



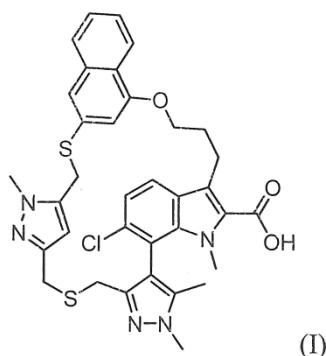
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁸ C07D 515/22; A61K 31/395; A61P 35/00 (13) B



1-0032897

(21) 1-2018-03791 (22) 21/04/2017
(86) PCT/EP2017/059511 21/04/2017 (87) WO 2017/182625 26/10/2017
(30) 62/326,156 22/04/2016 US
(45) 25/08/2022 413 (43) 25/04/2019 373A
(73) ASTRAZENECA AB (SE)
SE-151 85 Södertälje, Sweden
(72) HIRD, Alexander (GB); BELMONTE, Matthew, Alan (US); YANG, Wenzhan (US);
SECRIST, John, Paul (US); ROBBINS, Daniel, William (US); KAZMIRSKI,
Steven, Lee (US); WU, Dedong (US); PENG, Bo (US); JOHANNES, Jeffrey (US);
LAMB, Michelle, Laurae (US); YE, Qing (CA); ZHENG, Xiaolan (CN).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẤT ỨC CHẾ BỆNH BẠCH CẦU TUY BÀO (MCL-1) VÒNG LỚN VÀ DƯỢC
PHẨM CHỨA NÓ ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ
(57)



Sáng chế đề cập đến hợp chất là axit 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Công thức I) và chất đồng phân đối ảnh và muối được dụng của chúng. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa axit 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic, và chất đồng phân đối ảnh và muối được dụng của chúng. Các hợp chất và dược phẩm này là hữu ích để điều trị bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất ức chế bệnh bạch cầu tủy bào (MCL-1) vòng lớn và được phẩm chứa các chất này để điều trị bệnh ung thư.

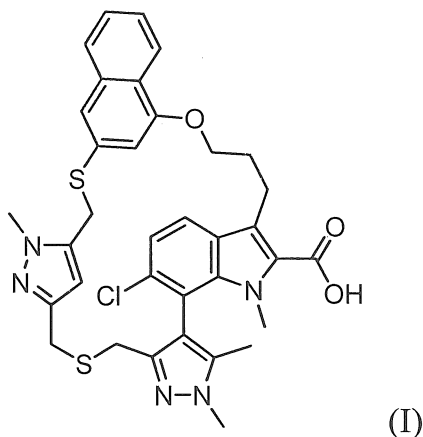
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein Bệnh Bạch Cầu Tế Bào Tủy 1 (Myeloid Cell Leukemia 1 - Mcl-1) là thành viên chống chết tế bào theo chương trình quan trọng của họ protein BCL-2 và là chất điều hòa chính của khả năng sống sót tế bào. Sự khuếch đại gen MCL1 và/hoặc sự biểu hiện quá mức của protein Mcl-1 được quan sát thấy ở nhiều loại ung thư và thường liên quan đến sự phát triển khối u. Thực tế là, MCL1 là một trong các gen được khuếch đại thường xuyên nhất ở bệnh ung thư ở người. Trong nhiều bệnh ác tính, Mcl-1 là yếu tố sống sót quyết định và đã được chứng minh là làm trung gian cho tính kháng thuốc đối với nhiều tác nhân chống ung thư.

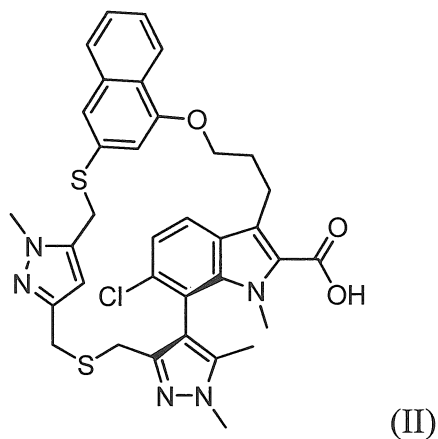
Mcl-1 thúc đẩy khả năng sống sót tế bào bằng cách liên kết với protein gây chết tế bào theo chương trình chuyên nghiệp như Bim, Noxa, Bak, và Bax và trung hòa hoạt tính gây chết của chúng. Bằng cách đó sự ức chế Mcl-1 làm giải phóng ra protein gây chết tế bào theo chương trình chuyên nghiệp, thường dẫn đến xảy ra sự chết theo chương trình ở tế bào khối u phụ thuộc vào Mcl-1 để sống sót. Do đó, việc nhắm đích trị liệu vào Mcl-1 một mình hoặc kết hợp với các liệu pháp khác là chiến lược hứa hẹn để điều trị vô số bệnh ác tính và để khắc phục tính kháng thuốc ở nhiều bệnh ung thư ở người.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến axit 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Công thức I):

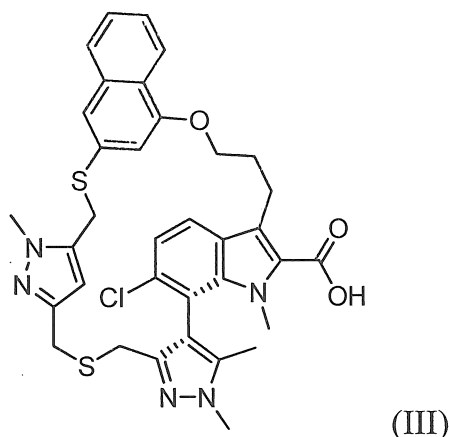


Theo một phương án, sáng chế đề cập đến axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Công thức II):



hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là axit (S_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Công thức III):



hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Công thức II), hoặc muối được dụng của chúng ở dạng rắn.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dùng cho dược phẩm.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư có chứa bước cho đối tượng cần chúng dùng hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 minh họa sơ đồ nhiễu xạ bột tia X của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat Dạng A.

Hình 2 minh họa vết đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) và vết phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat Dạng A.

Hình 3 minh họa sơ đồ nhiễu xạ bột tia X của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C.

Hình 4 minh họa vết đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và vết phân tích nhiệt trọng (TGA) của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C.

Hình 5 minh họa sơ đồ nhiễu xạ bột tia X của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng D.

Hình 6 minh họa vết đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và vết phân tích nhiệt trọng (TGA) của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng D.

Hình 7 minh họa sơ đồ nhiễu xạ bột tia X của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng E.

Hình 8 minh họa sơ đồ nhiễu xạ bột tia X của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat Dạng F.

Hình 9 minh họa vết đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng (TGA) của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat Dạng F.

Hình 10 minh họa sơ đồ nhiễu xạ bột tia X của muối natri của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic.

Hình 11 minh họa vết đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và vết phân tích nhiệt trọng (TGA) của muối natri của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic.

Hình 12 minh họa sơ đồ nhiễu xạ bột tia X của muối meglumin của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic.

Hình 13 minh họa vết đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và vết phân tích nhiệt trọng (TGA) của muối meglumin của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic.

Hình 14 minh họa hoạt tính kháng khối u phụ thuộc liều lượng trong Ví dụ 2 ở chuột mang khối u MOLP-8.

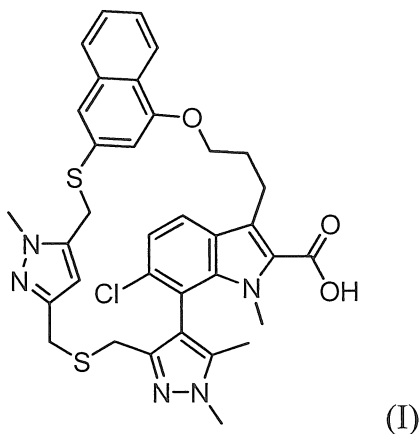
Hình 15 minh họa hoạt tính kháng khối u trong Ví dụ 2 ở dạng kết hợp với bortezomib ở chuột mang khối u NCI-H929.

Hình 16 minh họa sự thoái biến khối u gây ra bởi Ví dụ 2 ở chuột mang khối u MV-4-11.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất

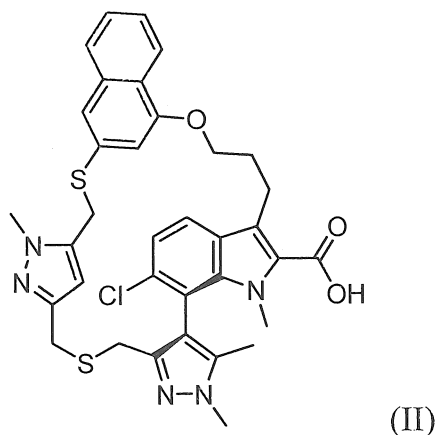
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến axit 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}11,15,0^{16,21,0}20,24,0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Công thức I):



hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến axit 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}11,15,0^{16,21,0}20,24,0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic. Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến muối dược dụng của axit 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}11,15,0^{16,21,0}20,24,0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic.

