 g, 43,2 mmol), 4-flophenol (5,34 g, 47,6 mmol) và Cs₂CO₃ (14,1 g, 43,3 mmol) trong MeCN (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 17 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50 ml), chiết bằng EtOAc (50 ml x3), rửa bằng nước muối (30 ml), làm

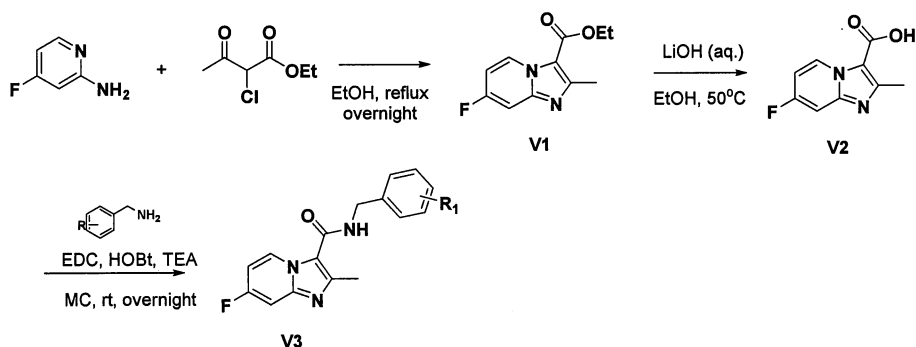
khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cột silicagel (được rửa giải bằng: $\text{EtOAc/PE} = 1: 10$) để thu được 2,10 g (hiệu suất: 29%) hợp chất U1 dưới dạng dầu không màu.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất U2

Hỗn hợp gồm hợp chất U1 (1,00 g, 5,95 mmol), 4-xyanophenyl isoxyanat (1,03 g, 7,15 mmol) và MgI_2 (825 mg, 2,98 mmol) trong THF khan (25 ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 17 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (35 ml), chiết bằng EtOAc (30 ml x3), rửa bằng nước muối (30 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được rửa bằng EtOAc/PE (1/4, 15 ml) để thu được 800 mg (hiệu suất: 43%) hợp chất T2 dưới dạng bột màu tối.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất U3

Hỗn hợp gồm hợp chất U2 (400 mg, 1,28 mmol) và Raney Ni (100 mg) trong MeOH (20 ml) được khuấy dưới khí H_2 (50 psi (344,738kPa)) ở nhiệt độ 30°C trong 17 giờ. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 320 mg (hiệu suất: 78%) hợp chất U3 dưới dạng dầu màu vàng.



Sơ đồ 22

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất V1

Hỗn hợp gồm 2-amino-4-flopyridin (0,41 g, 3,66 mmol) và etyl-2-cloaxetoaxetat (0,66g, 4,02 mmol) trong EtOH (7 ml) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột (tỷ lệ n-hexan : etyl axetat = 3 : 1) để thu được hợp chất V1.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất V2

Huyền phù chứa hợp chất V1 (0,20 g, 0,90 mmol) trong MeOH (6 ml) được bổ sung dung dịch nước LiOH (0,11 g, 4,5 mmol trong 2ml H_2O) vào và sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C . Sau 2 giờ, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm, huyền phù nước thu được được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M (nước) và

sau đó, kết tủa thu được được lọc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất V2 (0,10 g, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất V3

Dung dịch đang được khuấy chứa hợp chất V2 (0,030 g, 0,16 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (0,044 g, 0,23 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,010 g, 0,078 mmol) và triethylamin (0,043 ml, 0,31 mmol) trong DMF khan được bổ sung benzylamin được thể (0,17 mmol) vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 80°C. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (tỷ lệ n-hexan : ethyl axetat = 2 : 1) để thu được hợp chất V3.

Ví dụ 3: Hoạt tính in vivo trong mô hình của chuột

Tác dụng của các hợp chất 171 và 175 lên khả năng chống vi khuẩn của chuột bị nhiễm TB được so sánh với tác dụng của hợp chất tham chiếu Isoniazid (INH). Chuột BalbC cái 8 tuần tuổi được gây nhiễm bằng 8×10^6 *M. tuberculosis* H37Rv bằng cách gây nhiễm trong mũi. Chuột được làm chết ở ngày 1 để kiểm soát số lượng CFU trong phổi. Trong mô hình bệnh nhiễm trùng cấp tính, chuột được điều trị trong 3 ngày, bắt đầu ở ngày 6. Các hợp chất vừa mới được hòa tan trong dung dịch *d*- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat (ETPGS) 20% và được dùng qua đường miệng vào dạ dày dưới dạng liều đơn mỗi ngày. Khả năng chống vi khuẩn được đánh giá trong phổi sau khi đồng nhất hóa cơ quan này trong 1X PBS. Dịch pha loãng theo bậc của dịch treo mô đồng thể của phổi được phân tán lên trên đĩa Middlebrook 7H11 và CFU được xác định sau khi ủ 3 tuần ở nhiệt độ 37°C dưới 5% CO₂.

Trong mô hình bệnh nhiễm trùng cấp tính (sau 3 ngày điều trị; Fig. 3), mức độ giảm CFU so với chuột không được điều trị được quan sát trong phổi của chuột được điều trị bằng 50 mg/kg mỗi trong số các hợp chất 171 hoặc hợp chất 175 được dùng qua đường miệng. Nói chung, cả hai hợp chất 171 và hợp chất 175, thể hiện tác dụng trong mô hình chuột bị bệnh nhiễm trùng cấp tính.

Nghiên cứu về các chất ức chế sự sinh trưởng của trực khuẩn trong đại thực bào đã bị hạn chế lâu do việc cấy CFU vướng trên đĩa, sự sinh trưởng chậm của trực khuẩn, các yêu cầu về độ an toàn và khó khăn trong việc thiết lập các điều kiện thích hợp của bệnh nhiễm trùng. Kết quả là, phương pháp này luôn luôn được sử dụng làm thử

nghiệm thứ hai sau việc chọn lọc ban đầu hợp chất có hoạt tính lên sự sinh trưởng ngoại bào *in vitro*. Với sự xuất hiện của kính hiển vi đồng tiêu tự động, các hạn chế nêu trên có thể được khắc phục và phương pháp được dùng trong bản mô tả này biểu thị tính khả thi của việc sàng lọc hợp chất ở quy mô lớn.

Hiển nhiên là các hợp chất được thử nghiệm có hoạt tính chống sự sinh trưởng *M. tuberculosis in vitro* là các hợp nhất đầy triển vọng nhất. Các chất ức chế tốt nhất tách được từ thư viện này có hoạt tính ức chế. Các nghiên cứu thêm về mối quan hệ cấu trúc-hoạt tính sẽ góp phần xác định xem hoạt tính của chúng có thể được cải thiện thêm hay không. Đồng thời, các kết quả trên cho thấy rằng việc giám sát sự sinh trưởng *M. tuberculosis* bằng kính hiển vi huỳnh quang tự động là có hiệu quả và độ tin cậy cao và phương pháp này cho phép chọn lọc nhanh các hợp chất chống TB có hiệu quả.

Các tài liệu tham khảo

Andries K. *et al.* A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* (2005). *Science* 307, 223-227.

Araín, T. M., Resconi, A. E., Singh, D. C., and Stover, C. K. (1996). Reporter gene technology to assess activity of antimycobacterial agents in macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 40, 1542-1544.

Brodin, P., Christophe, T., No, Z., Kim, J., Genovesio, A., Fenistein, D.P.C., Jeon, H., Ewann, F.A., Kang, S., Lee, S., Seo, M.J., Park, E., Contreras Dominguez, M., Nam, J., Kim, E. Anti-Infective Compounds. WO2010003533A1.

Chaisson, R. E. & Nuermberger, E. L. Confronting multidrug-resistant tuberculosis (2012). *N Engl J Med* 366, 2223-2224

Diacon A.H. *et al.* Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smear-positive tuberculosis patients (2010). *Antimicrob Agents Chemother* 54, 3402-3407

Diacon, A. H. *et al.* Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance (2012). *Antimicrob Agents Chemother* 56, 3271-3276

Gler, M. T. *et al.* Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (2012). *N Engl J Med* 366, 2151-2160

Houben, E. N., Nguyen, L., and Pieters, J. (2006). Interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune system. *Curr Opin Microbiol* 9, 76-85.

Lenaerts, A. J., Hoff, D., Aly, S., Ehlers, S., Andries, K., Cantarero, L., Orme, I. M., and Basaraba, R. J. (2007). Location of persisting mycobacteria in a Guinea pig model of tuberculosis revealed by r207910. *Antimicrob Agents Chemother* 51, 3338-3345.

Makarov, V. *et al.* Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis (2009). *Science* 324, 801-804.

Neyrolles, O., Hernandez-Pando, R., Pietri-Rouxel, F., Fornes, P., Tailleux, L., Barrios Payan, J. A., Pivert, E., Bordat, Y., Aguilar, D., Prevost, M. C., *et al.* (2006). Is adipose tissue a place for *Mycobacterium tuberculosis* persistence? *PLoS ONE* 1, e43.

Pethe, K. *et al.* A chemical genetic screen in *Mycobacterium tuberculosis* identifies carbon-source-dependent growth inhibitors devoid of *in vivo* efficacy (2010). *Nat Commun* 1:57. doi: 10.1038/ncomms1060.

Rohde, K. H., Abramovitch, R. B., and Russell, D. G. (2007). *Mycobacterium tuberculosis* invasion of macrophages: linking bacterial gene expression to environmental cues. *Cell Host Microbe* 2, 352-364.

