



(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)



1-0030597

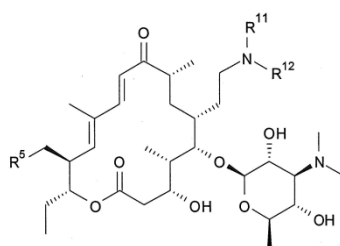
(51)⁷ C07H 17/08; A61K 31/7048; A61P
31/04

(13) B

- (21) 1-2015-04851 (22) 23/05/2014
(86) PCT/EP2014/060665 23/05/2014 (87) WO2014/187957 27/11/2014
(30) 13169009.1 23/05/2013 EP
(45) 25/12/2021 405 (43) 25/04/2016 337A
(73) 1. BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (DE)
51368 Leverkusen, Germany
2. KITASATO INSTITUTE (JP)
9-1, Shirokane 5-Chome Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan
(72) KLEEFELD, Gerd (DE); FROYMAN, Robrecht (BE); LUDWIG, Carolin (DE);
OMURA, Satoshi (JP); SUNAZUKA, Toshiaki (JP); TOMOYASU, Hirose (JP);
AKIHIRO, Sugawara (JP); KAZURO, Shiomi (JP).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT TYLOSIN, DƯỢC PHẨM VÀ CHẾ PHẨM THÚ Y CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất phân tử vòng lớn, cụ thể là hợp chất tylosin có công thức (IIa),



(IIa),

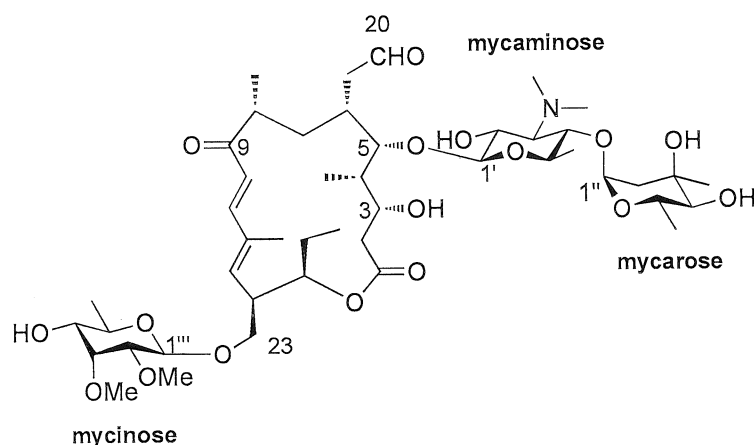
được phẩm hoặc chế phẩm thú y chứa hợp chất này. Các hợp chất, dược phẩm và chế phẩm thú y này là hữu hiệu để điều trị và/hoặc phòng ngừa sự nhiễm khuẩn ở động vật.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất phân tử vòng lớn, cụ thể là hợp chất tylosin, các hợp chất này để dùng làm thuốc và để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa sự nhiễm khuẩn hoặc các rối loạn có liên quan đến sự nhiễm khuẩn; dược phẩm hoặc chế phẩm thú y chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chúng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa sự nhiễm khuẩn hoặc các rối loạn có liên quan đến sự nhiễm khuẩn ở động vật.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

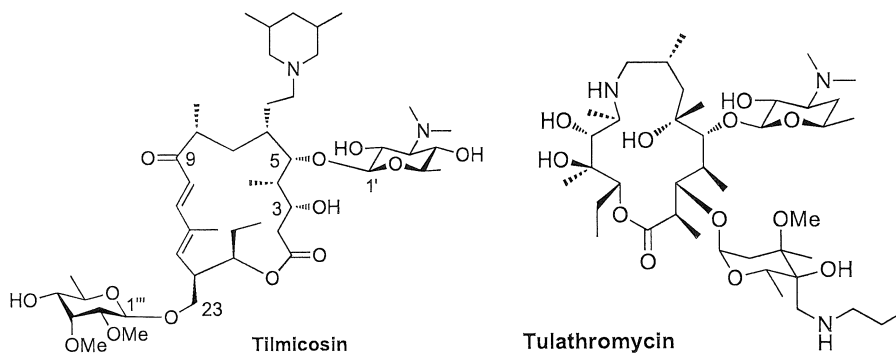
Phân tử vòng lớn thường có cấu trúc hóa học gồm nhóm vòng lớn có 12, 14 hoặc 16 cạnh (aglycon) được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế như các đường trung tính, đường deoxy hoặc đường amino. Các phân tử vòng lớn có hoạt tính kháng khuẩn với phổ rộng chống lại chẳng hạn *Pneumococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Actinobacillus* spp., *Pasteurella* spp. và các mầm bệnh không điển hình như *Mycoplasma*, *Legionella* hoặc *Chlamydia* mà kháng các thuốc khác. Do vậy, các phân tử vòng lớn đã được dùng để điều trị nhiều loại nhiễm khuẩn đường hô hấp, ngoài các nhiễm khuẩn khác. Cho đến nay, nhiều phân tử vòng lớn đã được phát hiện hoặc được tổng hợp, điển hình là bao gồm tylosin được biểu thị bởi công thức sau:



Tylosin đã được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn vi khuẩn Gram dương và

Mycoplasma ở động vật trang trại.

Để mở rộng hơn nữa phổ tác dụng của tylosin và cải thiện độ sinh khả dụng của nó khi dùng qua đường miệng, một số dẫn xuất tylosin đã được thử nghiệm. Ví dụ về các dẫn xuất tylosin như vậy điển hình bao gồm, ngoài các dẫn xuất khác, tilmicosin và tulathromycin (tulathromycin thuộc một nhóm hợp chất khác) tương ứng được biểu thị bởi các công thức sau đây:



Tilmicosin và tulathromycin là hữu hiệu để điều trị bệnh do *Pasteurella* gây ra bởi các vi khuẩn hình que Gram âm như *Pasteurella* hoặc *Mannheimia*. Chúng là kháng sinh thường được sử dụng và quan trọng nhất ở động vật trang trại.

Tuy nhiên, các kháng sinh mới có liên quan chặt chẽ đến sự xuất hiện của các vi khuẩn kháng thuốc. Do đó, vẫn cần tạo ra các kháng sinh mới.

Tình trạng kỹ thuật có thể được phản ánh trong các tài liệu sáng chế và phi sáng chế liên quan sau đây:

Tài liệu sáng chế:

EP 124216	WO 2003-089446
EP 240264	WO 2003-089447
EP 606747	WO 2005-118610
WO 1996-009312	WO 2005-118610
WO 2003-039558	WO 2007-071370
WO 2003-039558	WO 2009-064953
WO 2003-043642	

Tài liệu phi sáng chế:

1. Woodward, R. B., *Angew. Chem.* 1957, 69, 50-58.

2. Brockmann, H.; Henkel, W. *Naturwissenschaften*. 1950, 37, 138.
3. Pinnert-Sindico, S.; Ninet, L.; Preud'homme, J.; Cosar, C. Rhone-Poulenc Research Labs., Paris, *Antibiotics Ann.* 1955, 2, 1954-1955.
4. Hansen, J. L.; Ippolito, J.A.; Ban, N.; Nissen, P.; Moore, P. B.; Steitz, T. A. *Molecular Cell*. 2002, 10, 117.
5. Ducruix, A.; Pascard, C.; Nakagawa, A.; Omura, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 947.
6. Morin, R. B.; Gorman, M.; Hamill, R. L. *Tetrahedron Lett.* 1970, 11, 4737-4740.
7. Omura, S.; Nakagawa, A.; Neszmelyi, A.; Gero, S. D.; Sepulcre, A. M.; Piriou, F.; Lukacs, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 4001-4009.
8. McGuire, J. M. *Antibiot. Chemother.* 1961, 11, 320-327.
9. Debono, M.; Kirst, H. A.; Omura, S. *J. Antibiot.* 1989, 42, 1253-1267.
10. Shokichi Nakajima: Resistant to the drugs - fight against infections-, Maruzen, Tokyo (2000), Cattle death loss: the National Statistics Service (NASS). United State department of Agriculture, May, 5 (2006)
11. Rogert A. Smith: Impact of disease on feedlot performance: A review. *J. Anim. Sci.* 1998, 76, 276-274.
12. Maina, H.; John, D. B.; Ben A. *FEMS Microbiol. Lett.* 2006, 256, 1-10.
13. Yasutomo Arashima: Misunderstanding of "pasteurellosis" in Japan.
14. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 2004-2021.
15. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 2596-2599.
16. Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* 1989, 61, 613-628.
17. Huisgen, R. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984, 1, 1-176.
18. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 2596-2599.

19. Macrolide antibiotics. Chemistry, biology, and practice. Edited by Omura, S. Academic Press, Inc., Orlando, FL 32887. 1984.
20. Hirose, T.; Sunazuka, T.; Noguchi, Y.; Yamaguchi, Y.; Hanaki, H.; Sharpless, K. B.; Omura, S. *Heterocycles*, 2006, 69, 55-61.
21. Kirst, H. A.; Toth, J. E.; Debono, M.; Willard, K. E.; Truedell, B. A.; Ott, J. L.; Counter, F. T.; Felty-Duckworth, A. M.; Pekarek, R. S. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 1631-1641.
22. Mereu, A.; Moriggi, E.; Napoletano, M.; Regazzoni, C.; Manfredini, S.; Mercurio, T. P.; Pellacini, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 5801-5804.
23. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Forkin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 2597.
24. Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* 2004, 6, 2853-2855.
25. Noboru Kagei: *Journal of preventive medicine*, 1985, 199, 32-33.
26. Yoshio Ueno, Satoshi Omura: "Microbial Chemistry, 2nd. edition", Nankodo (1986).
27. Tsuyoshi Yamada: "Fight between bacterium and human", Ishiyaku Publishers, Inc. Satoshi Omura, Ruiko Oiwa: *Chemistry and Biology*, 1982, 20, 10-12.
28. Cassinelli, G.; Cotta, G.; D'Amico, G.; Della, B. C.; Grein, A.; Mazzoleni, R.; Ricciardi, M. L.; Tintinelli, R. *Arch. Mikrobiol.* 1970, 70, 197-210.
29. Bruna, D. C.; Ricciardi, M. L.; Sanfilippo, A. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1973, 3, 708-710.
30. Hamill, R. L.; Hoehn, M. M. *J. Antibiot.* 1964, 17, 100-103.
Probst, G. W.; Hoehn, M. M.; Woods, B. L. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1966, 789-795.
31. Haneisi, T.; Arai, M.; Kitano, N.; Yamamoto, S. *J. Antibiot.* 1974, 27, 339-342.
32. Masatoshi Inukai, Hiroshi Mishima: *Current Chemistry special 9 "Advanced antibiotics "*, Tokyo Kagakudojin, 1987, 37-43.

33. Omura, S.; Otoguro, K.; Imamura, N.; Huga, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R., Tanaka, Y.; Tanaka, H.; Xue-hui, S.; En-tai, Y. J. Antibio, 1987, 40, 623-629.
34. Imamura, N.; Kuga, H.; Otoguro, K.; Tanaka, H.; Omura, S. J. Antibio. 1989, 42, 156-158.
35. Giencke, W.; Ort, O.; Stark, H. Liebigs. Ann. Chem. 1989. 671-676.
- Moss, R. A.; Landon, M. J.; Luchter, K. M.; Mamantov, A. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 4392-4394.
36. Tsuzuki, K.; Yan, F.; Otoguro, K.; Omura, S. J. Antibiot. 1991, 44, 774-784.
37. Kar, A.; Argade, N. P. Tetrahedron, 2003, 59, 2991.
38. Nam, N. H.; Kim, Y.; You, Y. J.; Hong, D. H.; Kim, H. M.; Ahn, B. Z. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1955-1958.
39. Naora, H.; Ohnuki, T.; Nakamura, A. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1988, 61, 993-994.
- Thakkalapally, A.; Benin, V. Tetrahedron. 2005, 61, 4939-4948.

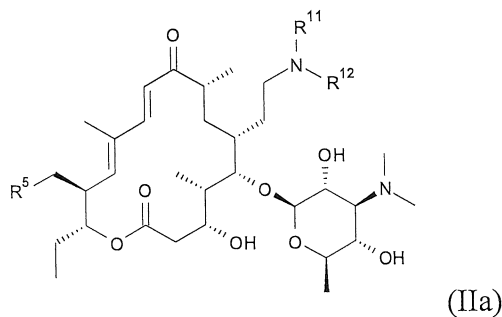
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất hóa học mới hữu hiệu trong điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm khuẩn ở động vật được gây ra bởi các vi khuẩn như: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Neisseria* spp., *Moraxella* spp., *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Bacillus* spp., *Listeria* spp., *Erysipelothrix* spp., *Arcanobacterium* spp., *Vibrio* spp. *Aeromonas* spp., *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Erwinia* spp., *Yersinia* spp., *Pseudomonas* spp., *Alcaligenes* spp., *Burkholderia* spp., *Phyllobacterium* spp., *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Haemophilus* spp., *Actinobacillus* spp., *Bordetella* spp., *Pasteurella* spp., *Brucella* spp., *Campylobacter* spp., *Capnocytophaga* spp., *Francisella* spp., *Helicobacter* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Bartonella* spp., *Chlamydia* spp., *Coxiella* spp., *Ehrlichia* spp., *Rickettsia* spp., *Borrelia* spp., *Leptospira* spp., *Treponema* spp., *Brachyspira* spp., *Veillonella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Porphyromonas* spp.,

Prevotella spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp., *Propionibacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.

Cụ thể hơn, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn Gram dương như *staphylococcal*, *streptococcal*, *Lactobacillus acidophilus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Bacillus* hoặc *Clostridium* và vi khuẩn gram âm như *Pasteurella*, *Mannheimia* hoặc *Mycoplasma* ở động vật.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được biểu thị bởi công thức (IIa):



hoặc muối, este hoặc solvat được dụng của nó;

trong đó:

R^5 là hydroxyl

mỗi nhóm R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ:

hydro;

CHO;

C_1 - C_6 -X, trong đó X được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, halogen, và N_3 ,

CN;

C_1 - C_6 -alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế;

C_2 - C_6 -alkenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế;

C2-C6-alkynyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế;

C3-C14-xycloalkyl;

được thế C3-C14-xycloalkyl;

aryl;

aryl được thế;

dị vòng;

dị vòng được thế;

trong đó ít nhất R^{11} hoặc R^{12} là C1-C3-alkyl, được thế bằng 1,2,3-triazol được thế ở vị trí 4 bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng và dị vòng được thế.

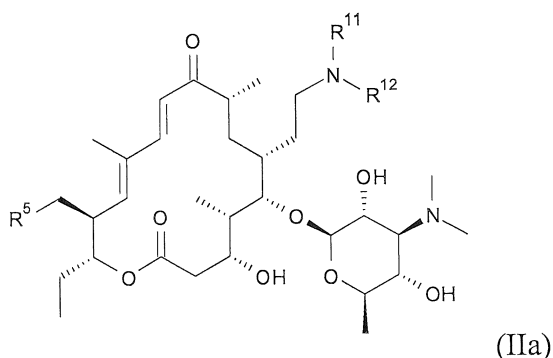
Theo một phương án khác nữa sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức đã nêu (IIa), trong đó:

một trong số R^{11} và R^{12} là C1-C2-alkyl, được thế bằng 1,2,3-triazol được thế ở vị trí 4 bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng và dị vòng được thế, và nhóm còn lại trong số R^{11} và R^{12} là

hydro hoặc

C1-C2-alkyl, tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl và aryl được thế.

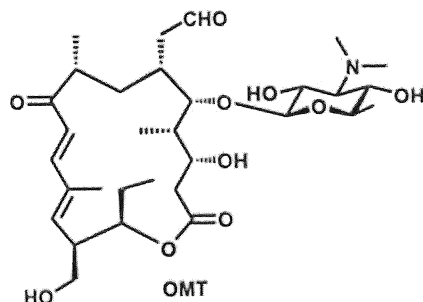
Sáng chế mô tả phương pháp điều chế hợp chất có công thức (IIa):



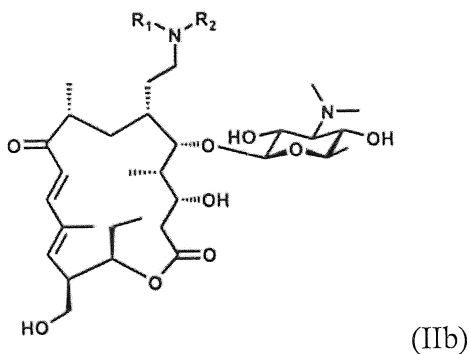
trong đó R^5 , R^{11} và R^{12} là như đã xác định ở trên;

phương pháp này bao gồm ít nhất một trong số các bước (i), (ii), (iii) và/hoặc (iv) sau đây:

(i) cho O-mycaminosyltylonolid (OMT):



phản ứng với amin có công thức chung NR^1R^2 để tạo thành hợp chất có công thức (IIb) sau đây



trong đó

R^1 là như đã xác định đối với R^{11} và R^{12} trong công thức (IIa) nêu trên, và

R^2 là C2-C6-alkynyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế; hoặc
(ii) cho hợp chất thu được có công thức (IIb),

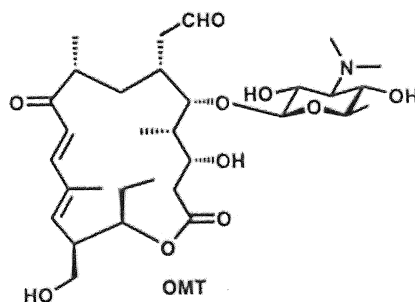
trong đó

R^1 là như đã xác định đối với R^{11} và R^{12} trong công thức (IIa) nêu trên, và

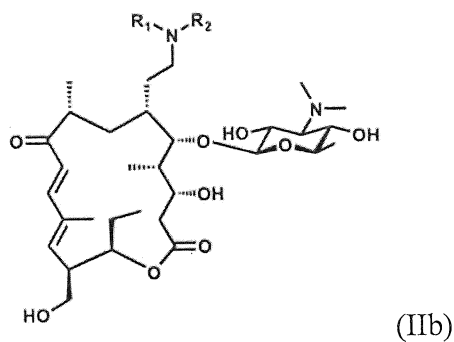
R^2 là C2-C6-alkynyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế phản ứng với $R-N_3$, trong đó R là như đã xác định đối với R^{11} hoặc R^{12} trong công thức (IIa) nêu trên, với sự có mặt của chất xúc tác đồng để tạo thành hợp chất có công thức

(IIa); hoặc

(iii) cho O-mycaminosyltylonolid (OMT):



phản ứng với amin có công thức chung NR^1R^2 để tạo thành hợp chất có công thức (IIb) sau đây



trong đó

R^1 là như đã xác định đối với R^{11} và R^{12} trong công thức (IIa) nêu trên, và

R^2 là C1-C6-alkyl, mang một phần tử thế N_3 và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế; hoặc

(iv) cho hợp chất thu được có công thức (IIb), trong đó

R^1 là như đã xác định đối với R^{11} và R^{12} trong công thức (IIa) nêu trên, và

R^2 là C1-C6-alkyl, mang một phần tử thế N_3 và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế

phản ứng với $R-C\equiv CH$, trong đó R là như đã xác định đối với R^{11} hoặc R^{12} trong công thức (IIa) nêu trên, với sự có mặt của chất xúc tác đồng để tạo thành hợp chất có công

thức (IIa).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm hoặc chế phẩm thú y chứa hợp chất theo sáng chế. Các chế phẩm như vậy có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm khuẩn hoặc các rối loạn liên quan đến sự nhiễm khuẩn ở động vật, bao gồm động vật có vú, cá hoặc chim, ngoài các động vật khác. Dược phẩm hoặc chế phẩm thú y có thể bao gồm hoặc có thể được sử dụng đồng thời, tuần tự hoặc liên tiếp với một hoặc nhiều kháng sinh khác.

Các dược phẩm hoặc chế phẩm thú y chứa hợp chất có công thức (IIa) như đã nêu trên là được ưu tiên trong bản mô tả này. Các chế phẩm này, cũng như các hợp chất có công thức (IIa) như đã nêu trên, tốt hơn là có thể được dùng để điều trị chứng viêm vú ở động vật có vú không phải người, như bò, lạc đà, trâu, dê hoặc cừu, tốt hơn nữa là ở động vật nhai lại được sử dụng để sản xuất sữa cho người, như bò, trâu, cừu, và dê.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IIa) để dùng làm thuốc.

Theo các phương án khác, sáng chế mô tả hợp chất có công thức (IIa) như đã mô tả trên đây để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa sự nhiễm khuẩn hoặc các rối loạn có liên quan đến sự nhiễm khuẩn ở động vật.

Theo các phương án khác, sáng chế mô tả dược phẩm hoặc chế phẩm thú y chứa hợp chất có công thức (IIa) như đã mô tả trên đây và ít nhất một chất mang dược dụng.

Trong ngữ cảnh này, dược phẩm hoặc chế phẩm thú y để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa sự nhiễm khuẩn hoặc các rối loạn có liên quan đến sự nhiễm khuẩn ở động vật là được ưu tiên.

Các hợp chất theo sáng chế có cấu trúc hóa học khác với tylosin hoặc tilmicosin, trong khi các hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính kháng khuẩn tương tự hoặc lớn hơn hoạt tính kháng khuẩn của tylosin hoặc tilmicosin. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất thay thế cho for tylosin hoặc tilmicosin, đặc biệt là để điều trị nhiễm khuẩn hoặc các rối loạn liên quan gây ra bởi vi khuẩn kháng tylosin hoặc tilmicosin. Do đó, hợp chất theo sáng chế là hữu hiệu trong điều trị hoặc phòng ngừa sự

nhiễm khuẩn hoặc các rối loạn liên quan đến sự nhiễm khuẩn ở động vật.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa như được xác định dưới đây hoặc như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa hữu cơ, hóa sinh, y học, dược học, vi khuẩn học và các lĩnh vực tương tự.

Thuật ngữ "C1-C3-alkyl", "C1-C6-alkyl", "C1-C12-alkyl" hoặc tương tự, được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các gốc hydrocacbon bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng chứa từ 1 đến 3, từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C0-C3-alkyl" có nghĩa là liên kết hoặc C1-C3-alkyl. Ví dụ về các gốc C1-C3-alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl và isopropyl, và ví dụ về các gốc C1-C6-alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, neopentyl và n-hexyl, và ví dụ về các gốc C1-C12-alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, neopentyl, n-hexyl, n-octyl, n-dexyl và n-dodexyl.

Thuật ngữ "C2-C6-alkenyl" hoặc tương tự, được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon với một hoặc nhiều liên kết đôi trong mạch. Ví dụ về C2-C6-alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, propenyl, isobutenyl, 1,3-hexadienyl, n-hexenyl và 3-pentenyl.

Thuật ngữ "C2-C6-alkynyl" hoặc tương tự, được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon với một hoặc nhiều liên kết ba trong mạch tùy ý chứa một hoặc nhiều liên kết đôi. Ví dụ về C2-C6-alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, propynyl, isopentynyl, 1,3-hexadiynyl, n-hexynyl, 3-pentynyl, và 1-hexen-3-ynyl.

Thuật ngữ "aryl", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các nhóm thơm không được thể vòng cacbon gồm một, hai hoặc ba vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, 1- hoặc 2-naphtyl, anthraxen, phenantren và các gốc tương tự.

Thuật ngữ, "C3-C14-xycloalkyl", được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ

các nhóm một, hai hoặc ba vòng không được thế, trong đó mỗi nhân vòng cacbon bao gồm xycloalkyl có 3 đến 7 nguyên tử cacbon, tương ứng, ví dụ như, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl.

Thuật ngữ "halo" và "halogen", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nguyên tử được chọn từ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ "heteroaryl", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ gốc thom có một, hai, hoặc ba vòng có từ 5 đến 14 nguyên tử vòng, trong đó một nguyên tử vòng được chọn từ S, O và N; không, một hoặc nhiều nguyên tử vòng là các nguyên tử khác loại khác độc lập được chọn từ S, O và N; và các nguyên tử vòng còn lại là cacbon, gốc này được liên kết với phần còn lại của phân tử nhờ nguyên tử vòng bất kỳ, ví dụ như, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiophenyl, furanyl, quinolinyl, isoquinolinyl, và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ vòng có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh không thom hoặc nhóm hai hoặc ba vòng chứa vòng sáu cạnh ngưng tụ có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, trong đó (i) mỗi vòng 5 cạnh có 0 đến 1 liên kết đôi và mỗi vòng 6 cạnh có 0 đến 2 liên kết đôi, (ii) nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hoá, (iii) nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được thế bốn bậc, và (iv) nhân dị vòng bất kỳ trong số các nhân dị vòng nêu trên có thể được ngưng tụ với một hoặc hai vòng benzen. Các dị vòng điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, và tetrahydrofuryl.

Thuật ngữ "dị vòng", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ heteroxycloalkyl và heteroaryl.

Thuật ngữ "dị vòng được thế", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ heterocycloalkyl được thế và heteroaryl được thế.

Thuật ngữ "aryl được thế", được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm

aryl, như được xác định trong bản mô tả, được thế bằng cách thay thế độc lập một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong đó bằng, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C1-C6-alkyl, C(O)-aryl, C(O)-heteroaryl, CO₂-alkyl, CO₂-aryl, CO₂-heteroaryl, CONH₂, CONH-C1-C6-alkyl, CONH-aryl, CONH-heteroaryl, OC(O)-C1-C6-alkyl, OC(O)-aryl, OC(O)-heteroaryl, OCO₂-alkyl, OCO₂-aryl, OCO₂-heteroaryl, OCONH₂, OCONH-C1-C6-alkyl, OCONH-aryl, OCONH-heteroaryl, NHC(O)-C1-C6-alkyl, NHC(O)-aryl, NHC(O)-heteroaryl, NHCO₂-alkyl, NHCO₂-aryl, NHCO₂-heteroaryl, NHCONH₂, NHCONH-C1-C6-alkyl, NHCONH-aryl, NHCONH-heteroaryl, SO₂-C1-C6-alkyl, SO₂-aryl, SO₂-heteroaryl, SO₂NH₂, SO₂NH-C1-C6-alkyl, SO₂NH-aryl, SO₂NH-heteroaryl, C1-C6-alkyl, C3-C7-cycloalkyl, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, benzyl, benzyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, C1-C6-alkoxy, metoxymetoxy, metoxyetoxo, amino, benzylamino, arylamino, heteroarylamino, C1-C3-alkyl-amino, thio, aryl-thio, heteroarylthio, benzyl-thio, C1-C6-alkyl-thio, hoặc methylthiomethyl.

Thuật ngữ "heteroaryl được thế", được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm heteroaryl như được xác định trong bản mô tả được thế bằng cách thay thế độc lập một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong đó bằng, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C1-C6-alkyl, C(O)-aryl, C(O)-heteroaryl, CO₂-alkyl, CO₂-aryl, CO₂-heteroaryl, CONH₂, CONH-C1-C6-alkyl, CONH-aryl, CONH-heteroaryl, OC(O)-C1-C6-alkyl, OC(O)-aryl, OC(O)-heteroaryl, OCO₂-alkyl, OCO₂-aryl, OCO₂-heteroaryl, OCONH₂, OCONH-C1-C6-alkyl, OCONH-aryl, OCONH-heteroaryl, NHC(O)-C1-C6-alkyl, NHC(O)-aryl, NHC(O)-heteroaryl, NHCO₂-alkyl, NHCO₂-aryl, NHCO₂-heteroaryl, NHCONH₂, NHCONH-C1-C6-alkyl, NHCONH-aryl, NHCONH-heteroaryl, SO₂-C1-C6-alkyl, SO₂-aryl, SO₂-heteroaryl, SO₂NH₂, SO₂NH-C1-C6-alkyl, SO₂NH-aryl, SO₂NH-heteroaryl, C1-C6-alkyl, C3-C7-cycloalkyl, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, aryl, heteroaryl, benzyl, benzyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, C1-C6-alkoxy, metoxymetoxy, metoxyetoxo, amino, benzylamino, arylamino, heteroarylamino, C1-C3-alkyl-amino, thio, aryl-thio,

heteroarylthio, benzyl-thio, C1-C6-alkyl-thio, hoặc methylthiometyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl được thế", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl, như đã xác định ở trên, được thế bằng cách thay thế độc lập một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong đó bằng, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C1-C6-alkyl, C(O)-aryl, C(O)-heteroaryl, CO₂-alkyl, CO₂-aryl, CO₂-heteroaryl, CONH₂, CONH-C1-C6-alkyl, CONH-aryl, CONH-heteroaryl, OC(O)-C1-C6-alkyl, OC(O)-aryl, OC(O)-heteroaryl, OCO₂-alkyl, OCO₂-aryl, OCO₂-heteroaryl, OCONH₂, OCONH-C1-C6-alkyl, OCONH-aryl, OCONH-heteroaryl, NHC(O)-C1-C6-alkyl, NHC(O)-aryl, NHC(O)-heteroaryl, NHCO₂-alkyl, NHCO₂-aryl, NHCO₂-heteroaryl, NHCONH₂, NHCONH-C1-C6-alkyl, NHCONH-aryl, NHCONH-heteroaryl, SO₂-C1-C6-alkyl, SO₂-aryl, SO₂-heteroaryl, SO₂NH₂, SO₂NH-C1-C6-alkyl, SO₂NH-aryl, SO₂NH-heteroaryl, C1-C6-alkyl, C3-C7-cycloalkyl, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, aryl, heteroaryl, benzyl, benzyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, C1-C6-alkoxy, metoxymethoxy, metoxyethoxy, amino, benzylamino, arylamino, heteroarylamino, C1-C3-alkyl-amino, thio, aryl-thio, heteroarylthio, benzyl-thio, C1-C6-alkyl-thio, hoặc methylthiometyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl được thế", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm xycloalkyl, như đã xác định ở trên, được thế bằng cách thay thế độc lập một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong đó bằng, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, F, Cl, Br, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C1-C6-alkyl, C(O)-aryl, C(O)-heteroaryl, CO₂-alkyl, CO₂-aryl, CO₂-heteroaryl, CONH₂, CONH-C1-C6-alkyl, CONH-aryl, CONH-heteroaryl, OC(O)-C1-C6-alkyl, OC(O)-aryl, OC(O)-heteroaryl, OCO₂-alkyl, OCO₂-aryl, OCO₂-heteroaryl, OCONH₂, OCONH-C1-C6-alkyl, OCONH-aryl, OCONH-heteroaryl, NHC(O)-C1-C6-alkyl, NHC(O)-aryl, NHC(O)-heteroaryl, NHCO₂-alkyl, NHCO₂-aryl, NHCO₂-heteroaryl, NHCONH₂, NHCONH-C1-C6-alkyl, NHCONH-aryl, NHCONH-heteroaryl, SO₂-C1-C6-alkyl, SO₂-aryl, SO₂-heteroaryl, SO₂NH₂, SO₂NH-C1-C6-alkyl, SO₂NH-aryl, SO₂NH-heteroaryl, C1-C6-alkyl, C3-C7-cycloalkyl, CF₃, CH₂CF₃, CH₂Cl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, aryl, heteroaryl, benzyl, benzyloxy,

aryloxy, heteroaryloxy, C1-C6-alkoxy, metoxymethoxy, metoxyethoxy, amino, benzylamino, arylamino, heteroaryl amino, C1-C3-alkyl-amino, thio, aryl-thio, heteroarylthio, benzyl-thio, C1-C6-alkyl-thio, hoặc methylthiomethyl.

Thuật ngữ "amino" bao gồm nhóm được biểu thị bởi $-\text{NH}_2$. Thuật ngữ "amino được thế" dùng để chỉ các nhóm amin có một hoặc hai phần tử thế thay cho một hoặc hai nguyên tử hydro gắn với nguyên tử nitơ thuộc nhóm amino. Thuật ngữ "azit" có nghĩa là nhóm được biểu thị bởi $-\text{N}_3$, mà có thể chứa $-\text{N}-\text{N} \equiv \text{N}$ hoặc $-\text{N}=\text{N}=\text{N}$.

"Nhóm bảo vệ hydroxy", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm dễ dàng được loại ra mà đã biết trong lĩnh vực để bảo vệ nhóm hydroxyl khỏi phản ứng không mong muốn trong quá trình tổng hợp và được loại bỏ một cách chọn lọc. Việc sử dụng nhóm bảo vệ hydroxy là đã biết trong lĩnh vực này để bảo vệ các nhóm khỏi các phản ứng không mong muốn trong quá trình tổng hợp và nhiều nhóm bảo vệ như vậy là đã biết. Xem, ví dụ, T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Ví dụ về nhóm bảo vệ hydroxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methylthiomethyl, tert-dimethylsilyl, tert-butylđiphenylsilyl, axyl được thế bằng nhóm thơm và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "hydroxy được bảo vệ ", dùng để chỉ nhóm hydroxy được bảo vệ bằng một nhóm bảo vệ hydroxy, như đã xác định ở trên, bao gồm, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzoyl, axetyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, metoxymetyl các nhóm.