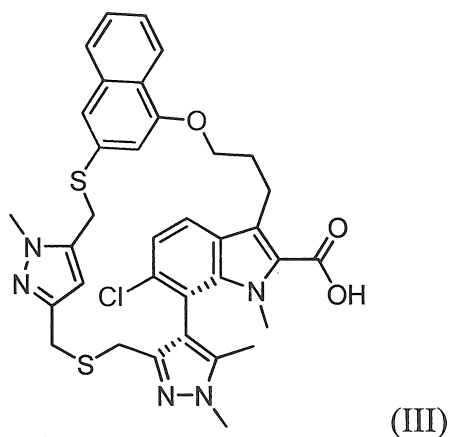
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến axit (*R_a*)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}11,15,0^{16,21,0}20,24,0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Công thức II):



hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}^{11,15,0}^{16,21,0}^{20,24,0}^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic. Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến muối dược dụng của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}^{11,15,0}^{16,21,0}^{20,24,0}^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến axit (S_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}^{11,15,0}^{16,21,0}^{20,24,0}^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Công thức III):



hoặc muối được dụng của chúng. Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến axit (S_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic. Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến muối được dụng của axit (S_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic.

Thuật ngữ "muối được dụng" bao gồm muối cộng axit hoặc muối bazơ mà giữ lại độ hữu hiệu và tính chất sinh học của hợp chất có Công thức (I), (II) và (III) và, thường không phải là không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất có Công thức (I), (II) và (III) có khả năng tạo ra muối axit và/hoặc muối bazơ bởi sự có mặt của nhóm bazơ và/hoặc nhóm carboxyl hoặc các nhóm tương tự với chúng. Theo một phương án, muối được dụng bao gồm muối amoni bậc bốn.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo thành với các axit vô cơ và axit hữu cơ, *ví dụ*, muối axetat, muối aspartat, muối benzoat, muối besylat, muối bromua/hydrobromua, muối bicarbonat/carbonat, muối bisulfat/sulfat, muối camphorsulfonat, muối clorua/hydroclorua, muối clortheophyllonat, muối xitrat, muối etandisulfonat, muối fumarat, muối gluxepat, muối gluconat, muối glucuronat, muối hippurat, muối hydroiodua/iodua, muối isethionat, muối lactat, muối lactobionat, muối laurylsulfat, muối malat, muối maleat, muối malonat, muối mandelat, muối mesylat, muối metylsulfat, muối naphthoat, muối napsylat, muối nicotinat, muối nitrat, muối octadecanoat, muối oleat, muối oxalat, muối palmitat, muối palmoat, muối phosphat/hydro phosphat/đihydro phosphat, muối polygalacturonat, muối propionat, muối stearat, muối succinat, muối subsalicylat, muối sulfat/hydrogensulfat, muối tartrat, muối tosylat và muối trifloaxetat. Các axit vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, *ví dụ*, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit vô cơ tương tự. Axit hữu cơ mà từ đó từ muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, *ví dụ*, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit

succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluen sulfonic, axit trifloaxetic, axit salixylic, và các axit tương tự.

Muối cộng bazơ được dùng có thể được tạo thành với bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ. Bazơ vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, amoniac và muối của amoni và kim loại nằm trong các cột từ I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo phương án cụ thể, muối được tạo dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; muối đặc biệt thích hợp bao gồm muối amoni, muối kali, muối natri, muối canxi và muối magie. Các bazơ hữu cơ mà các muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin mạch vòng, nhựa trao đổi ion cơ bản, và bazơ tương tự. Các amin hữu cơ nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và tromethamin. Theo một số khía cạnh, muối được dùng của hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III) là muối natri. Theo một số khía cạnh, muối được dùng của hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III) là muối meglumin.

Muối được dùng của hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III) có thể được tổng hợp từ gốc axit hoặc bazơ, bằng phương pháp hóa học thông thường. Thông thường, muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với tỷ lượng bazơ thích hợp (chẳng hạn như Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , hoặc K^+ hydroxit, carbonat, bicarbonat hoặc dạng tương tự), hoặc bằng cách cho dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với tỷ lượng axit thích hợp. Các phản ứng này thường được thực hiện trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của hai dung môi này. Thông thường, việc sử dụng môi trường không trong nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là điều mong muốn, khi có thể thực hiện được. Danh mục của các muối thích hợp khác có thể được tìm thấy, ví dụ, trong "Remington's Pharmaceutical Sciences," 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); Berge et al., "*J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19 và trong "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Công thức bất kì được đưa ra trong bản mô tả này cũng được dự định để thể hiện dạng không được gắn nhãn cũng như là dạng được gắn nhãn đồng vị của hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III). Hợp chất được gắn nhãn đồng vị có cấu trúc được minh họa bởi công thức được đưa ra trong bản mô tả này ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được đại diện bởi nguyên tử cùng nguyên tố nhưng khác số khối. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp với hợp chất có Công thức (I), (II) và (III) và muối của chúng bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photpho, flo và clo, chẳng hạn như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S và ^{125}I . Hợp chất có Công thức (I), (II) và (III) có thể bao gồm các hợp chất được gắn nhãn đồng vị khác nhau mà các đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như, ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{35}S và ^{36}Cl có mặt. Hợp chất được gắn nhãn đồng vị có Công thức (I), (II) và (III) thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong các Ví dụ kèm theo sử dụng chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được gắn nhãn đã được sử dụng trước đây.

Hợp chất có Công thức (I), (II) và (III) có thể có các dạng đồng phân khác nhau. Thuật ngữ "chất đồng phân quang học" hoặc "chất đồng phân lập thể" dùng để chỉ cấu hình đồng phân lập thể bất kì trong nhiều cấu hình đồng phân lập thể khác nhau mà có thể tồn tại đối với hợp chất được nêu ra có Công thức (I), (II) hoặc (III). Cụ thể là, hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III) có tính bất đối xứng trục, bởi sự quay giới hạn xung quanh liên kết biaryl và như vậy có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh/chất đồng phân atropisomer với độ dôi đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 0% đến >98%. Khi hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, hóa học lập thể ở mỗi tâm không đối xứng có thể được chỉ ra bởi R_a hoặc là S_a . Ký hiệu này cũng có thể được sử dụng đối với hỗn hợp mà được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh. Mô tả thêm về hiện tượng atropisomer và tính bất đối xứng trục và quy tắc gán cấu hình có thể được tìm thấy trong Eliel, E.L. & Wilen, S. H. 'Stereochemistry of Organic Compounds' John Wiley and Sons, Inc. 1994. Hợp chất được phân giải mà cấu hình tuyệt đối của nó chưa được biết đến có thể được chỉ định (+) hoặc (-) tùy

thuộc vào hướng (quay phải hoặc quay trái) mà chúng làm quay ánh sáng phân cực phẳng ở bước sóng của đường D của natri. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể có, bao gồm hỗn hợp triệt quang, các dạng tinh khiết quang học và hỗn hợp của các hợp chất trung gian. Các đồng phân (R_a) và (S_a) có hoạt tính quang học có thể được điều chế bằng cách sử dụng tác chất ý tưởng không đối xứng, chất phản ứng không đối xứng hoặc chất xúc tác không đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn như HPLC không đối xứng.

Cũng được bộc lộ trong bản mô tả này là các Hợp chất trung gian 1-25 trong các Ví dụ, và muối của chúng.

Hợp chất ở dạng rắn

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), (II) và (III), hoặc muối được dụng của chúng ở dạng rắn. Thuật ngữ "dạng rắn" bao gồm dạng đa hình, muối kết tinh, solvat, hydrat và dạng vô định hình của hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III). Thuật ngữ "dạng đa hình" bao gồm nguyên liệu kết tinh mà có cùng hợp phần hóa học nhưng có đóng gói phân tử khác. Thuật ngữ "muối kết tinh" bao gồm cấu trúc kết tinh với cùng nguyên liệu hóa học, nhưng kết hợp với muối cộng axit hoặc bazơ trong đóng gói phân tử đối với cấu trúc kết tinh. Thuật ngữ "solvat" bao gồm cấu trúc kết tinh của cùng nguyên liệu hóa học, nhưng kết hợp với phân tử của dung môi trong đóng gói phân tử của cấu trúc kết tinh. Thuật ngữ "hydrat" bao gồm cấu trúc kết tinh của cùng nguyên liệu hóa học, nhưng kết hợp với phân tử nước trong đóng gói phân tử của cấu trúc kết tinh. Thuật ngữ "dạng vô định hình" bao gồm hợp chất của cùng nguyên liệu phân tử mà không có bậc phân tử của cấu trúc đồng tinh thể (ví dụ, dạng đa hình, muối kết tinh, solvat hoặc hydrat) của cùng nguyên liệu phân tử.

Đã biết rằng nguyên liệu rắn có thể được xác định đặc điểm bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường chẳng hạn như Nhiễu Xạ Bột Tia X (X-Ray Powder Diffraction - XRPD), Phép Đo Nhiệt Lượng Quét Vi Sai (Differential Scanning Calorimetry - DSC), Phân Tích Nhiệt Trọng Lượng (Thermal Gravimetric Analysis - TGA), quang phổ Hồng Ngoại Phản Xạ Khuếch Tán Biến Đổi Fourier (Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform - DRIFT), quang

phổ Cận Hồng Ngoại (Near Infrared - NIR), quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái dung dịch và/hoặc trạng thái rắn. Hàm lượng nước của nguyên liệu rắn có thể được xác định bằng phân tích Karl Fischer.