Schnappinger, D., Ehrt, S., Voskuil, M. I., Liu, Y., Mangan, J. A., Monahan, I. M., Dolganov, G., Efron, B., Butcher, P. D., Nathan, C., and Schoolnik, G. K. (2003). Transcriptional Adaptation of *Mycobacterium tuberculosis* within Macrophages: Insights into the Phagosomal Environment. *J Exp Med* 198, 693-704.

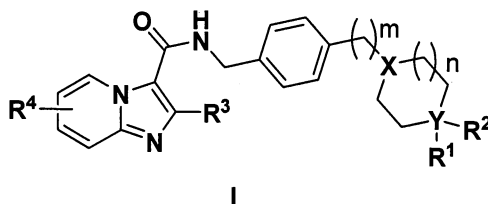
Stanley, S. A. *et al.* Identification of novel inhibitors of *M. tuberculosis* growth using whole cell based high-throughput screening (2012). *ACS Chem Biol* **7**, 1377-1384.

Stover, C.K., Arrener, P., VanDevanter, D.R., Sherman, D.R., Arain, T.M., Langhorne, M.H., Anderson, S.W., Towell, J.A., Yuan, Y., McMurray, D.N., Kreiswirth, B.N., Barry, C.E., Baker, W.R. (2000). A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* **405**, 962-6.

Zhao, Y. *et al.* National survey of drug-resistant tuberculosis in China (2012). *N Engl J Med* **366**, 2161-2170.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức chung I:



trong đó:

X là CH hoặc N;

Y là CH, O hoặc N;

m bằng 0 hoặc 1;

n bằng 0 hoặc 1;

R^1 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, methyl, ethyl, t-butyl, phenyl, $-NC(O)R^5$, $-OR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$;

R^2 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và hydroxyl;

R^3 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm methyl và ethyl;

R^4 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, methyl, -metoxy và $-CF_3$;

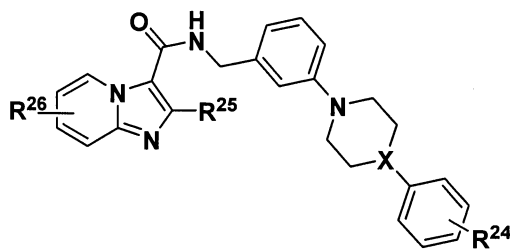
R^5 , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_3

alkylheterocycle, phenyl và benzyl;

và các muối được dụng của nó;

hoặc

hợp chất có công thức chung VII:



VII

trong đó:

X là CH hoặc N

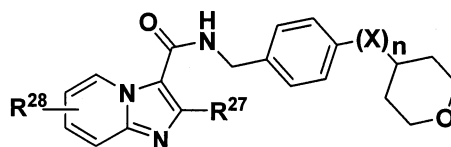
R^{24} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_2 alkyl, -methoxy, $-CF_3$ và $-OCF_3$;

R^{25} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm methyl và ethyl;

R^{26} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, methyl, -methoxy và $-CF_3$;

và các muối được dụng của nó, hoặc

hợp chất có công thức chung VIII:



VIII

trong đó:

X là CH_2 hoặc NH

n bằng 0 hoặc 1

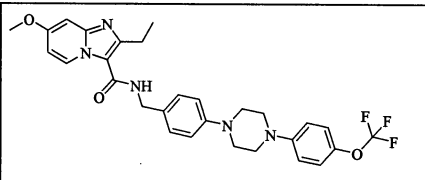
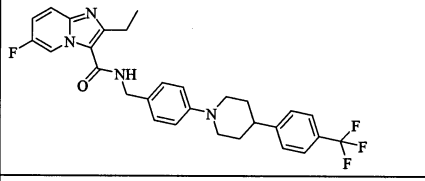
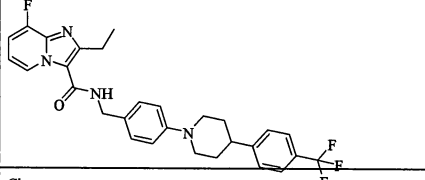
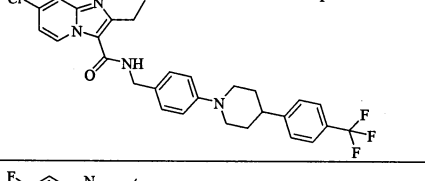
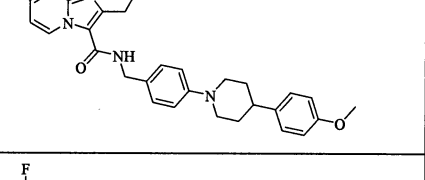
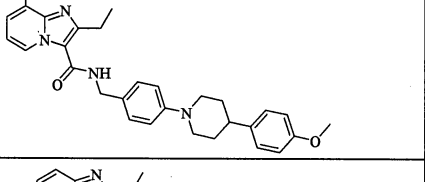
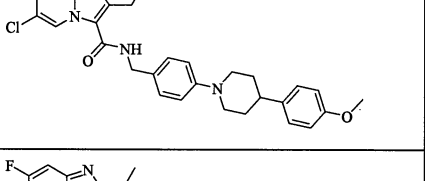
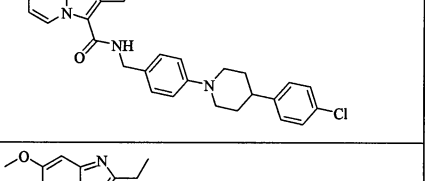
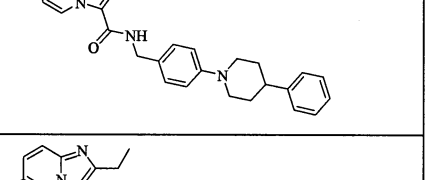
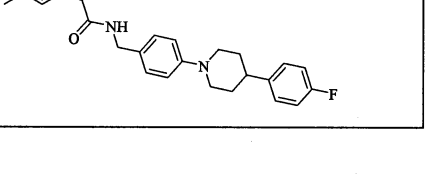
R^{27} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm methyl và ethyl;

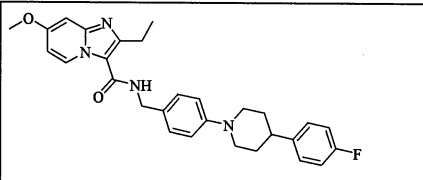
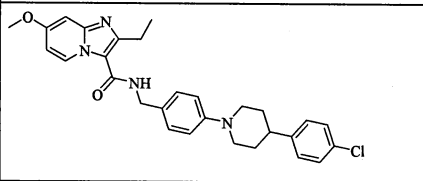
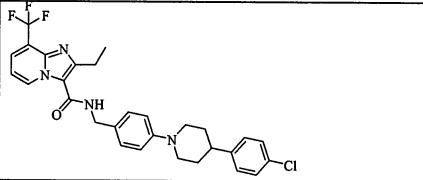
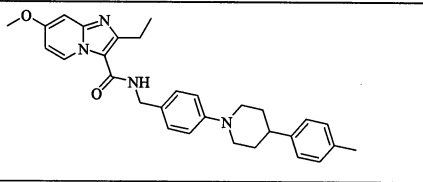
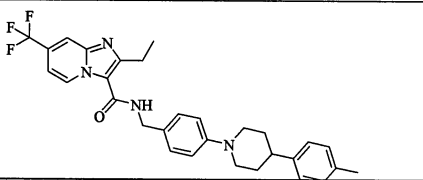
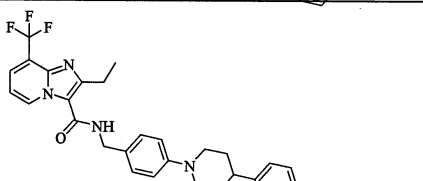
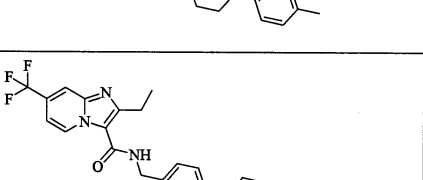
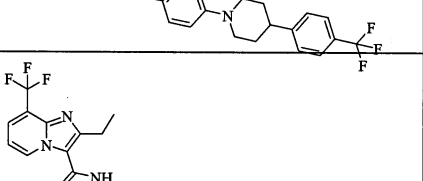
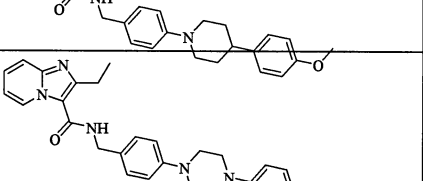
R^{28} , trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, methyl, -methoxy và $-CF_3$;