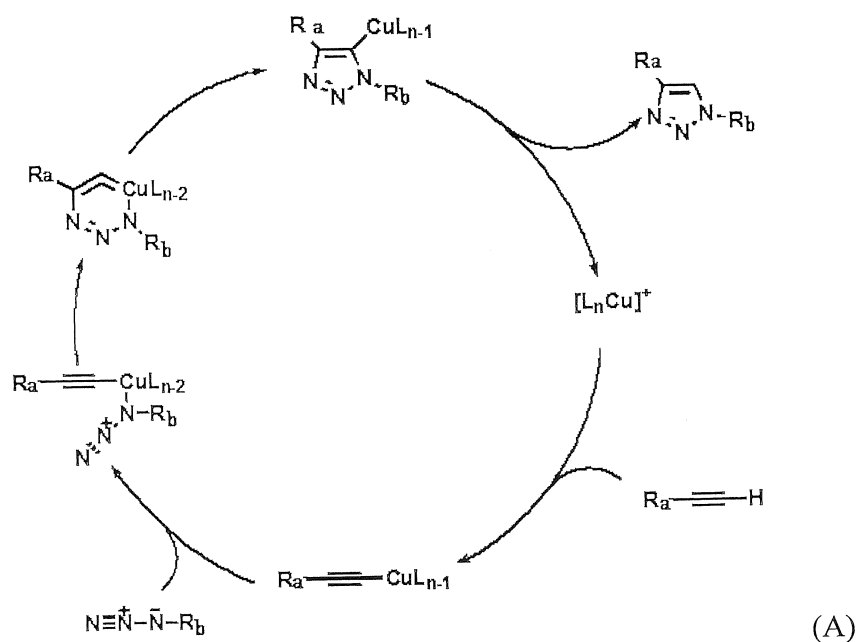
"Nhóm bảo vệ aldehyde", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm dễ dàng được loại ra mà đã biết để bảo vệ nhóm aldehyde khỏi phản ứng không mong muốn trong quá trình tổng hợp và được loại bỏ một cách chọn lọc. Việc sử dụng nhóm bảo vệ aldehyde là đã biết trong lĩnh vực này để bảo vệ các nhóm aldehyde khỏi các phản ứng không mong muốn trong quá trình tổng hợp và nhiều nhóm bảo vệ như vậy là đã biết. Xem, ví dụ, T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, op. cit. Ví dụ về nhóm bảo vệ aldehyde bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetal, ketal, xanohydrin được thế tại O, hydrazon được thế, imin và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "được bảo vệ aldehyt" dùng để chỉ nhóm aldehyt được bảo vệ bằng

nhóm bảo vệ aldehyt, như đã xác định ở trên, bao gồm, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetyl axetyl, dimetoxi metyl, 1,3-dioxolan, 1,3-dioxan và các nhóm tương tự.

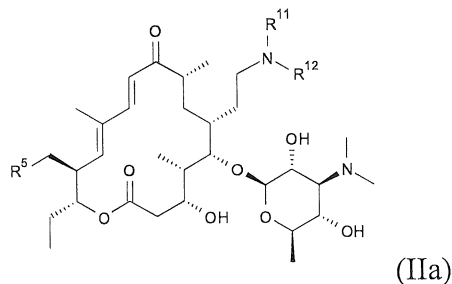
Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế, nhưng không chỉ giới hạn ở, bằng phương pháp thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, ví dụ theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả dưới đây, điển hình là phương pháp tương tự với phương pháp được nêu cụ thể trong phần ví dụ của bản mô tả này.

Việc điều chế hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện một cách điển hình bằng cách sử dụng phản ứng thêm vòng giữa azit và dẫn xuất axetylen, được gọi là phản ứng hóa học click (xem, ví dụ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 2004-2021 và Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 2596-2599). Cơ chế của phản ứng này được biểu thị bởi sơ đồ A sau đây:



trong đó Ra và Rb biểu thị các nhóm chức và LnCu biểu thị chất xúc tác đồng. Phản ứng hóa học click có thể diễn hình được đặc trưng bởi tính chọn lọc nhóm chức phức tạp và tính chọn lọc vùng, điều kiện phản ứng êm dịu, hiệu suất cao, và có thể ứng dụng được cho nhiều loại phân tử thể khác nhau.

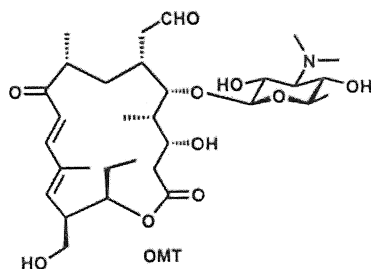
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (IIa):



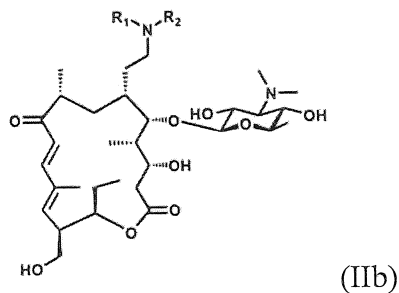
trong đó R^5 , R^{11} và R^{12} là như đã xác định ở trên;

phương pháp này bao gồm các bước sau:

(i) cho O-mycaminosyltylonolid (OMT):



phản ứng với amin có công thức chung NR^1R^2 để tạo thành hợp chất có công thức (IIb) sau đây



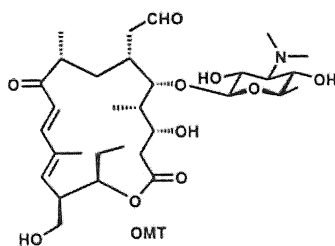
trong đó

R^1 là như đã xác định đối với R^{11} và R^{12} trong công thức (IIa) nêu trên, và

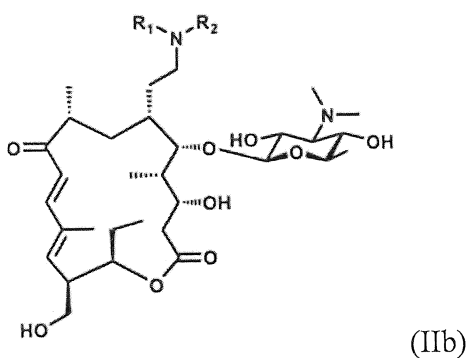
R^2 là C2-C6-alkynyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế; và

(ii) cho hợp chất thu được có công thức (IIb) phản ứng với $R-N_3$, trong đó R là như đã xác định đối với R^{11} hoặc R^{12} trong công thức (IIa) nêu trên, với sự có mặt của chất xúc

tác động để tạo thành hợp chất có công thức (IIa); hoặc
(iii) cho O-mycaminosyltylonolid (OMT):



phản ứng với amin có công thức chung NR^1R^2 để tạo thành hợp chất có công thức (IIb) sau đây



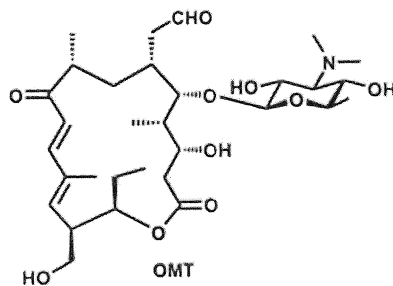
trong đó

R^1 là như đã xác định đối với R^{11} và R^{12} trong công thức (IIa) nêu trên, và

R^2 là C1-C6-alkyl, mang một phần tử thế N_3 và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế; và

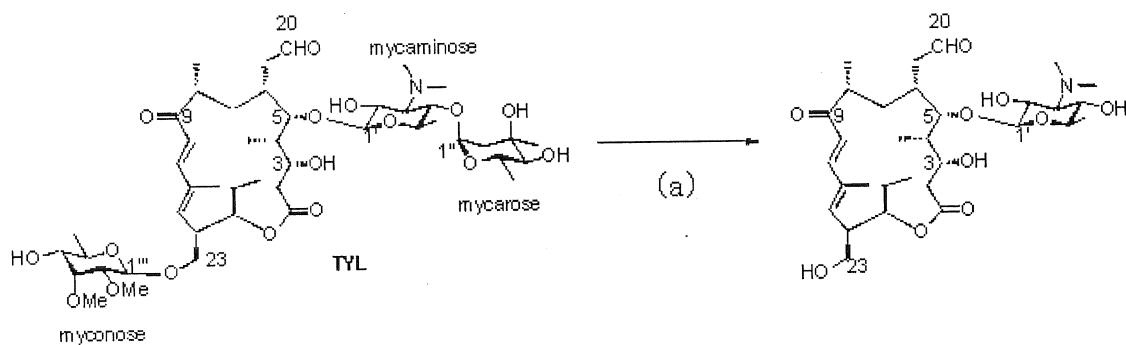
(iv) cho hợp chất thu được có công thức (IIb) phản ứng với $\text{R}-\text{C}\equiv\text{CH}$, trong đó R là như đã xác định đối với R^{11} hoặc R^{12} trong công thức (IIa) nêu trên, với sự có mặt của chất xúc tác đồng để tạo thành hợp chất có công thức (IIa).

Hợp chất ban đầu có công thức:

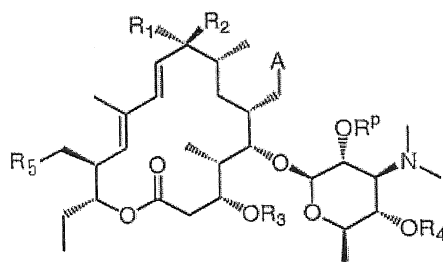


có thể được điều chế bằng cách thực hiện, ví dụ các bước phụ sau đây:

- (a) deglycosyl hoá tylosin trong điều kiện axit, ví dụ với sự có mặt của dung dịch nước TFA hoặc HBr; và
- (b) tùy ý chuyển hóa các nhóm chức còn lại thành phần tử thế mong muốn theo quy trình thông thường bất kỳ.



Ví dụ về phương pháp để điều chế hợp chất có công thức (I) (không theo sáng chế):

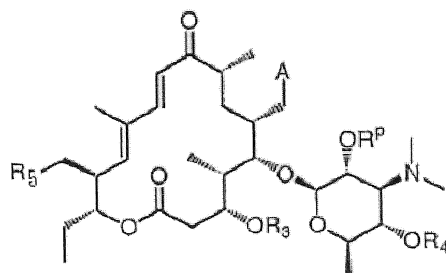


(I)

trong đó A là $\text{CH}_2\text{-R}'$ và R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R' và R^p là như đã xác định ở trên;

phương pháp này bao gồm các bước sau :

(i) cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó,

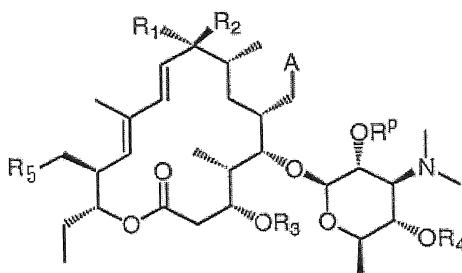
A là CH_2 -hydroxy; và

các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I), với azit được chọn từ diphenylphosphoryl azit (DPPA) hoặc natri azit (NaN_3) để tạo thành hợp chất có công thức đã nêu (II) trong đó A là $\text{CH}_2\text{-N}_3$ và các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I); và

(ii) cho hợp chất thu được có công thức (II) trong đó A là $\text{CH}_2\text{-N}_3$ và các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I) với $\text{R-C}\equiv\text{CH}$, trong đó R là như được xác định trong công thức (I) nêu trên, với sự có mặt của chất xúc tác đồng để tạo thành hợp chất có công thức (II),

trong đó A là $\text{CH}_2\text{-R'}$ và R_3 , R_4 , R_5 , R' và R^p là như đã xác định ở trên.

Ví dụ khác nữa về phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) (không theo sáng chế):

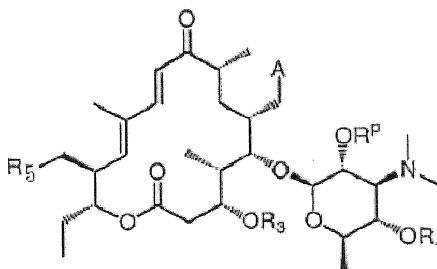


(I)

trong đó R_5 là R' và A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R' và R^p là như đã xác định ở trên;

phương pháp này bao gồm các bước sau:

(i) cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó,

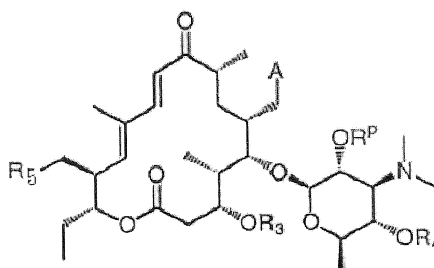
R5 là hydroxy; và

các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I), phản ứng với azit được chọn từ diphenylphosphoryl azit (DPPA) hoặc natri azit (NaN_3) để tạo thành hợp chất có công thức đã nêu (II) trong đó R5 là $-\text{N}_3$ và các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I); và

(ii) cho hợp chất thu được có công thức (II) trong đó R5 là $-\text{N}_3$ và các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I) phản ứng với $\text{R}-\text{C}\equiv\text{CH}$, trong đó R là như được xác định trong công thức (I) nêu trên, với sự có mặt của chất xúc tác đồng để tạo thành hợp chất có công thức (II),

trong đó R5 là R' và A, R3, R4, R' và R^{P} là như đã xác định ở trên.

Trong bước (i) của các phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức (I) nêu trên, nguyên liệu ban đầu là sẵn có trên thị trường hoặc có thể được điều chế dễ dàng bởi hợp chất hiện có trên thị trường theo phương pháp bất kỳ đã biết. Ví dụ, hợp chất ban đầu có công thức:



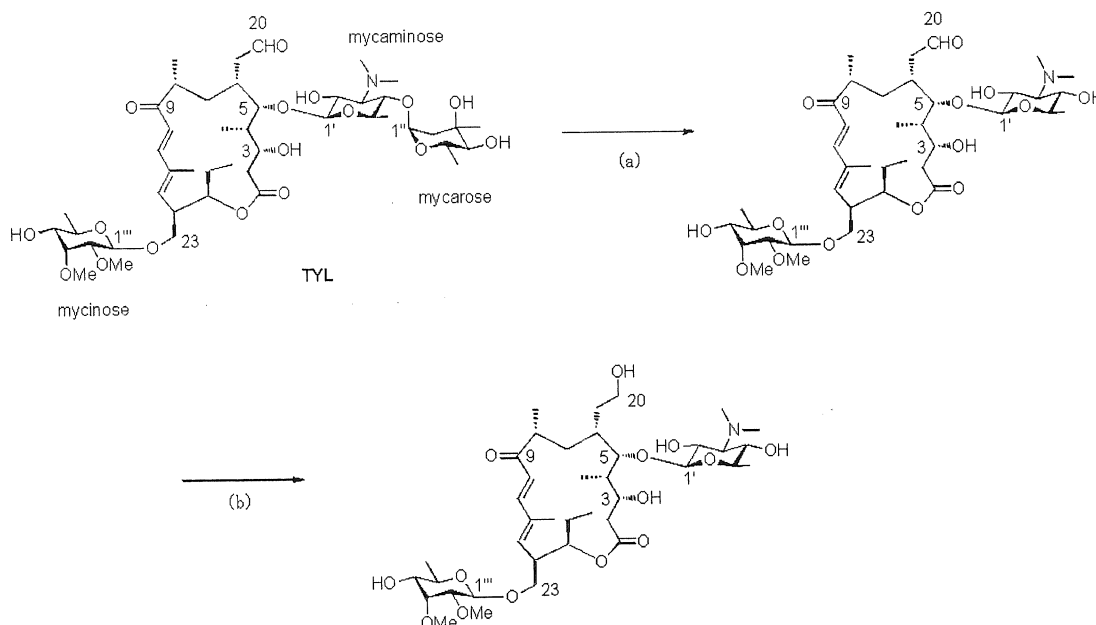
(II)

trong đó,

A là CH_2 -hydroxy; và

các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I), có thể được điều chế bằng cách thực hiện các bước phụ sau đây:

- (a) deglycosyl hoá tylosin trong điều kiện axit, ví dụ với sự có mặt của dung dịch nước HCl;
- (b) khử nhóm aldehyt ở vị trí 20 với sự có mặt của chất khử, như NaBH_4 ; và
- (c) tùy ý chuyển hóa các nhóm chức còn lại thành phần tử thể mong muốn theo quy trình thông thường bất kỳ.



Để tăng cường khả năng phản ứng của nhóm chức hydroxyl ở vị trí 20 hoặc 23, các hợp chất ban đầu có công thức (II) có thể, nếu cần, được halogen hóa, ví dụ với chất halogen hóa như I_2 hoặc CCl_4 với sự có mặt của PPh_3 trong dung môi như pyridin và/hoặc diclometyl ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -27 đến 40°C , tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, sao cho tạo thành hợp chất có công thức (II) trong đó A là CH_2 -halo hoặc R5 là halogen.

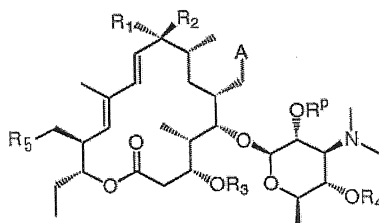
Bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (II) trong đó A là CH_2 -R' hoặc R5 là R', hợp chất mà có thể thu được từ phương pháp điều chế bất kỳ trong số các phương

pháp nêu trên dùng làm chất ban đầu, dẫn xuất 20,23-bistriazol tylosin, là hợp chất có công thức (I) trong đó A là $\text{CH}_2\text{-R}'$ và R5 là R' có thể được điều chế bằng cách thực hiện các phương pháp điều chế bất kỳ khác như đã nêu trên.

Trong ví dụ cụ thể đối với công thức (I), việc azit hóa ở bước (i) trong các phương pháp điều chế nêu trên có thể được thực hiện bằng cách cho azit như diphenylphosphoryl azit (DPPA) hoặc natri azit (NaN_3) phản ứng với chất ban đầu với sự có mặt của dung môi như THF hoặc DMSO ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -27 đến 100°C , tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C .

Phản ứng ở bước (ii) và (iv) trong các phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) và (IIb) nêu trên có thể được thực hiện trong dung môi, ví dụ nước, tert-butyl rượu, metanol hoặc axetonitril hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn là trong axetonitril, tốt hơn là với sự có mặt của tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]amin (TBTA), với sự có mặt của chất xúc tác đồng, ví dụ $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$ hoặc CuI , tốt hơn là CuI ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C , tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 40°C , tốt hơn nữa là ở nhiệt độ trong phòng.

Một ví dụ khác nữa về phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) (không theo sáng chế):

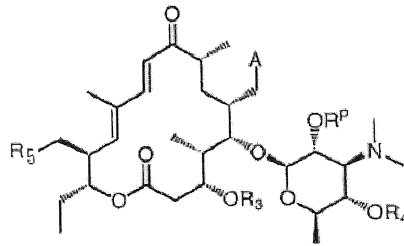


(I)

trong đó R1 và R2 cùng nhau là $=\text{N-O-CO-C}_3\text{-alkyl-R}'$ và A, R3, R4, R5, R' và R^p là như đã xác định ở trên;

phương pháp này bao gồm các bước sau:

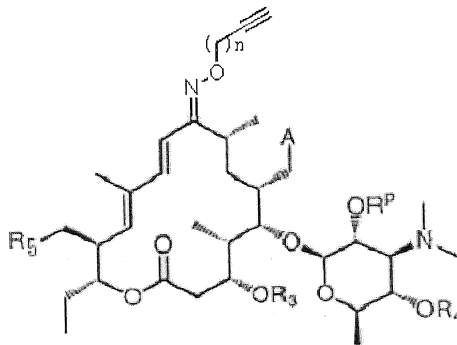
(i) cho hợp chất có công thức (II):



(II)

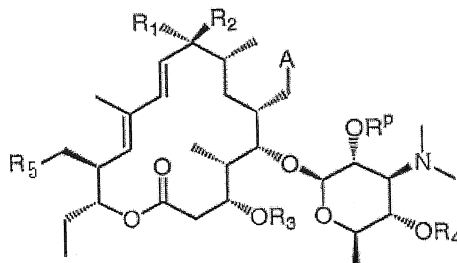
trong đó,

các nhóm có thể thay đổi là như đã xác định trong công thức (I), nhưng A không là -CHO, phản ứng với $\text{CH}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ trong đó n là số nguyên từ 1 đến 3 để tạo thành hợp chất có công thức (III):



(III)

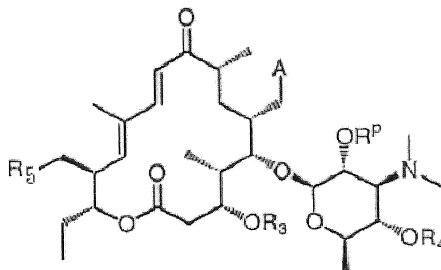
trong đó n là số nguyên từ 1 đến 3 và A, R₃, R₄, R₅ và R^p là như đã xác định trong công thức (I), với điều kiện là A không là -CHO; và
(ii) cho hợp chất có công thức (III) thu được từ bước (i) hoặc (ii) phản ứng với R-N₃, trong đó R là như đã xác định trong công thức (I) nêu trên, với sự có mặt của chất xúc tác đồng để tạo thành hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó R1 và R2 cùng nhau là =N-O-C0-C3-alkyl-R' và A, R3, R4, R5, R' và R^p là như đã xác định ở trên.

Hợp chất ban đầu có công thức (II):



(II)

trong đó,

các nhóm có thể thay đổi là như đã xác định trong công thức (I), nhưng A không là -CHO có thể sẵn có hoặc được điều chế theo quy trình thông thường bất kỳ mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Theo một phương án cụ thể, việc đưa gốc axetylen ở bước (i) có thể được thực hiện bằng cách cho $\text{CH}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ (trong đó n là như đã xác định ở trên) phản ứng với chất ban đầu trong dung môi như pyridin hoặc metanol hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn là trong hỗn hợp gồm pyridin và metanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 65°C. Nếu cần, nhóm oxo hoặc hydroxyl mà được mong muốn là không tham gia vào việc đưa gốc axetylen vào có thể được bảo vệ bởi quy trình thông thường bất kỳ.

Theo một ví dụ cụ thể, phản ứng ở bước (ii) và (iv) trong quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và (IIb) có thể được thực hiện trong dung môi, ví dụ nước, rượu tert-butyl, metanol hoặc axetonitril hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn là trong axetonitril, tốt hơn là với sự có mặt của tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amin (TBTA), với sự có mặt của chất xúc tác đồng, ví dụ $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$, $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$ hoặc CuI, tốt hơn là CuI ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là từ 10 đến 40°C, tốt hơn nữa là ở nhiệt độ trong phòng.

Các hợp chất được biểu thị bởi R-N₃ và R-C $\equiv$ CH là sẵn có trên thị trường hoặc

có thể được điều chế dễ dàng bởi quy trình thông thường bất kỳ mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết.

Các bước của quy trình để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện trong các điều kiện phản ứng đã biết trước đây, bao gồm các điều kiện phản ứng được nêu một cách cụ thể, khi không có mặt hoặc, một cách thông thường, với sự có mặt của các dung môi hoặc chất pha loãng, bao gồm, ví dụ, các dung môi hoặc chất pha loãng trơ đối với các chất phản ứng được sử dụng và hoà tan chúng, với sự vắng mặt hoặc có mặt của chất xúc tác, chất ngưng tụ hoặc chất trung hòa, ví dụ chất trao đổi ion, như chất trao đổi cation, ví dụ như, ở dạng H^+ , tùy thuộc vào bản chất của phản ứng và/hoặc của các chất phản ứng ở nhiệt độ thấp, bình thường hoặc nhiệt độ cao, ví dụ trong khoảng nhiệt độ từ khoảng $-100^{\circ}C$ đến khoảng $190^{\circ}C$, bao gồm, ví dụ, từ xấp xỉ $-80^{\circ}C$ đến xấp xỉ $150^{\circ}C$, ví dụ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -80 đến $-60^{\circ}C$, ở nhiệt độ trong phòng, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến $40^{\circ}C$ hoặc nhiệt độ hồi lưu, trong điều kiện áp suất khí quyển hoặc trong bình kín, trong đó thích hợp là trong điều kiện có áp suất, và/hoặc trong môi trường khí quyển trơ, ví dụ trong môi trường khí quyển argon hoặc nitơ.

Dung môi mà từ đó các dung môi này thích hợp cho phản ứng cụ thể bất kỳ có thể được chọn bao gồm các dung môi được nêu một cách cụ thể hoặc, ví dụ, nước, este, như alkyl thấp-alkanoat thấp, ví dụ etyl axetat, ete, như ete béo, ví dụ dietyl ete, hoặc các ete vòng, ví dụ tetrahydrofuran hoặc dioxan, hydrocacbon thơm lỏng, như benzen hoặc toluen, các rượu, như metanol, etanol hoặc 1- hoặc 2-propanol, nitril, như axetonitril, các hydrocacbon được halogen hóa, như metylen clorua hoặc cloroform, các amit của axit, như dimetylformamit hoặc dimetyl axetamit, các bazơ, như các bazơ nitơ dị vòng, ví dụ pyridin hoặc N-metylpyrrolidin-2-on, axit carboxylic anhydrit, như anhydrit của axit alkanoic thấp, ví dụ anhydrit axetic, các hydrocacbon mạch vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như xyclohexan, hexan hoặc isopentan, hoặc hỗn hợp của các dung môi này, ví dụ các dung dịch nước, trừ khi có chỉ dẫn khác trong bản mô tả về các quá trình này. Hỗn hợp dung môi như vậy cũng có thể được sử dụng trong xử lý, ví

dụ bằng cách sắc ký hoặc phân bố.

Trong phạm vi của bản mô tả này, một nhóm có thể dễ dàng loại bỏ mà không phải là thành phần của sản phẩm cuối mong muốn cụ thể của các hợp chất theo sáng chế được gọi là “nhóm bảo vệ” trừ khi được chỉ ra theo cách khác trong bản mô tả. Việc bảo vệ các nhóm chức bởi các nhóm bảo vệ như vậy, các nhóm bảo vệ này, và các phản ứng tách loại chúng được mô tả, ví dụ trong các tài liệu tham khảo tiêu chuẩn, như *ví dụ như*, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (phiên bản điện tử, 48 tập)); J. F. W. McOmie, "Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, trong T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, trong "The Peptides"; tập 3 (Xuất bản bởi E. Gross và J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, trong "Methoden der organischen Chemie" (Các phương pháp hóa hữu cơ), Houben Weyl, xuất bản lần thứ 4, Tập 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, trong H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, và trong Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Đặc tính của các nhóm bảo vệ là ở chỗ chúng có thể được loại bỏ một cách dễ dàng (nghĩa là, không kèm theo sự xuất hiện của các phản ứng thứ cấp không mong muốn) ví dụ bằng sự dung môi phân, khử, quang phân hoặc theo cách khác trong các điều kiện sinh lý (ví dụ như, bằng cách tách loại nhờ enzym).

Các muối của các hợp chất theo sáng chế mang ít nhất một nhóm tạo muối có thể được điều chế theo cách đã biết. Ví dụ, muối của các hợp chất theo sáng chế mang các nhóm axit có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách xử lý các hợp chất này bằng các hợp chất kim loại, như muối kim loại kiềm của axit carboxylic hữu cơ thích hợp, ví dụ như, muối natri của axit 2-ethylhexanoic, với các hợp chất hữu cơ kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm

thỏ, như các hydroxit tương ứng, cacbonat hoặc hydro cacbonat, như natri hoặc kali hydroxit, cacbonat hoặc hydro cacbonat, với các hợp chất canxi tương ứng hoặc với amoniac hoặc amin hữu cơ thích hợp, tốt hơn là các lượng tỷ lệ hoặc chỉ một lượng dư nhỏ chất tạo muối được sử dụng. Muối cộng axit của các hợp chất theo sáng chế thu được theo cách thông thường, ví dụ như, bằng cách xử lý các hợp chất bằng axit hoặc chất phản ứng trao đổi anion thích hợp. Muối nội của các hợp chất theo sáng chế chứa axit và các nhóm tạo muối bazơ, ví dụ như, nhóm carboxy tự do và nhóm amino tự do, có thể được tạo thành, ví dụ như, bằng cách trung hòa muối, như muối cộng axit, tới điểm đẳng điện, ví dụ như, bằng bazơ yếu, hoặc bằng cách xử lý với chất trao đổi ion.

Các hợp chất trung gian và sản phẩm cuối có thể được xử lý và/hoặc tinh chế theo các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ như, bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký, phương pháp phân bố, (tái) kết tinh, và các phương pháp tương tự. Các hợp chất, bao gồm muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng solvat, cụ thể là hydrat. Trong bản mô tả của sáng chế, solvat dùng để chỉ các dạng của các hợp chất theo sáng chế mà, ở trạng thái rắn hoặc lỏng, tạo ra phức hợp bằng cách kết hợp với phân tử dung môi. Các hydrat là các dạng đặc biệt của solvat trong đó việc kết hợp là kết hợp với nước. Tinh thể của các hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, chứa dung môi được dùng để kết tinh. Có thể có mặt các dạng tinh thể khác nhau.

Sáng chế đề cập đến các dạng quy trình, trong đó hợp chất có thể thu được ở dạng hợp chất trung gian ở giai đoạn bất kỳ của quy trình được sử dụng làm chất ban đầu và thực hiện các bước còn lại của quy trình, hoặc trong đó chất ban đầu được tạo ra trong các điều kiện phản ứng hoặc được sử dụng ở dạng dẫn xuất, ví dụ ở dạng được bảo vệ hoặc ở dạng muối, hoặc hợp chất có thể thu được bằng quy trình theo sáng chế được tạo ra trong các điều kiện quy trình và được xử lý tiếp *in situ*.

Các hợp chất theo sáng chế có các đặc tính dược lý có giá trị và do vậy chúng có thể được sử dụng để điều trị bệnh. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm khuẩn hoặc các rối loạn liên quan đến sự nhiễm khuẩn ở động vật, ví dụ động vật có vú, cá hoặc chim.

Thuật ngữ "động vật", "bệnh nhân" hoặc "đối tượng" được sử dụng trong bản mô tả này được sử dụng thay cho nhau. Thuật ngữ động vật điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở động vật bị, có nguy cơ bị, hoặc có khả năng bị nhiễm khuẩn, ví dụ người, bò, ngựa, gà, lợn, cừu, dê, chó, khỉ không đuôi, mèo, chuột nhắt, thỏ, chuột cống, v.v; đặc biệt là động vật trang trại như bò, lợn và gia cầm.

Được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhiễm khuẩn" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự nhiễm khuẩn mà xảy ra ở động vật có vú, cá và chim cũng như các rối loạn liên quan đến sự nhiễm khuẩn có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách dùng kháng sinh như các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế hữu hiệu để điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn như:

Staphylococcus spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Neisseria* spp., *Moraxella* spp., *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Bacillus* spp., *Listeria* spp., *Erysipelothrix* spp., *Arcanobacterium* spp., *Vibrio* spp. *Aeromonas* spp., *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Erwinia* spp., *Yersinia* spp., *Pseudomonas* spp., *Alcaligenes* spp., *Burkholderia* spp., *Phyllobacterium* spp., *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Haemophilus* spp., *Actinobacillus* spp., *Bordetella* spp., *Pasteurella* spp., *Brucella* spp., *Campylobacter* spp., *Capnocytophaga* spp., *Francisella* spp., *Helicobacter* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Bartonella* spp., *Chlamydia* spp., *Coxiella* spp., *Ehrlichia* spp., *Rickettsia* spp., *Borrelia* spp., *Leptospira* spp., *Treponema* spp., *Brachyspira* spp., *Veillonella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp., *Propionibacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.

Cụ thể hơn, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn Gram dương như *staphylococcal*, *streptococcal*, *Lactobacillus acidophilus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*,

Mycobacterium leprae, *Bacillus* hoặc *Clostridium* hoặc vi khuẩn gram âm như *Pasteurella*, *Mannheimia* hoặc *Mycoplasmas* ở động vật.

Sự nhiễm khuẩn như vậy và các rối loạn có liên quan đến nhiễm khuẩn như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhiễm khuẩn và rối loạn sau đây: viêm nang lông, trứng cá đỏ, nhiễm khuẩn da, viêm phổi, viêm tai giữa, viêm xoang, viêm phế quản, viêm a-mi-đan, và chứng viêm xương chũm có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus* spp. hoặc *Pseudomonas* spp.; viêm họng, sốt thấp khớp, và viêm thận tiểu cầu có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Streptococcus pyogenes*, streptococci nhóm C và G, *Clostridium diphtheriae*, hoặc *Actinobacillus haemolyticum*; nhiễm khuẩn hệ hô hấp có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, hoặc *Chlamydia pneumoniae*; nhiễm khuẩn mô mềm và da không biến chứng, áp xe và viêm tủy xương, và sốt khi sinh nở có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Staphylococcus aureus*, coagulase-positive staphylococci (nghĩa là, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*...), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, Streptococcal các nhóm C-F (streptococcus khuẩn lạc nhỏ), viridans streptococci, *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp., hoặc *Bartonella henselae*; nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp tính không biến chứng có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *S. saprophyticus* hoặc *Enterococcus* spp.; viêm niệu đạo và viêm cổ tử cung; các bệnh lây truyền qua đường tình dục có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Chlamydia Trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, hoặc *Nisseria gonorrhoeae*; bệnh độc tố có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *S. aureus* (ngộ độc thực phẩm và hội chứng sốc độc tố), hoặc các streptococcus nhóm A, S. và C; loét liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Helicobacter pylori*; hội chứng sốt toàn thân có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Borrelia recurrentis*; bệnh Lyme có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Borrelia burgdorferi*; viêm kết mạc, viêm giác mạc, và chứng viêm túi lệ có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, hoặc *Listeria* spp.; bệnh phức hợp

Mycobacterium avium (MAC) lan tỏa có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Mycobacterium avium*, hoặc *Mycobacterium intracellulare*; viêm dạ dày-ruột có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Campylobacter jejuni*; bào nang đơn bào trong ruột có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Cryptosporidium* spp., nhiễm khuẩn răng có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *viridans streptococci*; chứng ho dai dẳng có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Bordetella pertussis*; hoại thư sinh hơi có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Clostridium perfringens* hoặc *Bacteroides* spp.; nhiễm khuẩn da bởi *S. aureus*, *Propionibacterium acne*; bệnh xơ vữa động mạch có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Helicobacter pylori* hoặc *Chlamydia pneumoniae*; hoặc các nhiễm khuẩn và rối loạn tương tự.