Hợp chất ở dạng rắn được mô tả trong bản mô tả này tạo ra các mẫu XRPD về cơ bản giống như các mẫu XRPD được thể hiện trên các Hình vẽ, và có các giá trị 2-teta (2θ) khác nhau như được thể hiện trong các Bảng đã nêu trong bản mô tả này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng có thể thu được mẫu XRPD hoặc biểu đồ nhiễu xạ mà có một hoặc nhiều sai số đo tùy thuộc vào điều kiện ghi lại, chẳng hạn như thiết bị hoặc máy móc được dùng. Tương tự, đã biết rằng cường độ trong mẫu XRPD có thể dao động tùy thuộc vào điều kiện đo hoặc sự điều chế mẫu bởi vì sự định hướng được ưu tiên. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực XRPD cũng sẽ nhận ra rằng cường độ tương đối của các đỉnh cũng có thể bị ảnh hưởng bởi, ví dụ, hạt có kích thước trên 30 μm và tỷ lệ các mặt không đồng nhất. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng vị trí phản xạ có thể bị ảnh hưởng bởi chiều cao chính xác mà tại đó mẫu nằm trong nhiễu xạ kế, và còn sự định cỡ ở mức không của nhiễu xạ kế. Tính phẳng bề mặt của mẫu cũng có thể có ảnh hưởng nhỏ.

Bởi vì các cân nhắc này, dữ liệu mẫu nhiễu xạ được thể hiện không được lấy dưới dạng giá trị tuyệt đối (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), 'X-Ray Diffraction Procedures'). Do đó, cần hiểu rằng các hợp chất ở dạng rắn được thể hiện trong bản mô tả này không giới hạn ở các hợp chất dạng rắn tạo ra các mẫu XRPD được thể hiện trên các Hình vẽ, và các hợp chất dạng rắn bất kì tạo ra các mẫu XRPD về cơ bản giống như các hợp chất dạng rắn được thể hiện trong Hình vẽ thuộc phạm vi của phương án kết hợp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực XRPD có thể đánh giá sự giống nhau thực chất của các mẫu XRPD. Thông thường, sai số đo của góc nhiễu xạ trong XRPD bằng xấp xỉ $2\theta (\pm 0,2^\circ)$, và mức độ sai số đo này cần được tính đến khi xem xét mẫu Nhiễu Xạ Bột Tia X trên các Hình vẽ và khi đọc dữ liệu được chứa trong các Bảng đã nêu trong bản mô tả này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng giá trị hoặc các khoảng giá trị quan sát được trong biểu đồ nhiệt DSC của hợp chất cụ thể sẽ thể hiện sự thay đổi giữa các mẻ có độ tinh sạch khác nhau. Do đó, mặc dù đối với một hợp chất này khoảng giá trị có thể nhỏ, đối với các hợp chất khác khoảng giá trị có thể khá lớn. Thông thường, sai số đo của góc nhiễu xạ trong biến cố nhiệt DSC là xấp xỉ cộng hoặc trừ 5°C, và mức độ sai số đo này cần phải được tính đến khi xem xét dữ liệu DSC được bao gồm trong bản mô tả này. Biểu đồ nhiệt TGA thể hiện cùng sự biến thiên, sao cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng sai số đo cần được tính đến khi đánh giá sự giống nhau thực chất của biểu đồ nhiệt TGA.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic, hoặc muối được dụng của chúng ở dạng rắn.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic, hoặc muối được dụng của chúng ở dạng vô định hình.

Dạng A

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat Dạng A.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat

Dạng A có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ ($\pm 0,2^\circ$) ở khoảng $7,0^\circ$.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat

Dạng A có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ ($\pm 0,2^\circ$) ở khoảng $8,4^\circ$.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat

Dạng A có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ ($\pm 0,2^\circ$) ở khoảng $12,5^\circ$.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat

Dạng A có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh 2θ ($\pm 0,2^\circ$) ở khoảng $7,0^\circ$ và $8,4^\circ$.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat

Dạng A có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ ($\pm 0,2^\circ$) ở khoảng $7,0^\circ$ và $12,5^\circ$.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat

Dạng A có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ ($\pm 0,2^\circ$) ở khoảng $8,4^\circ$ và $12,5^\circ$.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat Dạng A có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2 θ ($\pm 0,2^\circ$) ở khoảng 7,0°, 8,4° và 12,5°.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat Dạng A có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2 θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ khoảng 5,4°, 7,0°, 8,4°, 10,7°, 12,5°, 13,1°, 14,4°, 15,1°, 15,6°, 17,1° và 18,2°.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat Dạng A có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2 θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ các đỉnh được liệt kê trong Bảng 2.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat Dạng A có mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Hình 1.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat Dạng A có biểu đồ DSC có chứa sự thu nhiệt với sự solvat hóa bắt đầu ở khoảng 121°C và đỉnh ở khoảng 152°C.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat

Dạng A có biểu đồ DSC có chứa sự thu nhiệt có sự nóng chảy/phân hủy bắt đầu ở khoảng 181°C và đỉnh ở khoảng 194°C.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat

Dạng A có mẫu DSC về cơ bản tương tự với Hình 2.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat

Dạng A có biểu đồ TGA thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 4,0% khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 160°C.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat

Dạng A có mẫu TGA về cơ bản tương tự với Hình 2.

Dạng B

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến metanol solvat của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng B.

Dạng C

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-
1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-
đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-
1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C có
mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ (±0,2°) được
chọn từ khoảng 5,1°, 6,8°, 8,1°, 10,1°, 12,0°, 14,1°, 14,8°, 15,3°, 16,5° và 17,2°.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-
đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-
1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C có
mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ (±0,2°) được
chọn từ các đỉnh được liệt kê trong Bảng 3.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-
đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-
1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C có
mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Hình 3.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-
đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-
1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C có
biểu đồ DSC có chứa sự thu nhiệt với sự solvat hóa bắt đầu ở khoảng 123°C và
đỉnh ở khoảng 140°C.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-
đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-
1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C có
biểu đồ DSC có chứa sự thu nhiệt với sự nóng chảy/phân hủy bắt đầu ở khoảng
185°C và đỉnh ở khoảng 196 °C.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C có mẫu DSC về cơ bản tương tự với Hình 4.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C có biểu đồ TGA thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 6,4% khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 160°C.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C có mẫu TGA về cơ bản tương tự với Hình 4.

Dạng D

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng D.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng D có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ khoảng 5,7°, 8,0°, 11,7°, 13,4°, 14,7°, 16,5°, 18,5°, 19,5° và 21,9°.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng D có

mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ các đỉnh được liệt kê trong Bảng 4.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng D có mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Hình 5.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng D có biểu đồ DSC có chứa sự thu nhiệt nóng chảy với sự bắt đầu ở khoảng 156 °C và đỉnh ở khoảng 175°C.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng D có mẫu DSC về cơ bản tương tự với Hình 6.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng D có biểu đồ TGA thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 3,6% khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 170°C.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng D có mẫu TGA về cơ bản tương tự với Hình 6.

Dạng E

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng E.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng E có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ khoảng $8,3^\circ$, $10,2^\circ$, $11,6^\circ$, $12,6^\circ$, $13,9^\circ$, $14,9^\circ$, $16,0^\circ$, $16,5^\circ$, $17,5^\circ$ và $18,6^\circ$.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng E có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ các đỉnh được liệt kê trong Bảng 5.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng E có mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Hình 7.

Dạng F

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat Dạng F.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat
Dạng F có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ
(±0,2°) ở khoảng 7,9°.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-
đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat
Dạng F có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ
(±0,2°) ở khoảng 11,9°.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-
đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat
Dạng F có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ
(±0,2°) ở khoảng 17,0°.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-
đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat
Dạng F có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ
(±0,2°) ở khoảng 7,9° và 11,9°.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-
đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat
Dạng F có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ
(±0,2°) ở khoảng 7,9° và 17,0°.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-
đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat

Dạng F có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ ($\pm 0,2^\circ$) ở khoảng $11,9^\circ$ và $17,0^\circ$.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat

Dạng F có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ ($\pm 0,2^\circ$) ở khoảng $7,9^\circ$, $11,9^\circ$ và $17,0^\circ$.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat

Dạng F có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ khoảng $5,4^\circ$, $7,9^\circ$, $10,6^\circ$, $11,9^\circ$, $12,9^\circ$, $14,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,7^\circ$, $17,0^\circ$ và $18,9^\circ$.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat

Dạng F có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ các đỉnh được liệt kê trong Bảng 6.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat

Dạng F có mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Hình 8.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat

Dạng F có biểu đồ DSC có chứa sự thu nhiệt với sự solvat hóa với sự bắt đầu ở khoảng 40°C và đỉnh ở khoảng 67°C.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat

Dạng F có biểu đồ DSC có chứa sự thu nhiệt với sự nóng chảy/phân hủy bắt đầu ở khoảng 185°C và đỉnh ở khoảng 195°C.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat

Dạng F có mẫu DSC về cơ bản tương tự với Hình 9.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat

Dạng F có biểu đồ TGA thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 4,3% khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 100°C.