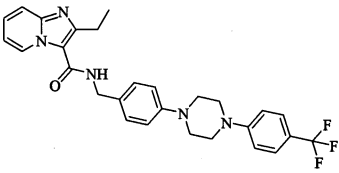
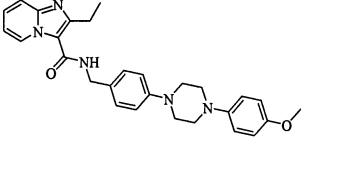
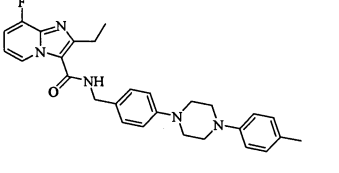
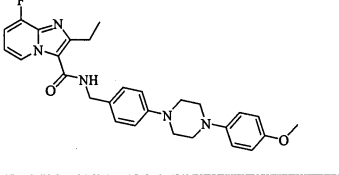
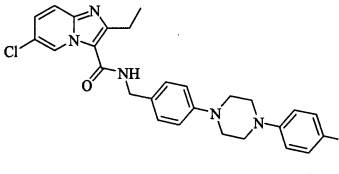
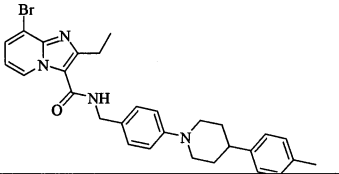
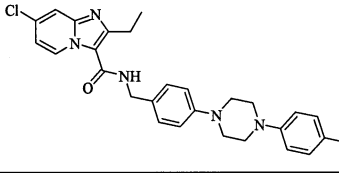
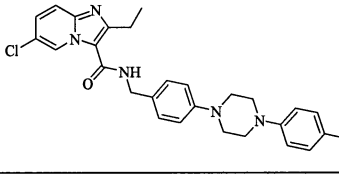
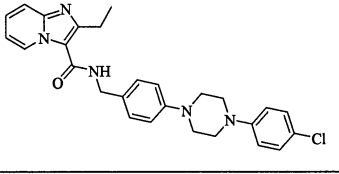
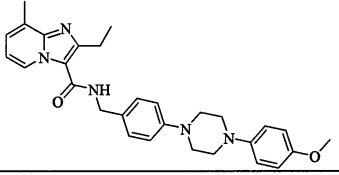
và các muối được dụng của nó,

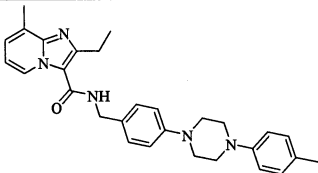
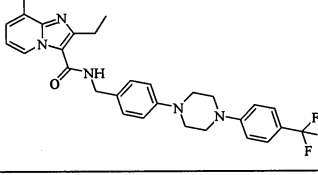
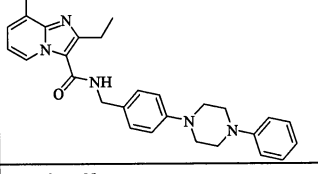
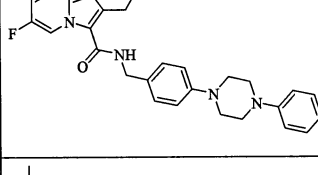
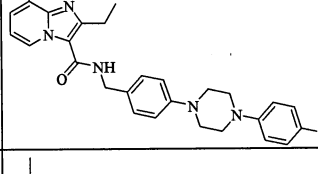
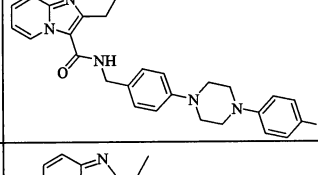
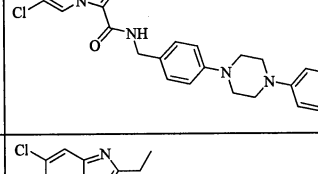
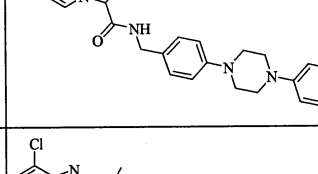
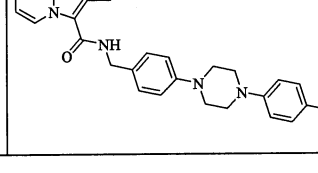
trong đó hợp chất có một trong các công thức 1-231, 238, 281-285, 289-300, 309-316, 325-328, 333-337, 340-350, như được thể hiện trong bảng sau đây:

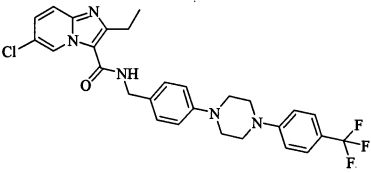
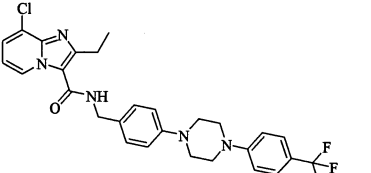
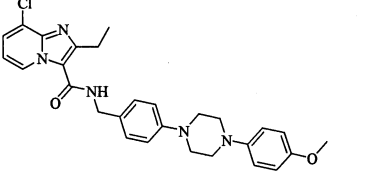
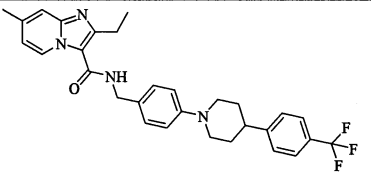
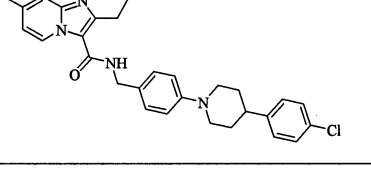
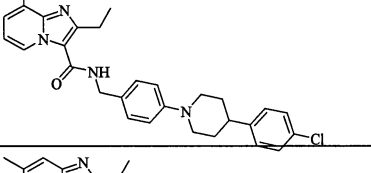
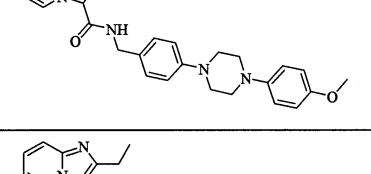
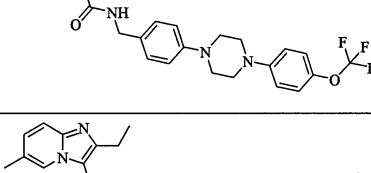
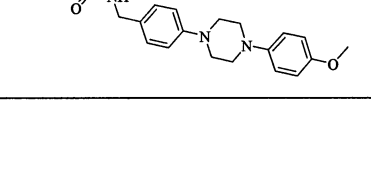
Hợp chất	Công thức
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

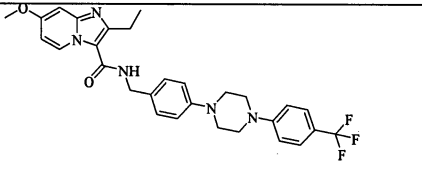
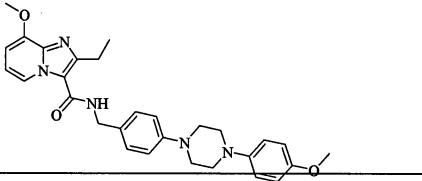
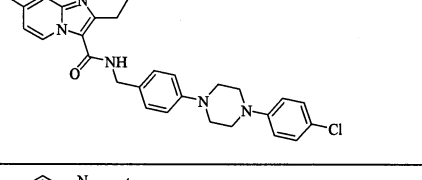
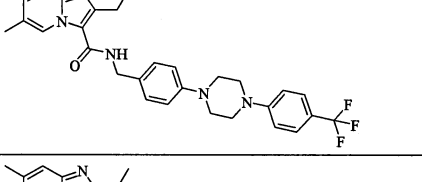
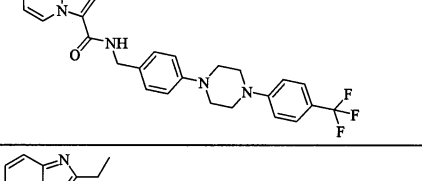
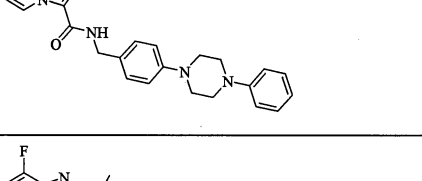
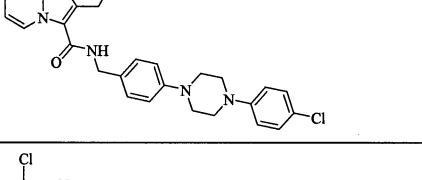
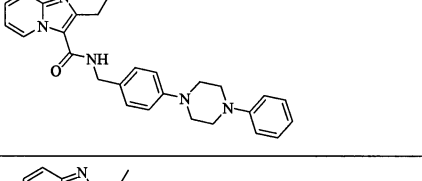
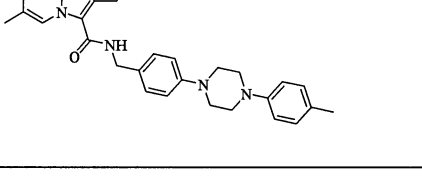
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

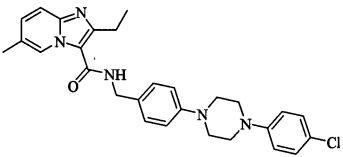
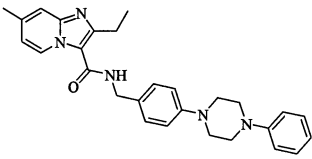
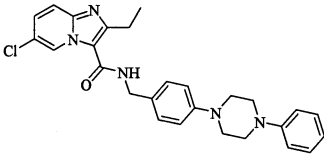
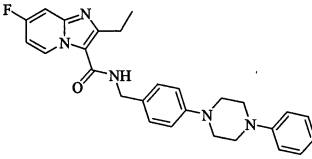
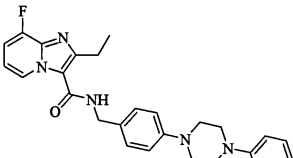
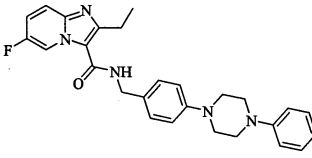
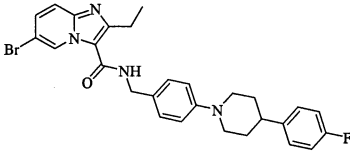
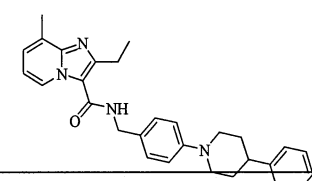
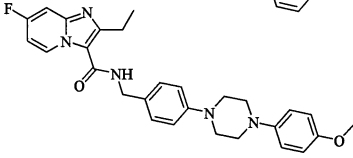
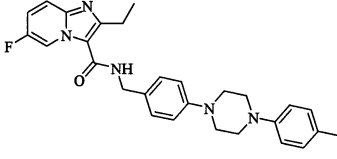
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