Sự nhiễm khuẩn và các rối loạn khác có liên quan đến những nhiễm khuẩn như vậy mà có thể được điều trị hoặc phòng ngừa ở động vật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhiễm khuẩn và rối loạn sau: bệnh đường hô hấp ở bò có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *P. haemolytica.*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, hoặc *Bordetella* spp.; bệnh đường ruột ở bò có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *E. coli* hoặc động vật nguyên bào (nghĩa là, coccidia, cryptosporidia...), chứng viêm vú ở bò sữa có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium*, hoặc *Enterococcus* spp.; bệnh đường hô hấp ở lợn có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *A. pleuropneumoniae.*, *P. multocida*, hoặc *Mycoplasma* spp.; bệnh đường ruột ở lợn có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* spp., hoặc *Serpulina hyodysenteriae*; bệnh lở chân ở bò có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Fusobacterium* spp.; bệnh viêm tử cung ở bò có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *E. coli*; bệnh mụn cóc trên lông bò có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Fusobacterium necrophorum* hoặc *Bacteroides nodosus*; bệnh mắt đỏ ở bò có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Moraxella bovis*, bệnh sảy thai sớm ở bò có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi động vật nguyên bào (nghĩa là, neosporium); nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở chó và mèo có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *E. coli*; nhiễm khuẩn da và mô mềm ở chó và mèo có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *S. epidermidis*, *S. intermedius*, coagulase

neg. *Staphylococcus* hoặc *P. multocida*; nhiễm khuẩn răng hoặc miệng ở chó và dê có liên quan đến nhiễm khuẩn bởi *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphfyromonas* spp., *Campylobacter* spp., *Actinomyces* spp., *Erysipelothrix* spp., *Rhodococcus* spp., *Trypanosoma* spp., *Plasmodium* spp., *Babesia* spp., *Toxoplasma* spp., *Pneumocystis* spp., *Leishmania* spp., *Trichomonas* spp. hoặc *Prevotella* spp. Các nhiễm khuẩn và các rối loạn khác có liên quan đến những nhiễm khuẩn có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa theo phương pháp nêu trong sáng chế được đề cập đến trong tài liệu: J. P. Sanford at al., “The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy,” 26th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996). Các hợp chất theo sáng chế đặc biệt hữu hiệu đối với các bệnh đường hô hấp như bệnh do *Pasteurella* gây ra bởi vi khuẩn hình que Gram âm như *Pasteurella* hoặc *Mannheimia* ở động vật trang trại như bò.

Các nhiễm khuẩn và các rối loạn khác nữa có liên quan đến những nhiễm khuẩn có thể được điều trị hoặc phòng ngừa ở động vật đặc biệt là bởi các hợp chất có công thức (IIa) như đã nêu trên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng viêm vú ở tất cả các động vật có vú sản sinh sữa không phải người, như bò, lạc đà, trâu, dê hoặc cừu, và có thể liên quan đến một vài tác nhân gây bệnh bao gồm *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Shigella* spp., *Edwardsiella* spp., *Hafnia* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Yersinia* spp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus* spp., *Enterococci*, *Corynebacterium* spp., *Arcanobacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Mycobacterium* spp., *Prototheca* spp., *Mycoplasma* spp., và *Erwinia* spp., ngoài những tác nhân khác và ngoài các tác nhân gây bệnh nêu trên có liên quan đến chứng viêm vú. Trong số những động vật có vú sản sinh sữa không phải người, động vật nhai lại được sử dụng để sản xuất sữa cho người, như bò, trâu, cừu, và dê, là đặc biệt quan trọng.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm hoặc chế phẩm thú y chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế. Chế phẩm này có thể chứa

lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất theo sáng chế, và nếu cần một hoặc nhiều tá dược hoặc các chất mang được dụng.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu” của hợp chất là lượng cần hoặc đủ để điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm khuẩn, ví dụ như phòng ngừa các triệu chứng hình thái và thể xác khác nhau của sự nhiễm khuẩn, và/hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh nêu trong bản mô tả. Ví dụ, lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế là lượng đủ để điều trị nhiễm khuẩn ở vật chủ. Lượng hữu hiệu này có thể thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố như kích cỡ và thể trọng của vật chủ, loại bệnh, hoặc hợp chất cụ thể theo sáng chế. Ví dụ, việc lựa chọn hợp chất theo sáng chế có thể ảnh hưởng đến “lượng hữu hiệu”. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ có thể nghiên cứu các yếu tố trong bản mô tả này và đưa ra quyết định về lượng hữu hiệu của các hợp chất theo sáng chế mà không cần phải thực hiện thử nghiệm quá mức.

Phác đồ sử dụng có thể ảnh hưởng đến lượng hữu hiệu. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho vật chủ trước hoặc sau khi khởi phát nhiễm khuẩn. Hơn nữa, một số liều lượng được phân chia, cũng như các liều lượng được đặt so le, có thể được dùng hằng ngày hoặc lần lượt, hoặc liều lượng có thể được truyền liên tục, hoặc có thể được tiêm với liều lớn. Ngoài ra, các liều lượng (các) hợp chất theo sáng chế có thể được tăng hoặc giảm một cách tỷ lệ thuận như được chỉ định bởi nhu cầu cấp bách của tình huống điều trị hoặc phòng ngừa.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các tình trạng, các rối loạn hoặc bệnh như nêu trong bản mô tả. Các dược phẩm hoặc chế phẩm thú y chứa các hợp chất theo sáng chế dùng để điều trị các bệnh này cũng được bao hàm trong các phương án của sáng chế.

Thuật ngữ “dược phẩm hoặc chế phẩm thú y” bao gồm các chế phẩm thích hợp để dùng cho động vật có vú, ví dụ như, động vật trang trại như bò. Khi các hợp chất theo sáng chế được dùng làm chế phẩm thú y cho động vật có vú, ví dụ như, bò, chúng có thể được dùng như nó vốn có hoặc ở dạng dược phẩm hoặc chế phẩm thú y chứa, ví dụ, từ 0,1 đến 99,5% (tốt hơn nữa là, từ 0,5 đến 90%) hoạt chất cùng với chất mang được

dụng.

Cụm từ “chất mang được dụng” được thừa nhận trong lĩnh vực và bao gồm nguyên liệu, chế phẩm hoặc tá dược lỏng được dụng, thích hợp để sử dụng các hợp chất theo sáng chế cho động vật có vú. Các chất mang bao gồm chất độn lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc nguyên liệu bao nang, tham gia vào việc mang hoặc vận chuyển tác nhân đã nêu từ một cơ quan, hoặc phần của cơ thể, đến một cơ quan khác, hoặc phần khác của cơ thể. Mỗi chất mang cần phải “chấp nhận được”, nghĩa là tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không có hại cho bệnh nhân.

Hỗn hợp theo sáng chế bao gồm các hỗn hợp đã biết trong lĩnh vực. Hỗn hợp có thể có mặt một cách thuận tiện ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược phẩm. Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với nguyên liệu chất mang để tạo ra dạng liều đơn thường là lượng hợp chất tạo ra tác dụng điều trị. Các phương pháp bào chế các hỗn hợp hoặc chế phẩm cũng đã biết trong lĩnh vực.

Thuật ngữ “điều trị”, “được điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” bao gồm sự giảm bớt hoặc sự thuyên giảm của ít nhất một triệu chứng có liên quan đến hoặc được gây ra bởi tình trạng, rối loạn hoặc bệnh được điều trị. Theo một số phương án, điều trị bao gồm sự cảm ứng nhiễm khuẩn, được theo sau bởi sự hoạt hoá của hợp chất theo sáng chế, mà sẽ lần lượt làm giảm bớt hoặc làm thuyên giảm ít nhất một triệu chứng có liên quan đến hoặc được gây ra bởi sự nhiễm khuẩn được điều trị. Ví dụ, điều trị có thể là làm giảm bớt một hoặc vài triệu chứng của rối loạn hoặc triệt tiêu hoàn toàn rối loạn.

Đặc biệt là, việc điều trị chứng viêm vú làm cho động vật bị mắc chứng viêm vú được chữa khỏi hoặc làm cho tốt hơn, nghĩa là làm giảm ít nhất một triệu chứng của chứng viêm vú. Chứng viêm vú dùng để chỉ viêm tuyến vú. Những thay đổi về mặt vật lý, hóa học và thường là vi khuẩn học ở sữa và những thay đổi về mặt bệnh học ở mô tuyến vú là đặc trưng của chứng viêm tuyến vú. Những thay đổi về tuyến vú thường dẫn đến một số tình trạng triệu chứng, như sự đổi màu của sữa, sự có mặt của các cục sữa

vón lại và sự có mặt của một số lượng lớn bạch cầu. Về phương diện lâm sàng, chứng viêm vú được xem như là sự sưng, nóng, đau và cứng của tuyến vú thường dẫn đến sự biến dạng của vú. Vú bị viêm có thể được nhìn thấy bằng mắt thường hoặc được xác định nhờ sự bắt mạch vú. Trong nhiều trường hợp, chẩn đoán nhiễm khuẩn cận lâm sàng trở nên cực kỳ phụ thuộc vào các thử nghiệm gián tiếp mà phụ thuộc vào hàm lượng bạch cầu trong sữa (các mảnh vụn, cục vón, hoặc nước sữa), ít nhất 1 vi khuẩn được phát hiện trong ít nhất 100 μ L sữa từ vú, số lượng tế bào soma (SCC) gia tăng thường lớn hơn 300.000 tế bào/mL và/hoặc tính dẫn điện của sữa tăng so với bình thường. Việc phòng ngừa chứng viêm vú có nghĩa là phòng ngừa sự xuất hiện của chứng nhiễm khuẩn. Việc phòng ngừa cũng bao gồm điều trị cho những con bò mà không biểu hiện bất kỳ một triệu chứng nào của chứng viêm vú nhưng ở cùng với những con bò khác có ít nhất một triệu chứng của chứng viêm vú để giảm thiểu hoặc phòng ngừa sự lây truyền hoặc sự lây truyền tiềm năng của chứng viêm vú từ một con bò sang một con bò khác.

Các hợp chất này có thể được dùng cho người và các động vật khác để điều trị theo đường dùng thích hợp bất kỳ.

Bất kể là đường dùng nào được lựa chọn, các hợp chất theo sáng chế, mà có thể được sử dụng ở dạng hydrat thích hợp, và/hoặc được phẩm hoặc chế phẩm thú y theo sáng chế, được bào chế thành dạng liều được dùng theo các phương pháp thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Mức liều lượng thực tế của hoạt chất trong được phẩm hoặc chế phẩm thú y theo sáng chế có thể thay đổi sao cho đạt được lượng hoạt chất hữu hiệu để đạt được đáp ứng điều trị mong muốn đối với bệnh nhân, hỗn hợp, và phương thức dùng cụ thể, mà không gây độc cho bệnh nhân.

Mức liều lượng được lựa chọn sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể theo sáng chế được sử dụng, hoặc este, muối hoặc amit của nó, đường dùng, thời gian dùng, tốc độ bài tiết của hợp chất cụ thể được sử dụng, khoảng thời gian điều trị, các thuốc, các hợp chất và/hoặc nguyên liệu khác được sử dụng cùng với hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi, giới tính, thể trọng, tình trạng bệnh,

sức khỏe chung và việc sử dụng thuốc trước đó của bệnh nhân được điều trị, và ccas yếu tố tương tự đã biết trong lĩnh vực y học.

Bác sỹ điều trị hoặc bác sỹ thú y có trình độ trung bình trong lĩnh vực có thể dễ dàng xác định và kê đơn lượng được phẩm hoặc chế phẩm thú y cần thiết để đạt được tác dụng hữu hiệu. Ví dụ, bác sỹ điều trị hoặc bác sỹ thú y có thể bắt đầu với các liều hợp chất theo sáng chế được dùng trong được phẩm hoặc chế phẩm thú y ở các mức nhỏ hơn mức cần thiết để đạt được tác dụng điều trị mong muốn và tăng dần dần liều lượng này cho đến khi đạt được tác dụng mong muốn.

Nhìn chung, liều dùng hằng ngày thích hợp của hợp chất theo sáng chế sẽ là liều mà lượng hợp chất là thấp nhất hữu hiệu để tạo ra tác dụng điều trị. Liều hữu hiệu như vậy sẽ thường phụ thuộc vào các yếu tố nêu trên. Thông thường, các liều trong tĩnh mạch và tiêm dưới da của hợp chất theo sáng chế đối với một bệnh nhân, khi được dùng để tạo ra tác dụng giảm đau được đòi hỏi, sẽ nằm trong khoảng từ 0,0001 đến khoảng 100mg trên một kg thể trọng mỗi ngày, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 50mg trên một kg mỗi ngày, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến khoảng 100mg trên một kg mỗi ngày. Lượng hữu hiệu là lượng mà điều trị sự nhiễm khuẩn.

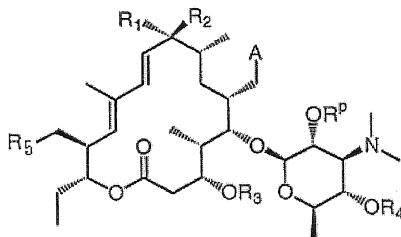
Nếu cần, liều dùng hằng ngày hữu hiệu của hoạt chất có thể được dùng ở dạng hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc nhiều liều nhỏ được dùng riêng biệt ở các khoảng thời gian thích hợp trong ngày, tùy ý, ở dạng dạng liều đơn vị.

Mặc dù hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một mình, tốt hơn là sử dụng hợp chất ở dạng được phẩm hoặc chế phẩm thú y.

Hoạt tính kháng khuẩn bởi các hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng cách sử dụng một số thử nghiệm sẵn có trong lĩnh vực. Ví dụ về thử nghiệm như vậy là thử nghiệm nồng độ ức chế tối thiểu (minimum inhibitory concentration - MIC) tiêu chuẩn được thực hiện theo hướng dẫn của CSLI hoặc thử nghiệm đĩa giấy được thực hiện theo phân ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Các phương án của các hợp chất được biểu thị bởi công thức (I) (không theo sáng

chế) cũng được bộc lộ:



(I)

hoặc muối, este, tiền dược chất hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó, A được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) -CHO hoặc aldehyt được bảo vệ;

(2) CH₂-X, trong đó X được chọn từ nhóm bao gồm:

a. hydroxy hoặc hydroxy được bảo vệ;

b. halogen; và

c. -N₃

(3) -CN;

(4) -CH=N-NR₇R₈, trong đó mỗi R₇ và R₈ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆-alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế, C₂-C₆-alkenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế, C₂-C₆-alkynyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế hoặc R₇ và R₈ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý có thể chứa nhóm chức khác loại được chọn từ nhóm bao gồm -O-, -NH-, -N(C₁-C₆-alkyl)-, -N(aryl)-, -N(heteroaryl)-, -S-, -S(O)- và -S(O)₂-;

(5) -CH=N-OR₇, trong đó R₇ là như được xác định trước đây;

(6) C₃-C₁₄-xycloalkyl;

(7) C₃-C₁₄-xycloalkyl được thế;

(8) aryl;

(9) aryl được thế;

(10) dị vòng;

(11) dị vòng được thế;

(12) $\text{CH}_2\text{-R}'$; và

(13) $\text{-CH}_2\text{-NR}_7\text{R}_8$, trong đó R7 và R8 là như đã xác định trước đây;

mỗi R1 và R2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro;

(2) hydroxy;

(3) hydroxy được bảo vệ;

(4) $\text{-OC(O)-C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkyl}$, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, -O-R_7 và $\text{-NR}_7\text{R}_8$ trong đó R7 và R8 là như đã xác định trước đây;

(5) -O-R_7 , trong đó R7 là như được xác định trước đây;

(6) halogen;

(7) $\text{-NR}_7\text{R}_8$, trong đó R7 và R8 là như đã xác định trước đây;

(8) R1 và R2 cùng nhau là oxo; và

(9) R1 và R2 cùng nhau là $\text{=N-O-C}_0\text{-C}_3\text{-alkyl-R}'$;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro;

(2) nhóm bảo vệ hydroxy;

(3) $\text{-C(O)-C}_1\text{-C}_{12}\text{-alkyl}$, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, -O-R_7 và $\text{-NR}_7\text{R}_8$ trong đó R7 và R8 là như đã xác định trước đây;

(4) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, -O-R_7 và $\text{-NR}_7\text{R}_8$ trong đó R7 và R8 là như đã xác định trước đây;

(5) $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-alkenyl}$, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, -O-R_7 và $\text{-NR}_7\text{R}_8$

trong đó R7 và R8 là như đã xác định trước đây; và

(6) C2-C6-alkynyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, -O-R7 và -NR7R8 trong đó R7 và R8 là như đã xác định trước đây;

R4 là -M-Y, trong đó M là:

(1) không có mặt,

(2) -C(O)-,

(3) -C(O)N(R7)-, trong đó R7 là như được xác định trước đây,

(4) -C1-C6-alkyl-N(R7) -, trong đó R7 là như được xác định trước đây,

(5) -C2-C6-allcenyl-N(R7) -, trong đó R7 là như được xác định trước đây, hoặc

(6) -C2-C6-alkynyl-N(R7) -, trong đó R7 là như được xác định trước đây;

và trong đó Y là:

(1) hydro,

(2) nhóm bảo vệ hydroxy,

(3) C1-C6-alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế, -OR7 trong đó R7 là như được xác định trước đây,

(4) C2-C6-alkenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế, -OR7 trong đó R7 là như được xác định trước đây,

(5) C2-C6-alkynyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế, -OR7 trong đó R7 là như được xác định trước đây,

(6) aryl,

(7) được thế aryl,

(8) dị vòng, hoặc

(9) dị vòng được thế;

R5 được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) hydro;
- (2) hydroxy;
- (3) hydroxy được bảo vệ;
- (4) halogen;
- (5) -OR₇, trong đó R₇ là như được xác định trước đây;
- (6) -N₃ hoặc R';

R^p là hydro hoặc nhóm bảo vệ hydroxy;

và mỗi R' độc lập là [1,4]-epi-[1,2,3]-triazoro-R; và trong đó mỗi R độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) C₁-C₉-alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế, -OR₇ trong đó R₇ là như được xác định trước đây;
- (2) C₂-C₉-alkenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế, -OR₇ trong đó R₇ là như được xác định trước đây;
- (3) C₂-C₉-alkynyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế, -OR₇ trong đó R₇ là như được xác định trước đây;
- (4) C₃-C₁₄-xycloalkyl;
- (5) được thế C₃-C₁₄-xycloalkyl;
- (6) aryl;
- (7) aryl được thế;
- (8) dị vòng;
- (9) dị vòng được thế; và
- (10) -COOR₇, trong đó R₇ là như được xác định trước đây;

với điều kiện là ít nhất một trong số A, R₁ và R₂ và R₅ bao gồm R'.

Hơn nữa, các hợp chất có công thức (I) đã nêu được bộc lộ (không theo sáng chế), trong đó;

A được chọn từ halogen, $\text{CH}_2\text{-N}_3$, hydroxy, CHO, hydroxy C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, methyl(3,5-đi(C1-C3-alkyl)-piperidino), $\text{CH}_2\text{-R}'$, và $\text{-CH}_2\text{-NR}_7\text{R}_8$;

R1 và R2 cùng nhau là oxo hoặc $\text{=N-O-CO-C}_3\text{-alkyl-R}'$;

R3 là H;

R4 là H;

R5 được chọn từ hydroxy, N_3 , halogen, 6-đeoxy-2,3-đi-O-metyl-b-d-allo-hexapyranosyloxy và R'; và

R' là như đã xác định ở trên;

với điều kiện là ít nhất một trong số A, R1 và R2 và R5 bao gồm R';

hoặc muối, este, tiền dược chất hoặc solvat dược dụng của nó.

Hơn nữa, các hợp chất có công thức (I) đã nêu được bộc lộ (không theo sáng chế), trong đó;

A là $\text{CH}_2\text{-R}'$ hoặc $\text{-CH}_2\text{-NR}_7\text{R}_8$;

R1 và R2 cùng nhau là oxo;

R3 là H;

R4 là H; và

R5 là 6-đeoxy-2,3-đi-O-metyl-b-d-allo-hexapyranosyloxy.

Hơn nữa, các hợp chất có công thức (I) đã nêu được bộc lộ (không theo sáng chế), trong đó;

A là CHO hoặc methyl(3,5-đimethylpiperidino) hoặc $\text{-CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$;

R1 và R2 cùng nhau là oxo;

R3 là H;

R4 là H; và

R5 là R'.

Hơn nữa, các hợp chất có công thức (I) đã nêu được bộc lộ (không theo sáng chế), trong đó;

A là $\text{-CH}_2\text{-NR}_7\text{R}_8$;

R1 và R2 cùng nhau là oxo;

R3 là H;

R4 là H; và

R5 là hydroxy.

Hơn nữa, các hợp chất có công thức (I) đã nêu được bộc lộ (không theo sáng chế), trong đó;

A là CHO, methyl(3,5-dimethylpiperidino), hoặc $-\text{CH}_2-\text{NR}^7\text{R}^8$;

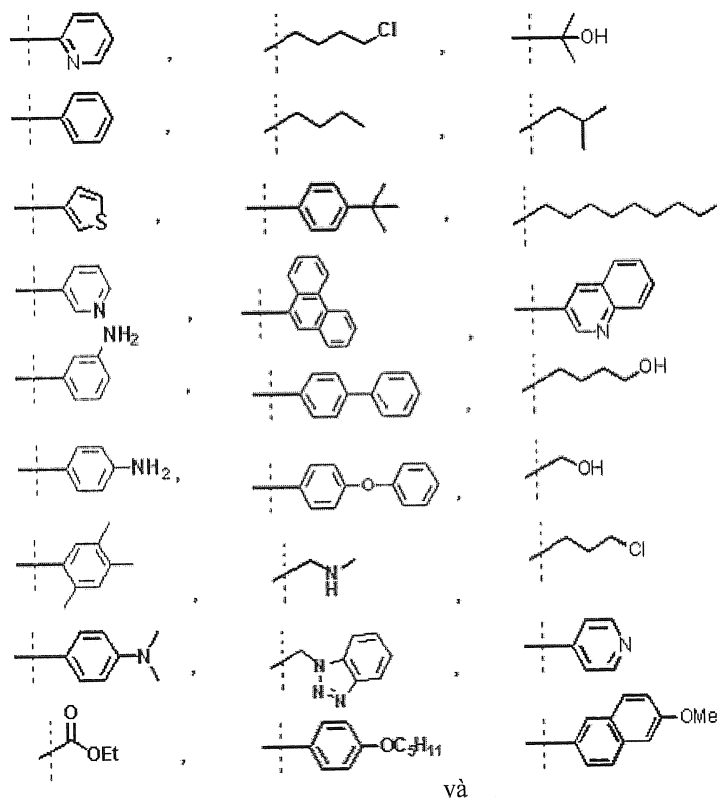
R1 và R2 cùng nhau là $=\text{N}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{alkyl}-\text{R}'$; và

R3 là H;

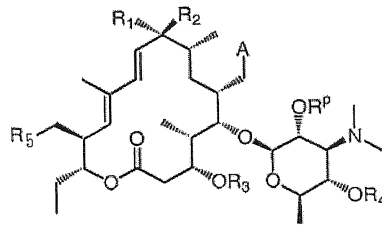
R4 là H; và

R5 là 6-deoxy-2,3-di-O-methyl-b-d-allo-hexapyranosyloxy.

Trong mô tả nêu trên về các hợp chất có công thức (I), R tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm



Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) (không theo sáng chế) cũng được bộc lộ:

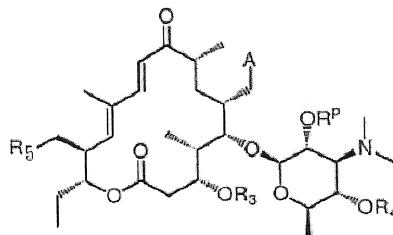


(I)

trong đó A là $\text{CH}_2\text{-R}'$ và R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R' và R^{P} là như đã xác định ở trên;

phương pháp này bao gồm các bước sau:

(i) cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó,

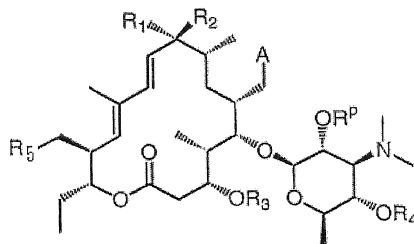
A là $\text{CH}_2\text{-hydroxy}$; và

các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I), phản ứng với azit được chọn từ diphenylphosphoryl azit (DPPA) hoặc natri azit (NaN_3) để tạo thành hợp chất có công thức (II) đã nêu trong đó A là $\text{CH}_2\text{-N}_3$ và các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I); và

(ii) cho hợp chất thu được có công thức (II) trong đó A là $\text{CH}_2\text{-N}_3$ và các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I) phản ứng với $\text{R-C}\equiv\text{CH}$, trong đó R là như đã xác định trong công thức (I) nêu trên, với sự có mặt của chất xúc tác đồng để tạo thành hợp chất có công thức (II),

trong đó A là $\text{CH}_2\text{-R}'$ và R_3 , R_4 , R_5 , R' và R^{P} là như đã xác định ở trên.

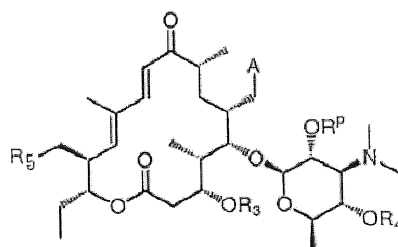
Hơn nữa, phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) (không theo sáng chế) được bộc lộ:



(I)

trong đó R5 là R' và A, R1, R2, R3, R4, R' và R^P là như đã xác định ở trên;
phương pháp này bao gồm các bước sau:

(i) cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó,

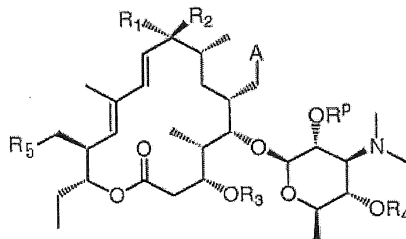
R5 là hydroxy; và

các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I), phản ứng với azit được chọn từ diphenylphosphoryl azit (DPPA) hoặc natri azit (NaN₃) để tạo thành hợp chất có công thức đã nêu (II) trong đó R5 là -N₃ và các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I); và

(ii) cho hợp chất thu được có công thức (II) trong đó R5 là -N₃ và các nhóm có thể thay đổi khác là như đã xác định trong công thức (I) phản ứng với R-C≡CH, trong đó R là như đã xác định trong công thức (I) nêu trên, với sự có mặt của chất xúc tác đồng để tạo thành hợp chất có công thức (II),

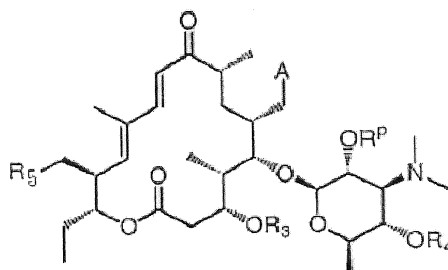
trong đó R5 là R' và A, R3, R4, R' và R^P là như đã xác định ở trên.

Hơn nữa, phương pháp để điều chế hợp chất có công thức (I) (không theo sáng chế) được bộc lộ:



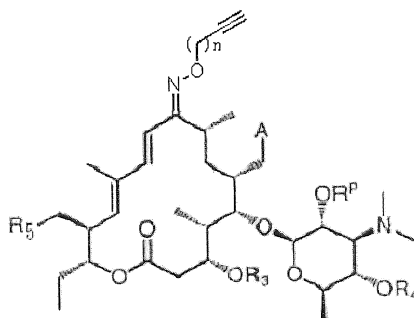
(I)

trong đó R1 và R2 cùng nhau là =N-O-C0-C3-alkyl-R' và A, R3, R4, R5, R' và R^p là như đã xác định ở trên;
 phương pháp này bao gồm các bước sau:
 (i) cho hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó,
 các nhóm có thể thay đổi là như đã xác định trong công thức (I), nhưng A không
 là -CHO, phản ứng với $\text{CH}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ trong đó n là số nguyên nằm trong
 khoảng từ 1 đến 3 để tạo thành hợp chất có công thức (III):

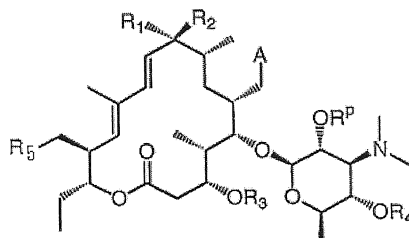


(III)

trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3 và A, R3, R4, R5 và R^p là

như đã xác định trong công thức (I), nhưng A không là -CHO; và

(ii) cho hợp chất có công thức (III) thu được từ bước (i) hoặc (ii) phản ứng với $R-N_3$, trong đó R là như đã xác định trong công thức (I) nêu trên, với sự có mặt của chất xúc tác đồng để tạo thành hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó R1 và R2 cùng nhau là =N-O-C0-C3-alkyl-R' và A, R3, R4, R5, R' và R^P là như đã xác định ở trên.

Sáng chế được minh họa kỹ hơn bằng các ví dụ sau đây, các ví dụ này không được hiểu như là giới hạn sáng chế. Việc thực hành sáng chế sẽ sử dụng, trừ khi có chỉ dẫn khác, các kỹ thuật sinh học tế bào, nuôi cấy tế bào, sinh học phân tử, sinh học chuyển gen, vi sinh và miễn dịch thông thường, mà thuộc lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tất cả nguyên liệu ban đầu, chất phong bế cấu trúc, các chất phản ứng, các axit, bazơ, các dung môi, và chất xúc tác... được dùng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế hoặc hiện có trên thị trường hoặc có thể được sản xuất bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Phương pháp phân tích

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Infrared - IR) được xác định bằng cách sử dụng quang phổ kế Horiba FT-210.

Phổ 1H NMR được xác định bằng cách sử dụng JEOL JNM-EX270 (270 MHz), hệ thống VALIAN-400 NMR (400 MHz). Phổ ^{13}C NMR được xác định bằng cách sử dụng JEOL JNM-EX270 (67,5 MHz), hệ thống VARIAN-400 NMR (100MHz). Độ

dịch chuyển hóa học được biểu thị dưới dạng δ (phần triệu) và kiểu liên kết được biểu thị bằng cách sử dụng các chữ viết tắt sau đây: s : vạch đơn; d : vạch đôi; dd : vạch đôi củ vạch đôi; t : vạch ba; q : vạch bốn; m : đa vạch; br.d : vạch đôi rộng; br.dd : vạch đôi của vạch đôi rộng; br.dt : mạch ba của vạch đôi rộng.

Phổ khối ở độ phân giải thấp (Low-resolution mass spectra - LC-MS) được xác định bằng cách sử dụng khối phổ kế JEOL JMS-DX300. Phổ khối ở độ phân giải cao (High-resolution mass spectra - HRMS) được xác định bằng cách sử dụng khối phổ kế JEOL JMS-700 V.

Sắc ký lớp mỏng (thin-layer chromatography - TLC) được thực hiện bằng cách sử dụng silicagel 60 F₂₅₄ (Merck) và các hợp chất được phát hiện bằng cách sử dụng chiếu xạ ở bước sóng UV (254nm) hoặc tạo màu bằng phosphomolybden.

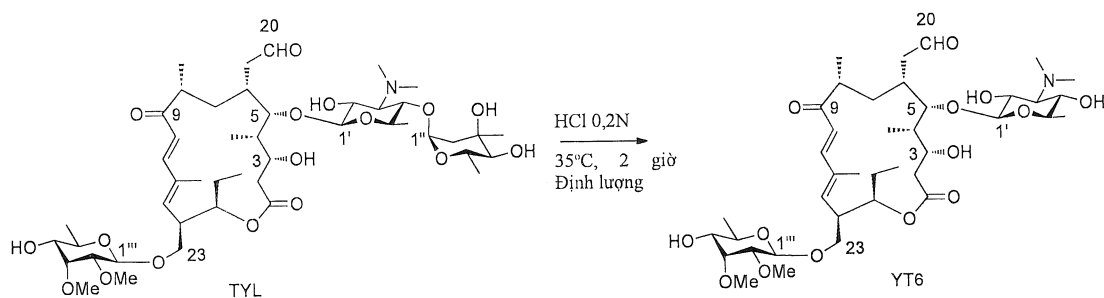
Sắc ký cột được thực hiện bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel 60 (Art. 1.09385) (Mark).