Theo một số phương án, axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat

Dạng F có mẫu TGA về cơ bản tương tự với Hình 9.

Muối Natri

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến muối natri của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic.

Theo một số phương án, muối natri của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ khoảng $10,7^\circ$, $11,5^\circ$, $13,4^\circ$, $15,3^\circ$, $16,3^\circ$, $18,0^\circ$, $18,6^\circ$, $19,2^\circ$, $19,9^\circ$ và $23,2^\circ$.

Theo một số phương án, muối natri của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ các đỉnh được liệt kê trong Bảng 7.

Theo một số phương án, muối natri của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic có mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Hình 10.

Theo một số phương án, muối natri của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic có biểu đồ DSC có chứa sự thu nhiệt với sự solvat hóa rộng bắt đầu ở khoảng 100°C đến khoảng 200°C . Theo một số phương án, muối natri của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic có biểu đồ DSC có chứa sự thu nhiệt với sự nóng chảy/phân hủy bắt đầu ở khoảng 239°C và đỉnh ở khoảng 246°C .

Theo một số phương án, muối natri của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic có mẫu DSC về cơ bản tương tự với Hình 11.

Theo một số phương án, muối natri của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic có biểu đồ TGA thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 4,0% khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 175°C.

Theo một số phương án, muối natri của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic có mẫu TGA về cơ bản tương tự với Hình 11.

Muối Meglumin

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-axit carboxylic, muối meglumin.

Theo một số phương án, (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-axit carboxylic, muối meglumin có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ (±0,2°) được chọn từ khoảng 6,3°, 7,6°, 8,5°, 9,2°, 11,8°, 12,9°, 14,3°, 15,7° và 18,2°.

Theo một số phương án, (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-axit carboxylic, muối meglumin có mẫu XRPD có chứa ít nhất một đỉnh được biểu diễn dưới dạng 2θ (±0,2°) được chọn từ các đỉnh được liệt kê trong Bảng 8.

Theo một số phương án, (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-axit carboxylic, muối meglumin có mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Hình 12.

Theo một số phương án, muối meglumin của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic có biểu đồ DSC có chứa sự thu nhiệt solvat hóa bắt đầu ở khoảng 69 °C và đỉnh ở khoảng 88°C. Theo một số phương án, (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-axit carboxylic, muối meglumin có biểu đồ DSC có chứa sự thu nhiệt với sự nóng chảy/phân hủy bắt đầu ở khoảng 102°C và đỉnh ở khoảng 104°C.

Theo một số phương án, muối meglumin của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic có mẫu DSC về cơ bản tương tự với Hình 13.

Theo một số phương án, muối meglumin của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic có biểu đồ TGA thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 10,6% khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 150°C.

Theo một số phương án, muối meglumin của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic có mẫu TGA về cơ bản tương tự với Hình 13.

Dược Phẩm

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất có Công thức (I), (II) và (III), và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng được dùng.

Thuật ngữ "tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng được dùng" bao gồm hợp chất, nguyên liệu, hợp phần, và/hoặc dạng liều lượng mà, trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng trong sự tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức, hoặc các vấn đề và các biến chứng khác, được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Dược phẩm được bộc lộ có thể ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng (ví dụ như, dưới dạng viên nén, viên thuốc hình thoi, viên nang cứng hoặc mềm, huyền phù nước hoặc dầu, nhũ tương, bột hoặc hạt có thể phân tán, si rô hoặc cồn ngọt), để dùng tại chỗ (ví dụ như kem, thuốc mỡ, gel, hoặc dung dịch hoặc huyền phù nước hoặc dầu), để sử dụng bằng cách xông (ví dụ như bột tán mịn hoặc sol khí lỏng), để sử dụng bằng cách bơm khí (ví dụ như bột tán mịn) hoặc để sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ như dung dịch nước hoặc dầu tiết trùng để dùng liều lượng trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ hoặc trong cơ hoặc dưới dạng thuốc đạn để dùng liều lượng qua trực tràng).

Dược phẩm được bộc lộ có thể thu được bằng các quy trình thông thường bằng cách sử dụng các tá dược thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực. Do đó, dược phẩm được dự định để dùng qua đường miệng có thể chứa, ví dụ như, một hoặc nhiều chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo hương và/hoặc chất bảo quản.

Tá dược được dùng thích hợp cho chế phẩm viên nén bao gồm, ví dụ, chất pha loãng trợ chẳng hạn như lactoza, natri cacbonat, canxi phosphat hoặc canxi cacbonat; chất tạo hạt và làm phân rã chẳng hạn như tinh bột ngô hoặc axit algenic; chất gắn chẳng hạn như tinh bột; chất làm trơn chẳng hạn như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc; chất bảo quản chẳng hạn như etyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat; và chất chống oxy hóa, chẳng hạn như axit ascorbic. Chế phẩm

viên nén có thể không được phủ hoặc được phủ để cải biến sự phân rã của chúng và sự hấp thụ tiếp theo của thành phần hoạt tính trong đường dạ dày ruột, hoặc để cải thiện độ ổn định và/hoặc bề ngoài của chúng bằng cách sử dụng các chất và quy trình phủ thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt tính được trộn với nước hoặc dầu, chẳng hạn như dầu lạc, parafin lỏng, hoặc dầu ô liu.

Huyền phù trong nước thường chứa thành phần hoạt tính ở dạng bột mịn hoặc ở dạng hạt được nano hoặc micro hóa cùng với một hoặc nhiều chất tạo huyền phù, chẳng hạn như natri cacboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinyl-pyrrolidon, gôm tragacan và gôm acacia; chất phân tán hoặc làm ẩm chẳng hạn như lexithin hoặc sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (ví dụ polyoxetylen stearat), hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ heptadecaetylenoxyxetanol, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol chẳng hạn như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ heptadecaetylenoxyxetanol, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol chẳng hạn như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyetylen sorbitan monooleat. Huyền phù trong nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản chẳng hạn như etyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat; chất chống oxy hóa chẳng hạn như axit ascorbic; chất tạo màu; chất tạo vị; và/hoặc chất làm ngọt chẳng hạn như sucroza, sacarin hoặc aspartam.

Huyền phù trong dầu có thể được tạo chế phẩm bằng cách tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong dầu thực vật chẳng hạn như dầu lạc arachis, dầu ô liu, dầu vừng hoặc dầu dừa hoặc trong dầu khoáng chẳng hạn như parafin lỏng. Huyền phù trong dầu cũng có thể chứa chất làm đặc chẳng hạn như sáp ong, parafin cứng hoặc rượu xetyl. Chất làm ngọt chẳng hạn như các chất nêu ở trên,

và chất tạo vị có thể được bổ sung để tạo ra chế phẩm dùng qua đường miệng ngon miệng. Các hợp phần này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa chẳng hạn như axit ascorbic.

Bột và hạt phân tán thích hợp để điều chế huyền phù trong nước bằng cách bổ sung nước thường chứa thành phần hoạt tính cùng với chất phân tán hoặc chất làm ẩm, chất tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất phân tán hoặc làm ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp được lấy ví dụ bằng các chất đã đề cập đến ở trên. Các tá dược khác nữa chẳng hạn như chất làm ngọt, chất tạo vị và chất tạo màu, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, chẳng hạn như dầu ô liu hoặc dầu lạc arachis, hoặc dầu khoáng, chẳng hạn như ví dụ parafin lỏng hoặc hỗn hợp của các chất bất kỳ trong số đó. Chất nhũ tương hóa thích hợp có thể là, ví dụ, gồm có trong tự nhiên chẳng hạn như gồm acacia hoặc gồm tragacan, có trong tự nhiên phosphatit chẳng hạn như đậu nành, lexithin, este hoặc este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit (ví dụ sorbitan monooleat) và sản phẩm ngưng tụ của este một phần này với etylen oxit chẳng hạn như polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương cũng có thể chứa chất làm ngọt, chất tạo vị và chất bảo quản.

Si rô và còn ngọt có thể được tạo chế phẩm với chất làm ngọt chẳng hạn như glyxerol, propylen glycol, sorbitol, aspartam hoặc sucroza, và cũng có thể chứa chất làm dịu, chất bảo quản, chất tạo vị và/hoặc chất tạo màu.

Dược phẩm cũng có thể ở dạng huyền phù trong nước hoặc trong dầu tiêm được tiệt trùng, mà có thể được tạo chế phẩm theo quy trình đã biết bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất phân tán hoặc làm ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp, mà đã được đề cập đến ở trên. Chế phẩm tiêm được tiệt trùng cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù tiêm được tiệt trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi chấp nhận được dùng ngoài đường tiêu hóa không độc, ví dụ dung dịch trong 1,3-butandiol.

Các hợp phần để dùng bằng cách xông có thể ở dạng sol khí nén thông thường được bố trí để phân tán thành phần hoạt tính dưới dạng sol khí chứa giọt rắn hoặc lỏng chia nhỏ. Chất đẩy sol khí thông thường chẳng hạn như

hydrocacbon được flo hóa dễ bay hơi hoặc hydrocacbon có thể được sử dụng và thiết bị sol khí được bố trí theo cách thuận tiện để phân tán lượng đã được đo của thành phần hoạt tính.