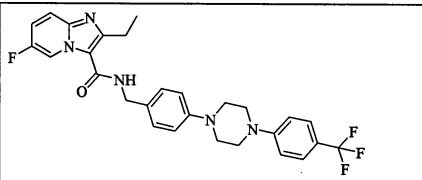
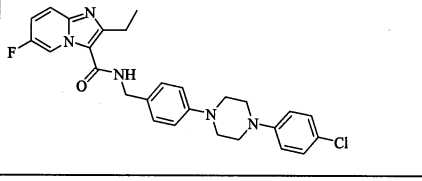
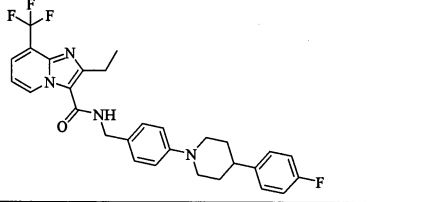
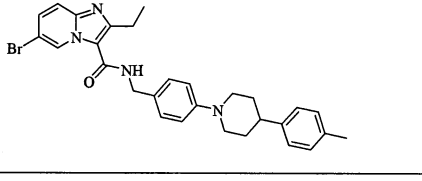
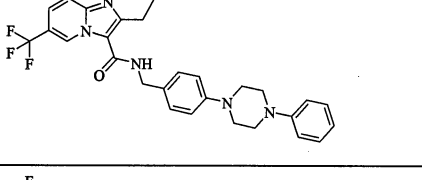
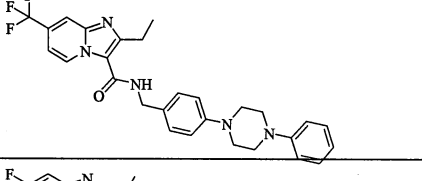
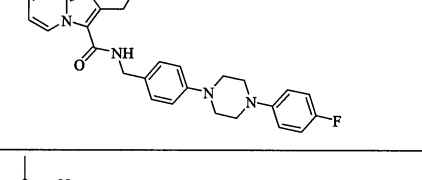
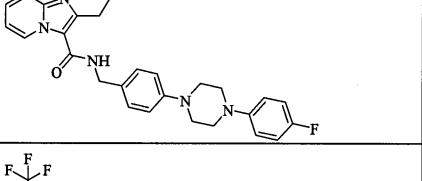
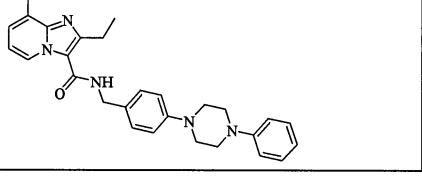
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

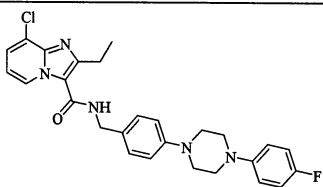
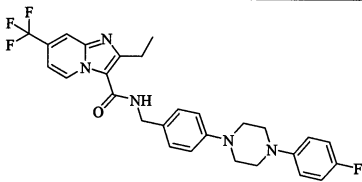
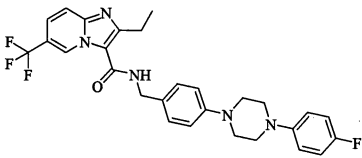
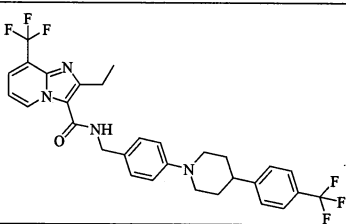
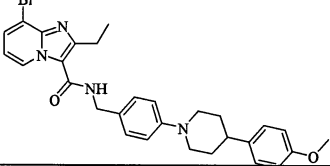
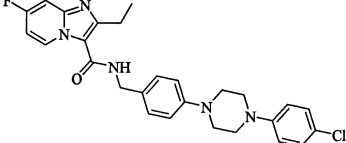
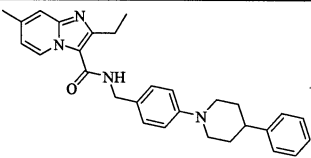
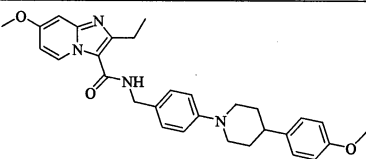
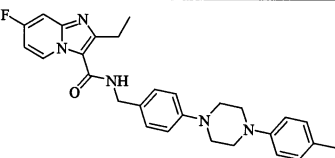
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

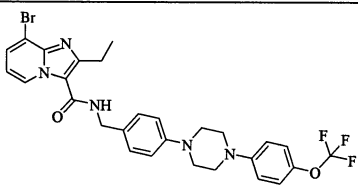
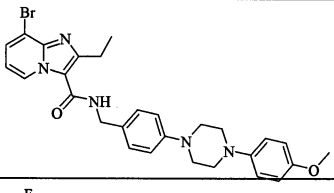
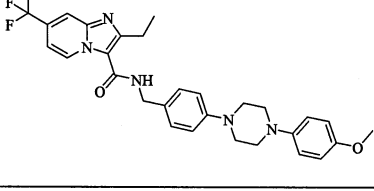
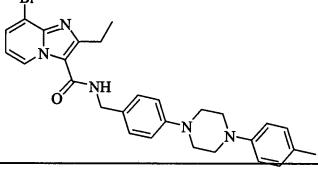
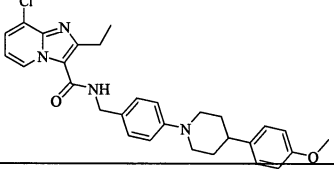
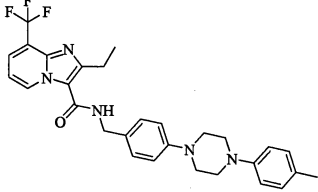
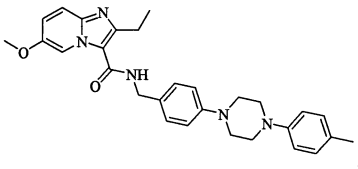
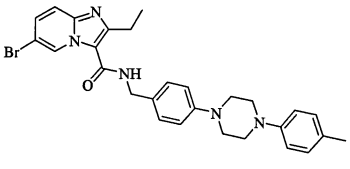
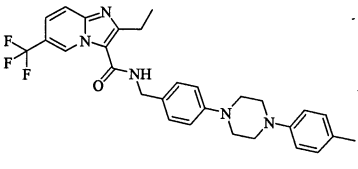
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

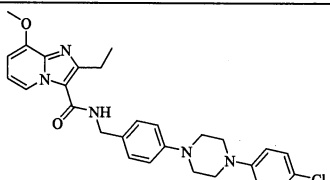
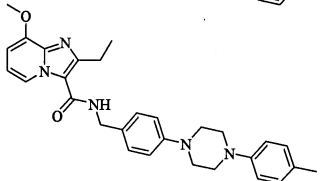
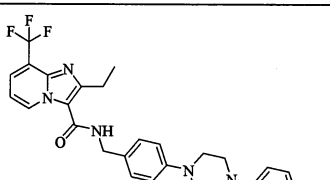
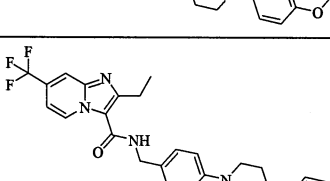
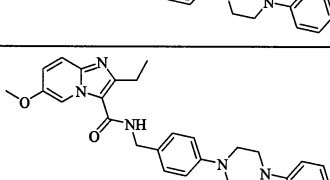
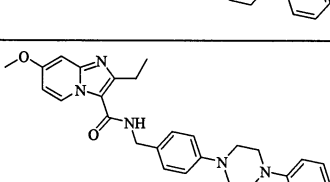
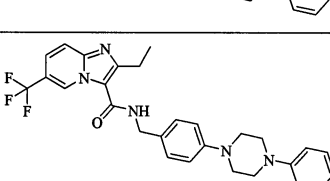
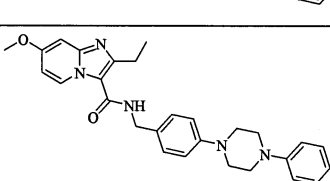
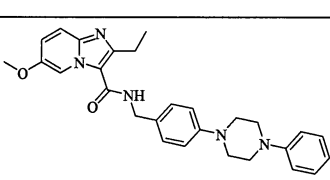
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