Dung dịch amoni 30% được mua từ Kanto Chemical Co. Ltd. được sử dụng làm NH₄OH

Điều chế các hợp chất có công thức (I) (không theo sáng chế)

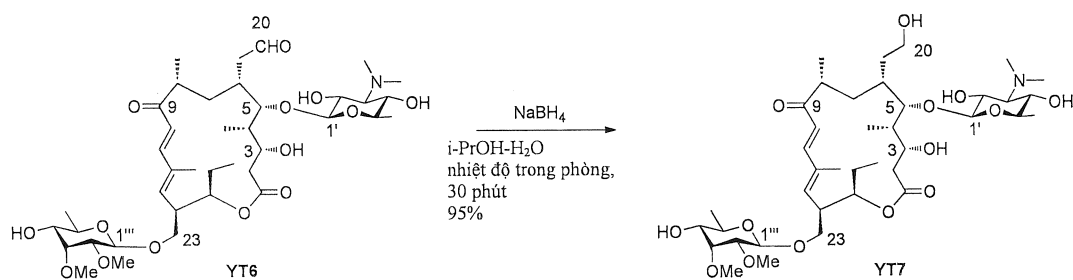
Điều chế 20-triazol-20-đeoxydesmycosin

(1) điều chế desmycosin (YT6)



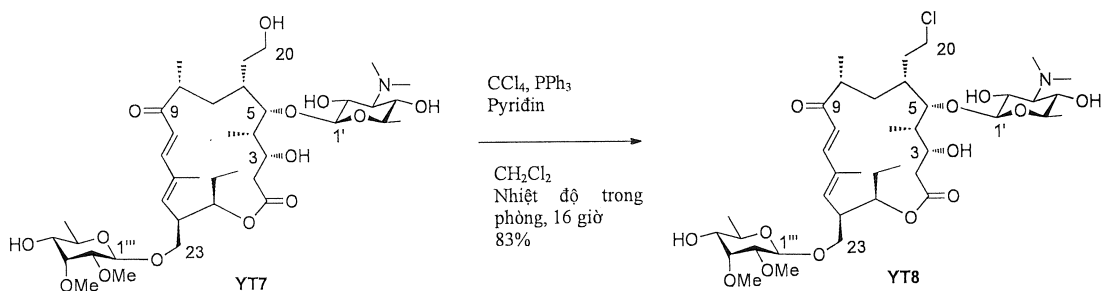
Hoà tan tylosin (20,0g, 21,8mmol) trong dung dịch nước HCl 0,2N (340ml) và tiếp theo khuấy hỗn hợp ở 35°C trong 2 giờ. Sau khi xác nhận chất ban đầu phản ứng hết, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước NaOH 1N, chiết bằng CHCl₃ và làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được lượng định lượng desmycosin (YT6).

(2) điều chế 20-dihydrodesmycosin (YT7)



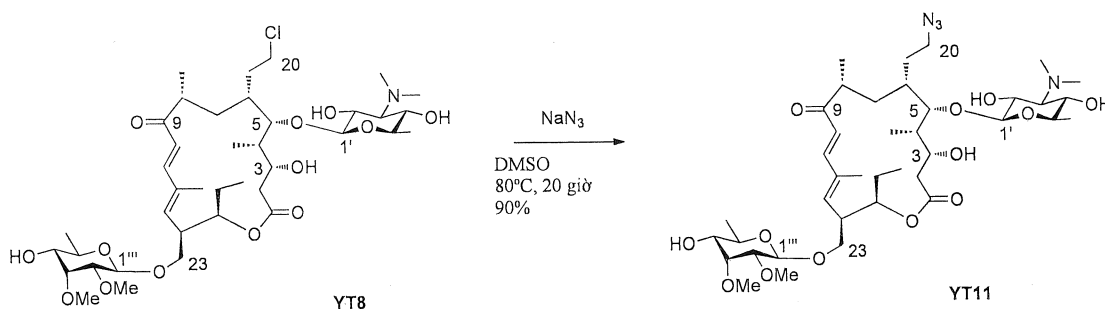
Bổ sung NaBH_4 (0,206g, 5,45mmol) vào dung dịch chứa desmycosin (16,8g, 21,8mmol) trong $i\text{-PrOH} : \text{H}_2\text{O} = 3 : 2$ (300ml) và tiếp theo khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng, trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, chiết bằng CHCl_3 và làm khô bằng Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất thấp để thu được YT7 (Hiệu suất: 95%).

(3) Điều chế 20-clo-20-deoxodesmycosin (YT8)



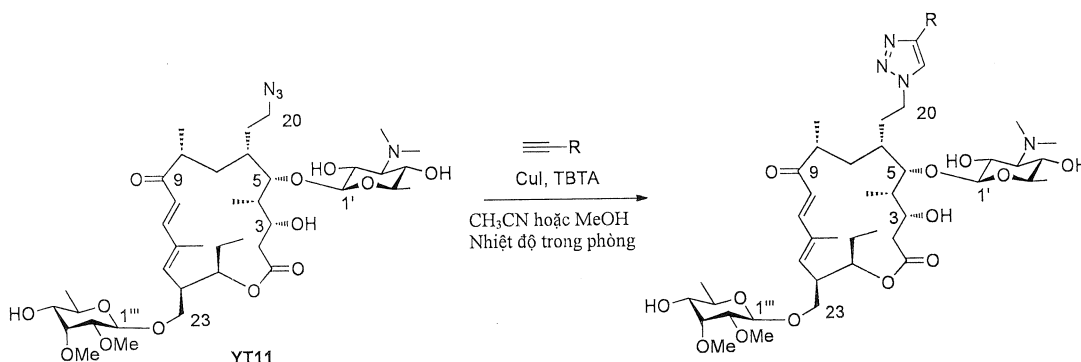
Bổ sung PPh_3 (17,2g, 65,4mmol) và CCl_4 (3,2g, 32,7mmol) vào dung dịch chứa YT7 (16,9g, 21,8mmol) trong $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{pyridin} = 1 : 1$ (330ml) trong môi trường khí quyển chứa N_2 và khuấy hỗn hợp trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CHCl_3 , rửa lần lượt bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và tiếp theo loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm nhận được bằng cách sắc ký nhanh trên cột để thu được YT8 (Hiệu suất: 83%).

(4) Điều chế 20-azido-20-đeoxydesmosin (YT11)



Bổ sung NaN_3 (5,10g, 78,3mmol) vào dung dịch chứa **YT8** (12,4g, 15,7mmol) trong DMSO (160mL, 0,100M) và tiếp theo khuấy hỗn hợp trong 20 giờ ở 80°C . Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng AcOEt và nước. Tách riêng lớp hữu cơ, chiết lớp nước bằng AcOEt và rửa pha hữu cơ gộp lại bằng nước, nước muối, và tiếp theo làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế sản phẩm nhận được bằng cách sắc ký nhanh trên cột để thu được YT11 (Hiệu suất: 90%).

(5) Điều chế 20-triazol-20-đeoxydesmosin



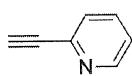
Bổ sung chất xúc tác đồng (2,9mg, 0,015mmol), TBTA (1,6mg, 3,0 μmol) hoặc 2,6-lutidin (0,01 đương lượng) và hợp chất axetylen vào dung dịch chứa YT11 (0,24g, 0,30mmol) trong CH_3CN hoặc MeOH (3,0ml), trong đó R là p-etylnyl (pentyloxy)benzen hoặc phenyl (0,33mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CHCl_3 , rửa bằng dung dịch nước NH_3 10%. Sau khi loại bỏ chất xúc tác đồng, rửa dịch lọc bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế sản phẩm nhận được bằng cách sắc ký nhanh trên cột để thu được các hợp chất triazol. Kết quả của bước (5) được chỉ ra trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

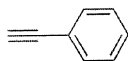
Bước	Các điều kiện	Các dung môi (0,1 M)	Thời gian phản ứng*	
			R = <i>p</i> -etynyl (pentyloxy)benzen	R = Ph
1	CuI (0,05 đương lượng) 2,6-lutidin (0,01 đương lượng), nhiệt độ trong phòng	CH ₃ CN	2 ngày	2 ngày
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (0,05 đương lượng) TBTA (0,01 đương lượng), nhiệt độ trong phòng	MeOH	2 ngày	2 ngày
3	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (0,05 đương lượng) TBTA (0,01 đương lượng), nhiệt độ trong phòng	CH ₃ CN	30 phút	30 phút
4	CuI (0,05 đương lượng) TBTA (0,01 đương lượng), nhiệt độ trong phòng	MeOH	50 phút	120 phút
5	CuI (0,05 đương lượng) TBTA (0,01 đương lượng), nhiệt độ trong phòng	CH ₃ CN	90 phút	120 phút

* Thời gian để tiêu thụ chất ban đầu.

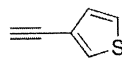
Trong các điều kiện ở bước 4 hoặc 5 nêu trên, với mười chín hợp chất sau đây:



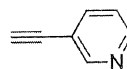
yt12



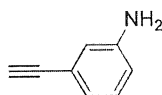
yt13



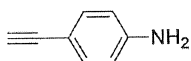
yt14



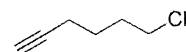
yt16



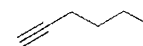
yt17



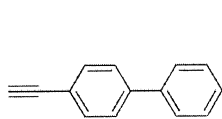
yt18



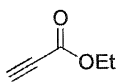
yt19



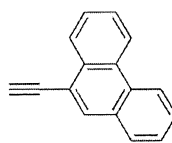
yt20



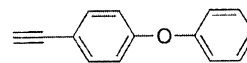
yt21



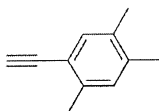
yt22



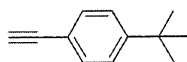
yt23



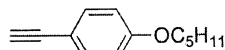
yt24



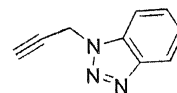
yt25



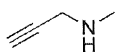
yt26



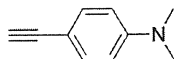
yt27



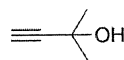
yt28



yt29



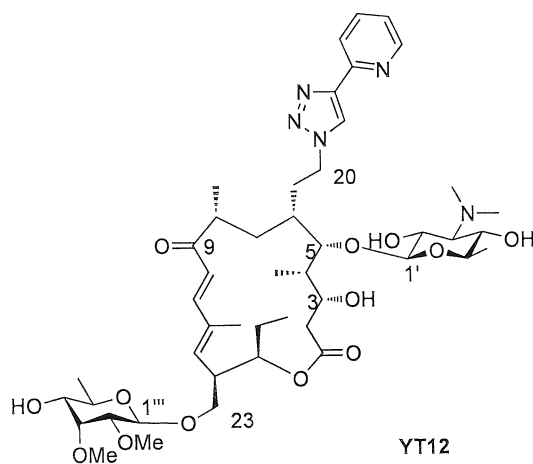
yt30



yt32

dùng làm hợp chất axetylen, bước (5) nêu trên được lặp lại để thu được 20-triazol-20-đeoxydesmosin, được chỉ ra dưới đây.

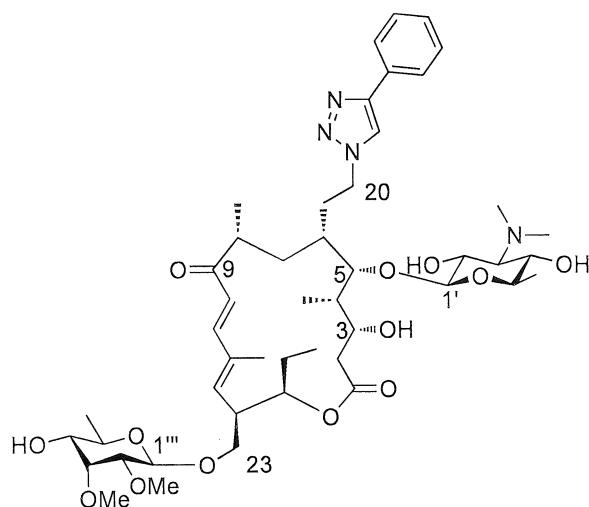
20-(4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmosin (YT12) (không theo sáng chế)



YT12

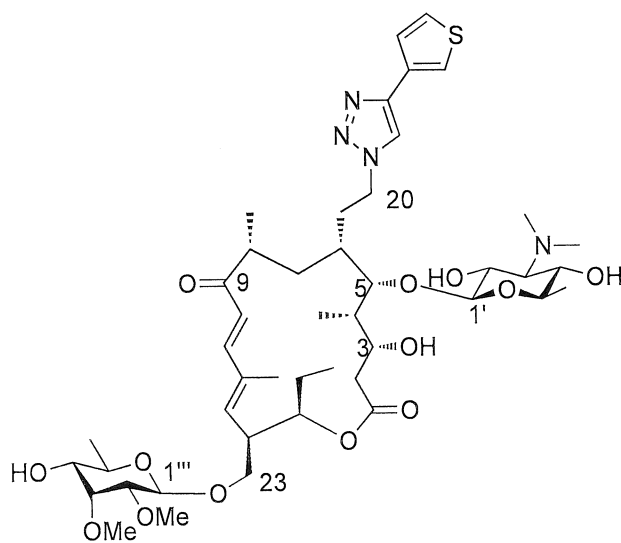
Hiệu suất: 85%

20-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-deoxodesmycosin (YT13) (không theo sáng chế)



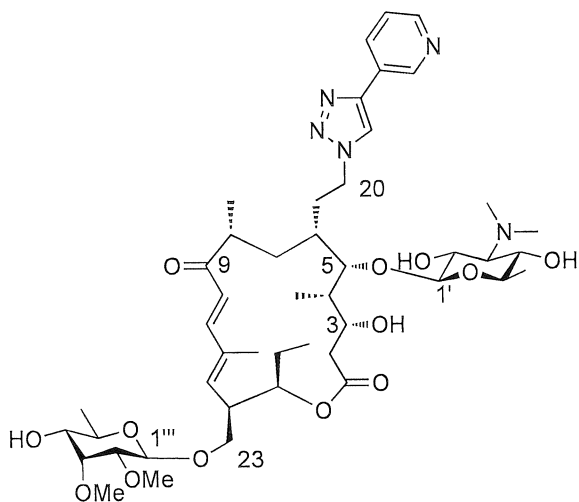
Hiệu suất: 98%

20-(4-(thiophen-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-deoxodesmycosin (YT14) (không theo sáng chế)



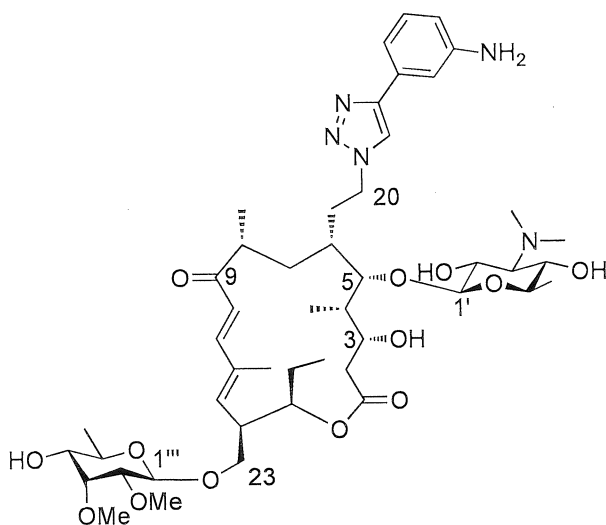
Hiệu suất: 81%

20-(4-(pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT16) (không theo sáng chế)



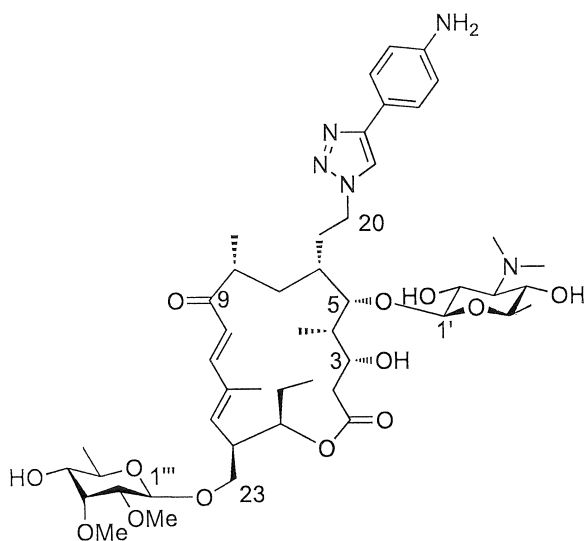
Hiệu suất: 82%

20-(4-(3-aminophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT17) (không theo sáng chế)



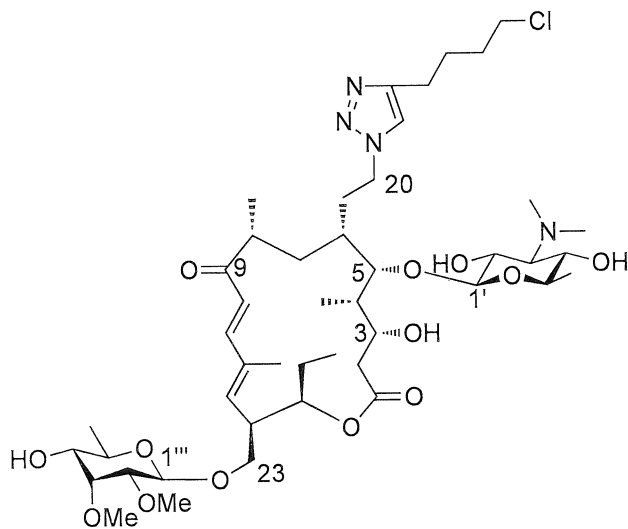
Hiệu suất: 91%

20-(4-(3-aminophenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-deoxodesmycosin (YT18) (không theo sáng chế)



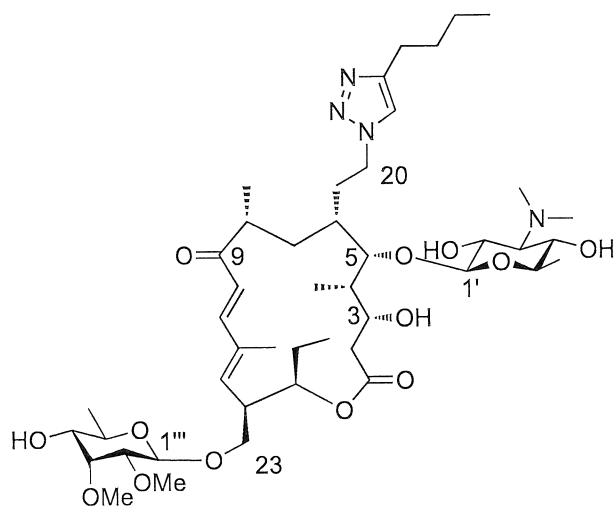
Hiệu suất: 67%

20-(4-(4-chlorobutyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-deoxodesmycosin (YT19) (không theo sáng chế)



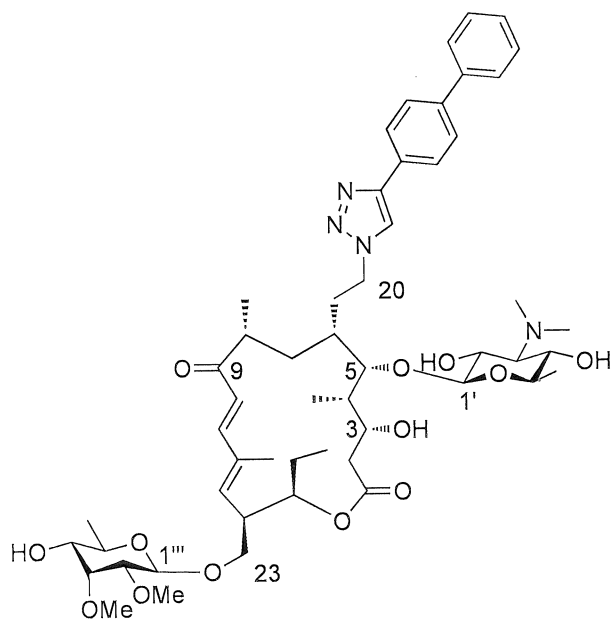
Hiệu suất: 54%

20-(4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-deoxodesmycosin (YT20) (không theo sáng chế)



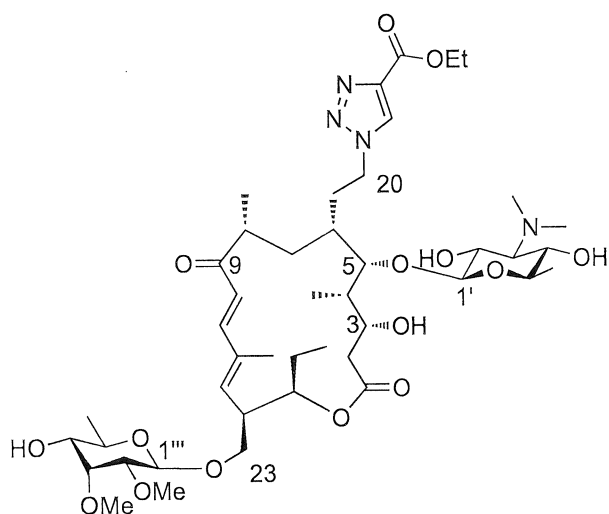
Hiệu suất: 83%

20-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-deoxodesmycosin (YT21) (không theo sáng chế)



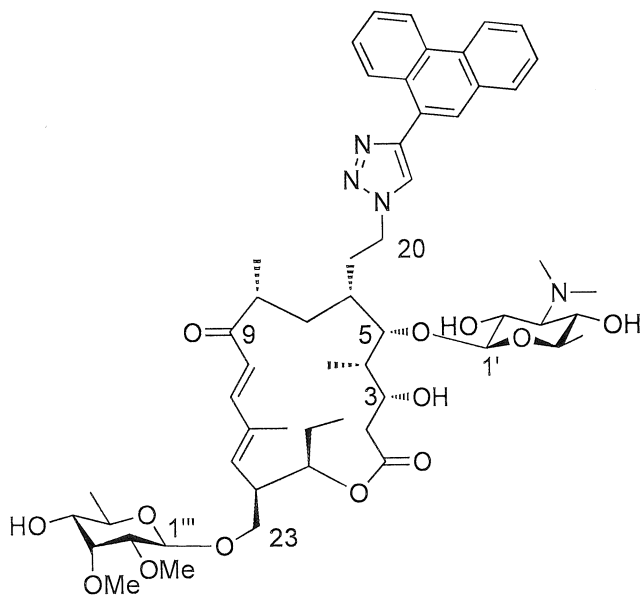
Hiệu suất: 86%

20-(4-etoxy carbonyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT22) (không theo sáng chế)



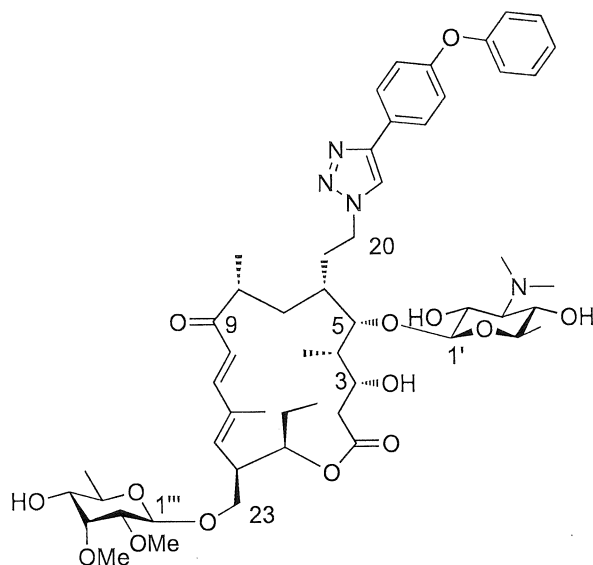
Hiệu suất: 86%

20-(4-(phenantren-8-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT23) (không theo sáng chế)



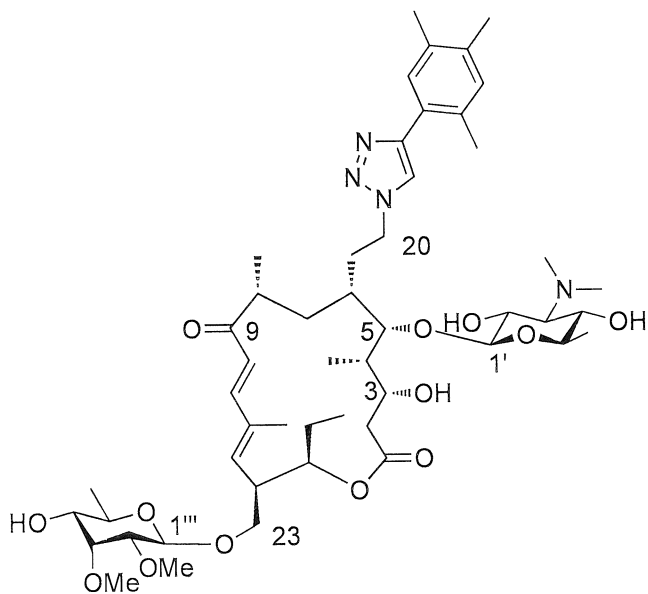
Hiệu suất: 93%

20-(4-(4-phenoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT24) (không theo sáng chế)



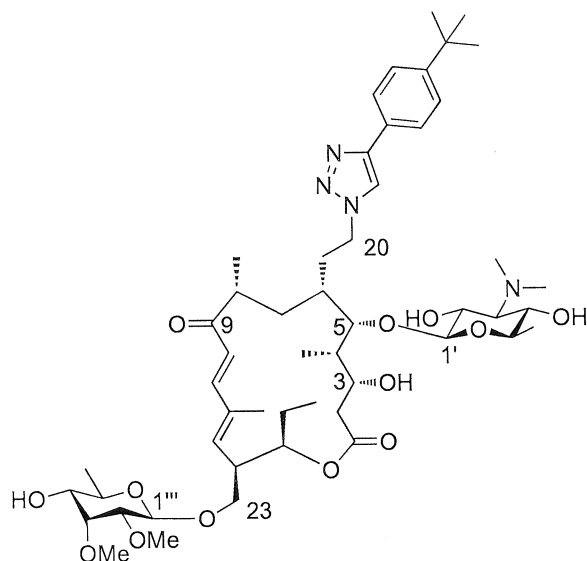
Hiệu suất: 85%

20-(4-(2,4,5-trimethylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT25)
(không theo sáng chế)



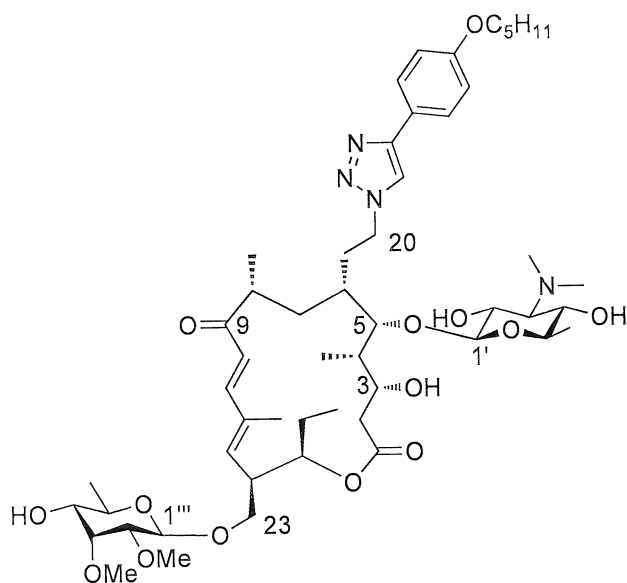
Hiệu suất: 73%

20-(4-(4-*t*-butylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT26) (không theo sáng chế)



Hiệu suất: 88%

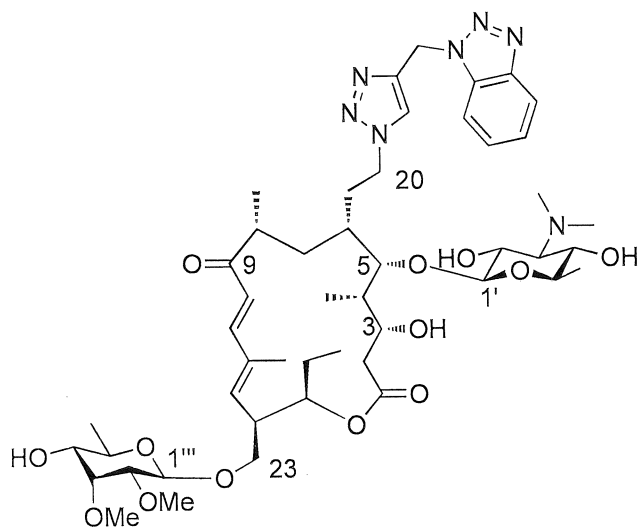
20-(4-(4-pentyloxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT27) (không theo sáng chế)



Hiệu suất: 86%

20-(4-(1-metyl-1H-benzotriazol)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeođesmycosin (YT28)

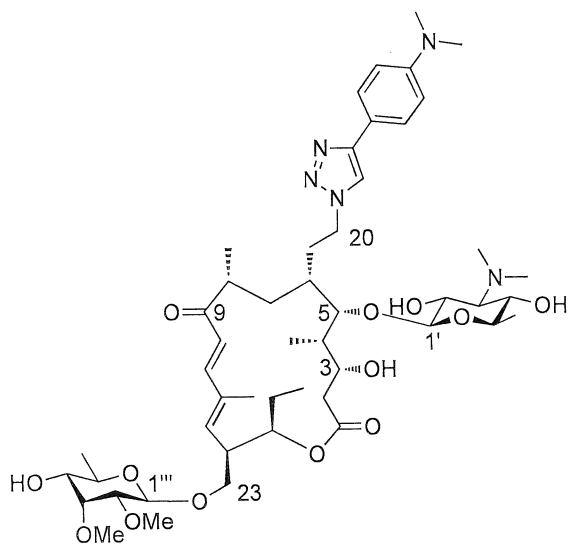
(không theo sáng chế)



Hiệu suất: 96%

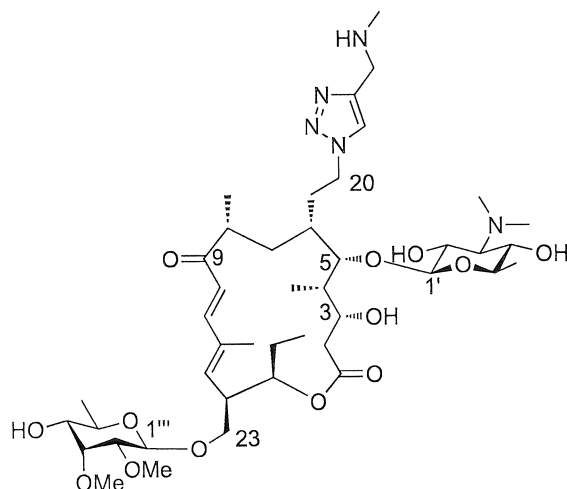
20-(4-(4-đimetylaminophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeođesmycosin (YT29)

(không theo sáng chế)



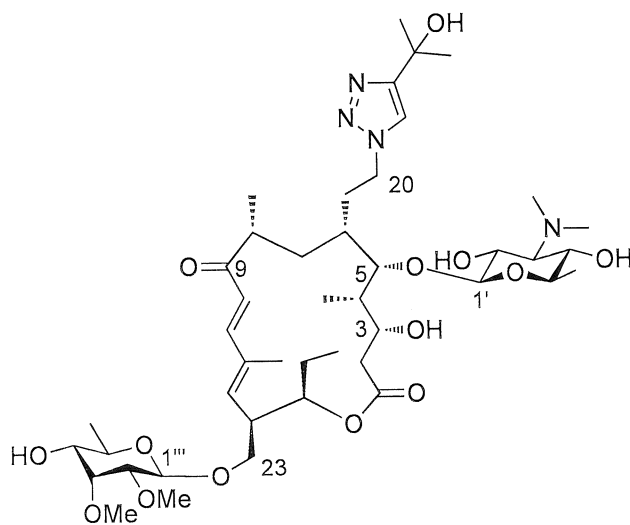
Hiệu suất: 89%

20-(4-(N-methy-metylamin)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT30) (không theo sáng chế)



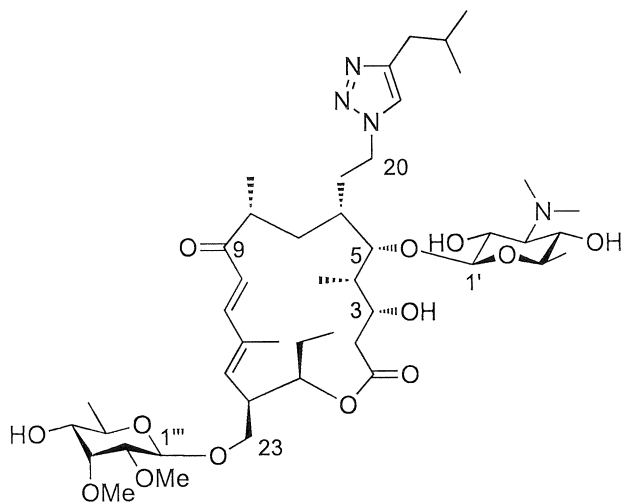
Hiệu suất: 80%

20-(4-(1-methy-1-hydroxyletyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT32)
(không theo sáng chế)



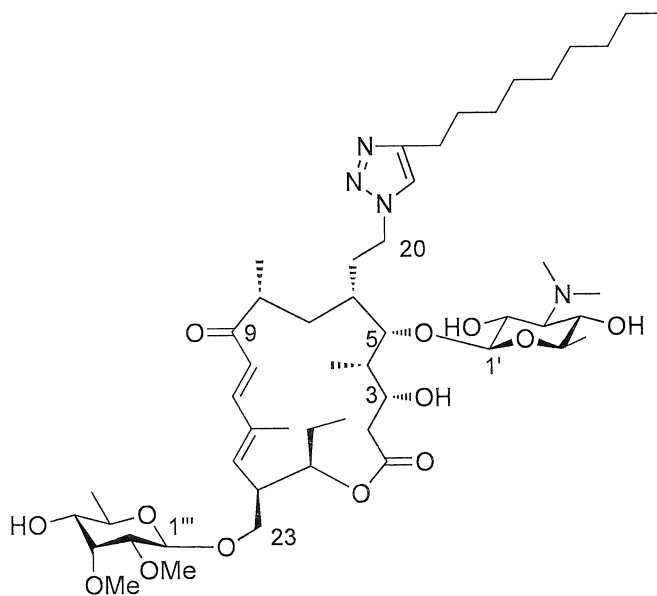
Hiệu suất: 92%

20-(4-(2-methy-propyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxodesmycosin (YT33) (không theo sáng chế)