Thông tin thêm về việc tạo chế phẩm có thể tham khảo ở Chương 25.2 của Tập 5 của tài liệu Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Lượng thành phần hoạt tính mà được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược để tạo ra dạng liều lượng đơn lẻ sẽ cần thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và đường dùng cụ thể. Thông tin thêm về Đường Dùng và Chế Độ Liều Lượng người đọc hãy tham khảo Chương 25.3 của Tập 5 của tài liệu Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Hợp chất có Công thức (I), (II) và (III) có thể được dùng một, hai, ba lần một ngày hoặc nhiều lần trong thời gian 24 giờ khi cần về mặt y tế. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I), (II), và (III) có thể được dùng hàng ngày, một lần mỗi tuần, hai lần một tuần, 3 lần một tuần, 4 lần một tuần, 5 lần một tuần hoặc 6 lần một tuần. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng xác định lượng của mỗi liều lượng cụ thể tùy theo đối tượng. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I), (II) và (III) được dùng trong một dạng liều lượng. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I), (II) và (III) được dùng trong nhiều dạng liều lượng.

Phương pháp sử dụng

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư cho đối tượng cần chúng, có chứa bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Thuật ngữ "bệnh ung thư" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh máu ác tính chẳng hạn như bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, bệnh đa u tủy, bệnh u lympho tế bào vỏ, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, u lympho thể nang và khối u rắn, ví dụ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC), bệnh ung thư vú, u nguyên bào thần kinh, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư hắc tố, ung thư tuyến tụy, ung thư tử cung, nội mạc tử cung và kết trực tràng.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh đa u tủy cho đối tượng cần chúng, có chứa bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh đa u tủy.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh đa u tủy.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính cho đối tượng cần chúng, có chứa bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị

bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư cho đối tượng cần chúng có chứa bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng ở dạng kết hợp với tác nhân chống ung thư, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng ở dạng kết hợp với tác nhân chống ung thư, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, ở dạng kết hợp với tác nhân chống ung thư, hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, ở dạng kết hợp với tác nhân chống ung thư, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Thuật ngữ "kết hợp với" bao gồm việc dùng hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, và tác nhân chống ung thư, hoặc muối dược dụng của chúng, tuần tự, riêng rẽ hoặc đồng thời. Theo một số khía cạnh, hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, và tác nhân chống ung thư, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng trong cùng chế phẩm, ví dụ, trong chế phẩm liều lượng cố định. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng của chúng, và tác nhân chống ung thư, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng trong công thức riêng rẽ, và được dùng về cơ bản là cùng lúc, tuần tự hoặc riêng rẽ.

Thuật ngữ "tác nhân chống ung thư" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phóng xạ, chất alkyl hóa, chất ức chế hình thành mạch, kháng thể, thể liên hợp

thuốc kháng thể, chất chống chuyển hóa, chất chống phân bào, chất chống tăng sinh, chất kháng virus, chất ức chế aurora kinaza, chất hoạt hóa sự chết tế bào khác (ví dụ, chất ức chế Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Bfl-1), chất hoạt hóa của con đường thụ thể gây chết (ví dụ, chất chủ vận FAS hoặc TRAIL), chất ức chế Bcr-Abl kinaza, chất ức chế BET (bromodomain), kháng thể BiTE (Chất Ăn Khớp Tế Bào T Đặc Hiệu Kép - Bi-Specific T cell Engager), chất cải biến đáp ứng sinh học, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, chất ức chế chu trình tế bào, chất ức chế xycloxygenaza-2, DVD (kháng thể miễn biến đổi kép), chất ức chế thụ thể chất tương đồng gen gây ung thư virus gây bệnh bạch cầu (ErbB2), chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế EGFR, chất ức chế protein sốc nhiệt (HSP), chất ức chế histon deacetylaza (HDAC), liệu pháp hormon, chất miễn dịch, chất ức chế của chất ức chế của protein gây chết tế bào theo chương trình (IAP), chất kháng sinh xen kẽ, chất ức chế kinaza, chất ức chế kinesin, chất ức chế Jak2, đích động vật có vú của chất ức chế rapamycin (mTOR - mammalian target of rapamycin), microARN, chất ức chế kinaza được điều hòa bằng tín hiệu ngoại bào được hoạt hóa bởi chất gây nguyên phân (MEK - mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase), chất ức chế BRAF, protein liên kết đa hóa trị, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), chất ức chế poly ADP (adenosin diphosphat)-riboza polymeraza (PARP), hóa trị liệu platin, chất ức chế kinaza giống polo (Plk), chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza, chất ức chế proteosom, chất tương tự purin, chất tương tự pyrimidin, chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza, alkaloid thực vật etinoid/deltaoid, axit ribonucleic ức chế nhỏ (siARN), chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế ubiquitin ligaza. Được bộc lộ trong bản mô tả này là dược phẩm kết hợp của các hợp chất bất kỳ có Công thức (I), (II) hoặc (III) và tác nhân chống ung thư.

Chất alkyl hóa bao gồm altretamin, AMD-473, AP-5280, apaziquon, bendamustin, brostallixin, busulfan, cisplatin, carboplatin, carboquon, carmustin (BCNU), chlorambucil, CLORETAZINE® (laromustin, VNP 40101M), xyclophosphamid, decarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamid, ifosfamid, KW-2170, lomustin (CCNU), mafosfamid, melphalan, mitobronitol, mitolactol,

nimustin, nitơ mustard N-oxit, nitrosoure, oxaliplatin, ranimustin, temozolomit, thiotepa, TREANDA® (bendamustin), treosulfan, rofosfamid và dạng tương tự.

Chất ức chế hình thành mạch bao gồm thụ thể đặc hiệu màng trong, chất ức chế (Tie-2), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng insulin-2 (IGFR-2), chất ức chế chất nền kim loại proteinaza-2 (MMP-2), chất ức chế chất nền kim loại proteinaza-9 (MMP-9), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR), chất tương tự thrombospondin, chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch (VEGFR), chất ức chế ALK và chất tương tự.

Chất chống chuyển hóa bao gồm ALIMTA® (pemetrexed dinatri, LY231514, MTA), 5-azaxitiđin, XELODA® (capecitabin), carmofur, LEUSTAT® (cladribin), clofarabin, xytarabin, xytarabin ocfosfat, xytosin arabinosit, đexitabin, deferoxamin, đoxifluriđin, eflornithin, EICAR (5-etylnyl-1-β-D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamid), enoxitabin, ethnylxytiđin, fludarabin, 5-flouraxin một mình hoặc kết hợp với leucovorin, GEMZAR® (gemcitabin), hydroxyure, ALKERAN® (melphalan), mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, methotrexat, axit mycophenolic, nelarabin, nolatrexed, ocfosfat, pelitrexol, pentostatin, pemextred, raltitrexed, Ribavirin, triapin, trimetrexat, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabin, UFT và chất tương tự.

Chất ức chế protein Bcl-2 bao gồm ABT-199, AT-101 ((-)-gossypol), GENASENSE® (G3139 hoặc oblimersen (oligonucleotit đối nghĩa nhắm đích Bcl-2-)), IPI-194, IPI-565, ABT-737, ABT-263, GX-070 (obatoclax) và chất tương tự.

Chất ức chế Btk bao gồm ibrutinib và acalabrutinib và chất tương tự.

Chất ức chế bromodomain bao gồm I-BET 762, OTX-015, CPI-203, LY294002 và chất tương tự.

Chất ức chế CDK bao gồm BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitin), ZK-304709 và chất tương tự.

Chất ức chế EGFR bao gồm kháng thể EGFR, ABX-EGF, immunoliposom kháng-EGFR, vắc xin EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, kháng

thể IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib hoặc OSI-774), TP-38, protein dung hợp EGFR, TYKERB® (lapatinib), TAGRISSO (AZD9291), và chất tương tự.

Chất ức chế ALK bao gồm crizotinib, ceritinib, và chất tương tự.

Chất ức chế thụ thể ErbB2 bao gồm CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vắc xin HER2), APC-8024 (vắc xin HER-2), kháng thể đặc hiệu kép kháng-HER/2neu, B7.her2IgG3, kháng thể đặc hiệu kép hai chức năng AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 và chất tương tự.

Thế liên hợp thuốc kháng thể bao gồm kháng-CD22-MC-MMAF, kháng-CD22-MC-MMAE, kháng-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 và chất tương tự.

Chất ức chế kinesin bao gồm chất ức chế Eg5 chẳng hạn như AZD4877, ARRY-520; chất ức chế CENPE chẳng hạn như GSK923295A và chất tương tự.

Chất ức chế MEK bao gồm trametinib (GSK1120212), binimetinib (MEK162), selumetinib (AZD6244), cobimetinib (XL518), ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059, và chất tương tự.

Chất ức chế BRAF bao gồm sorafenib, vemurafenib, dabrafenib, GDC-0879, LGX818 và chất tương tự.

Hóa trị liệu platin bao gồm cisplatin, ELOXATIN® (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN® (carboplatin), satraplatin, picoplatin và chất tương tự.