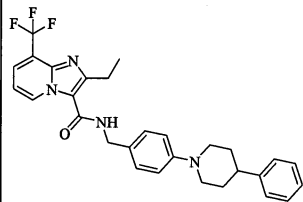
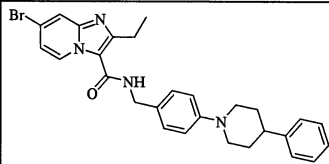
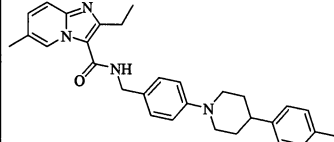
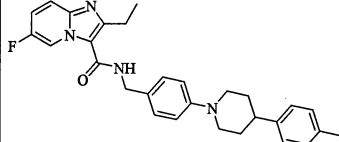
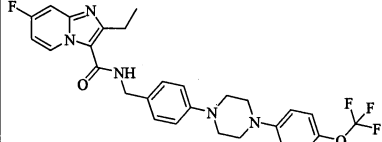
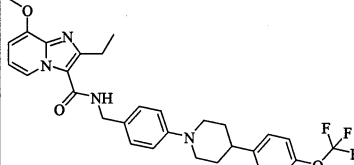
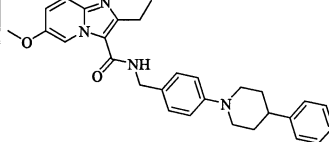
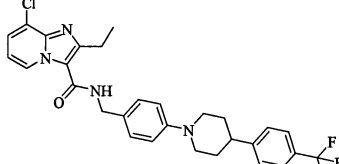
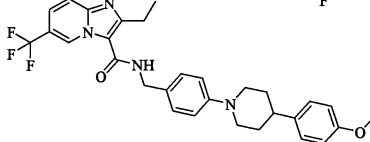
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

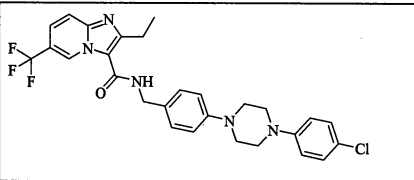
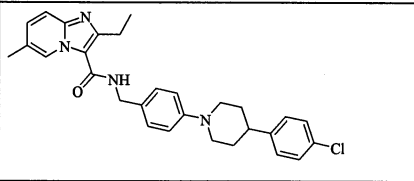
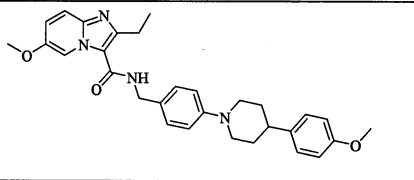
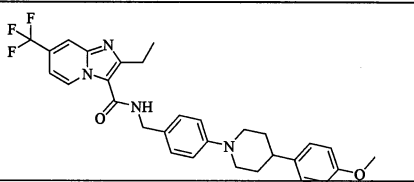
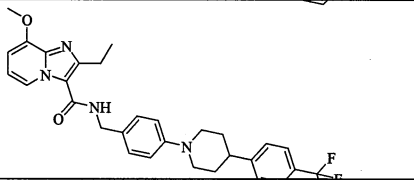
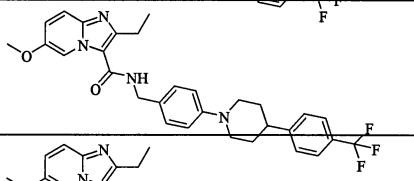
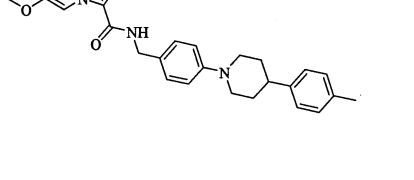
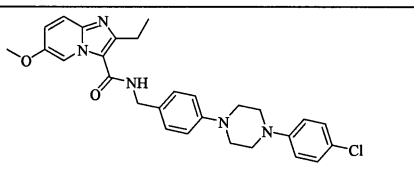
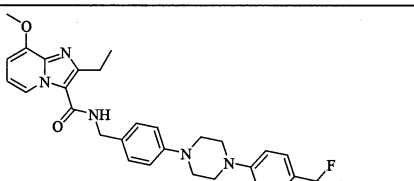
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	

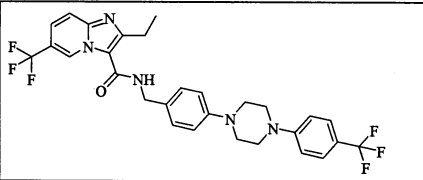
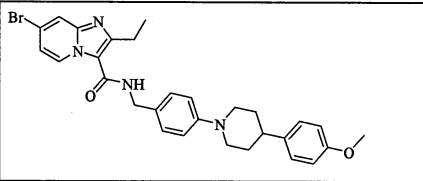
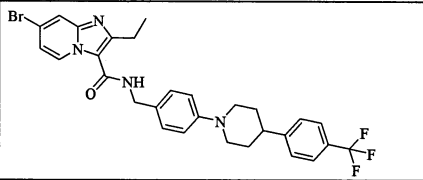
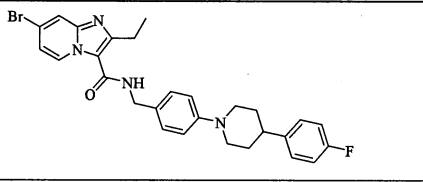
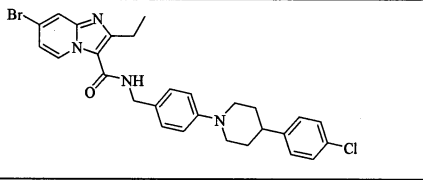
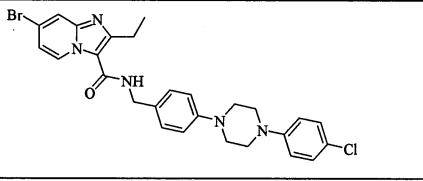
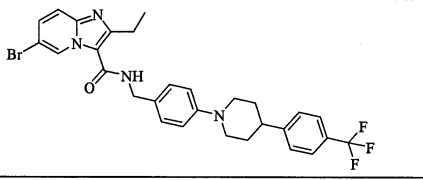
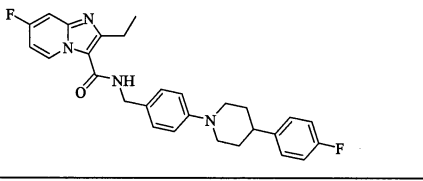
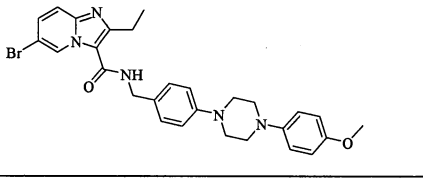
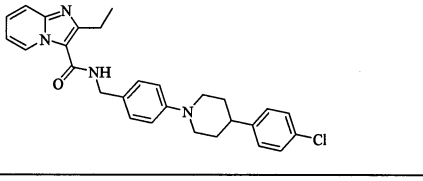
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

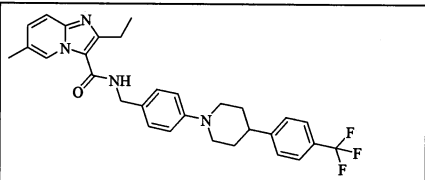
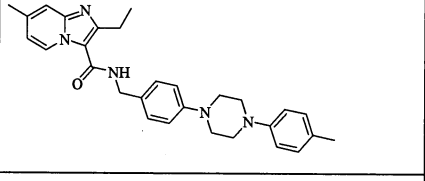
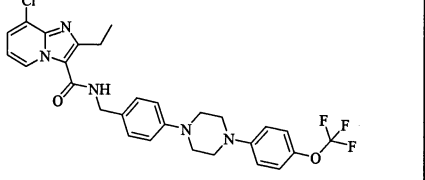
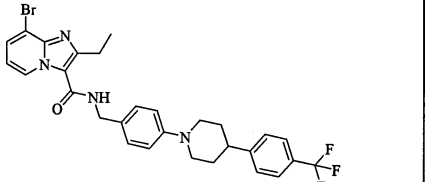
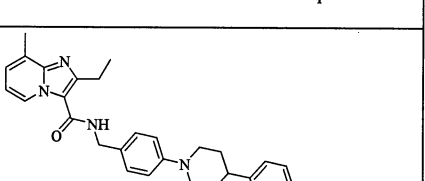
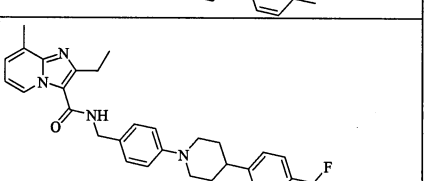
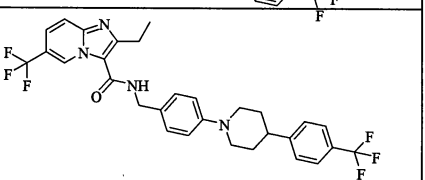
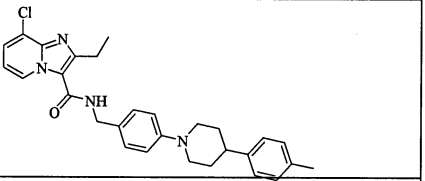
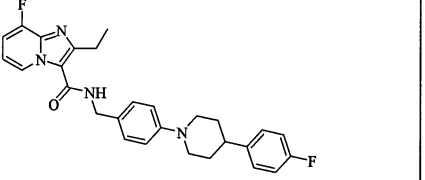
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