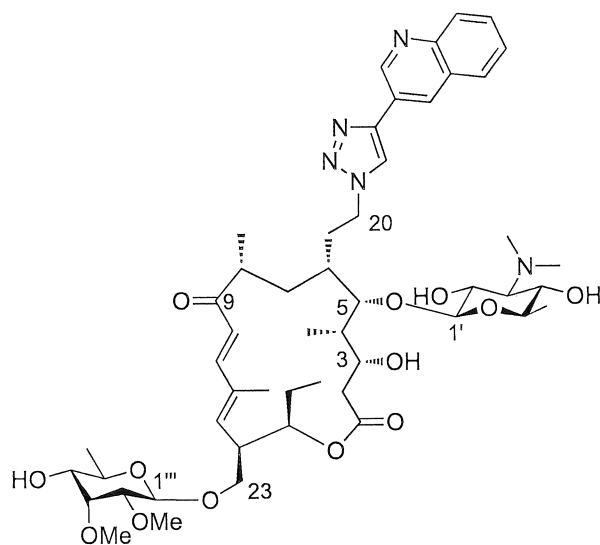
Hiệu suất: 89%

20-(4-nonyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxodesmycosin (YT34) (không theo sáng chế)



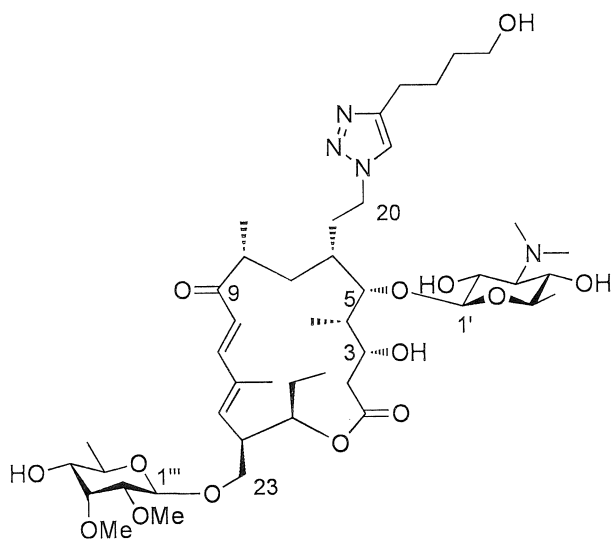
Hiệu suất: 97%

20-(4-(3-quinolin)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT35) (không theo sáng chế)



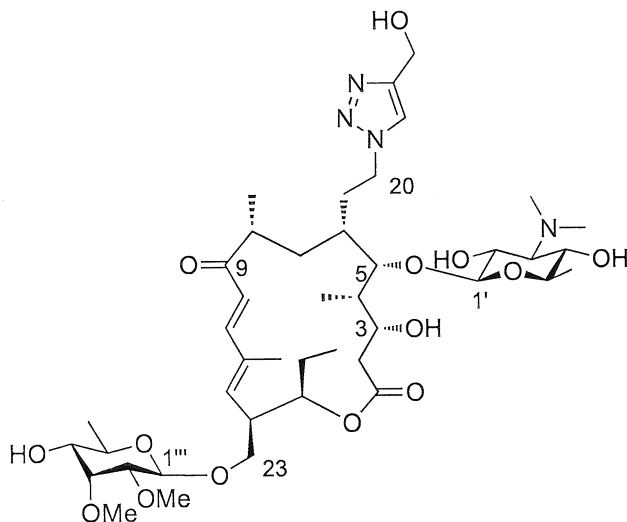
Hiệu suất: 93%

20-(4-(4-butanol)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT36) (không theo sáng chế)



Hiệu suất: 97%

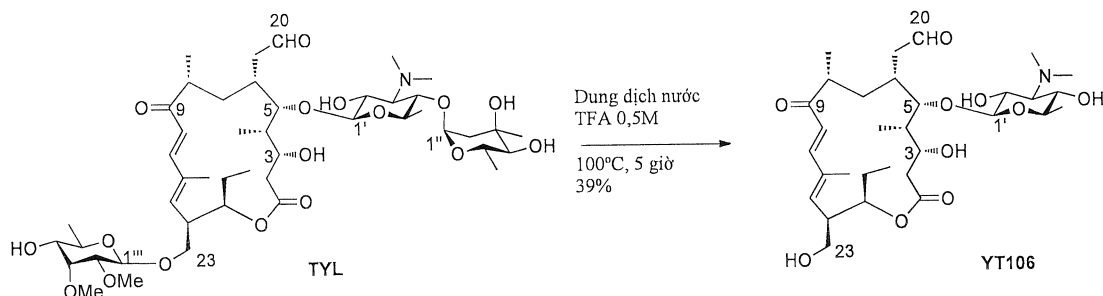
20-(4-(metanol)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxydesmycosin (YT37) (không theo sáng chế)



Hiệu suất: 100%

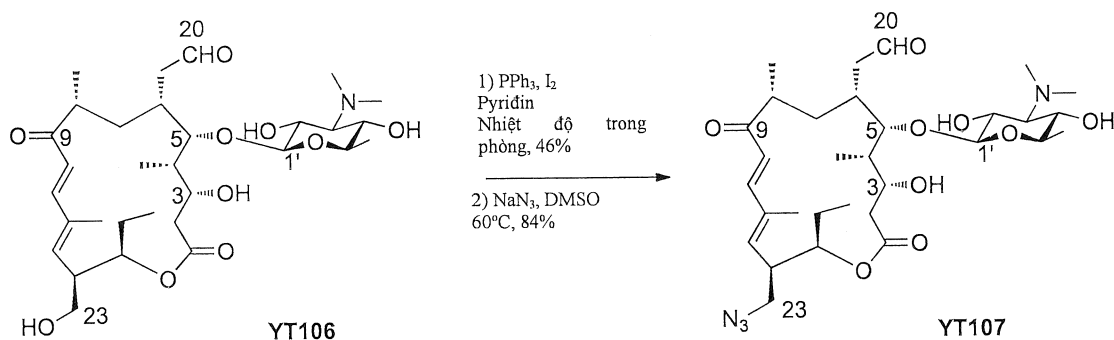
Điều chế 23-triazol-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid

(1) điều chế 5-O-mycaminosyltylonolid (YT106)



Hòa tan tylosin (9,16g, 10,0mmol) vào dung dịch TFA 0,5M (300ml) và tiếp theo khuấy hỗn hợp trong 5 giờ ở 100°C. Sau khi xác nhận chất ban đầu phản ứng hết, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng CHCl₃ và làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm nhận được bằng cách sắc ký nhanh trên cột để thu được YT106 (Hiệu suất: 39%).

(2) Điều chế 23-azido-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (YT107) (không theo sáng chế)



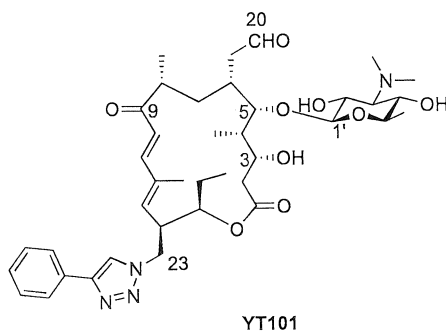
Bổ sung YT106 (300mg, 0,50mmol) vào dung dịch chứa PPh_3 (787mg, 3,0mmol) và I_2 (381mg, 3,0mmol) trong pyridin (4,0ml) trong môi trường khí quyển chứa N_2 và tiếp theo khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi xác nhận chất ban đầu phản ứng hết, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CHCl_3 . Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa và làm khô bằng Na_2SO_4 . Tiếp theo, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm nhận được bằng cách sắc ký nhanh trên cột để thu được 23-I-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (Hiệu suất: 46%).

Bổ sung NaN_3 (50mg, 0,77mmol) vào dung dịch chứa 23-I-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (155mg, 0,22mmol) trong DMSO (2,0ml) và tiếp theo khuấy hỗn hợp trong 90 phút ở 60°C . Sau khi xác nhận chất ban đầu phản ứng hết bằng phổ khối, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CHCl_3 . Rửa lớp hữu cơ bằng nước và làm khô bằng Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm nhận được bằng cách sắc ký nhanh trên cột để thu được YT107 (Hiệu suất: 84%).

(3) Điều chế 23-triazol-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (không theo sáng chế)

Bổ sung CuI (2,9mg, 0,015mmol), TBTA (1,6mg, 3,0 μmol) và hợp chất axetylen thích hợp vào dung dịch chứa YT107 (0,24g, 0,30mmol) trong CH_3CN hoặc MeOH (3,0ml), và tiếp theo khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn. Sau khi hoàn tất, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CHCl_3 , và rửa bằng dung dịch nước NH_3 10%. Sau khi loại bỏ CuI , rửa dịch lọc bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế sản phẩm nhận được bằng cách sắc ký nhanh trên cột để thu được các hợp chất triazol sau đây:

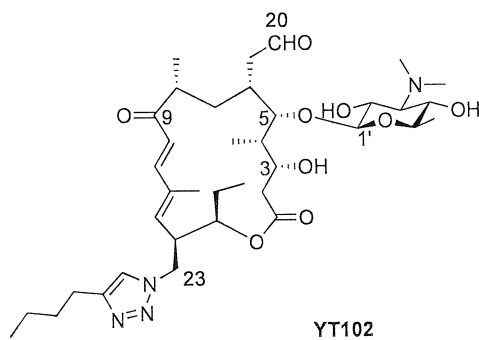
23-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (YT101)
(không theo sáng chế)



Hiệu suất: 64%

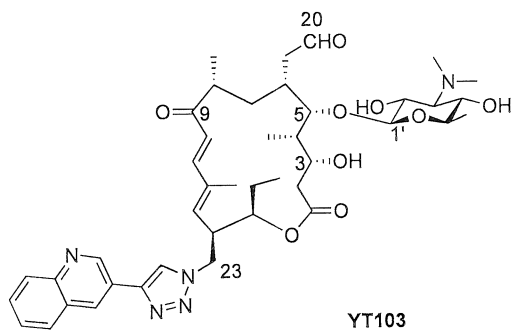
R_f : 0,5 (CHCl₃ : MeOH : NH₄OH = 8 : 1 : 0,008).

23-(4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (YT102)
(không theo sáng chế)



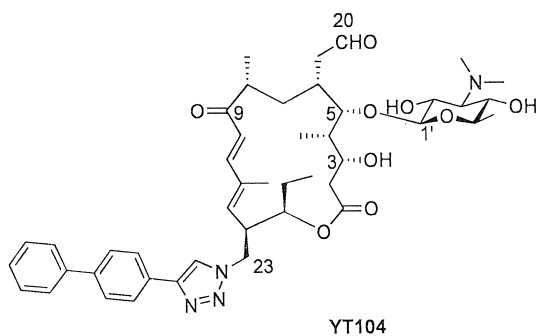
Hiệu suất: 77%

23-(4-(3-quinolin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (YT103) (không theo sáng chế)



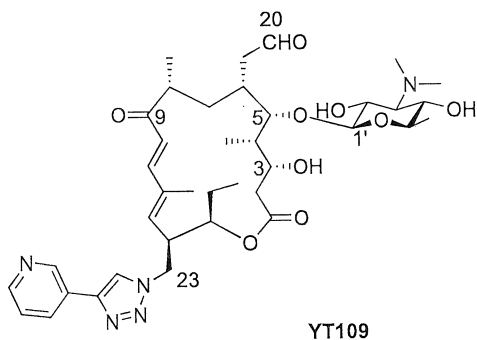
Hiệu suất: 100%

23-(4-biphenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (YT104)
(không theo sáng chế)



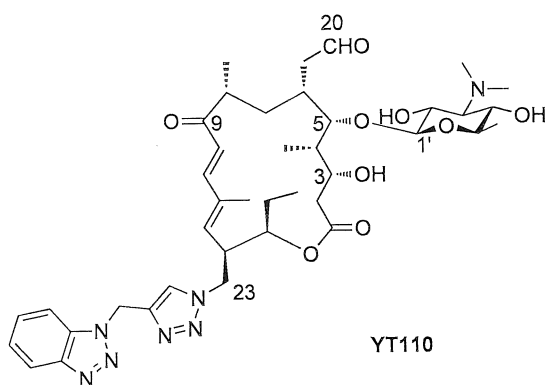
Hiệu suất: 100%

23-(4-(pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (YT109) (không theo sáng chế)



Hiệu suất: 94%

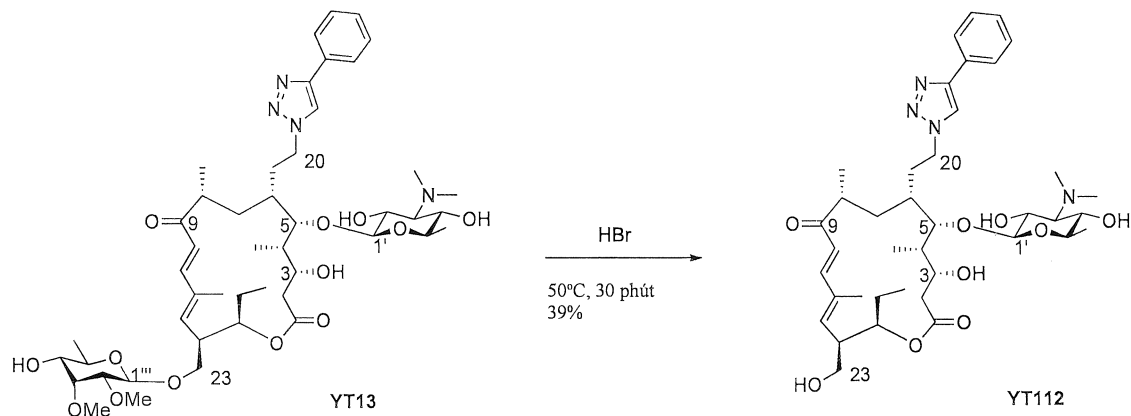
23-(4-(metyl-1H-benzotriazolyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (YT110) (không theo sáng chế)



Hiệu suất: 94%

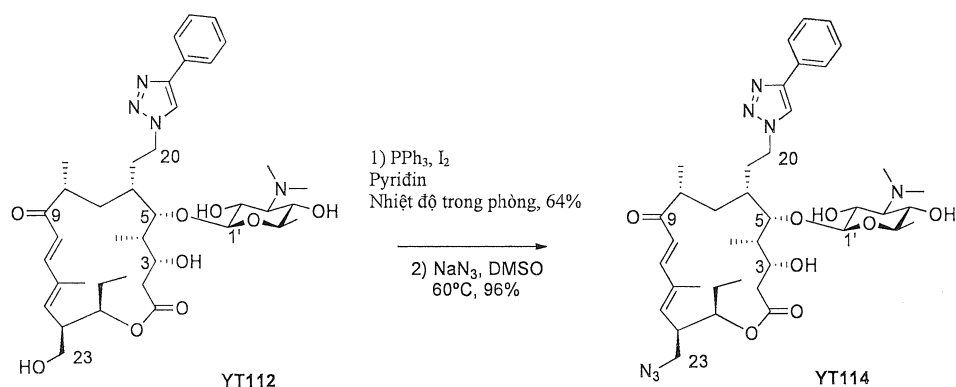
Điều chế 20-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeo-23-triazol-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid

(1) Điều chế 20-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeo-5-O-mycaminosyltylonolid (YT112) (không theo sáng chế)



Hoà tan YT13 (0,5g, 0,56mmol) trong HBr (3,0ml) và tiếp theo khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở 50°C. Sau khi xác nhận chất ban đầu phản ứng hết, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng CHCl₃ và làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm nhận được bằng cách sắc ký nhanh trên cột để thu được YT112 (Hiệu suất: 39%).

(2) Điều chế 20-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeo-23-azido-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (YT114) (không theo sáng chế)



Bổ sung YT112 (80mg, 0,11mmol) vào dung dịch chứa PPh₃ (144mg, 0,55mmol) và I₂ (70mg, 0,55mmol) trong pyridin (1,0ml) trong môi trường khí quyển chứa N₂ và tiếp theo khuấy hỗn hợp trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi xác

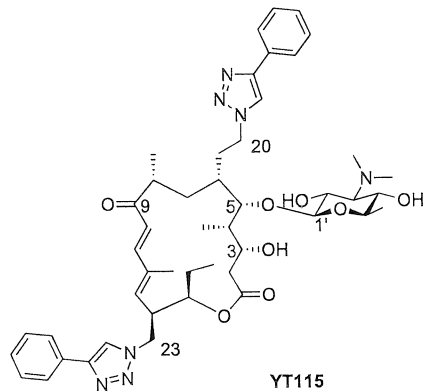
nhận chất ban đầu phản ứng hết, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CHCl_3 . Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa và làm khô bằng Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm nhận được bằng cách sắc ký nhanh trên cột để thu được 20-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxy-23-I-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (Hiệu suất: 64%).

Bổ sung NaN_3 (13mg, 0,20mmol) vào dung dịch chứa 20-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxy-23-I-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (57mg, 0,068mmol) trong DMSO (0,6mL) và tiếp theo khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở 60°C . Sau khi xác nhận chất ban đầu phản ứng hết bằng khối phổ LC, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CHCl_3 . Rửa lớp hữu cơ bằng nước và làm khô bằng Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm nhận được bằng cách sắc ký nhanh trên cột để thu được YT114 (Hiệu suất: 96%).

(3) Điều chế 20-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxy-23-triazol-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (không theo sáng chế)

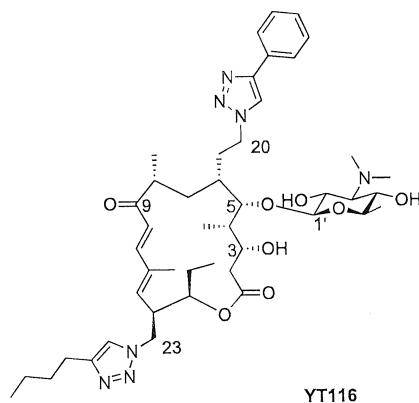
Bổ sung CuI (2,9mg, 0,015mmol), TBTA (1,6mg, 3,0 μmol) và hợp chất axetylen thích hợp vào dung dịch chứa YT114 (0,24g, 0,30mmol) trong CH_3CN hoặc MeOH (3,0ml), và tiếp theo khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn. Sau khi hoàn tất, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CHCl_3 , rửa bằng dung dịch nước NH_3 10%. Sau khi loại bỏ CuI , rửa dịch lọc bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế sản phẩm nhận được bằng cách sắc ký nhanh trên cột để thu được các hợp chất triazol sau đây:

20-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxy-23-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (YT115) (không theo sáng chế)



Hiệu suất: 85%

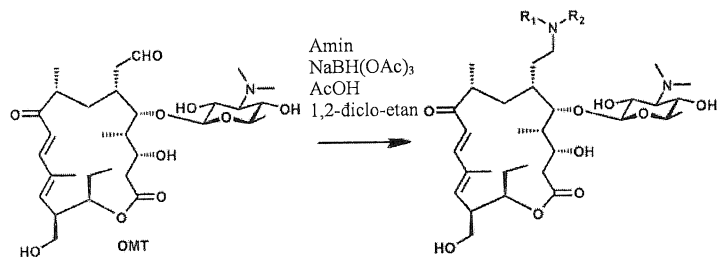
20-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-20-đeoxy-23-(4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-23-đeoxy-5-O-mycaminosyltylonolid (YT116) (không theo sáng chế)



Hiệu suất: 92%

Điều chế các hợp chất có công thức (IIa)

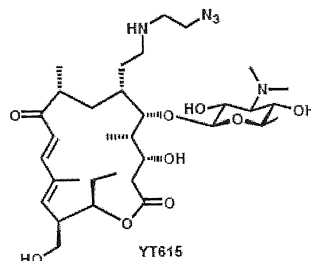
Quy trình chung để amin hóa khử từ O-mycaminosyltylonolid (OMT)



Bổ sung amin (1,5 đến 2,0 đương lượng), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,5 đương lượng), và AcOH (3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa O-mycaminosyltylonolid (OMT) trong 1,2-đicloetan (0,1M) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi OMT được phản ứng hết. Sau khi dừng phản ứng bằng dung dịch

nước NH_4Cl bão hòa, chiết hỗn hợp thu được bằng CHCl_3 (3 lần). Làm khô pha hữu cơ gộp bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0,1$ đến $10/1/0,1$) để thu được các hợp chất mong muốn.

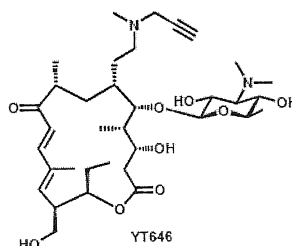
YT615



Theo quy trình chung để amin hóa khử từ OMT, OMT (200,0mg, 0,335mmol) với 2-azidoethylamin trong dung dịch chứa 1,0M H_2O (669,0mL, 0,669mmol) được chuyển hóa thành YT615 (124,3mg, 56%) ở dạng chất rắn không màu.

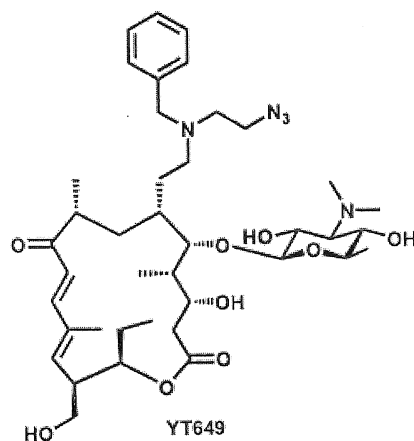
HRMS (ESI) m/z :690,4041 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_9\text{Na}$: 690,4054.

YT646



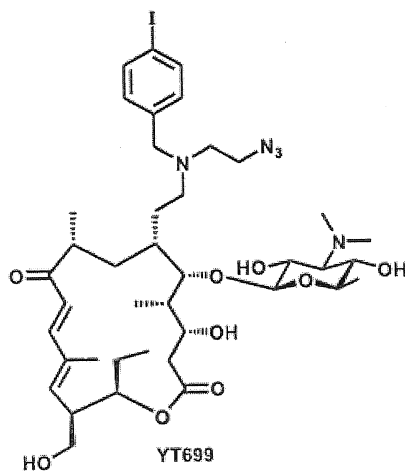
Theo quy trình chung để amin hóa khử với OMT, OMT (1,0g, 1,67mmol) với N-methylpropargyl amin (209,0mL, 2,51mmol) được chuyển hóa thành YT646 (1,01g, 93%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z :651,4202 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_9$: 651,4221.

YT649



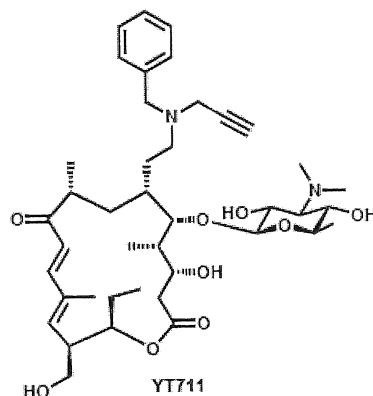
Theo quy trình chung để amin hóa khử với OMT, OMT (100mg, 0,167mmol) với N-(2-azidoethyl)benzylamin (32,6 μ L, 0,251mmol) được chuyển hóa thành YT649 (98,7mg, 82%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z :758,4700 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₄₀H₆₄N₅O₉: 758,4704.

YT699



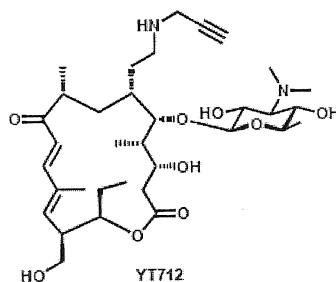
Theo quy trình chung để amin hóa khử với OMT, OMT (1,99g, 3,33mmol) với N-(2-azidoethyl)-4-iodobenzylamin (1,51g, 5,00mmol) được chuyển hóa thành YT699 (2,44g, 83%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z :884,3669 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₄₀H₆₃I_N₅O₉: 884,3670.

YT711



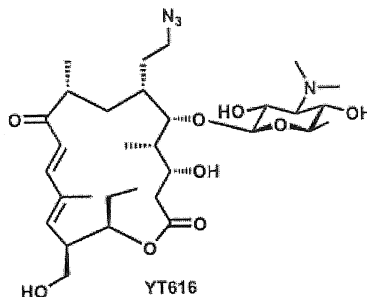
Theo quy trình chung để amin hóa khử với OMT, OMT (1,63g, 2,72mmol) với N-benzylpropargyl amin (1,66g, 4,08mmol) được chuyển hóa thành YT711 (1,49g, 75%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z :727,4532 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{41}H_{63}N_2O_9$: 727,4534.

YT712



Theo quy trình chung để amin hóa khử với OMT, OMT (100,0mg, 0,167mmol) với N-propargyl amin (16,1mL, 0,251mmol) được chuyển hóa thành YT712 (50,4mg, 47%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z :637,4073 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{34}H_{57}N_2O_9$: 637,4064.

Tổng hợp YT616 (không theo sáng chế)



Bổ sung AcOH (2,4mL, 41,8mmol) vào dung dịch chứa OMT (500,0mg, 0,836mmol) trong pyridin (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, làm bay hơi dung môi bằng toluen. Hòa tan phần còn lại trong CHCl_3 (10ml), rửa lớp hữu cơ bằng nước (5mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Bổ sung NaBH_4 (15,8mg, 0,418mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm thô trong MeOH (6,2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi thêm nước (3mL), chiết hỗn hợp bằng EtOAc (10mL, x3). Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Bổ sung DPPA (215,0mL, 1,00mmol) và DBU (140,9mL, 1,00mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm thô trong toluen (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ 15 phút. Sau khi thêm nước muối (3mL), chiết hỗn hợp bằng EtOAc (10mL, x3). Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Bổ sung NaN_3 (108,7mg, 1,672mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm thô trong DMF (6,8mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 19h. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc, rửa hỗn hợp phản ứng bằng H_2O . Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Bổ sung dung dịch chứa 10% K_2CO_3 trong nước (3,0ml) vào dung dịch chứa sản phẩm thô trong MeOH (5,0ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng AcOEt (10mL, x3). Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký trên silicagel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0,1$ đến $10/1/0,1$) để thu được YT616 (91,7mg, 18% sau 6 bước) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z :625,3803 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_9$: 625,3813.

Quy trình chung đối với phản ứng triazol.

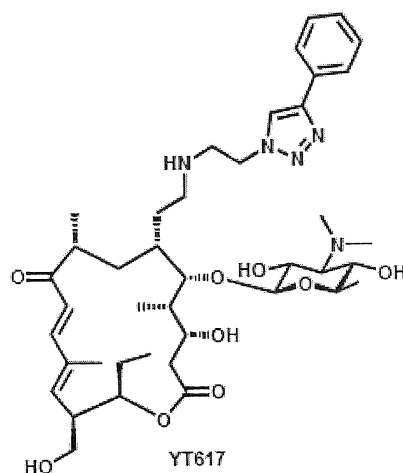
Phương pháp A) Bổ sung axetylen hoặc chất phong bế cấu trúc azit (1,0-2,0

đương lượng), tetrakis(axetonitril)đồng(I) hexaflorophosphat ($\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$, 0,1-0,5mol%), và tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]amin (TBTA, 0,1-0,5mol%) vào dung dịch chứa chất tương tự azit- hoặc axetylen-tylosin trong MeOH (0,1 M) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chất ban đầu phản ứng hết. Sau khi bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, chiết hỗn hợp thu được bằng CHCl_3 (3 lần). Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký trên silicagel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0,1$ đến $10/1/0,1$) để thu được các hợp chất mong muốn.

Phương pháp B) Bổ sung axetylen hoặc chất phong bế cấu trúc azit (1,0-2,0 đương lượng), tetrakis(axetonitril)đồng(I) hexaflorophosphat ($\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$, 0,1-0,5mol%), và tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]amin (TBTA, 0,1-0,5mol%) vào dung dịch chứa chất tương tự azit- hoặc axetylen-tylosin trong MeOH (0,1M) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong khoảng thời gian từ 15 đến 30 phút trong điều kiện chiếu xạ vi sóng cho đến khi chất ban đầu phản ứng hết. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa chiết, hỗn hợp thu được bằng CHCl_3 (3 lần). Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0,1$ đến $10/1/0,1$) để thu được các hợp chất mong muốn.

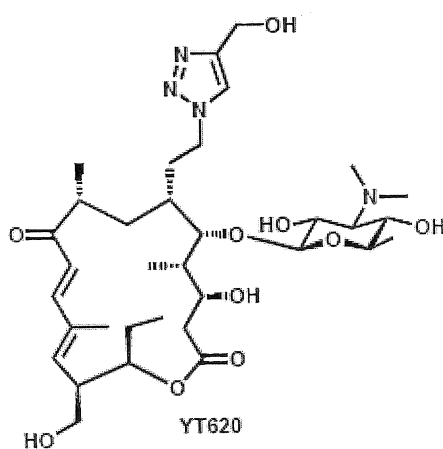
Phương pháp C) Bổ sung axetylen hoặc chất phong bế cấu trúc azit (1,0-2,0 đương lượng), CuSO_4 (0,1 mol%), và natri ascorbat (0,5 đương lượng) vào dung dịch chứa chất tương tự azit- hoặc axetylen-tylosin trong *t*-BuOH/ H_2O (0,03 M) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chất ban đầu phản ứng hết. Sau khi bổ sung dung dịch nước muối Rochelle bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, chiết hỗn hợp thu được bằng AcOEt (3 lần). Làm khô pha hữu cơ gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký trên silicagel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=100/1/0,1$ đến $10/1/0,1$) để thu được các hợp chất mong muốn.

YT617 (không theo sáng chế)



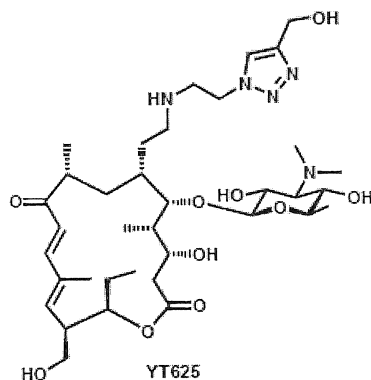
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT615 (67,5mg, 0,101mmol) với etynylbenzen (25,0 μ L, 0,228mmol) được chuyển hóa thành YT617 (41,8mg, 53%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z :770,4676 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với C₄₁H₆₄N₅O₉: 770,4704.

YT620 (không theo sáng chế)



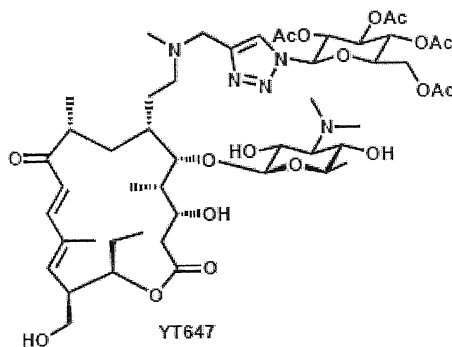
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT616 (47,0mg, 0,0752mmol) với 2-propyn-1-ol (9,0 μ L, 0,155mmol) được chuyển hóa thành YT620 (30,5mg, 61%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z :703,3891 $[M+Na]^+$, theo tính toán đối với C₃₄H₅₆N₄O₁₀Na: 703,3894.

YT625 (không theo sáng chế)



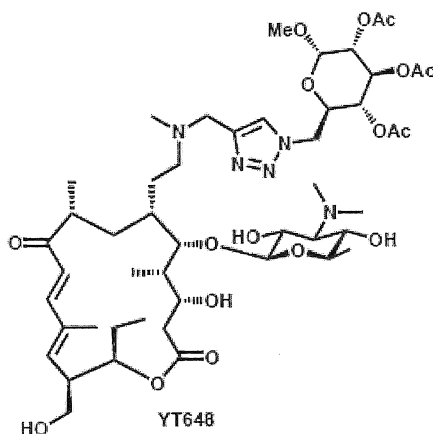
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT615 (121,3mg, 0,182mmol) với 2-propyn-1-ol (21,0 μ L, 0,361mmol) được chuyển hóa thành YT625 (62,9mg, 48%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z :724,4486 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₃₆H₆₂N₅O₁₀: 724,4497.

YT647



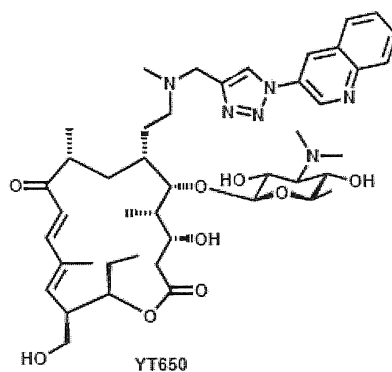
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT646 (100,0mg, 0,154mmol) với tetra-OAc- β -D-glucopyranosyl azit (86,0mg, 0,230mmol) được chuyển hóa thành YT647 (92mg, 58%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z :1024,5336 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₄₉H₇₈N₅O₁₈: 1024,5342.

YT648



Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT646 (100,0mg, 0,154mmol) với tri-OAc-6-N3-β-D-metylglucopyranosit (79,0mg, 0,229mmol) được chuyển hóa thành YT647 (51,8mg, 50%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z :996,5378 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{48}H_{78}N_5O_{17}$: 996,5393.