Chất ức chế VEGFR bao gồm AVASTIN (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (ribozym ức chế sự hình thành mạch (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, Colo.) và Chiron, (Emeryville, Calif.)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-

806), kháng thể đặc hiệu ErbB3, kháng thể đặc hiệu BSG2, kháng thể đặc hiệu DLL4 và kháng thể đặc hiệu C-met, và chất tương tự.

Chất kháng sinh kháng khối u bao gồm chất kháng sinh xen kẽ aclarubixin, actinomycin D, amrubicin, annamycin, adriamycin, BLENOXANE® (bleomycin), daunorubicin, CAELYX® hoặc MYOCET® (doxorubicin của liposom), elsamitruxin, epirubicin, glarubicin, ZAVEDOS® (idarubicin), mitomycin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peplomycin, pirarubicin, rebeccamycin, stimalamer, streptozoxin, VALSTAR® (valrubicin), zinostatin và chất tương tự.

Chất ức chế của cơ chế sửa chữa ADN chẳng hạn như CHK kinaza; chất ức chế protein kinaza phụ thuộc ADN; chất ức chế của poly (ADP-riboza) polymeraza (chất ức chế PARP) bao gồm ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 và chất tương tự; và chất ức chế Hsp90 chẳng hạn như tanespimycin và retaspimycin.

Chất ức chế proteasom bao gồm VELCADE® (bortezomib), KYPROLIS (carfilzomib), NINLARO (ixazomib), MG132, NPI-0052, PR-171 và chất tương tự.

Ví dụ về chất miễn dịch bao gồm interferon và các chất tăng cường miễn dịch khác. Interferon bao gồm interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferon gamma-1b) hoặc interferon gamma-n1, dạng kết hợp của chúng và chất tương tự. Các chất khác bao gồm ALFAFERONE®, (IFN- α), BAM-002 (glutathion được oxy hóa), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), decarbazine, denileukin, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferon alpha bạch cầu, imiquimod, MDX-010 (kháng-CTLA-4), vắc xin u melanin, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamixin), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargramostim, sizofilan, teceleukin, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (trị liệu miễn dịch, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Chất Đặc hiệu của Maruyama (SSM)), WF-10

(Tetraclodecaoxit (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleukin), ZADAXIN® (thymalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) và chất tương tự.

Chất tương tự pyrimidin bao gồm xytarabin (ara C hoặc arabinosit C), xytosin arabinosit, doxifluridin, FLUDARA® (fludarabin), 5-FU (5-flouraxin), floxuridin, GEMZAR® (gemxitabin), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triaxetyluridin troxaxitabin) và chất tương tự.

Chất chống phân bào bao gồm batabulin, epothilon D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-metoxymethylsulfonamid, ixabepilone (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilone, XRP-9881 (larotaxel), vinflunin, ZK-EPO (epothilon tổng hợp) và chất tương tự.

Ngoài ra, hợp chất có Công thức (I), (II) và (III) có thể được kết hợp với chất hóa trị liệu khác chẳng hạn như ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (chất ức chế farnesyl transferaza), ADVEXIN® (vắc xin Ad5CMV-p53), ALTOCOR® hoặc MEVACOR® (lovastatin), AMPLIGEN® (poly I:poly C12U, ARN tổng hợp), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (axit pamidronic), arglabin, L-asparaginaza, atamestan (1-metyl-3,17-dion-androsta-1,4-dien), AVAGE® (tazaroten), AVE-8062 (dẫn xuất combrestatin) BEC2 (mitumomab), cachectin hoặc cachexin (yếu tố hoại tử khối u), canvaxin (vắc xin), CEAVAC® (vắc xin ung thư), CELEUK® (celmoleukin), CEPLENE® (histamin dihydroclorua), CERVARIX® (vắc xin virus papilloma ở người), CHOP® (C: CYTOXAN® (xyclophosphamid); H: ADRIAMYCIN® (hydroxydoxorubicin); O: Vincristin (ONCOVIN®); P: prednison), CYPAT™ (xyproteron axetat), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (các miền xúc tác và hoán vị của độc tố bạch hầu được dung hợp thông qua liên kết His-Ala với yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người) hoặc TransMID-107R™ (độc tố bạch hầu), dacarbazin, dactinomycin, axit 5,6-dimethylxanthenon-4-axetic (DMXAA), eniluraxin, EVIZON™ (squalamin lactat), DIMERICINE® (nước thơm T4N5 liposom), discodermolite, DX-8951f (exatecan mesylat), enzastaurin, EPO906 (epithilon B), GARDASIL® (vắc xin tái tổ hợp virus papilloma ở người hóa trị bốn (Typ 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®,

GENASENSE®, GMK (vắc xin liên hợp gangliosit), GVAX® (vắc xin ung thư tuyến tiền liệt), halofuginon, histerelin, hydroxycarbamit, axit ibandronic, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (xintredekin besudotox), ngoại độc tố IL-13-pseudomonas, interferon- α , interferon- γ , JUNOVAN™ hoặc MEPACT™ (mifamurtit), lonafarnib, 5,10-metylentetrahydrofolat, miltefosin (hexadexylphosphocholin), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexat glucuronat), NIPENT® (pentostatin), ONCONASE® (enzym ribonucleaza), ONCOPHAGE® (điều trị vắc xin u melanin), ONCOVAX® (vắc xin IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (thuốc tế bào dựa trên kháng thể), OVAREX® MAb (kháng thể đơn dòng ở chuột), paclitaxel, PANDIMEX™ (aglycon saponin từ cây nhân sâm có chứa 20(S)protopanaxadiol (aPPD) và 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vắc xin ung thư nghiên cứu), pegaspargaza, PEG Interferon A, phenoxodiol, procarbazin, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomit), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotit), SORIATANE® (acitretin), staurosporin (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroten), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamit, TLK286), temilifen, TEMODAR® (temozolomit), tesmilifen, thalidomit, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-dihydro-6-metyl-4-oxo-5-(4-pyridylthio)quinazolin dihydroclorua), TNFERADE™ (vật truyền adeno: Chất mang ADN chứa gen đối với yếu tố hoại tử khối u- α), TRACLEER® hoặc ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrין, TRISENOX® (arsen trioxit), VIRULIZIN®, ukrain (dẫn xuất của alkaloit từ cây celandine lớn), vitaxin (kháng thể kháng-alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolini), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxan), ZOMETA® (axit zolendronic), zorubixin và chất tương tự.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị ung thư cho đối tượng cần chúng có chứa bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng ở dạng kết hợp với bortezomib, hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng ở dạng kết hợp với bortezomib, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, ở dạng kết hợp với bortezomib, hoặc muối được dụng của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, ở dạng kết hợp với bortezomib, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh đa u tủy cho đối tượng cần chúng có chứa bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng ở dạng kết hợp với bortezomib, hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng ở dạng kết hợp với bortezomib, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, ở dạng kết hợp với bortezomib, hoặc muối được dụng của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh đa u tủy.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, ở dạng kết hợp với bortezomib, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế Mcl-1 cho đối tượng cần chúng, có chứa bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc ức chế Mcl-1.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, để sản xuất thuốc ức chế Mcl-1.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến được phẩm có chứa hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc ức chế Mcl-1.

Thuật ngữ "Mcl-1" dùng để chỉ Bệnh Bạch Cầu Tế Bào Tủy 1, thành phần chống chết tế bào theo chương trình của họ protein BCL-2.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu" bao gồm lượng hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III) mà gây ra phản ứng y học hoặc sinh học ở đối tượng, ví dụ, sự làm giảm hoặc sự ức chế hoạt tính enzym hoặc protein liên quan đến Mcl-1 hoặc bệnh ung thư; sự cải thiện của triệu chứng bệnh ung thư; hoặc làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển của bệnh ung thư. Theo một số phương án, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" bao gồm lượng hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III), mà khi đưa vào đối tượng, hữu hiệu để giảm bớt, ức chế, và/hoặc làm thuyên giảm ít nhất là một phần bệnh ung thư hoặc ức chế Mcl-1, và/hoặc làm giảm hoặc ức chế sự sinh trưởng của khối u hoặc sự tăng sinh của tế bào ung thư ở đối tượng.

Thuật ngữ "đối tượng" bao gồm động vật máu nóng, ví dụ, động vật linh trưởng, chó, mèo, thỏ, chuột cống, và chuột nhắt. Theo một số phương án, đối tượng là động vật linh trưởng, ví dụ, người. Theo một số phương án, đối tượng mắc bệnh ung thư. Theo một số phương án, đối tượng này cần điều trị (ví dụ, đối tượng hưởng lợi về mặt sinh học hoặc y học từ việc điều trị).

Thuật ngữ "ức chế," "sự ức chế" hoặc "việc ức chế" bao gồm sự giảm hoạt tính cơ sở của hoạt tính hoặc quy trình sinh học. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I), (II) hoặc (III) ức chế Mcl-1.