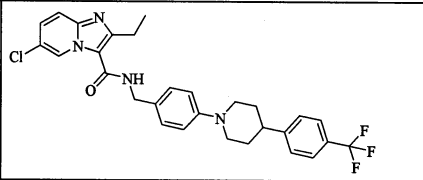
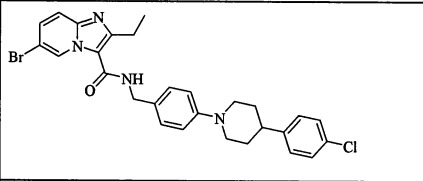
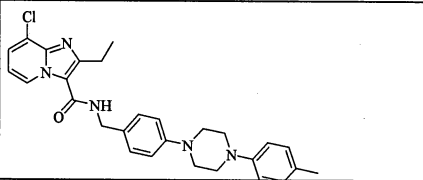
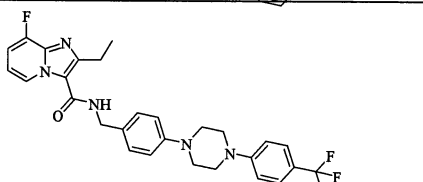
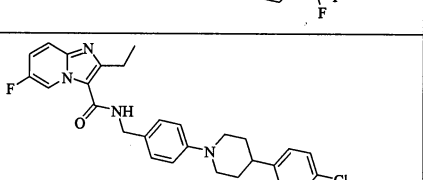
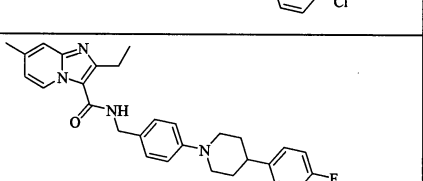
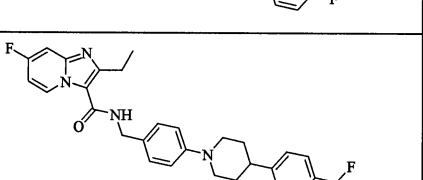
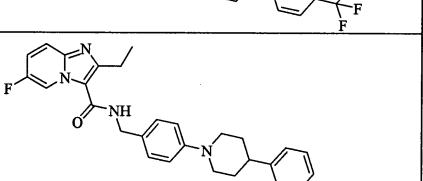
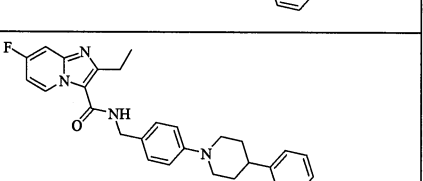
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

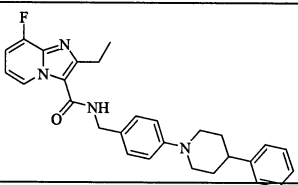
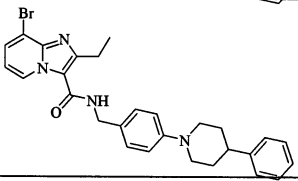
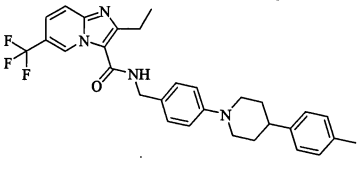
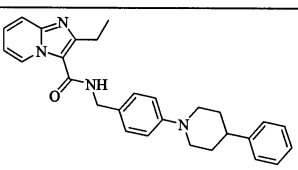
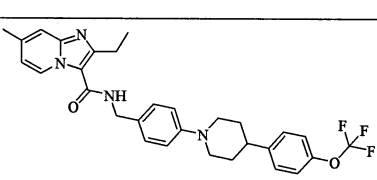
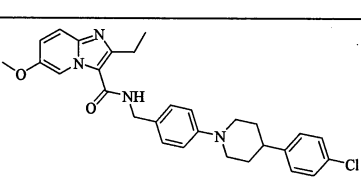
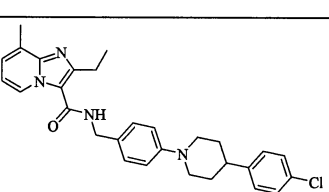
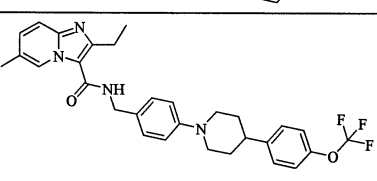
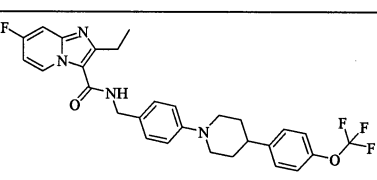
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

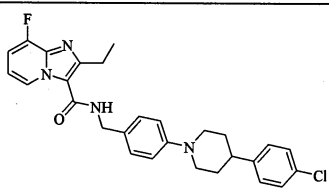
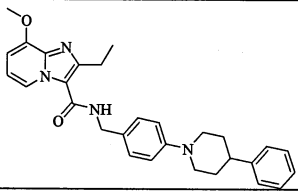
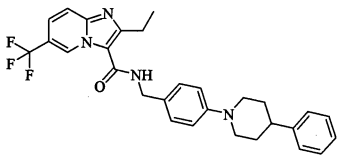
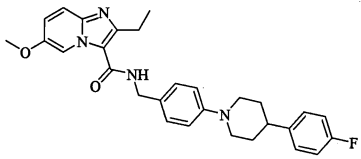
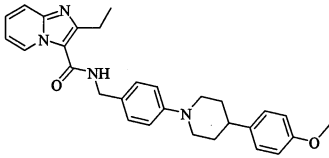
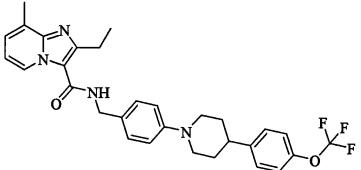
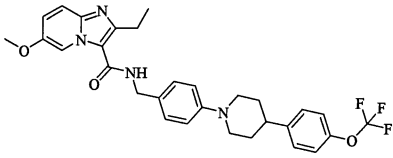
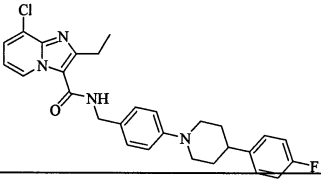
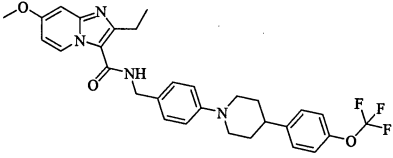
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

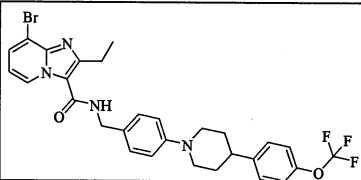
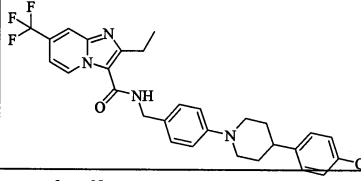
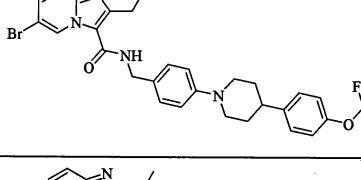
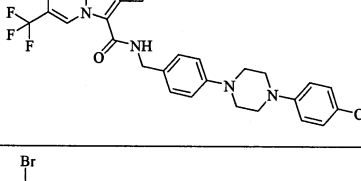
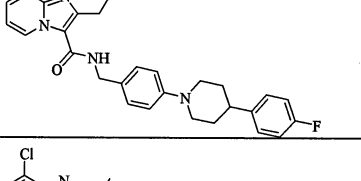
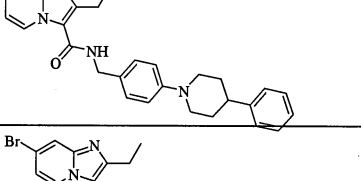
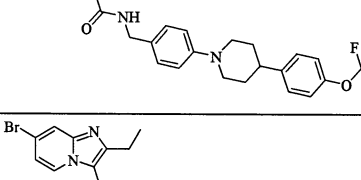
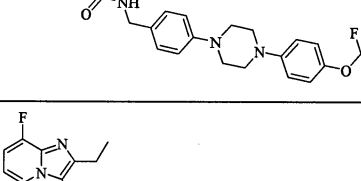
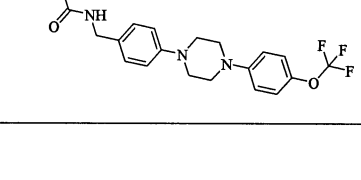
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

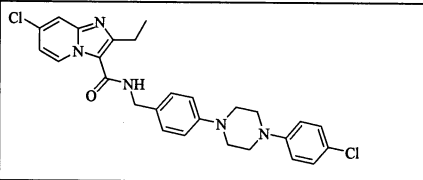
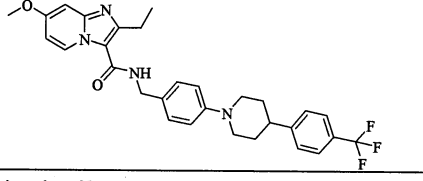
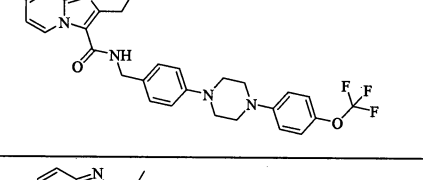
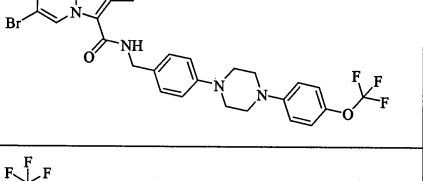
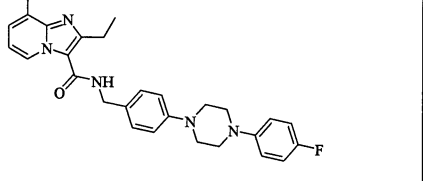
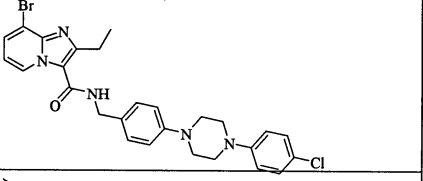
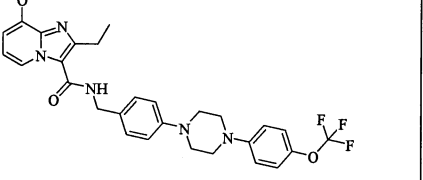
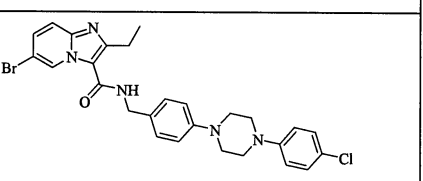
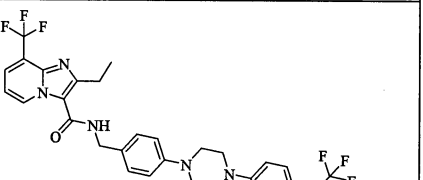
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