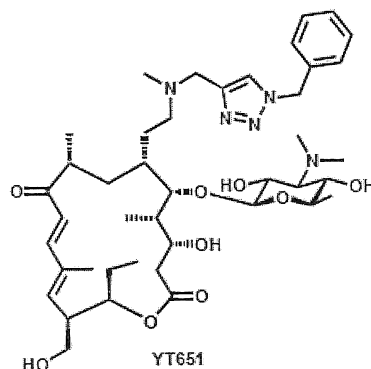
YT650



Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT646 (1,0g, 1,54mmol) với 3-azidoquinolin (392,0mg, 2,30mmol) bằng cách sử dụng phương pháp B) được chuyển hóa thành YT650 (1,21g, 95%) ở dạng chất rắn không màu. $[\alpha]_{31D} -114,1$ (c 1,0, $CHCl_3$); 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 9,49 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,89 (app t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (app t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,51 (app t, $J = 8,9$ Hz,

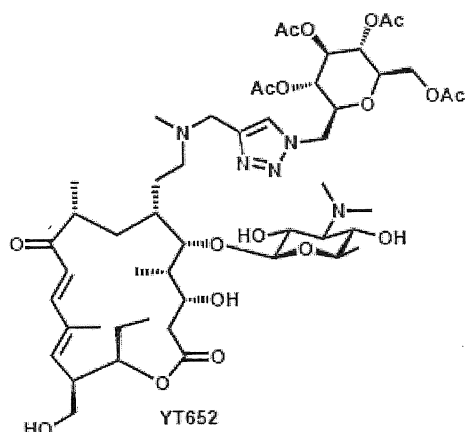
1H), 4,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 1,7, 9,7$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,52 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 4,0, 10,9$ Hz, 1H), 3,35 (dd, $J = 8,0, 10,9$ Hz, 1H), 3,26-3,19 (phức hợp m, 2H), 3,13 (app t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,45-2,29 (phức hợp m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 1,88-1,73 (phức hợp m, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,72-1,63 (phức hợp m, 2H), 1,59-1,42 (phức hợp m, 3H), 1,24 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 206,5, 174,3, 149,6, 148,4, 146,8, 145,2, 144,9, 136,5, 132,2, 132,0, 129,9, 129,7, 129,4, 129,1, 128,9, 124,3, 119,4, 105,7, 80,6, 76,1, 74,3, 72,6, 71,73, 71,66, 68,4, 62,4, 56,0 52,7, 48,3, 46,7, 43,1, 42,7, 42,2 (2C), 40,3, 34,9, 34,1, 26,2, 26,1, 18,3, 17,9, 13,2, 9,9, 9,7; HRMS (ESI) m/z :821,4812 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_9$: 821,4813.

YT651 (không theo sáng chế)



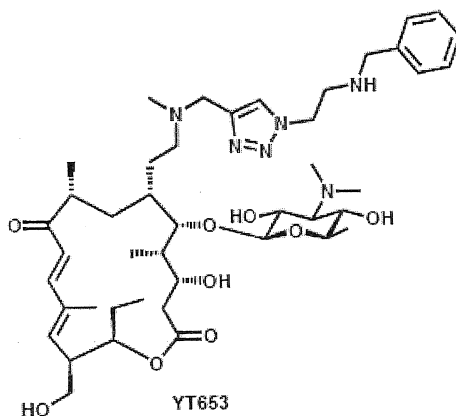
Theo quy trình chung (phương pháp C) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT646 (100,0mg, 0,154mmol) với azidometyl benzen (30,8mg, 0,230mmol) được chuyển hóa thành YT651 (86,1mg, 71%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z : 784,4851 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{N}_5\text{O}_9$: 784,4861.

YT652



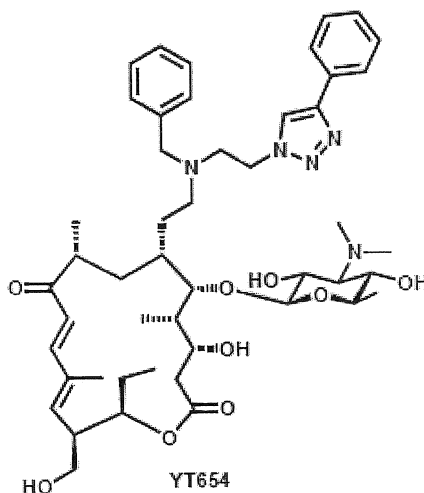
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, **YT646** (100,0mg, 0,154mmol) với 2-axetamido-4,6-*O*-benzyliden-2-đeoxy-β-D-glucopyranosylazit (62,0mg, 0,185mmol) được chuyển hóa thành **YT652** (117,8mg, 78%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z : 985,5477 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{50}H_{77}N_6O_{14}$: 985,5498.

YT653 (không theo sáng chế)



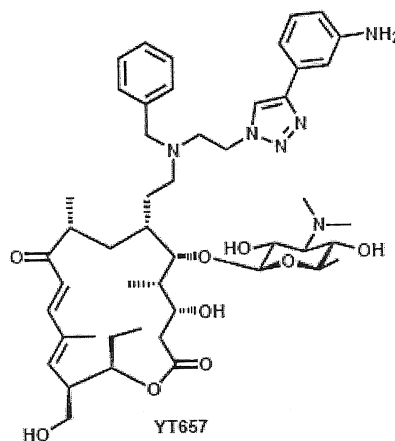
Theo quy trình chung (phương pháp C) để tổng hợp chất tương tự triazol, **YT646** (100,0mg, 0,154mmol) với *N*-(2-azidoethyl)-benzylamin (40,6mg, 0,230mmol) được chuyển hóa thành **YT653** (103,9mg, 82%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z : 827,5277 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{44}H_{71}N_6O_9$: 827,5283.

YT654 (không theo sáng chế)



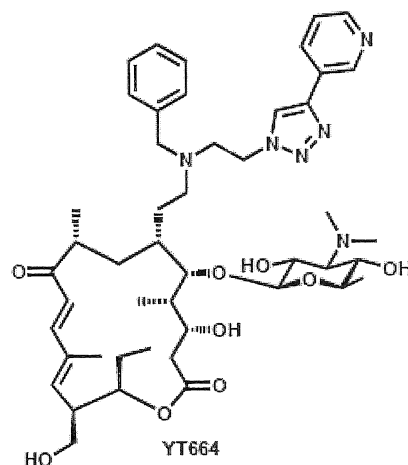
Theo quy trình chung (phương pháp C) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT649 (100,0mg, 0,132mmol) với etynylbenzen (21,7 μ L, 0,198mmol) được chuyển hóa thành YT654 (106,6mg, 94%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z : 860,5157 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với C₄₈H₇₀N₅O₉: 860,5174.

YT657 (không theo sáng chế)



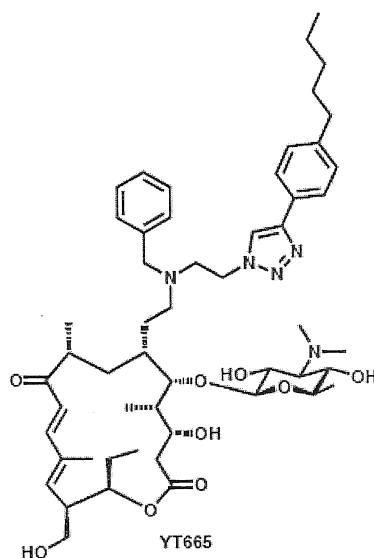
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT649 (100,0mg, 0,132mmol) với m-etynylanilin (30,0 μ L, 0,264mmol) được chuyển hóa thành YT657 (71,4mg, 62%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z : 875,5262 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với C₄₈H₇₁N₆O₉: 875,5283.

YT664



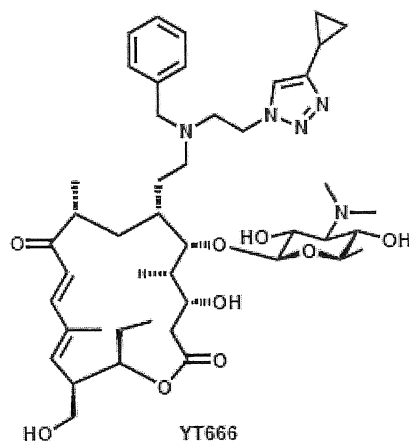
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT649 (100,0mg, 0,132mmol) với 3-etylnylpyridin (27,0mg, 0,262mmol) được chuyển hóa thành YT664 (46,9mg, 41%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z : 861,5110 $[M+Na]^+$, theo tính toán đối với $C_{45}H_{70}N_6O_9Na$: 861,5102.

YT665 (không theo sáng chế)



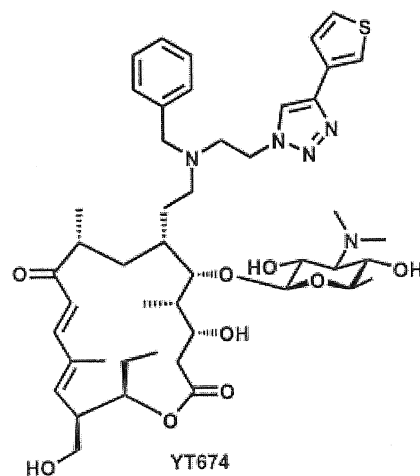
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT649 (100,0mg, 0,132mmol) với 1-etylnyl-4-pentylbenzen (51,0 μ L, 0,263mmol) được chuyển hóa thành YT665 (46,6mg, 38%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z : 952,5767 $[M+Na]^+$, theo tính toán đối với $C_{53}H_{79}N_5O_9Na$: 952,5776.

YT666 (không theo sáng chế)



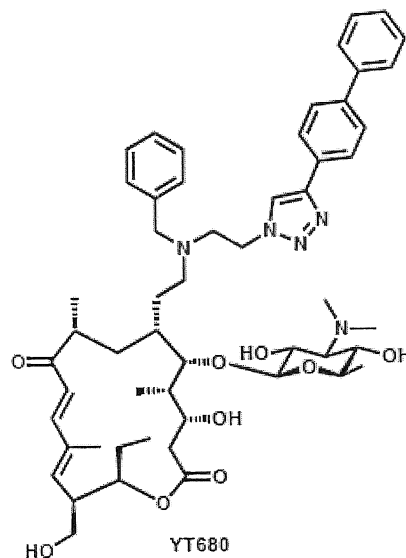
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT649 (100,0mg, 0,132mmol) với xyclopropylaxetylen (22,0 μ L, 0,260mmol) được chuyển hóa thành YT666 (30,4mg, 28%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z: 846,4986 [M+Na]⁺, theo tính toán đối với C₄₅H₆₉N₅O₉Na: 846,4993.

YT674



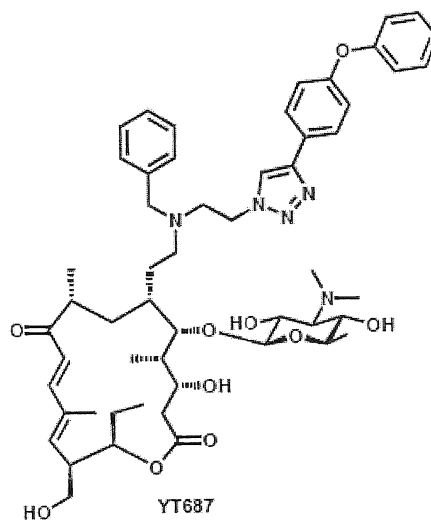
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT649 (100mg, 0,132mmol) với 3-etylnylthiophen (19,5 μ L, 0,198mmol) được chuyển hóa thành YT674 (49,2mg, 43%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z: 866,4738 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₄₆H₆₈N₅O₉S: 866,4738.

YT680 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT649 (100mg, 0,132mmol) với 4-etylnylbiphenyl (35,3mg, 0,198mmol) được chuyển hóa thành YT680 (48,2mg, 39%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z : 936,5478 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{54}H_{74}N_5O_9$: 936,5487.

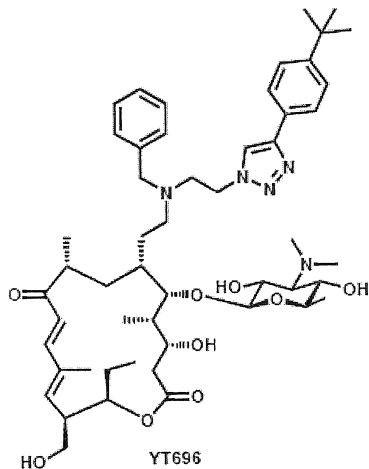
YT687 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp C) để tổng hợp chất tương tự triazol, **YT649** (100mg, 0,132mmol) với 1-etylnyl-4-phenoxybenzen (35,9 μ L, 0,198mmol) được chuyển hóa thành YT687 (57,6mg, 46%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z :

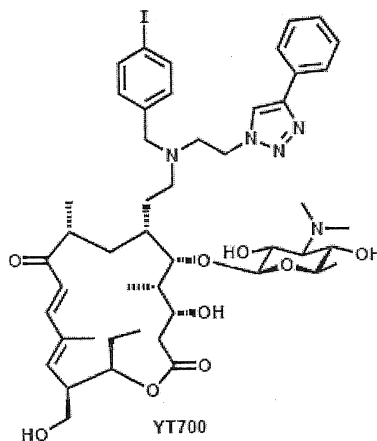
952,5444 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₅₄H₇₄N₅O₁₀: 952,5434.

YT696 (không theo sáng chế)



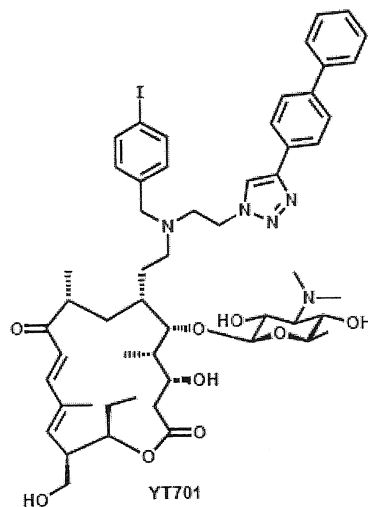
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT649 (100mg, 0,132mmol) với p-t-butylphenylaxetylen (47,0μL, 0,264mmol) được chuyển hóa thành YT696 (55,7mg, 46%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z: 916,5784 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₅₂H₇₈N₅O₉: 916,5800.

YT700 (không theo sáng chế)



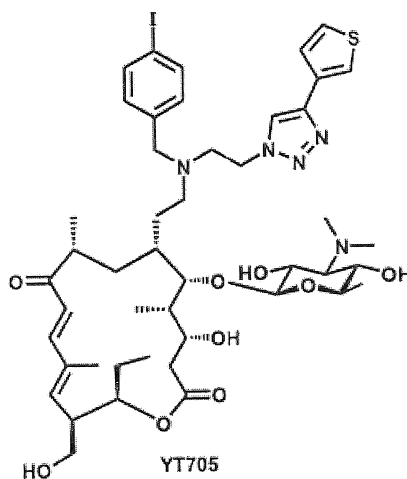
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,133mmol) với etynyl benzen (18,7μL, 0,170mmol) được chuyển hóa thành YT700 (92,7mg, 83%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z :986,4143 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₄₈H₆₉IN₅O₉: 986,4140.

YT701 (không theo sáng chế)



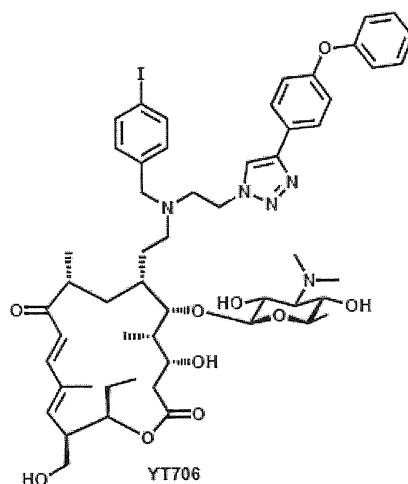
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,133mmol) với 4-etylnyl biphenyl (30,3mg, 0,170mmol) được chuyển hóa thành YT701 (102,9mg, 86%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z: 1062,4446 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₅₄H₇₃IN₅O₉: 1062,4453.

YT705 (không theo sáng chế)



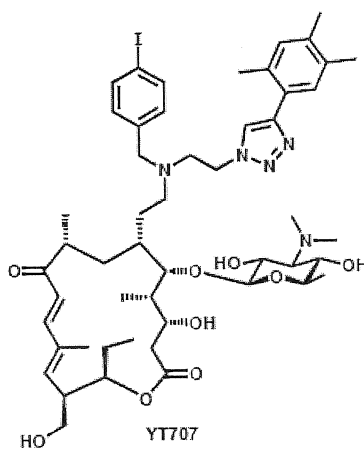
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,133mmol) với 3-etylnylthiophen (17,4μL, 0,170mmol) được chuyển hóa thành YT705 (100,5mg, 71%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z: 992,3687 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₄₆H₆₇IN₅O₉S: 992,3704.

YT706 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,133mmol) với 1-etylnyl-4-phenoxybenzen (31,8 μ L, 0,170mmol) được chuyển hóa thành YT706 (97,2mg, 68%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z: 1078,4388 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₅₄H₇₃IN₅O₁₀: 1078,4402.

YT707 (không theo sáng chế)

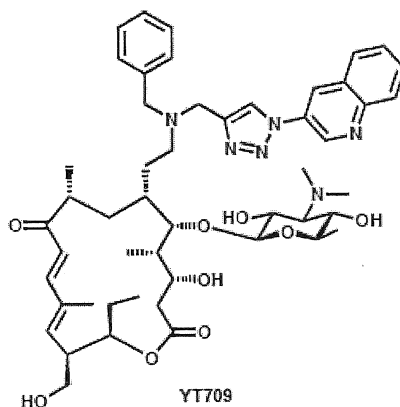


Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,133mmol) với 1-etylnyl-2,4,5-trimetyl benzen (25,3mg, 0,170mmol) được chuyển hóa thành YT707 (99,8mg, 73%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z: 1028,4588 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₅₁H₇₅IN₅O₉: 1028,4609.

YT708

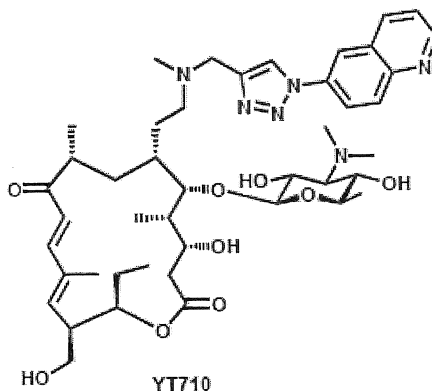
HRMS (ESI) m/z :694,4379 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₃₅H₆₀N₅O₉: 694,4391.

YT709



Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT711 (100,0mg, 0,138mmol) với 3-azidoquinolin (30,4mg, 0,179mmol) được chuyển hóa thành YT709 (113,9mg, 92%) ở dạng chất rắn không màu. $[\alpha]_{31D} -124,7$ (c 1,0, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 9,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (app t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (app t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (app t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,01-3,67 (phức hợp m, 3H), 3,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,57-3,43 (phức hợp m, 4H), 3,26 (dd, J = 10,3, 8,0 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,02 (t, 9,7 Hz, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,87-2,78 (phức hợp m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,54 (dd, J = 17,2, 10,3 Hz, 1H), 2,45 (s, 6H), 2,22-2,15 (phức hợp m, 2H), 2,08 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,83-1,46 (phức hợp m, 7H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃ OD) δ (phần triệu): 206,7, 174,6, 149,5, 148,4, 147,7, 144,7, 144,5, 139,6, 136,6, 132,2, 131,9, 130,8 (2C), 129,8, 129,6, 129,5 (2C), 129,4, 129,0, 128,4, 128,2, 124,2, 119,6, 105,6, 80,5, 76,3, 74,2, 72,5, 71,7, 71,6, 68,6, 62,5, 59,8, 52,4, 50,4, 48,3, 46,5, 42,9, 42,1 (2C), 40,5, 34,9, 34,2, 26,2 (2C), 18,1, 17,9, 13,3, 10,0, 9,8. HRMS (ESI) m/z: 897,5111 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₅₀H₆₉N₆O₉: 897,5126.

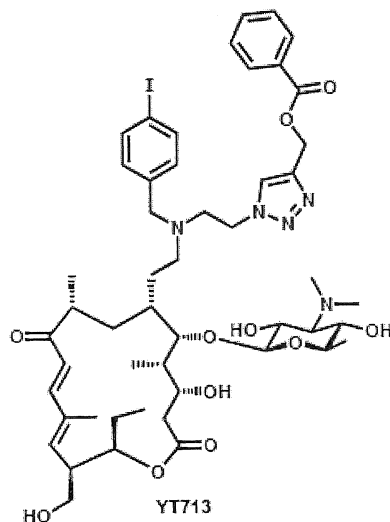
YT710



Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT650 (100,0mg, 0,154mmol) với 6-azidoquinolin (39,1mg, 0,230mmol) được chuyển hóa thành YT710 (115,3mg, 91%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

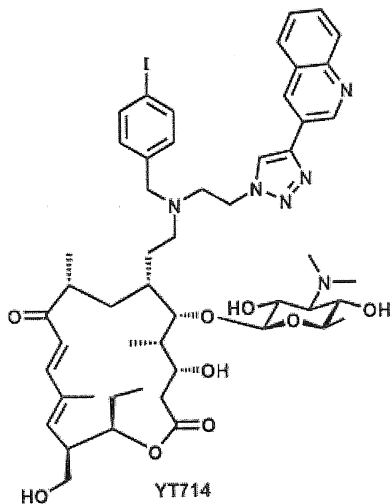
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 8,96 (dd, $J = 1,7, 4,0$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 8,42 (dd, $J = 2,3, 9,2$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 4,3, 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,59-3,53 (phức hợp m, 2H), 3,47 (dd, $J = 3,4, 10,9$ Hz, 1H), 3,36-3,30 (phức hợp m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,12 (app t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,87-2,76 (phức hợp m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,47-2,26 (phức hợp m, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,06 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 1,82-1,67 (phức hợp m, 5H), 1,58-1,50 (phức hợp m, 3H), 1,22 (app d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 206,6, 174,3, 152,4, 149,6, 148,2, 146,5, 144,7, 138,8, 136,5, 136,4, 131,3, 129,9, 124,6, 123,9, 123,8, 120,4, 119,5, 105,7, 80,6, 76,1, 74,3, 72,6, 71,7 (2C), 68,4, 62,4, 55,8, 52,9, 48,2, 46,6, 43,1, 42,5, 42,2 (2C), 40,5, 35,0, 34,2, 26,2, 26,0, 18,2, 17,9, 13,2, 10,0, 9,7. HRMS (ESI) m/z : 821,4815 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_9$: 821,4813.

YT713 (không theo sáng chế)



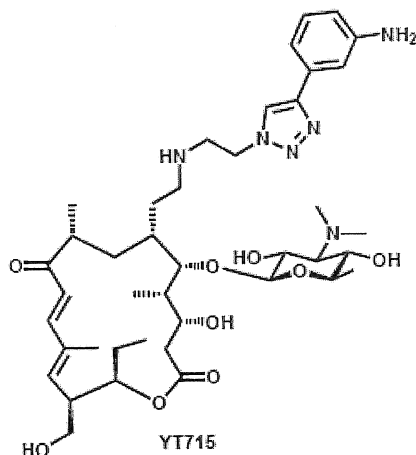
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,133mmol) với propargyl benzoat (24,6μL, 0,170mmol) được chuyển hóa thành YT713 (93,3mg, 67%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z : 1044,4190 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{50}H_{71}IN_5O_{11}$: 1044,4195.

YT714



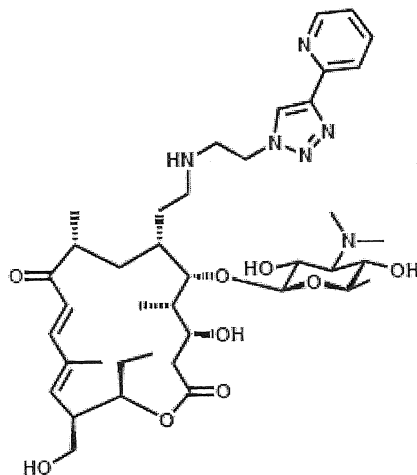
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,113mmol) với 3-etylnylquinolin (26,0mg, 0,170mmol) được chuyển hóa thành YT714 (64,8mg, 56%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z : 1037,4252 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{51}H_{70}IN_6O_9$: 1037,4249.

YT715 (không theo sáng chế)



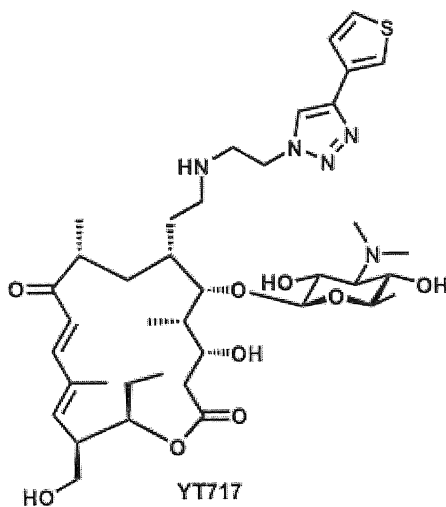
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT615 (100,0mg, 0,150mmol) với m-etylnyl anilin (35,1mg, 0,299mmol) được chuyển hóa thành YT715 (33,0mg, 28%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (FAB, chất nền NBA) m/z :785,4808 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{41}H_{65}N_6O_9$: 785,4813.

YT716



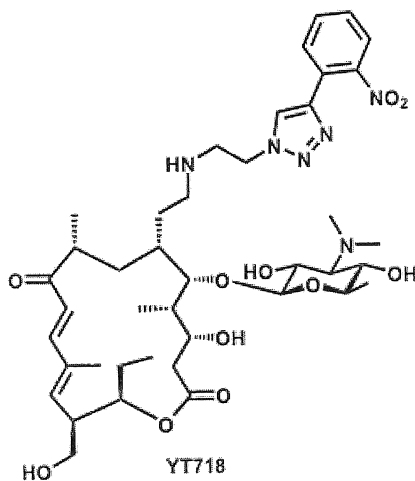
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT615 (100,0mg, 0,150mmol) với 2-etylnylpyridin (30,8mg, 0,299mmol) được chuyển hóa thành YT716 (50,9mg, 44%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (FAB, chất nền NBA) m/z :771,4676 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{40}H_{63}N_6O_9$: 771,4657.

YT717



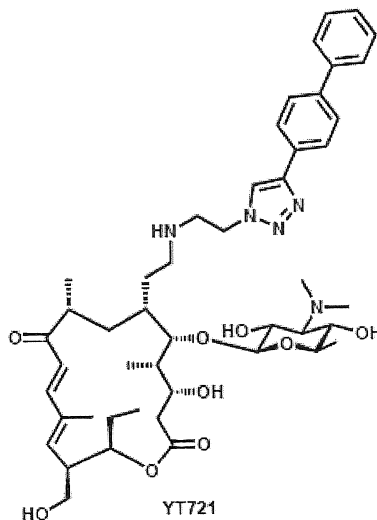
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT615 (100,0mg, 0,150mmol) với 3-etylnylthiophen (29,5 μ L, 0,299mmol) được chuyển hóa thành YT717 (65,9mg, 57%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (FAB, chất nền NBA) m/z :776,4270 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₃₉H₆₂N₅O₉S: 776,4268.

YT718 (không theo sáng chế)



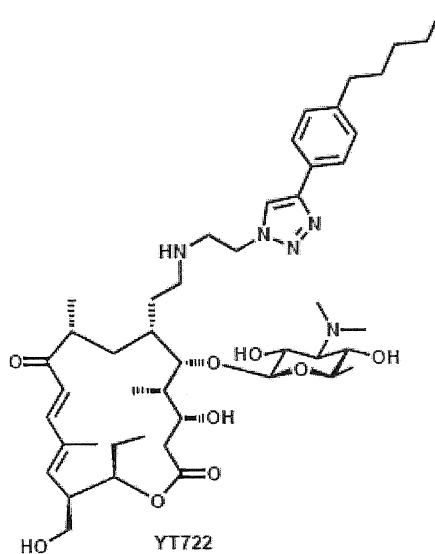
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT615 (100,0mg, 0,150mmol) với 1-etylnyl-2-nitrobenzen (44,0mg, 0,299mmol) được chuyển hóa thành YT718 (55,4mg, 45%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (FAB, chất nền NBA) m/z :815,4567 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₄₁H₆₃N₆O₁₁: 815,4555.

YT721 (không theo sáng chế)



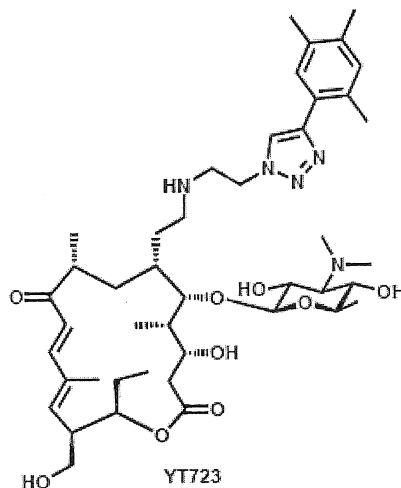
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT615 (100,0mg, 0,150mmol) với 4-etynylbiphenyl (53,5mg, 0,30mmol) được chuyển hóa thành YT721 (79,6mg, 63%) ở dạng chất rắn không màu. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 8,51 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,67 (phức hợp m, 2H), 3,62 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,20-3,06 (phức hợp m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,74-2,62 (phức hợp m, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,47 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,07 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 1,93-1,42 (phức hợp m, 8H), 1,86 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z : 846,5011 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{N}_5\text{O}_9$: 846,5017.

YT722 (không theo sáng chế)



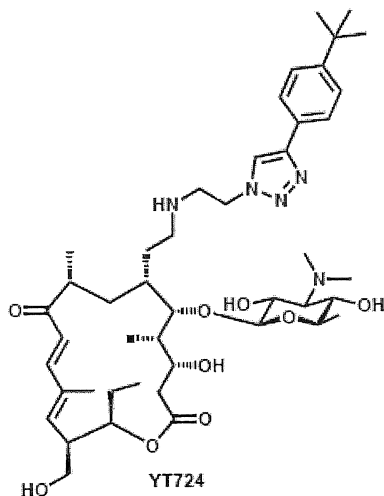
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT615 (100,0mg, 0,150mmol) với 1-etylnyl-4-pentylbenzen (51,5mg, 0,299mmol) được chuyển hóa thành YT722 (57,6mg, 46%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 840,5508 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{46}H_{74}N_5O_9$: 840,5487.

YT723 (không theo sáng chế)



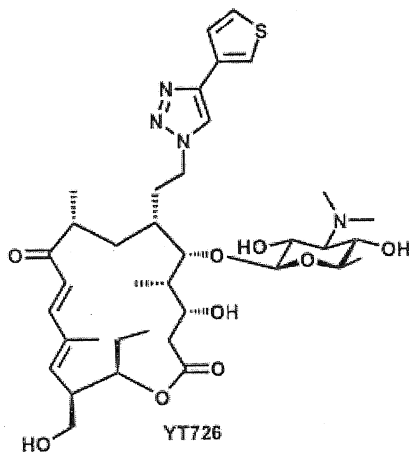
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT615 (36,0mg, 0,054mmol) với 1-etylnyl-2,4,5-trimetylbenzen (15,5mg, 0,108mmol) được chuyển hóa thành YT723 (31mg, 71%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 834,4984 $[M+Na]^+$, theo tính toán đối với $C_{44}H_{69}N_5O_9Na$: 834,4993.

YT724 (không theo sáng chế)



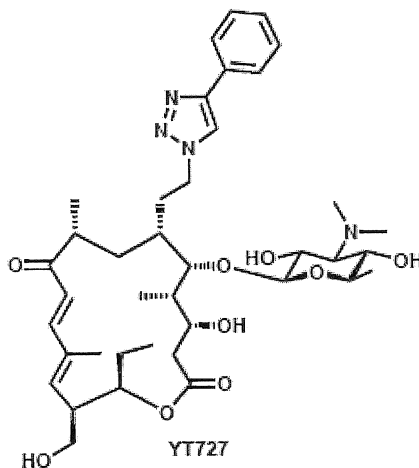
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, **YT615** (100,0mg, 0,150mmol) với p-t-butylphenylaxetylen (53,4μL, 0,299mmol) được chuyển hóa thành YT724 (70,5mg, 57%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (FAB, chất nền NBA) m/z: 826,5333 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₄₅H₇₂N₅O₉: 826,5330.

YT726 (không theo sáng chế)



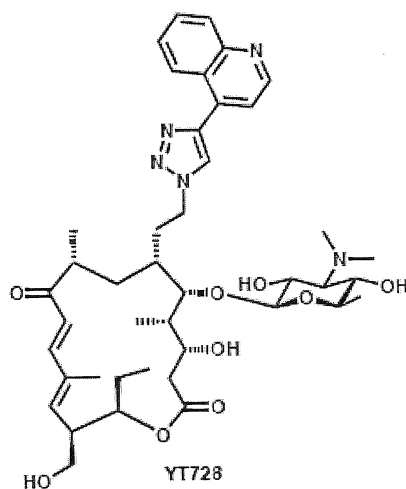
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT616 (20,0mg, 0,0321mmol) với 3-etylnylthiophen (4,7μL, 0,0481mmol) được chuyển hóa thành YT726 (18,8mg, 80%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z: 733,3838 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₃₇H₅₇N₄O₉S: 733,3846.

YT727 (không theo sáng chế)



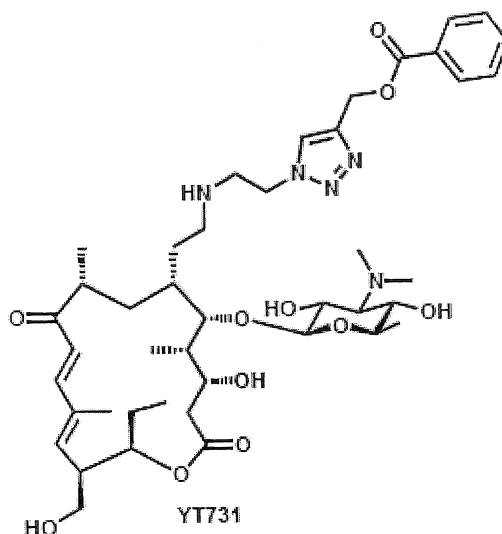
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT616 (70,0mg, 0,112mmol) với etynylbenzen (18,5 μ L, 0,168mmol) được chuyển hóa thành YT727 (54,6mg, 67%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 749,4109 $[M+Na]^+$, theo tính toán đối với $C_{39}H_{58}N_4O_9Na$: 749,4102.