Thuật ngữ "điều trị," "việc điều trị" và "sự điều trị" bao gồm việc làm giảm hoặc sự ức chế hoạt tính enzym hoặc protein liên quan đến Mcl-1 hoặc bệnh ung thư ở đối tượng, sự cải thiện của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư ở đối tượng, hoặc làm chậm hoặc trì hoãn tiến triển của bệnh ung thư ở đối tượng. Thuật ngữ "điều trị," "việc điều trị" và "sự điều trị" cũng bao gồm việc làm giảm hoặc ức chế sự sinh trưởng của khối u hoặc sự tăng sinh của tế bào ung thư ở đối tượng.

tượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các khía cạnh của sáng chế có thể được xác định thêm bằng cách tham chiếu đến các ví dụ không làm giới hạn sáng chế sau đây, mà mô tả chi tiết việc điều chế các hợp chất nhất định và các hợp chất trung gian theo sáng chế và phương pháp để sử dụng hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng có thể tạo ra nhiều cải biến, cả về nguyên liệu và phương pháp mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có chỉ dẫn khác:

(i) tất cả các sự tổng hợp được thực hiện ở nhiệt độ môi trường xung quanh, tức là trong khoảng từ 17 đến 25°C và dưới khí quyển của khí trơ chẳng hạn như nitơ trừ khi có chỉ dẫn khác;

(ii) sự bay hơi được thực hiện bằng cách làm bay hơi quay hoặc sử dụng thiết bị Genevac hoặc thiết bị làm bay hơi Biotage v10 dưới áp suất giảm;

(iii) tinh chế bằng sắc ký silicagel được thực hiện trên Teledyne Isco CombiFlash® Rf tự động hoặc Teledyne Isco CombiFlash® Companion® bằng cách sử dụng Cột Silic Oxit RediSep Rf Gold™ Đóng Gói Sẵn (20-40 µm, hạt hình cầu), Hộp chứa GraceResolv™ (silic oxit Davisil®) hoặc Hộp chứa Silicycle (40 - 63 µm).

(iv) sắc ký điều chế không đối xứng được thực hiện trên thiết bị Waters Prep 100 SFC-MS với sự thu gom được kích hoạt bằng MS và UV hoặc thiết bị Thar MultiGram III SFC với sự thu gom UV.

(v) sắc ký điều chế không đối xứng được thực hiện trên Waters X5 SFC-MS với bộ phát hiện UV hoặc trên Waters UPC2 SFC-MS với bộ phát hiện UV và ELSD.

(vi) hiệu suất, khi có mặt, không cần phải là hiệu suất lớn nhất có thể đạt được;

(vii) nhìn chung, cấu trúc của sản phẩm cuối có Công thức I được xác nhận bằng quang phổ NMR; giá trị dịch chuyển hóa học NMR được đo theo thang delta, bằng cách sử dụng đỉnh dư dung môi làm nội chuẩn [phổ cộng hưởng từ proton được xác định bằng cách sử dụng thiết bị Bruker Avance 500 (500 MHz),

Bruker Avance 400 (400 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz) hoặc Bruker DRX (300 MHz)]; phép đo được tiến hành ở nhiệt độ môi trường trừ khi được xác định khác; các chữ viết tắt sau đây được sử dụng: s, mức đơn; d, mức đôi; t, mức ba; q, mức tư; m, mức bội; dd, mức đôi của mức đôi; ddd, mức đôi của mức đôi của mức đôi; dt, mức đôi của mức ba; bs, tín hiệu rộng; ABq, mức tư AB.

(viii) nhìn chung, sản phẩm cuối cùng có Công thức I cũng được xác định đặc điểm bằng quang phổ khối sau khi sắc ký lỏng (UPLC); bằng cách sử dụng Waters UPLC lắp với khối phổ kế Waters SQ (Nhiệt độ cột 40 °C, UV = 220-300 nm hoặc 190-400 nm, Phổ khối = ESI với sự chuyển dương/âm) ở tốc độ dòng chảy bằng 1 ml/phút bằng cách sử dụng hệ dung môi từ 97% A + 3% B đến 3% A + 97% B trong 1,50 phút (tổng thời gian chạy với sự làm cân bằng trở lại điều kiện ban đầu, v.v. là 1,70 phút), trong đó A = axit formic 0,1% hoặc axit trifloaxetic 0,05% trong nước (đối với hoạt động axit) hoặc amoni hydroxit 0,1% trong nước (đối với hoạt động bazơ) và B = axetonitril. Để phân tích axit, cột được sử dụng là Waters Acquity HSS T3 (1,8 μ m, 2,1 x 50 mm), để phân tích bazơ, cột được sử dụng là Waters Acquity BEH C18 (1,7 μ m, 2,1 x 50 mm). Theo cách khác, UPLC được thực hiện bằng cách sử dụng Waters UPLC lắp với khối phổ kế Waters SQ (Nhiệt độ cột 30 °C, UV = 210-400 nm, Phổ khối = ESI với sự chuyển dương/âm) ở tốc độ dòng chảy bằng 1 ml/phút bằng cách sử dụng gradien dung môi yieg 2 đến 98% B trong 1,5 phút (tổng thời gian chạy với sự làm cân bằng trở lại điều kiện ban đầu 2 phút), trong đó A = axit formic 0,1% trong nước và B = axit formic 0,1% trong axetonitril (đối với hoạt động axit) hoặc A = amoni hydroxit 0,1% trong nước và B = axetonitril (đối với hoạt động bazơ). Để phân tích axit, cột được sử dụng là Waters Acquity HSS T3 (1,8 μ m, 2,1 x 30 mm), để phân tích bazơ, cột được sử dụng là Waters Acquity BEH C18 (1,7 μ m, 2,1 x 30 mm); ion phân tử được báo cáo tương ứng với $[M+H]^+$ trừ khi có chỉ dẫn khác; đối với phân tử có nhiều dạng đồng vị (Br, Cl, v.v.) giá trị được báo cáo là giá trị thu được với cường độ cao nhất trừ khi có chỉ dẫn khác.

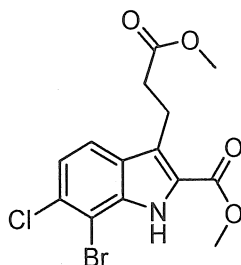
(x) độ tinh khiết hợp chất trung gian được đánh giá bằng sắc lý lớp mỏng, khối phổ, LCMS, UPLC/MS, HPLC và/hoặc phân tích NMR;

(xi) các chữ viết tắt sau đây được sử dụng:

ACN	axetonitril
aq.	trong nước
conc.	cô
DCM	điclometan
di-t-BPF	1,1'-bis(đi-tert-butylphosphino)feroxen
DMAP	4-đimetylaminopyridin
DMF	N,N-đimetylformamit
DSC	Phép đo nhiệt lượng quét vi sai
DTBAD	đi-tert-butyl điazene-1,2-đicarboxylat
e.e.	đôi đôi đồng phân đối ảnh
equiv.	đương lượng
ES	chế độ phun điện tử
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
Inj.	Tiêm
IPA	Rượu Isopropyl
LAH	lithi nhôm hydrua
LCMS	sắc ký lỏng quang phổ khối
MS	phổ khối
NaHMDS	natri hexametyldisilylazan
NBS	N-bromo succinimit
NMR	cộng hưởng từ nhân
PE	ete dầu mỏ
PMB	4-metoxybenzyl
RBF	bình đáy tròn
RT	nhiệt độ trong phòng / môi trường
sat.	bão hòa
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBDPS	tert-butylđiphenylsilyl
TBDPSCI	tert-butylclodiphenylsilan
TFA	axit trifloaxetic

TGA	Phân tích nhiệt trọng
THF	tetrahydrofuran
Tol.	toluen
UPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
% theo khối lượng	phần trăm khối lượng
XRPD	Nhiễu xạ bột tia X

Hợp chất trung gian 1: Metyl 7-brom-6-clo-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1H-indol-2-cacboxylat

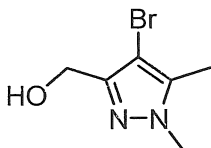


Cho 2-brom-3-cloanilin (600 g, 2,91 mol) và HCl trong nước đặc (1500 ml, 49,4 mol) trong nước (1500 ml) vào RBF 4 cổ. Khuấy hỗn hợp này qua đêm để tạo ra dung dịch. Bổ sung từng giọt dung dịch NaNO_2 (212 g, 3,07 mol) trong nước (720 ml) có khuấy ở nhiệt độ 0-5°C. Sau 1,5 giờ, bổ sung từng giọt dung dịch KOAc (4020 g, 40,9 mol) trong nước (6000 ml) và metyl 2-oxoxyclopentan-1-cacboxylat (420 g, 2,95 mol) có khuấy ở nhiệt độ 0-5°C. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 0-5°C trong thời gian 0,5 giờ sau đó để ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó chiết dung dịch này với 2 x 10 l DCM. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng 1 x 5 l nước muối. Làm khô dung dịch trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được metyl 1-((2-brom-3-clophenyl)điazenyl)-2-oxoxyclopentan-1-cacboxylat (1070 g, 100%, 97% khối lượng).