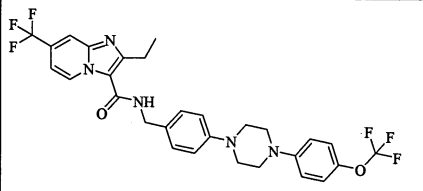
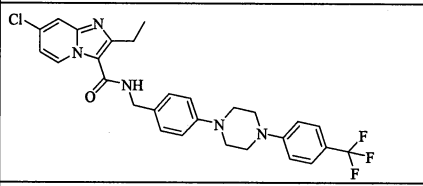
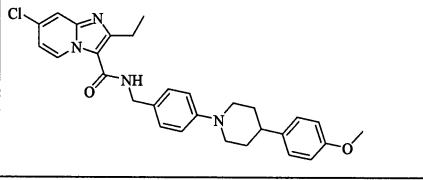
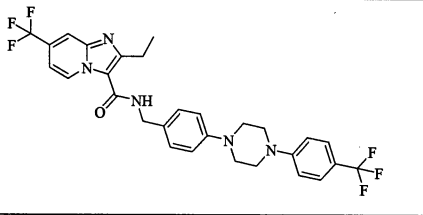
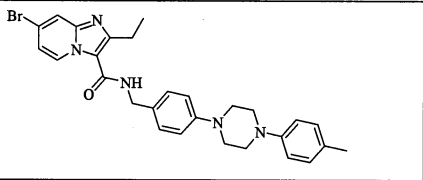
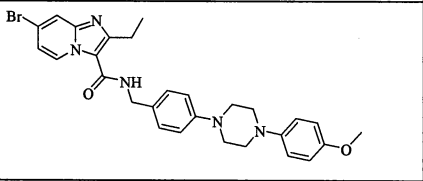
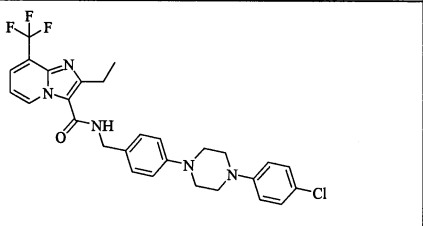
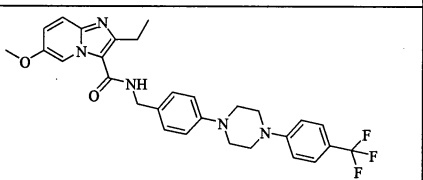
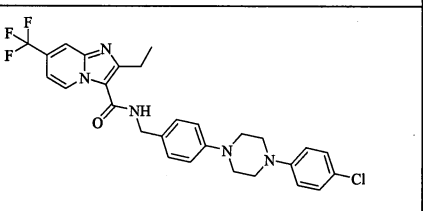
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

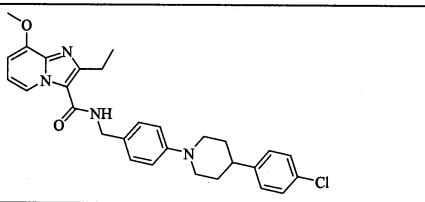
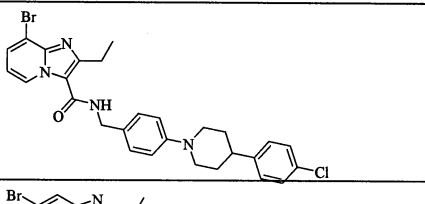
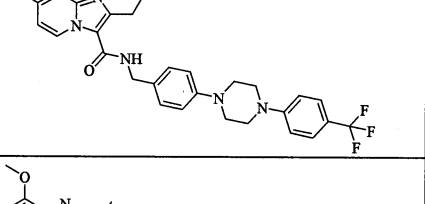
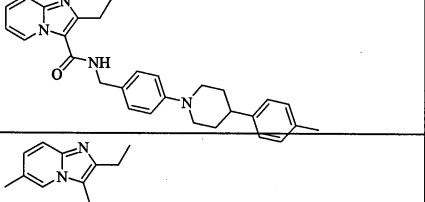
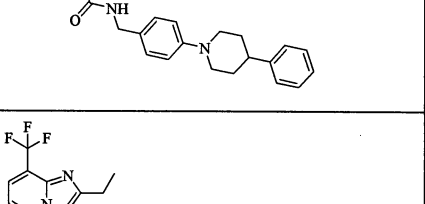
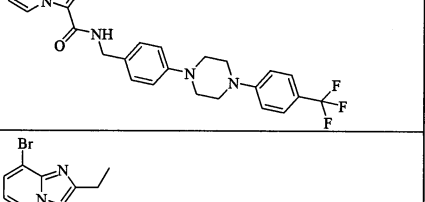
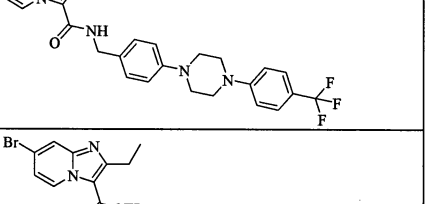
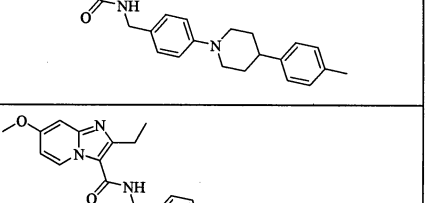
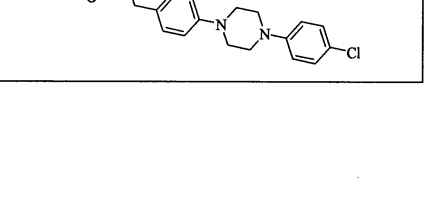
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

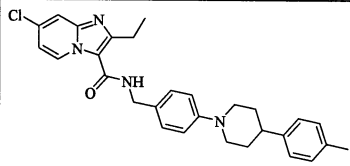
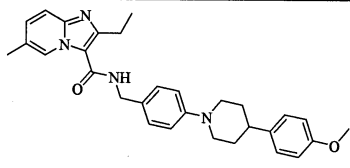
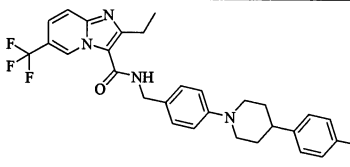
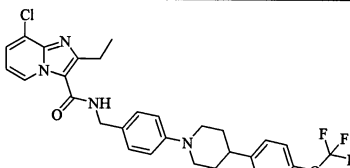
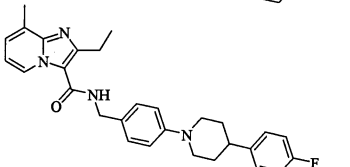
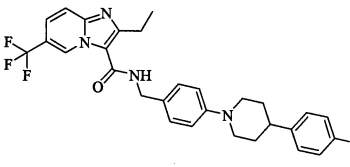
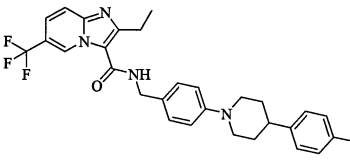
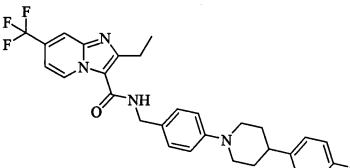
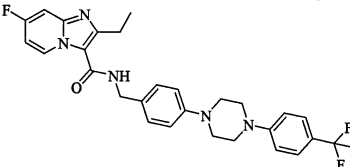
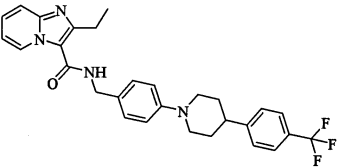
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	

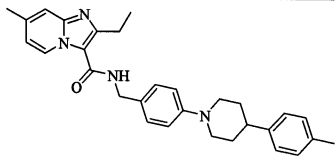
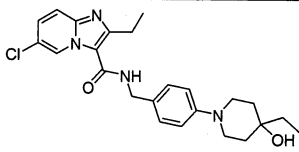
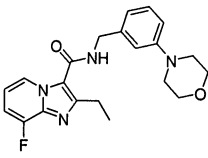
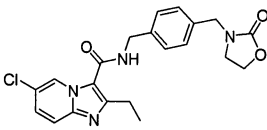
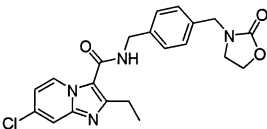
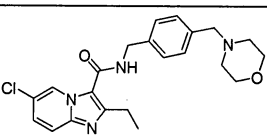
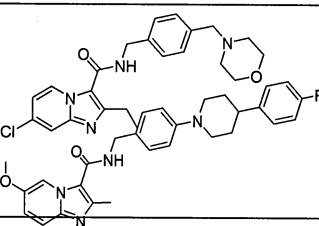
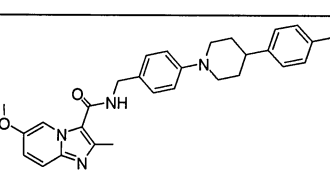
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	