YT728 (không theo sáng chế)



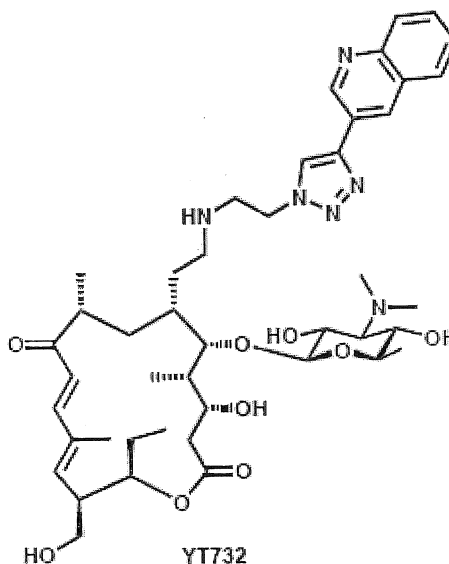
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT616 (70,0mg, 0,112mmol) với 4-etynylquinolin (25,8mg, 0,168mmol) được chuyển hóa thành YT728 (67,7mg, 73%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 800,4222 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{42}H_{59}N_5O_9Na$: 800,4211.

YT731 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,150mmol) với propargyl benzoat (47,9mg, 0,299mmol) được chuyển hóa thành YT731 (64,0mg, 52%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (FAB, chất nền NBA) m/z :828,4774 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{43}H_{66}N_5O_{11}$: 828,4779.

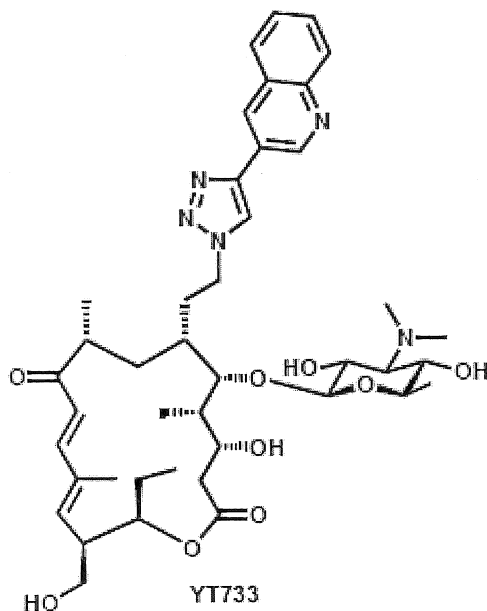
YT732



Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT615 (100,0mg, 0,149mmol) với 1-etylnyl-3-quinolin (45,8mg, 0,299mmol) được chuyển hóa

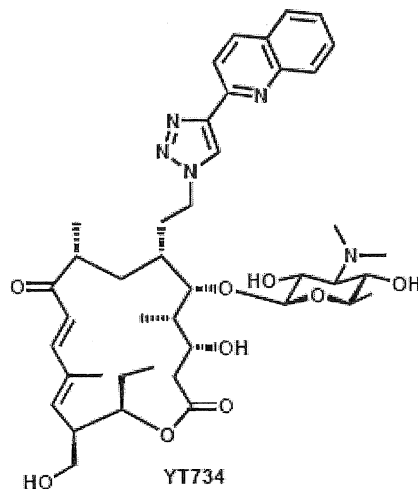
thành YT732 (66,0mg, 54%) ở dạng chất rắn không màu. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 9,39 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,65 (app. t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,65-3,61 (phức hợp m, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,23-3,08 (phức hợp m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,69-2,63 (phức hợp m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,48-2,35 (phức hợp m, 2H), 2,06 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 1,91-1,43 (phức hợp m, 8H), 1,85 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z : 821,4808 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_9$: 821,4813.

YT733 (không theo sáng chế)



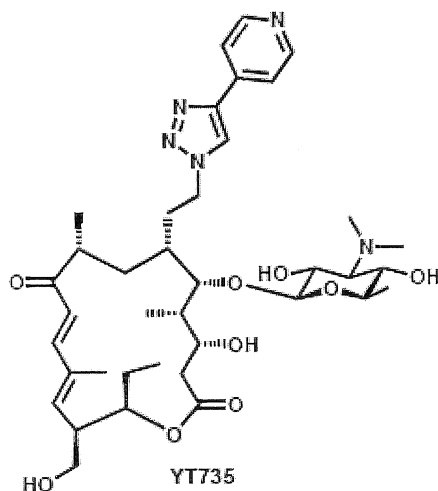
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT616 (70,0mg, 0,112mmol) với 3-etylnylquinolin (25,8mg, 0,168mmol) được chuyển hóa thành YT733 (55,1mg, 58%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 800,4220 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_9\text{Na}$: 800,4211.

YT734 (không theo sáng chế)



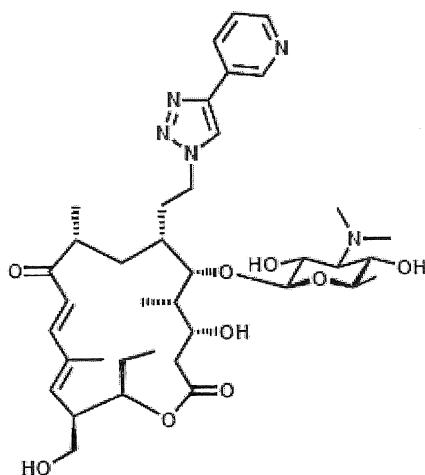
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT616 (77,0mg, 0,123mmol) với 2-etylnylquinolin (28,4mg, 0,185mmol) được chuyển hóa thành YT734 (90,2mg, 94%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 800,4221 $[M+Na]^+$, theo tính toán đối với $C_{42}H_{59}N_5O_9Na$: 800,4211.

YT735 (không theo sáng chế)



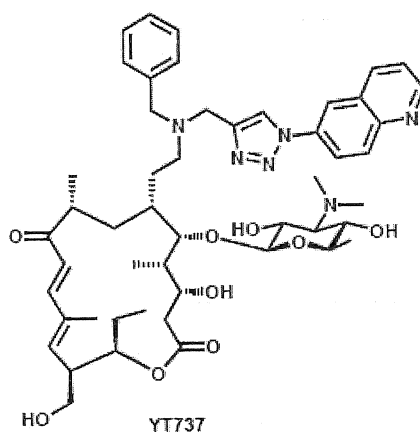
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT616 (66,6mg, 0,107mmol) với 4-etylnylpyridin (16,5mg, 0,160mmol) được chuyển hóa thành YT735 (52,4mg, 68%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 750,4058 $[M+Na]^+$, theo tính toán đối với $C_{38}H_{57}N_5O_9Na$: 750,4054.

YT736 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT616 (70mg, 0,112mmol) với 3-etylnylpyridin (17,4mg, 0,168mmol) được chuyển hóa thành YT736 (61,2mg, 69%) ở dạng chất rắn không màu. ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 206,4, 175,6, 150,2, 150,0, 148,4, 146,0, 144,8, 137,3, 136,1, 129,6, 126,5, 123,7, 120,3, 105,8, 80,2, 79,3, 77,1, 75,1, 73,3, 72,5, 72,4, 68,8, 63,4, 50,0, 49,0, 47,0, 43,0 (2C), 41,5, 35,4, 34,3, 30,0, 27,0, 19,0, 18,4, 14,0, 10,8, 10,2.

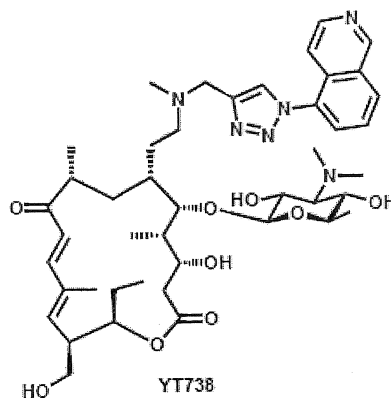
YT737



Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT711 (100,0mg, 0,138mmol) với 6-azidoquinolin (35,1mg, 0,206mmol) được chuyển hóa thành YT737 (92,5mg, 75%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z

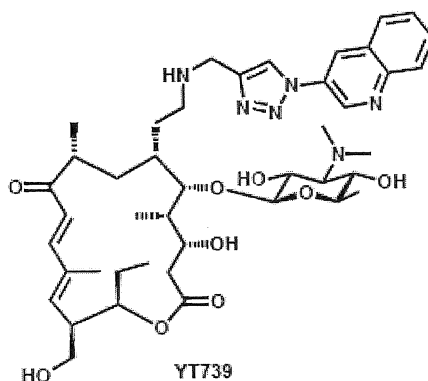
:897,5116 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₅₀H₆₉N₆O₉: 897,5126.

YT738



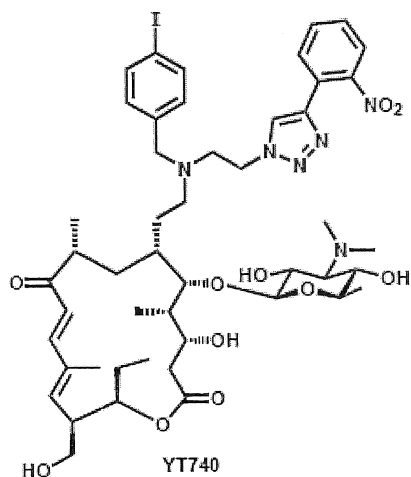
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT646 (100,0mg, 0,154mmol) với 5-azidoisoquinolin (39,1mg, 0,230mmol) được chuyển hóa thành YT738 (89,2mg, 71%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 9,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 1,7, 9,7 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 4,0, 10,9 Hz, 1H), 3,38-3,23 (phức hợp m, 2H), 3,14 (app t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,74-2,63 (phức hợp m, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,42-2,28 (phức hợp m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 1,91-1,42 (phức hợp m, 8H), 1,76 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,74 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 206,5, 173,9, 153,7, 149,6, 145,8, 145,0, 144,8, 136,2, 134,3, 132,7, 131,4, 130,5, 129,9, 128,6, 128,1, 119,2, 117,6, 105,7, 80,7, 76,1, 74,3, 72,6, 71,7 (2C), 68,3, 62,4, 56,1, 52,5, 48,3, 46,7, 43,0, 42,7, 42,2 (2C), 40,1, 35,0, 34,1, 26,2, 25,9, 18,3, 17,9, 13,1, 9,9, 9,6. HRMS (ESI) m/z: 821,4813 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₄₄H₆₅N₆O₉: 821,4813.

YT739



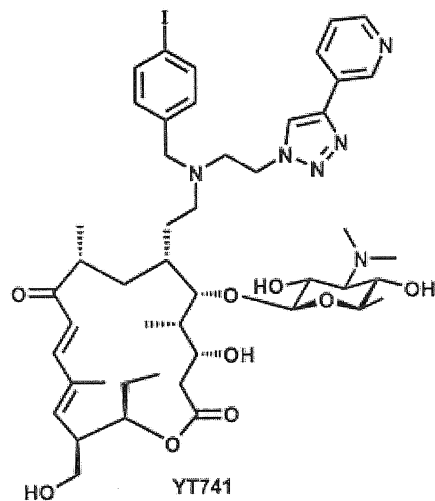
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT712 (100,0mg, 0,157mmol) với 3-azidoquinolin (40,1mg, 0,236mmol) được chuyển hóa thành YT739 (97,9mg, 77%) ở dạng chất rắn không màu. $[\alpha]_{26D} -111,2$ (c 1,0, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 9,48 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,89 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,88 (dt, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (dt, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,63 (app t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,51 (dd, $J = 3,4, 11,2$ Hz, 1H), 3,41-3,22 (phức hợp m, 3H), 3,14 (t, $J = 9,2, 9,7$ Hz, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,83-2,73 (phức hợp m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,45-2,38 (phức hợp m, 2H), 2,04 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 1,89-1,66 (phức hợp m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,60-1,45 (phức hợp m, 3H), 1,24 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 206,7, 174,6, 149,7, 148,4, 148,3, 144,8 (2C), 136,6, 132,2, 131,9, 129,8, 129,6, 129,4, 129,0, 128,4, 123,2, 119,6, 105,7, 80,6, 76,2, 74,3, 72,6, 71,73, 71,69, 68,3, 62,5, 48,3, 47,1, 46,6, 44,5, 42,8, 42,2 (2C), 40,4, 34,7, 34,1, 27,8, 26,1, 18,2, 17,9, 13,2, 10,0, 9,7. HRMS (ESI) m/z : 829,4478 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_9\text{Na}$: 829,4476.

YT740 (không theo sáng chế)



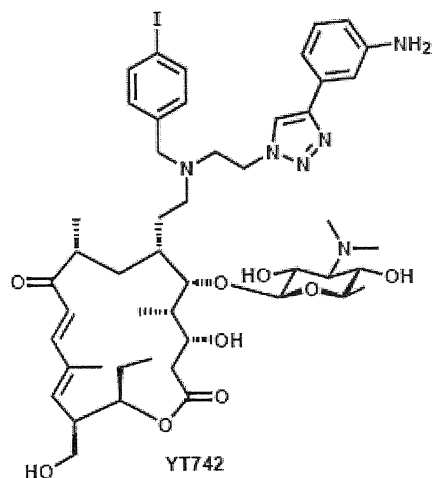
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,113mmol) với 1-etylnyl-2-nitrobenzen (33,3mg, 0,226mmol) được chuyển hóa thành YT740 (62,2mg, 53%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 1053,3832 $[M+Na]^+$, theo tính toán đối với $C_{48}H_{67}IN_6O_{11}Na$: 1053,3810.

YT741



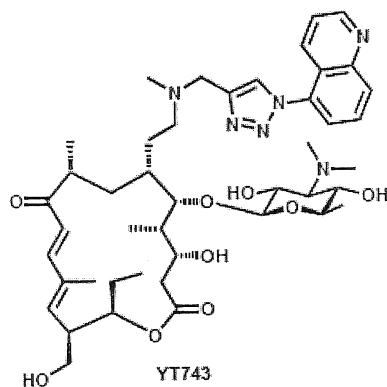
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,113mmol) với 3-etylnylpyridin (23,3mg, 0,226mmol) được chuyển hóa thành YT741 (71,7mg, 64%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 1009,3934 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{49}H_{66}IN_6O_9$: 1009,3936.

YT742 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,113mmol) với m-etynylanilin (25,5mL, 0,226mmol) được chuyển hóa thành YT742 (75,6mg, 67%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 1023,4071 $[M+Na]^+$, theo tính toán đối với $C_{48}H_{69}IN_6O_9Na$: 1023,4068.

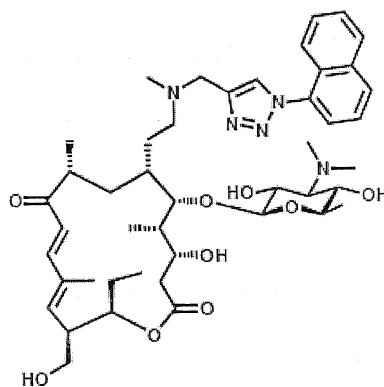
YT743



Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT646 (100,0mg, 0,154mmol) với 5-azidoquinolin (39,1mg, 0,230mmol) được chuyển hóa thành YT743 (113,2mg, 90%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 9,00 (dd, $J = 1,7, 4,0$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,02 (app t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 4,0, 8,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,11 (d, J

= 10,3 Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,95 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J = 1,2, 9,7$ Hz, 1H), 3,58-3,47 (phức hợp m, 3H), 3,36 (dd, $J = 7,5, 10,9$ Hz, 1H), 3,30-3,23 (phức hợp m, 2H), 3,14 (app t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,72-2,62 (phức hợp m, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,41-2,26 (phức hợp m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 1,92-1,40 (phức hợp m, 8H), 1,75 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,76 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 206,4, 173,8, 152,5, 149,6, 148,9, 145,7, 136,2, 135,2, 133,9, 131,7, 130,4, 128,2, 125,8, 125,5, 124,1, 119,1, 105,7, 80,7, 76,0, 74,3, 72,3, 72,6, 71,72, 71,65, 68,2, 62,3, 56,0, 52,4, 48,4, 46,7, 42,9, 42,8, 42,2 (2C), 40,1, 35,0, 34,0, 26,1, 28,9, 18,3, 17,9, 13,1, 10,0, 9,6. HRMS (ESI) m/z : 821,4814 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_9$: 821,4813.

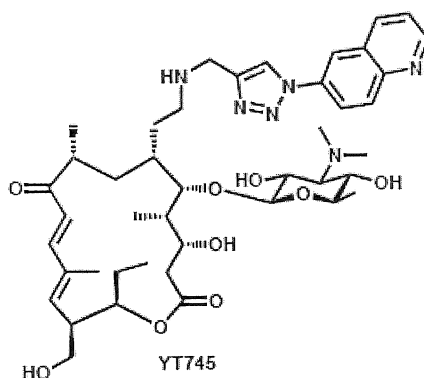
YT744 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT646 (100,0mg, 0,154mmol) với 1-azidonaphtalen (39,1mg, 0,230mmol) được chuyển hóa thành YT744 (110mg, 87%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,76 (dd, $J = 1,2, 7,5$ Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,66-7,58 (phức hợp m, 3H), 7,09 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,15 (app t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 1,2, 9,7$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,52 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J = 4,6, 10,9$ Hz, 1H), 3,35 (dd, $J = 7,5, 10,3$ Hz, 1H), 3,28-3,20 (phức hợp m, 2H), 3,14 (app t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,72-2,63 (phức hợp

m, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,41-2,26 (phức hợp m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 1,91-1,38 (phức hợp m, 8H), 1,74 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,76 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 206,4, 173,7, 149,7, 145,4, 145,2, 136,2, 135,5, 135,3, 131,6, 130,1, 129,4, 129,0, 128,4, 128,3, 126,3, 125,4, 123,7, 119,0, 105,7, 80,7, 76,0, 74,3, 72,6, 71,74, 71,65, 68,3, 62,4, 56,0, 52,5, 48,4, 46,7, 42,9, 42,8, 42,2 (2C), 40,1, 35,0, 34,0, 26,2, 26,0, 18,3, 17,9, 13,1, 10,0, 9,6. HRMS (ESI) m/z : 820,4868 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{N}_5\text{O}_9$: 820,4861.

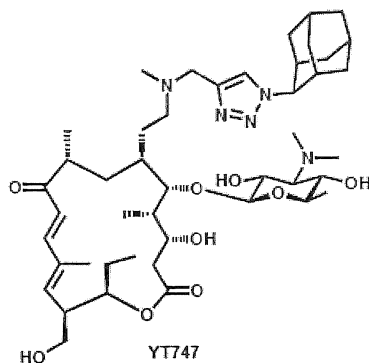
YT745



Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT712 (100,0mg, 0,157mmol) với 6-azidonaphtalen (40,1mg, 0,236mmol) được chuyển hóa thành YT745 (100,2mg, 79%) ở dạng chất rắn không màu. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 8,95 (dd, $J = 1,7, 8,0$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,42 (dd, $J = 2,3, 9,2$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 9,2$, 1H), 7,65 (dd, $J = 4,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 3,4, 11,5$ Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,35 (dd, $J = 8,0, 10,9$ Hz, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (app t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,84-2,74 (phức hợp m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,47-2,36 (phức hợp m, 2H), 2,06 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 1,88-1,68 (phức hợp m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,60-1,51 (phức hợp m, 3H), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,88

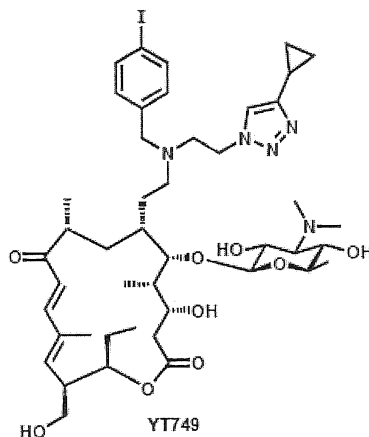
(t, J = 7,5 Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 206,4, 173,7, 149,7, 145,4, 145,2, 136,2, 135,5, 135,3, 131,6, 130,1, 129,4, 129,0, 128,4, 128,3, 126,3, 125,4, 123,7, 119,0, 105,7, 80,7, 76,0, 74,3, 72,6, 71,74, 71,65, 68,3, 62,4, 56,0, 52,5, 48,4, 46,7, 42,9, 42,8, 42,2 (2C), 40,1, 35,0, 34,0, 26,2, 26,0, 18,3, 17,9, 13,1, 10,0, 9,6. HRMS (ESI) m/z: 829,4480 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_9\text{Na}$: 829,4476.

YT747 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT646 (100,0mg, 0,154mmol) với 1-azidođadamantan (40,9mg, 0,230mmol) được chuyển hóa thành YT747 (110,6mg, 87%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z: 828,5474 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{45}\text{H}_{74}\text{N}_5\text{O}_9$: 828,5487.

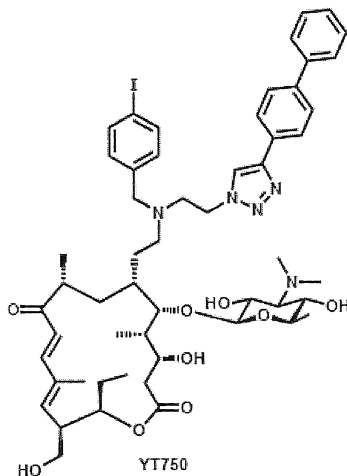
YT749 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (80,0mg, 0,0905mmol) với xyclopropylaxetylen (30,4mg, 0,181mmol) được chuyển hóa

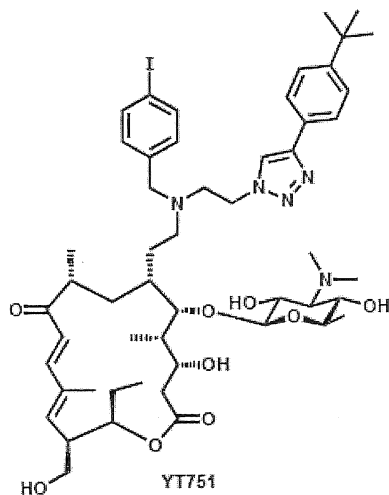
thành YT749 (54,4mg, 63%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z :972,3968 [M+Na]⁺, theo tính toán đối với C₄₅H₆₈IN₅O₉Na: 972,3959.

YT750 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (80,0mg, 0,0905mmol) với 4-etylnylbiphenyl (32,3mg, 0,181mmol) được chuyển hóa thành YT750 (53,5mg, 56%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 1084,4274 [M+Na]⁺, theo tính toán đối với C₅₄H₇₂IN₅O₉Na: 1084,4272.

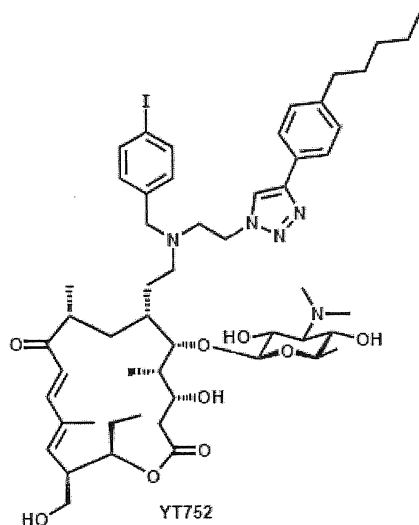
YT751 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,113mmol) với p-t-butylacetylen (40,0μL, 0,225mmol) được chuyển hóa thành YT751 (60,8mg, 65%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z :

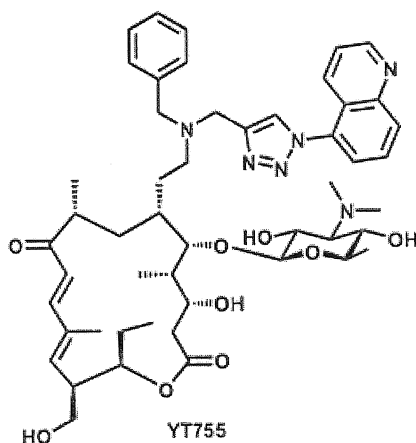
1042,4772 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₅₂H₇₇IN₅O₉: 1042,4766.

YT752 (không theo sáng chế)



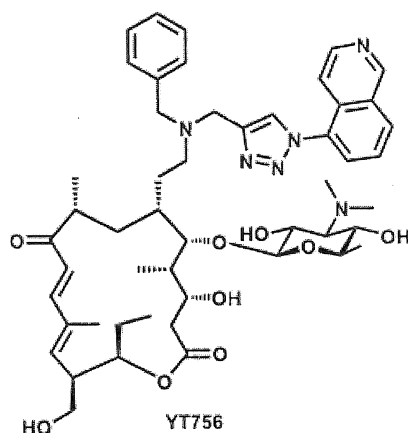
Theo quy trình chung (phương pháp A) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT699 (100,0mg, 0,113mmol) với 1-etynyl-4-n-pentylbenzen (44μL, 0,227mmol) được chuyển hóa thành YT752 (60,7mg, 64%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z: 1056,4936 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₅₃H₇₉IN₅O₉: 1056,4922.

YT755



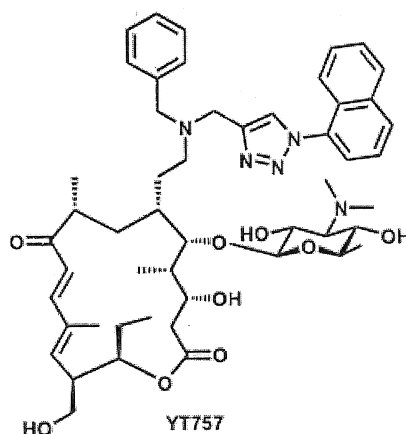
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT711 (100,0mg, 0,138mmol) với 5-azidoquinolin (30,4mg, 0,179mmol) được chuyển hóa thành YT755 (96,5mg, 78%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z: 897,5115 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₅₀H₆₉N₆O₉: 897,5126

YT756



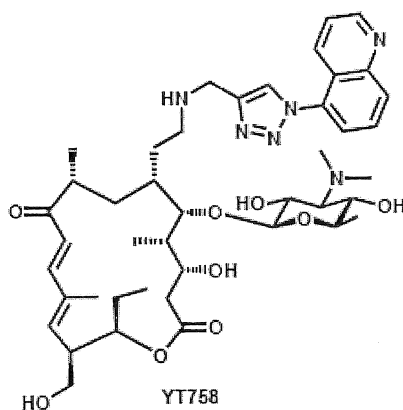
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT711 (100,0mg, 0,138mmol) với 5-azidoisoquinolin (30,4mg, 0,179mmol) được chuyển hóa thành YT756 (75,1mg, 61%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z: 897,5121 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₅₀H₆₉N₆O₉: 897,5126.

YT757 (không theo sáng chế)



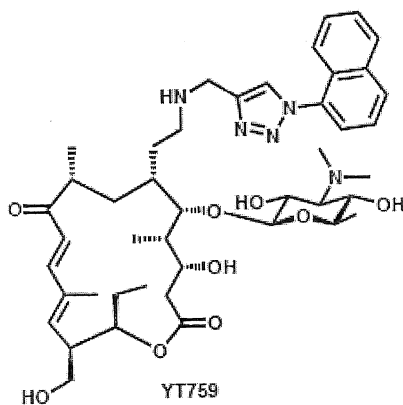
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT711 (100,0mg, 0,138mmol) với 1-azidonaphtalen (30,4mg, 0,179mmol) được chuyển hóa thành YT757 (110,2mg, 89%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z: 896,5176 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₅₁H₇₀N₅O₉Na: 896,5174.

YT758



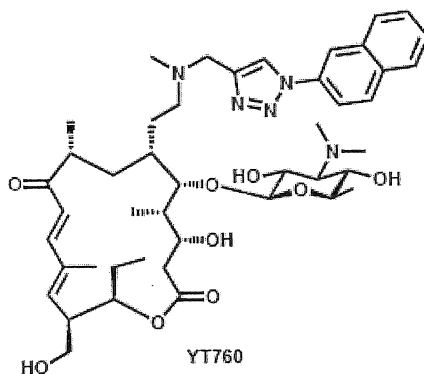
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT712 (100,0mg, 0,157mmol) với 5-azidoquinolin (40,1mg, 0,236mmol) được chuyển hóa thành YT758 (88,2mg, 70%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. HRMS (ESI) m/z : 829,4479 $[M+Na]^+$, theo tính toán đối với $C_{43}H_{62}N_6O_9Na$: 829,4476.

YT759 (không theo sáng chế)



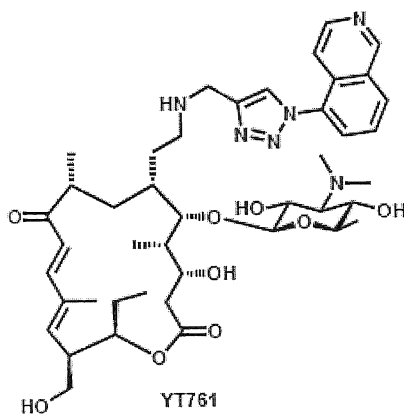
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT712 (100,0mg, 0,157mmol) với 1-azidonaphtalen (40,1mg, 0,236mmol) được chuyển hóa thành YT759 (97,3mg, 77%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z : 828,4515 $[M+Na]^+$, theo tính toán đối với $C_{44}H_{63}N_5O_9Na$: 828,4524.

YT760 (không theo sáng chế)



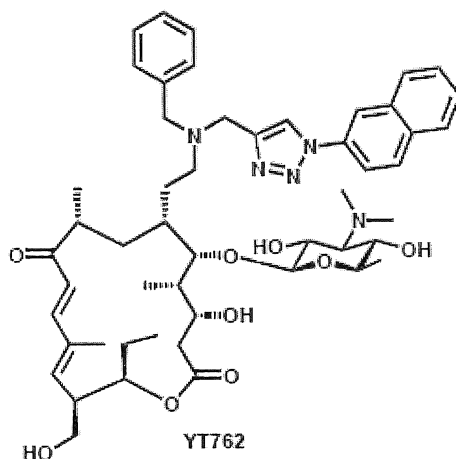
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT646 (100,0mg, 0,154mmol) với 2-azidonaphtalen (34,5mg, 0,204mmol) được chuyển hóa thành YT760 (95,0mg, 76%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 820,4858 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{45}H_{66}N_5O_9$: 820,4861.

YT761



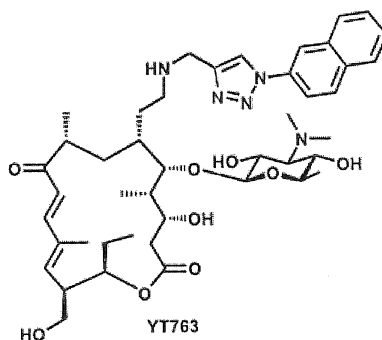
Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT712 (100,0mg, 0,157mmol) với 5-azidoisoquinolin (40,1mg, 0,236mmol) được chuyển hóa thành YT761 (87,8mg, 69%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (ESI) m/z : 807,4652 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{43}H_{63}N_6O_9$: 807,4657.

YT762 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT711 (100,0mg, 0,138mmol) với 2-azidonaphtalen (30,4mg, 0,179mmol) được chuyển hóa thành YT762 (120,0mg, 97%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ (phần triệu): 206,7, 174,6, 149,4, 147,2, 147,2, 144,3, 139,7, 135,8, 134,6, 134,3, 131,0, 130,7 (2C), 129,6, (2C), 129,5, 129,0, 128,4, 128,15, 128,06, 123,7, 120,1, 119,6 (2C), 105,5, 80,2, 76,2, 74,1, 72,5, 71,6 (2C), 68,6, 62,5, 59,7, 52,1, 50,6, 48,2, 46,5, 42,8, 42,1 (2C), 40,5, 34,8, 34,0, 26,3, 26,1, 18,1, 17,9, 13,4, 10,1, 9,9. HRMS (ESI) m/z : 896,5177 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{51}\text{H}_{70}\text{N}_5\text{O}_9$: 896,5174

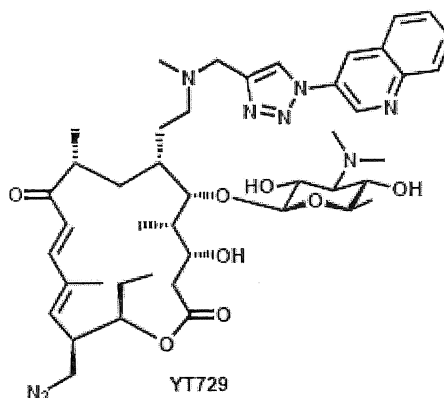
YT763 (không theo sáng chế)



Theo quy trình chung (phương pháp B) để tổng hợp chất tương tự triazol, YT712 (100,0mg, 0,157mmol) với 2-azidonaphtalen (34,5mg, 0,204mmol) được chuyển hóa thành YT763 (92,1mg, 73%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. HRMS (ESI) m/z : 806,4704 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{N}_5\text{O}_9$: 806,4704

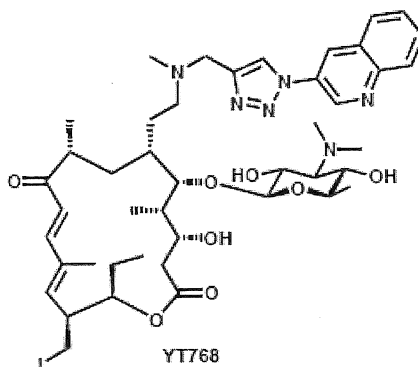
Tổng hợp chất tương tự amin ở vị trí C23 (không theo sáng chế)

YT729



Bổ sung DPPA (94,3 μL , 0,438mmol) và DBU (65,5 μL , 0,438mmol) vào dung dịch chứa YT650 (300mg, 0,365mmol) trong pyridin khan (5,3mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Tiếp theo, bổ sung thêm DPPA (175 μL , 0,814mmol) và DBU (109 μL , 0,718mmol) vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện phản ứng tiếp ở 80°C trong 4 giờ. Dừng phản ứng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà (2mL), cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất thấp. Bổ sung CHCl_3 (8mL) vào phần còn lại và rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , và cô trong chân không. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Bổ sung NaN_3 (33,7mg, 0,519mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm thô (182mg, 0,173mmol) trong DMF khan (1,9mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 22 giờ. Dung dịch được chiết bằng Hexane/EtOAc (thể tích/thể tích 1/1, 5mL x 2), và rửa bằng H_2O (15mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phân còn lại bằng cách sắc ký nhanh trên cột trên silicagel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 60/1/0,15) để thu được YT729 (115mg, 79%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (ESI) m/z : 846,4877 $[\text{M}+\text{H}]^+$, theo tính toán đối với $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{N}_9\text{O}_8$: 846,4878.

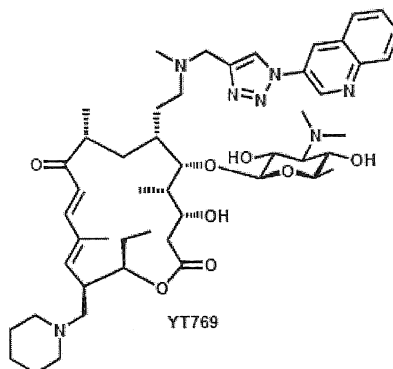
YT768 (không theo sáng chế)



Bổ sung iot (186mg, 0,731mmol) trong pyridin khan (2mL) vào dung dịch chứa YT650 (300mg, 0,365mmol) và PPh₃ (288mg, 1,10mmol) trong pyridin khan (5,3mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Dừng phản ứng bằng MeOH (0,2mL), bổ sung toluen (15mL) và cô trong chân không. Bổ sung CHCl₃ (8mL) vào phần còn lại và rửa bằng dung dịch nước Na₂S₂O₃ bão hoà. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh trên cột silicagel (CHCl₃/MeOH/NH₃, 70/1/0,15) để thu được hợp chất YT768 (290mg, 85%) ở dạng chất rắn không màu. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 9,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 1,2, 9,7 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 7,5, 10,3 Hz, 1H), 3,29-3,22 (phức hợp m, 2H), 3,14 (t, J = 9,5, 1H), 3,09 (dd, J = 3,2, 10,0 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,44-2,30 (phức hợp m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,90-1,77 (phức hợp m, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,70-1,62 (phức hợp m, 2H), 1,58-1,41 (phức hợp m, 3H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 206,3, 174,1, 148,9, 148,4, 147,2, 146,9, 145,4, 145,3, 136,7, 132,3, 132,1, 129,9, 129,8, 129,5, 129,3, 129,0, 124,3, 120,0, 105,7, 80,7, 77,8, 74,3, 72,6, 71,72, 71,66, 68,3, 56,0, 47,2, 46,6, 43,0, 42,9, 42,2 (2C), 40,3, 34,9, 34,1, 26,2, 25,4, 18,3, 17,8, 13,2, 9,8, 9,7, 5,1. HRMS (ESI)

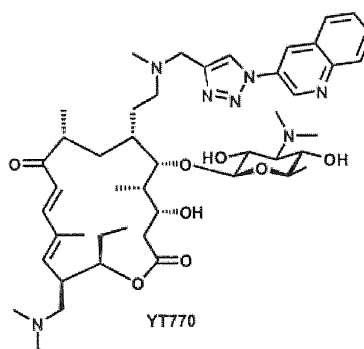
m/z : 931,3828 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{44}H_{64}N_6O_8$: 931,3830.

YT769 (không theo sáng chế)



Bổ sung piperidin (21,5 μ L, 0,215mmol) vào dung dịch chứa YT768 (20,0mg, 21,5 μ mol) trong axetonitril khan (0,3mL). Gia nhiệt hỗn hợp trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 120°C trong 1,5 giờ. Tiếp theo, bổ sung tiếp piperidin (42,0 μ L, 0,430mmol) vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện phản ứng tiếp trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên cột trên silicagel ($CHCl_3/MeOH/NH_3$, 60/1/0,15) để thu được hợp chất YT769 (17,0mg, 89%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. HRMS (FAB, Chất nền NBA) m/z : 888,5588 $[M+H]^+$, theo tính toán đối với $C_{49}H_{74}N_7O_8$: 888,5599.

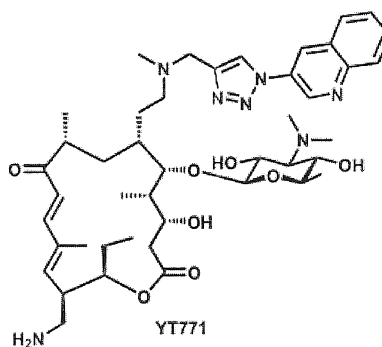
YT770 (không theo sáng chế)



Bổ sung đimetylamin (40 % khối lượng trong nước, 0,8mL) vào dung dịch chứa YT768 (80,0mg, 85,9 μ mol) trong axetonitril khan (1,1mL). Hỗn hợp được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 80°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp dung môi trong chân

không, và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh trên cột silicagel (CHCl₃/MeOH/NH₃, 60/1/0,15) để thu được YT770 (69,2mg, 95%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 9,51(d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,03 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,97 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,60 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 7,5, 10,3 Hz, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,78-2,62 (phức hợp m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,45-2,39 (phức hợp m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 1H), 2,02(s, 6H), 1,94-1,74 (phức hợp m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,73-1,66 (phức hợp m, 2H), 1,63-1,40 (phức hợp m, 3H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ (phần triệu): 206,2, 174,3, 149,3, 148,6, 147,2, 146,1, 145,7, 135,9, 132,3, 132,1, 130,0, 129,9, 129,5 (2C), 129,0, 124,1, 119,3, 105,7, 80,5, 76,9, 74,3, 72,6, 71,73, 71,70, 68,4, 61,1, 56,1, 52,4, 46,7, 45,8 (2C), 44,0, 43,2, 43,0, 42,2 (2C), 40,2, 34,8, 33,8, 26,2, 26,1, 18,2, 17,8, 13,1, 9,8, 9,7. HRMS (FAB, chất nền NBA) m/z: 848,5277 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₄₆H₇₀N₇O₈: 848,5286.

YT771 (không theo sáng chế)



Bổ sung PPh₃ (94,4mg, 0,361mmol) vào dung dịch chứa YT729 (90,0mg, 0,106mmol) trong THF/H₂O (1,2/0,12mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 25 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và chiết phần còn lại bằng CHCl₃ (5mL x 2). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (3mL x 1), và làm khô bằng

Na₂SO₄, và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh trên cột silicagel (CHCl₃/MeOH/NH₃, 60/1/0,15) để thu được hợp chất YT771 (57,0mg, 65%) ở dạng chất rắn không màu. HRMS (FAB, chất nền NBA) m/z: 820,4973 [M+H]⁺, theo tính toán đối với C₄₄H₆₆N₇O₈: 820,4973.

Thử nghiệm đĩa giấy

(1) Hoạt tính kháng khuẩn chống lại *Mannheimia* và *Pasteurella* được xác định theo các bước sau:

1) *M.hemolytica* KB345 (chủng nhạy Tilmicosin) và *M.hemolytica* KB346 (chủng có độ nhạy thấp đối với Tilmicosin) được cung cấp. Chủng KB 345 được bảo quản ở -80oC được cấy vào môi trường thạch BHIB (10ml) bằng cách sử dụng hạt Microbank (Pro-Lab) và que cấy xiên platin. Sau khi ủ tĩnh chủng KB 345 trong 24 giờ ở 37oC, chủng này được cấy vào môi trường thạch nghiêng BHIB để giữ giống (7mL) bằng cách sử dụng que cấy vòng platin, tiếp theo được ủ tĩnh trong 24 giờ ở 37oC để thu được giống cấy trên thạch nghiêng. Một vòng platin chủng KB 345 được bảo quản ở môi trường thạch nghiêng được cấy vào ống nghiệm lớn có nạp môi trường lỏng BHIB (10ml) và tiếp theo được ủ trong 24 giờ ở 37oC có kèm theo lắc.

2) Đĩa giấy (ADVANTEC, ϕ: 6mm) được tẩm dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm và làm khô trong điều kiện áp suất thấp.

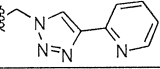
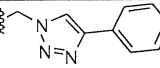
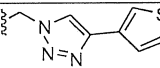
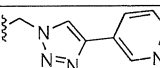
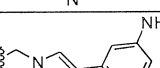
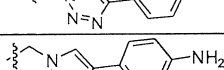
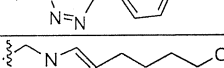
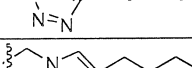
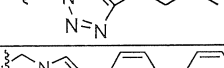
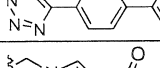
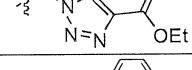
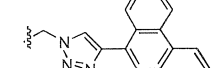
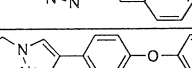
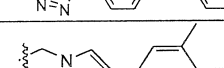
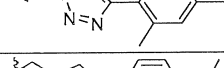
3) 1% môi trường lỏng thu được từ bước 1) nêu trên được cấy vào môi trường thạch BHIB đã được làm đun chảy để chuẩn bị đĩa thử nghiệm. Sau khi môi trường ổn định, đĩa giấy được chuẩn bị ở bước 2) nêu trên được đặt lên đĩa và đĩa được ủ ở 37°C.

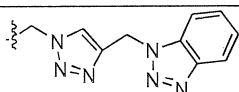
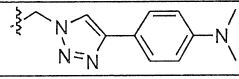
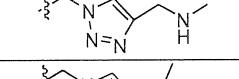
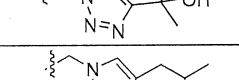
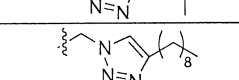
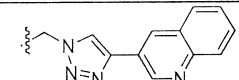
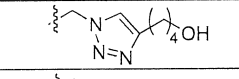
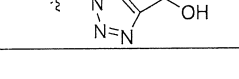
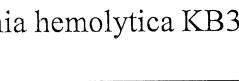
4) Sau một ngày, đường kính vùng ức chế và độ trong (từ A đến E) được xác định.

Đối với chủng KB346, các quy trình tương tự được lặp lại.

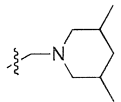
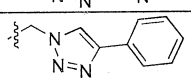
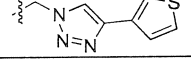
Kết quả của thử nghiệm được chỉ ra trong các bảng dưới đây:

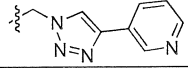
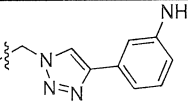
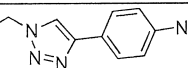
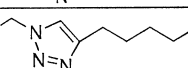
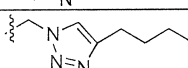
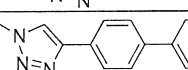
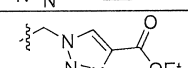
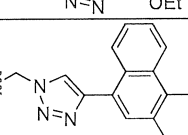
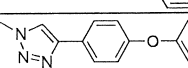
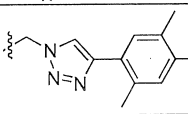
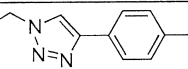
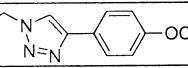
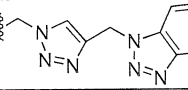
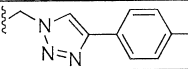
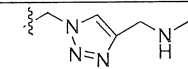
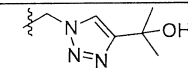
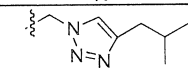
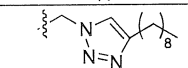
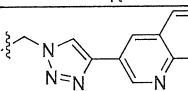
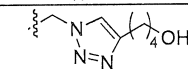
Bảng 2. Mannhemia hemolytica KB345 (các mẫu trong bảng 2 không theo sáng chế)

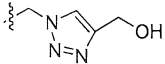
Mẫu	phần tử thế ở vị trí 20	Vùng ức chế (mm) và độ trong (từ A đến E)				
		100mg/ đĩa 6mm	30mg/ đĩa 6mm	10mg/ đĩa 6mm	3mg/ đĩa 6mm	1mg/ đĩa 6mm
Tylosin	-	11,0A	10,5B	-	-	-
Tilmicosin		NT	NT	16,0A	13,5A	10,7A
Tulathromycin	-	NT	NT	18,0A	16,0A	12,5A
YT6		NT	10,5A	-	-	-
YT7		-	-	-	-	-
YT8		20,0A	18,0A	12,5A	-	-
YT11		18,0A	16,0A	13,0A	10,0A	-
YT12		22,0A	19,0A	17,0A	13,0A	9,0A
YT13		21,0A	18,0A	16,0A	15,0A	11,0A
YT14		22,0A	19,5A	16,5A	14,0A	11,0A
YT16		19,0A	16,5A	14,5A	11,5A	-
YT17		19,5A	18,0A	14,0A	12,0A	-
YT18		19,5A	17,0A	14,5A	11,0A	-
YT19		21,0A	18,0A	16,0A	14,0A	NT
YT20		20,0A	17,5A	16,0A	11,5A	9,0B
YT21		19,0A	18,0A	15,5A	13,5A	11,5A
YT22		21,0A	18,0A	14,5A	11,5A	7,5B
YT23		16,5A	14,5A	13,5A	10,0A	7,5B
YT24		18,0A	17,0A	14,5A	12,0A	8,5B
YT25		18,5A	17,0A	14,0A	12,0A	8,0A
YT26		16,0A	14,0A	11,5A	9,0A	-
YT27		16,0A	13,0A	11,0A	9,0A	-

Mẫu	phần tử thế ở vị trí 20	Vùng ức chế (mm) và độ trong (từ A đến E)				
		100mg/ đĩa 6mm	30mg/ đĩa 6mm	10mg/ đĩa 6mm	3mg/ đĩa 6mm	1mg/ đĩa 6mm
YT28		19,0A	16,0A	13,0A	11,0A	-
YT29		20,0A	17,5A	16,0A	13,5A	-
YT30		10,0A	-	-	-	NT
YT32		16,0A	14,0A	9,0A	-	NT
YT33		20,0A	17,0A	16,0A	13,0A	NT
YT34		15,0A	14,0A	13,0A	11,0B	NT
YT35		21,0A	19,0A	17,0A	14,0A	NT
YT36		9,0A	-	-	-	NT
YT37		12,5A	9,0A	-	-	NT

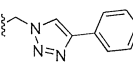
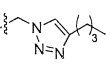
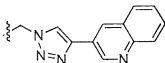
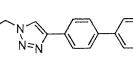
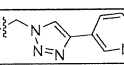
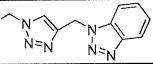
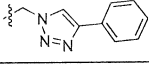
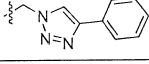
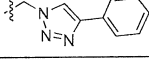
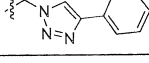
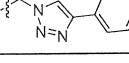
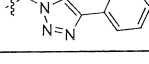
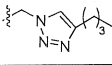
Bảng 3. Mannhemia hemolytica KB346 (Các mẫu trong bảng 3 không theo sáng chế)

Mẫu	phần tử thế ở vị trí 20	Vùng ức chế (mm) và độ trong (từ A đến E)				
		100mg/ đĩa 6mm	30mg/ đĩa 6mm	10mg/ đĩa 6mm	3mg/ đĩa 6mm	1mg/ đĩa 6mm
Tylosin	-	9,5 B	-	-	-	-
Tilmicosin		NT	NT	11,0 A	-	-
Tulathromycin	-	NT	NT	14,0 A	12,0 A	9,5 A
YT6		21,0 A	17,5 A	13,5 A	8,5 A	-
YT7		-	-	-	-	-
YT8		14,5 A	11,0 A	-	-	-
YT11		11,0 A	-	-	-	-
YT12		16,0 A	12,0 A	9,0 B	-	-
YT13		15,0 A	12,0 A	8,0 B	-	-
YT14		17,0 A	12,0 A	9,0 B	-	-

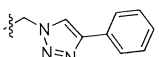
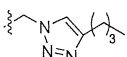
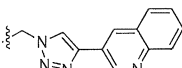
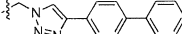
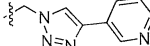
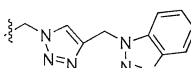
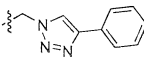
Mẫu	phần tử thế ở vị trí 20	Vùng ức chế (mm) và độ trong (từ A đến E)				
		100mg/ đĩa 6mm	30mg/ đĩa 6mm	10mg/ đĩa 6mm	3mg/ đĩa 6mm	1mg/ đĩa 6mm
YT16		14,0 A	11,0 A	7,0 B	-	-
YT17		13,0 A	9,0 A	-	-	-
YT18		12,5 A	8,5 A	-	-	-
YT19		16,5 A	14,0 A	11,0 A	7,0 A	-
YT20		17,5 A	14,0 A	10,5 A	-	-
YT21		17,0 A	14,0A	12,5A	9,0 A	-
YT22		16,0 A	11,0 A	9,0 B	-	-
YT23		11,0 A	9,0 A	-	-	-
YT24		9,0 B	-	-	-	-
YT25		12,5 A	8,5 A	-	-	-
YT26		-	-	-	-	-
YT27		-	-	-	-	-
YT28		15,0 A	10,0 A	-	-	-
YT29		11,0 A	-	-	-	-
YT30		10,0 A	8,0 B	-	-	-
YT32		13,5 A	12,0 A	8,0 B	-	-
YT33		14,5 A	14,0 A	-	-	-
YT34		-	-	-	-	-
YT35		14,5 A	13,5 A	-	-	-
YT36		11,0 A	8,0 A	-	-	-

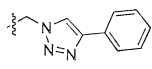
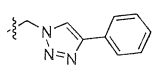
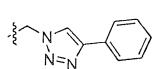
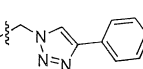
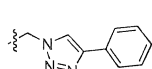
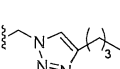
		Vùng ức chế (mm) và độ trong (từ A đến E)				
Mẫu	phần tử thế ở vị trí 20	100mg/ đĩa 6mm	30mg/ đĩa 6mm	10mg/ đĩa 6mm	3mg/ đĩa 6mm	1mg/ đĩa 6mm
YT37		-	-	-	-	-

Bảng 4. Mannhemia hemolytica KB345 (Các mẫu trong bảng 4 không theo sáng chế)

			Vùng ức chế (mm) và độ trong (từ A đến E) mg/đĩa 6mm)				
Mẫu	phần tử thế ở vị trí 20	phần tử thế ở vị trí 23	100mg / đĩa 6mm	30mg / đĩa 6mm	10mg / đĩa 6mm	3mg/ đĩa 6mm	1mg/ đĩa 6mm
Tilmicosi n	-	-	NT		18,0 A	16,0 A	12,0 A
Tylosin	-	-	11,0 A	10,5 B	-	-	-
YT106			15,0 A	12,5 A	8,5 A	-	-
YT111			25,0 A	20,0 A	15,5 A	11,5 A	NT
YT107			21,5 A	18,0 A	16,0 A	12,0 A	
YT101			17,0 A	14,0 A	11,0 A	-	-
YT102			15,0 A	11,5 A	9,0 A	-	-
YT103			16,0 A	14,0 A	12,0 A	-	-
YT104			12,5 A	10,0 A	10,0 A	9,0 A	-
YT109			12,5 A	9,5 A	-	-	-
YT110			11,5 A	9,0 A	-	-	-
YT112			29,0 A	25,0 A	20,0 A	17,0 A	NT
YT113			19,5 A	18,0 A	11,0 A	-	NT
YT114			21,0 A	21,0 A	17,5 A	11,5 B	NT
YT115			16,0 A	14,0 A	12,0 A	-	NT
YT116			17,0 A	17,0 A	13,0 A	-	NT

Bảng 5. Mannhemia hemolytica KB346 (Các mẫu trong bảng 5 không theo sáng chế)

Mẫu	phần tử thể ở vị trí 20	phần tử thể ở vị trí 23	Vùng ức chế (mm) và độ trong (từ A đến E)				
			100mg/ đĩa 6mm	30mg/ đĩa 6mm	10mg/đĩa 6mm	3mg/ đĩa 6mm	1mg/ đĩa 6mm
Tilmicosin	-	-	NT	-	11,0A	-	-
Tylosin	-	-	11,0A	10,5B	-	-	-
YT106			17,0A	13,0A	9,0A	-	-
YT111			13,0A	8,5A	-	-	-
YT107			15,0A	10,5A	-	-	-
YT101			-	-	-	-	-
YT102			-	-	-	-	-
YT103			-	-	-	-	-
YT104			-	-	-	-	-
YT109			9,0A	-	-	-	-
YT110			8,0A	-	-	-	-
YT112			11,5A	-	-	-	-

YT113			-	-	-	-	-
YT114			-	-	-	-	-
YT115			-	-	-	-	-
YT116			-	-	-	-	-

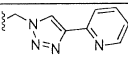
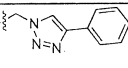
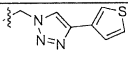
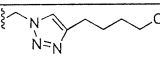
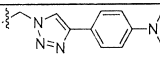
(2) Hoạt tính kháng khuẩn chống lại các vi khuẩn khác được xác định với *Micrococcus luteus* ATCC9341 (l), *Bacillus subtilis* ATCC663 (s), *Escherichia coli* NIHJ (c), *Xanthomonas campestris* KB88 (X), *Mucor racemosus* IFO 4581 (Mu) và *Candida albicans* ATCC 64548 (Ca).

Bacillus subtilis ATCC6633 được ủ trong môi trường tổng hợp Davis và tiếp theo dịch nuôi cấy lỏng có chứa giống này được đưa vào môi trường với tỷ lệ 1:99 để thu được đĩa thử nghiệm. *Micrococcus luteus* ATCC9341, *Escherichia coli* NIHJ và *Xanthomonas campestris* KB88 tương ứng được ủ trong môi trường thạch Nutrient và được cấy ở tỷ lệ 0,2%, 0,5% và 1,0%. *Mucor racemosus* IFO 4581 và *Candida albicans* ATCC 64548 tương ứng được ủ trong môi trường thạch GY và tiếp theo được cấy ở tỷ lệ 0,3% và 0,2%.

Đĩa giấy (ADVANTEC, ϕ : 6mm) được tẩm dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Đĩa giấy được đặt lên đĩa thử nghiệm và đĩa này được ủ trong 24 giờ ở 37°C. Sau khi ủ, đường kính vùng ức chế và độ trong (từ A đến E) được xác định.

Kết quả của thử nghiệm được chỉ ra trong bảng 6 dưới đây:

Bảng 6. Sáu vi khuẩn (Các mẫu trong bảng 6 không theo sáng chế)

Mẫu	phần tử thể ở vị trí 20	mg/ đĩa 6mm	Vùng ức chế (mm) và độ trong					
			S	l	c	X	Ca	Mu
Tilmicosin		10	18 A	27,5 A	20 C	30 C	—	—
		1	11 A	19 A	13 C	20 C	—	—
		0,1	14 C	12 A	—	12 C	—	—
YT12		10	14 A	25 A	—	27 B	—	—
		1	12,5 A	18,5 A	—	12,5 B	—	—
		0,1	7 A	12 A	—	7 B	—	—
YT13		10	15,5 A	27,5 A	—	23,5 B	—	—
		1	12 A	21,5 A	—	17 B	—	—
		0,1	9,5 A	15 A	—	8 B	—	—
YT14		10	15 A	26,5 A	7 B	22 B	—	—
		1	11 A	20,5 A	—	16 B	—	—
		0,1	8 A	13,5 A	—	7 B	—	—
YT19		10	15 A	26 A	—	23 B	—	—
		1	10,5 A	19 A	—	14,5 B	—	—
		0,1	7 A	13 A	—	7 B	—	—
YT29		10	15 A	25,5 A	—	24 B	—	—
		1	10 A	19,5 A	—	15 B	—	—
		0,1	7 A	11 A	—	7 B	—	—

Nồng độ ức chế tối thiểu (minimal inhibitory concentration - MIC) được xác định đối với các tác nhân gây bệnh phổ biến nhất ở bò (*Mannheimia Haemolytica*, 3 thể phân lập) và lợn (*A. pleuropneumoniae*, 6 thể phân lập). Kết quả được tóm tắt trong bảng 7.

Bảng 7. MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Các mẫu trong bảng 7 không theo sáng chế)

Hợp chất	Thể phân lập <i>M.haemolytica</i>			Thể phân lập <i>pleuropneumoniae</i>					
	1	2	3	1	2	3	4	5	6
YT104	8	4	8	>16	>16	>16	>16	>16	>16
YT112	8	4	8	4	4	4	8	4	8

(3) Hoạt tính chống lại các tác nhân gây bệnh viêm vú bởi vi khuẩn

Hoạt tính của một số hợp chất đối với các tác nhân gây ra chứng viêm vú bởi vi khuẩn đã được thử nghiệm trong các điều kiện in-vitro theo quy trình đã được công nhận (CLSI, tài liệu M31-A3, 2008). Trong thử nghiệm này, từ 7 đến 12 vi khuẩn điển

hình thuộc 7 loài vi khuẩn mà tiêu biểu gây ra chứng viêm vú ở bò sữa, nghĩa là *Staphylococcus aureus*, staphylococci âm tính với coagulaza (coagulase negative staphylococci - CNS), *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Arcanobacterium pyogenes* và *Escherichia coli*, được cho tiếp xúc với dịch pha loãng hai lần của các hợp chất thử nghiệm. Sau 24 giờ ủ, nồng độ ức chế sự phát triển của vi khuẩn được xác định. Kết quả được chỉ ra trong bảng 8 dưới đây. Kết quả này có thể chỉ ra rằng tất cả các tác nhân gây ra chứng viêm vú bởi vi khuẩn cực kỳ nhạy với các hợp chất thử nghiệm.

Bảng 8. Nồng độ ức chế tối thiểu (phương pháp pha loãng dịch nuôi cấy) ức chế 50% quần thể (MIC₅₀, µg/mL) của từ 7 đến 12 thể phân lập thuộc 7 loài vi khuẩn khác nhau gây ra chứng viêm vú (*Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococci [CNS],

Streptococcus uberis, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*,

Arcanobacterium pyogenes và *Escherichia coli*)

Hợp chất	S. aureus	CNS	Str uberis	Str dysgalactiae	Str agalactiae	A. pyogenes	E. coli
YT650	0,25	0,25	0,03	0,03	0,008	0,004	8
YT709	≤0,03	≤0,03	0,06	0,06	0,06	0,008	16
YT721*	0,5	0,5	0,12	0,25	0,125	0,06	8
YT732	0,5	0,25	0,03	0,12	0,03	0,008	8
YT739	0,5	0,25	0,03	0,12	0,03	0,008	8
YT762*	1	0,25	0,03	0,12	0,03	0,015	8
YT769*	0,25	0,25	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015	4
YT770*	0,25	0,25	0,03	0,03	≤0,015	≤0,015	4
YT773	0,25	0,12	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015	16
YT794	0,25	0,25	0,12	0,06	0,12	≤0,015	≥16

* không theo sáng chế

Ngoài ra, hoạt tính của một số hợp chất được thử nghiệm chống lại hai loài vi khuẩn, nghĩa là *Mannheimia haemolytica* và *Actinobacillus pleuropneumoniae*, được xem là which are considered as vi khuẩn gây bệnh đường hô hấp quan trọng nhất ở bò và lợn, tương ứng. Như được thể hiện trong bảng 9 dưới đây, các hợp chất này có hoạt tính cực kỳ cao đối với các tác nhân gây bệnh đường hô hấp này.

Bảng 9. Khoảng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, $\mu\text{g/mL}$, phương pháp pha loãng dịch nuôi cấy) đối với 3 thể phân lập *Mannheimia haemolytica* và 6 thể phân lập

Actinobacillus pleuropneumoniae

Hợp chất	<i>M. haemolytica</i>	<i>A. pleuropneumoniae</i>
YT617*	2-8	4
YT653*	1-8	4-8
YT657*	2-4	2
YT664	4-8	2-8
YT674	2-4	2
YT679	4-8	2-4
YT700*	4-8	8
YT705	8	8
YT709	2-4	2-4
YT710	2-4	4
YT717	2-8	4
YT718*	2-8	8
YT721*	1-4	8
YT723*	2-8	8
YT726*	8	8
YT732*	1-4	2-4
YT733*	2-4	4
YT734*	2-4	2-4

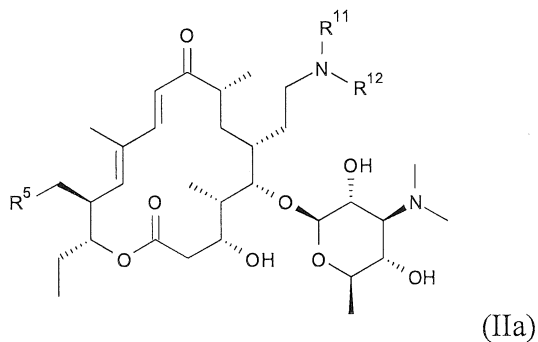
* không theo sáng chế

Hiệu quả lâm sàng của hợp chất YT709 đối với chứng viêm vú gây ra bởi *S. aureus* được thể hiện ở chuột nhắt đang cho con bú theo phương thức đã được công bố và thừa nhận (E. Brouillette, G. Grondin, C. Lefebvre, B.G. Talbot, F. Malouin, Mouse mastitis model of infection for antimicrobial compound efficacy studies against intracellular and extracellular forms of *Staphylococcus aureus*, *Veterinary Microbiology*, 101, (2004), 253-262). Vi khuẩn *S. aureus* (chủng Newbould) được cấy truyền vào tuyến vú của chuột nhắt đang cho con bú và được để nhân lên. Vi khuẩn *S. aureus* Newbould là thể phân lập mà được phân lập từ một trường hợp lâm sàng của chứng viêm vú ở bò và cũng gây ra sự nhiễm khuẩn gây ra chứng viêm vú điển hình ở bò sữa nhờ sự gây nhiễm trong vú bằng thí nghiệm. Bốn giờ sau khi gây nhiễm trong vú của chuột nhắt đang cho con bú bằng *S. aureus* Newbould, hợp chất YT709 được truyền vào tuyến vú bị nhiễm. Các liều lượng khác nhau của YT709 trong vú được thử nghiệm và hiệu quả của chúng so với nhóm đối chứng đã được gây nhiễm nhưng chưa được điều

trị. Mười bốn giờ sau khi sử dụng YT709 trong vú, các tuyến vú được xử lý của chuột nhắt đã được điều trị và chưa được điều trị được lấy ra, được đồng hoá và số lượng vi khuẩn *S. aureus* được đếm trong các dịch của tuyến vú đã được đồng hoá và pha loãng 10 lần. Số lượng *S. aureus* trung bình ở 8 các tuyến vú chưa được xử lý là $10^{8,64}$ ($8,64 \log_{10}$) vi khuẩn. Số lượng *S. aureus* trung bình ở 6 tuyến vú đã được xử lý bằng 200 microgam YT709 là $10^{5,10}$ vi khuẩn ($5,10 \log_{10}$). Do đó, số lượng vi khuẩn ở các tuyến vú đã được xử lý bằng 200 microgam YT709 giảm khoảng 3500 lần. Số lượng *S. aureus* trung bình ở 5 tuyến vú đã được xử lý bằng 400 microgam YT709 là $10^{2,34}$ vi khuẩn ($2,34 \log_{10}$). Do đó, số lượng vi khuẩn ở các tuyến vú đã được xử lý bằng 400 microgam YT-709 giảm khoảng hai triệu lần. Ở chuột nhắt mà có tuyến vú tiết sữa được xử lý bằng 400 microgam YT709, vi khuẩn *S. aureus* có thể không đếm được bằng số lượng có thể đếm được và do vậy sự nhiễm khuẩn ở 2 trong số 5 tuyến vú là được xử lý hoàn toàn.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất được biểu thị bởi công thức (IIa):



hoặc muối, este hoặc solvat được dụng của nó;

trong đó:

R^5 là hydroxyl, và

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ:

hydro;

-CHO;

C_1-C_6-X , trong đó X được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, halogen, và N_3 ;

CN;

C_1-C_6 -alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế;

C_2-C_6 -alkenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế;

C_2-C_6 -alkynyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, aryl, aryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế;

C_3-C_{14} -xycloxylic;

C_3-C_{14} -xycloalkyl được thế;

aryl;

aryl được thế;

dị vòng;

dị vòng được thế;

trong đó ít nhất R^{11} hoặc R^{12} là C1-C3-alkyl, được thế bằng 1,2,3-triazol được thế ở vị trí 4 bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng và dị vòng được thế.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó một trong số R^{11} và R^{12} là C1-C2-alkyl, được thế bằng 1,2,3-triazol được thế ở vị trí 4 bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng và dị vòng được thế và nhóm còn lại trong số R^{11} và R^{12} là:

hydro hoặc

C1-C2-alkyl, tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl và aryl được thế.

3. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 và ít nhất một chất mang dược dụng.

4. Chế phẩm thú y chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 và ít nhất một chất mang dược dụng.