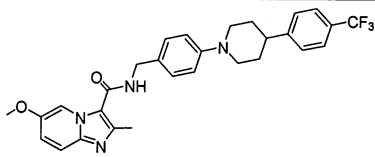
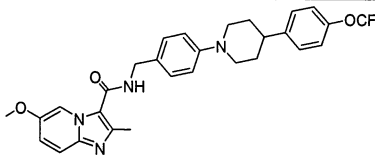
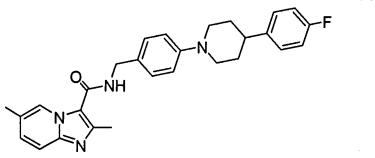
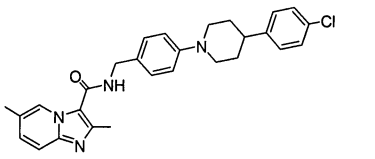
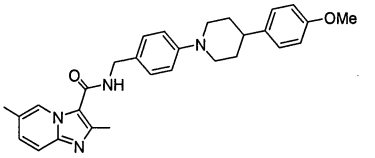
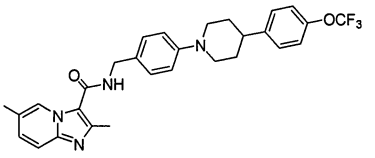
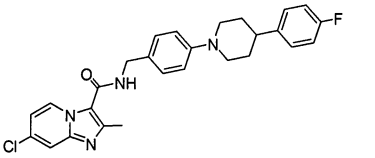
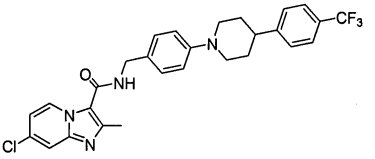
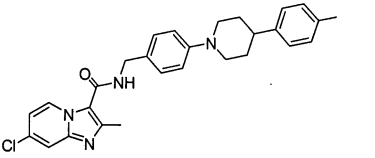
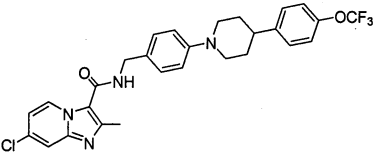
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	

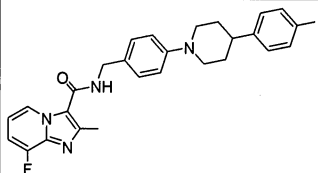
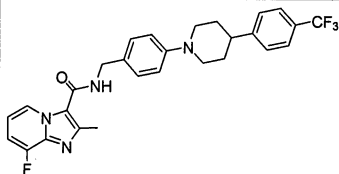
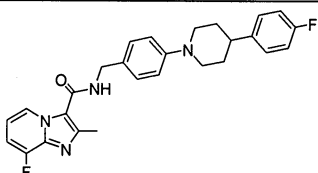
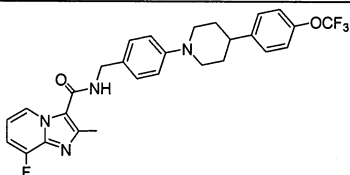
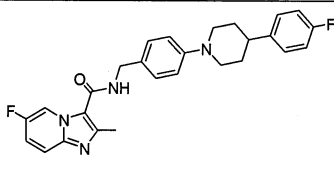
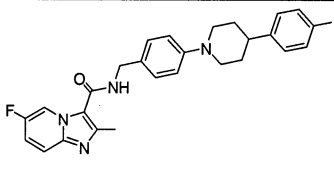
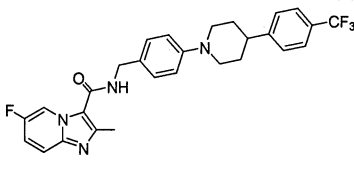
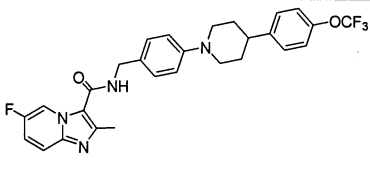
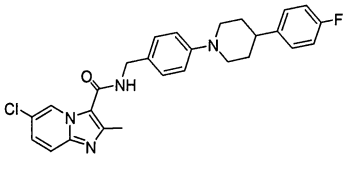
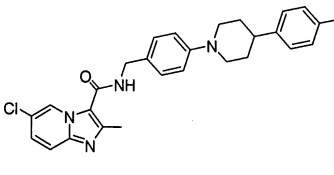
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	
211	

212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	

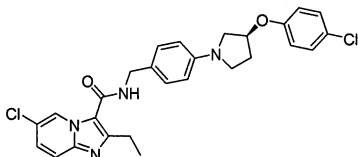
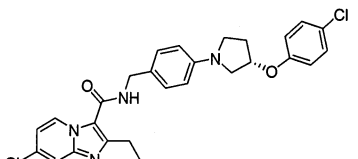
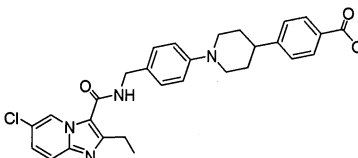
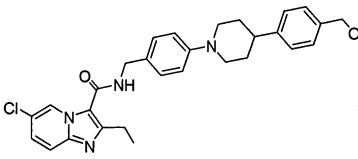
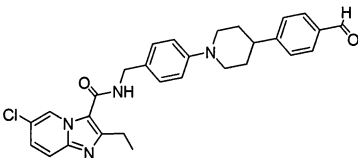
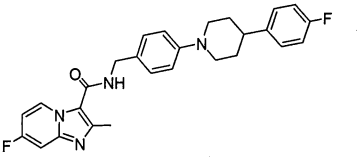
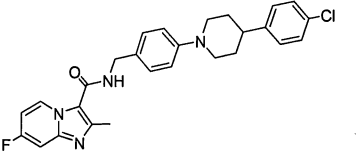
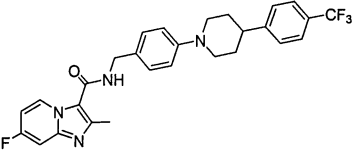
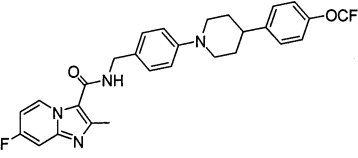
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	

231	
238	
281	
282	
283	
284	
285	
289	
290	

291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	

309	
310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	
325	
326	

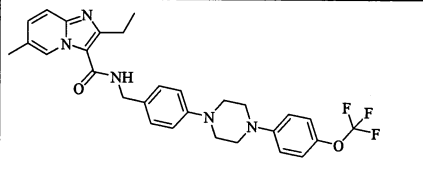
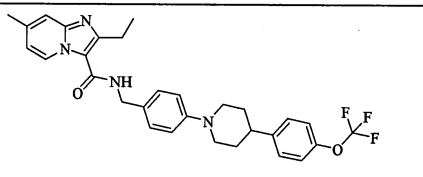
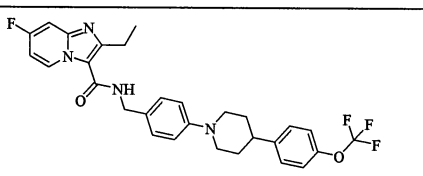
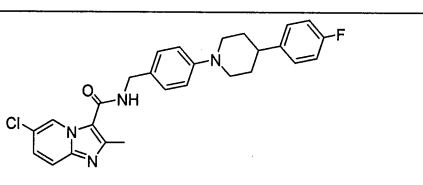
327	
328	
333	
334	
335	
336	
337	
340	
341	

342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	

, tốt hơn nếu là một trong số các công thức 1-21, 23-24, 26, 28-33, 35-57, 59-77, 79-83, 85-87, 90-98, 100-102, 106-111, 113-116 118-124, 126-128, 130-142, 144-150,

153, 155-167, 169-184, 186-188, 190-197, 199, 201, 203-208, 210-211, 213-214, 216, 218-231, 238, 281-285, 289-300, 309-316, 325-328, 333-337, 340-350 như được thể hiện trên đây.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có một trong số các công thức 55, 171, 175 và 325 như được thể hiện sau đây:

55	
171	
175	
325	

và các muối được dụng của nó.

3. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, và chất mang được dụng.

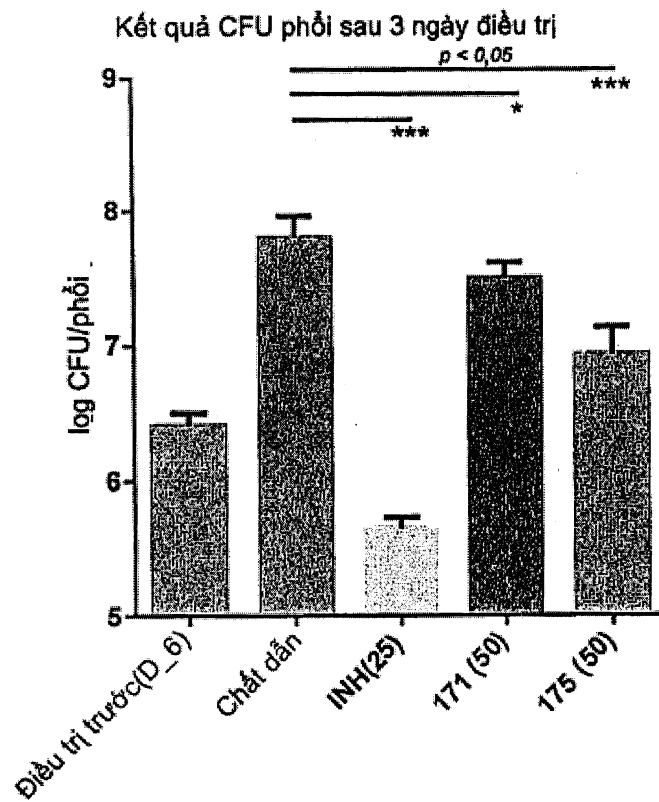


Fig. 1