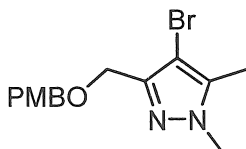
Cho dung dịch axit sulfuric đặc (1000 ml, 18,8 mol) trong metanol (10000 ml) và metyl 1-((2-brom-3-clophenyl)điazenyl)-2-oxoxyclopentan-1-cacboxylat (1400 g, 3,89 mol) vào RBF 4 cổ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 70°C trong bể dầu trong thời gian 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 20°C bằng bể nước/nước đá. Thu gom chất rắn bằng cách lọc. Rửa chất rắn bằng 2 x 1 l MeOH và sau đó làm khô trong lò dưới áp suất giảm để thu được (E/Z)-

dimethyl 2-(2-(2-brom-3-clophenyl)hydrazono)hexandioat (1200 g, 79%).

Cho dung dịch axit sulfuric đặc (2 l, 37,5 mol) trong metanol (10 l) và (E/Z)-dimethyl 2-(2-(2-brom-3-clophenyl)hydrazon)hexandioat (1200 g, 2,96 mol, 1,00 đương lượng) vào RBF 4 cổ. Khuấy dung dịch thu được trong thời gian 72 giờ ở nhiệt độ 80°C trong bể dầu. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 20°C trong bể nước/nước đá. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng 1 l MeOH và sau đó làm khô trong không khí. Sau đó tạo huyền phù chất rắn trong 2250 ml MeOH, khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian hơn 30 phút. Sau đó để nguội xuống 20°C, thu gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng 500 ml MeOH và sau đó làm khô trong không khí để thu được methyl 7-brom-6-clo-3-(3-metoxi-3-oxopropyl)-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 1, 930 g, 84%); m/z (ES+), $[M+H]^+ = 374$. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 2,68 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,83 (s, 1H).
Hợp chất trung gian 2: (4-Brom-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol

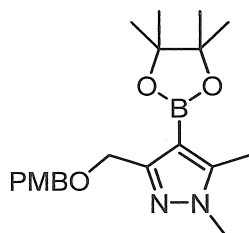


Bổ sung từng phần NBS (47,4 g, 266 mmol) trong hơn 30 phút vào dung dịch của (1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol (32,0 g, 253 mmol) trong DCM (500 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (200 ml), và rửa tự bằng nước (250 ml) và nước muối (150 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô để thu được cặn mà được rửa bằng PE/EtOAc (1:1) (10 ml) để tạo ra (4-brom-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol (Hợp chất trung gian 2, 48,0 g, 92%), mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; m/z (ES+), $[M+H]^+ = 205$. ^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 2,08 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,63 (s, 2H).
Hợp chất trung gian 3: 4-Brom-3-(((4-metoxibenzyloxy)metyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrazol



Bổ sung DMF (112 ml) vào (4-brom-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol (Hợp chất trung gian 2, 3,74 g, 18,3 mmol) và làm nguội dung dịch đến 0°C. Bổ sung NaH (0,840 g, 21,0 mmol) (60% trong dầu). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút, để cho ấm lên đến RT và khuấy trong thời gian 20 phút, thu được huyền phù màu trắng. Bổ sung 1-(clometyl)-4-metoxybenzen (2,72 ml, 20,1 mmol) và KI (0,303 g, 1,83 mmol) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ và cô đến khô. Bổ sung nước (50 ml) và chiết hỗn hợp với EtOAc (3 x 20 ml). Làm khô pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/EtOAc) để tạo ra 4-brom-3-(((4-metoxybenzyl)oxy)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 5,69 g, 96%); m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 325. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 2,26 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,33 (d, 2H).

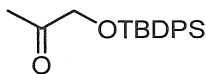
Hợp chất trung gian 4: 3-(((4-Metoxybenzyl)oxy)metyl)-1,5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



Bổ sung THF (83 ml) vào 4-brom-3-(((4-metoxybenzyl)oxy)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 3,02 g, 9,29 mmol) và làm lạnh dung dịch trong thu được đến -78°C. Bổ sung butyllithi (6,96 ml, 11,1 mmol) (1,6 M trong hexan) ở nhiệt độ -78°C dưới Ar. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C trong 50 phút. Bổ sung 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (2,65 ml, 13,0 mmol). Loại bỏ bể axeton/đá khô. Làm ấm hỗn hợp từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Cô hỗn hợp đến khô và bổ sung EtOAc (200 ml). Lọc huyền phù thu được qua miếng đất diatomit, rửa bằng EtOAc (50 ml). Cô dịch lọc đến khô và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/EtOAc) để tạo ra 3-(((4-metoxybenzyl)oxy)metyl)-1,5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (Hợp chất trung gian 4, 2,76 g, 80%); m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 373. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 1,28 (s, 12H), 2,40 (s, 3H), 3,76 (s, 3H),

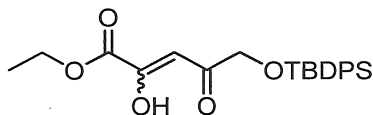
3,80 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,33 (d, 2H).

Hợp chất trung gian 5: 1-((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-on



Hòa tan 1-hydroxypropan-2-on (34,9 ml, 463 mmol) trong DMF khan (150 ml) dưới Ar. Bổ sung imidazol (34,1 g, 501 mmol) và DMAP (2,37 g, 19,3 mmol) và làm nguội dung dịch đến 0°C. Bổ sung từ từ TBDPSCl (100 ml, 386 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ dưới Ar. Bổ sung nước (1 l) và chiết pha nước bằng hexan (4 x 200 ml). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô để tạo ra 1-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)propan-2-on (Hợp chất trung gian 5, 120 g, 100%). Nguyên liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; m/z (ES⁺), [M+18]⁺ = 330. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-D) δ 1,12 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 7,36-7,49 (m, 6H), 7,62-7,70 (m, 4H).

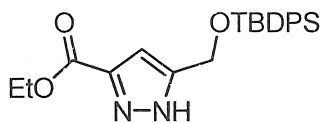
Hợp chất trung gian 6: Ethyl 5-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-2-hydroxy-4-oxopent-2-enoat



Bổ sung THF (1,50 l) vào kali tert-butoxit (69,0 g, 570 mmol) và làm nguội dung dịch đến 0°C. Bổ sung từ từ diethyl oxalat (78,1 g, 570 mmol), duy trì nhiệt độ dưới 0°C. Khuấy dung dịch trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung từ từ 1 đến ((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)propan-2-on (Hợp chất trung gian 5, 150 g, 480 mmol), duy trì nhiệt độ dưới 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, và sau đó bổ sung EtOAc (300 ml). Axit hóa hỗn hợp thu được bằng HCl 1 N đến độ pH = từ 2 đến 3. Các pha được tách riêng và chiết pha nước bằng EtOAc (4 x 300 ml). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đến khô để tạo ra ethyl 5-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-2-hydroxy-4-oxopent-2-enoat (Hợp chất trung gian 6, 160 g, 80%) m/z (ES⁻), [M-H]⁻ = 411. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 1,13 (s, 9H), 1,39 (t, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,39 (q, 2H), 6,88 (s, 1H) 7,39-7,44 (m, 6H), 7,65 - 7,68 (m, 4H).

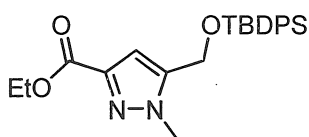
Hợp chất trung gian 7: Ethyl 5-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-1H-pyrazol-3-

cacboxylat



Hòa tan ethyl 5-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)-2-hydroxy-4-oxopent-2-enoat (Hợp chất trung gian 6, 350 g, 848 mmol) trong ethanol (80,5 ml). Làm lạnh dung dịch đến 0°C và bổ sung hydrazin monohydrat (53,2 g, 848 mmol, 80% theo khối lượng) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp xuống 60°C và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc (161 ml), và rửa bằng NH₄Cl (64,6 ml) bão hòa. Chiết lớp nước với EtOAc (2 x 64,6 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silic oxit nhanh (từ 0 đến 20% EtOAc trong PE) để tạo ra ethyl 5-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-1H-pyrazol-3-cacboxylat (Hợp chất trung gian 7, 176 g, 60%); m/z (ES-), [M-H]⁻ = 407. ¹H NMR (400 MHz, DMSO), (được báo cáo dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân) δ 1,00 (s, 9H), 1,28 (t, 3H), 4,28 (q, 2H), 4,73 (d, 2H), 6,54 (s, 1H_{chủ yếu}), 6,71 (s, 1H_{thứ yếu}), 7,42-7,50 (m, 6H), 7,62-7,65 (m, 4H), 13,48 (s, 1H_{chủ yếu}) 13,81 (s, 1H_{thứ yếu}).

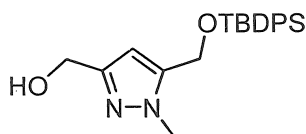
Hợp chất trung gian 8: Ethyl 5-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-cacboxylat



Hòa tan ethyl 5-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-1H-pyrazol-3-cacboxylat (Hợp chất trung gian 7, 175 g, 428 mmol) trong THF khan (1750 ml). Làm nguội dung dịch đến 0°C và bổ sung NaHMDS (238 ml, 476 mmol, 2 M trong THF) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút sau đó ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Bổ sung iodometan (91,0 g, 642 mmol) và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô hỗn hợp đến khô. Bổ sung EtOAc (3500 ml) và rửa dung dịch thu được bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước (1750 ml). Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 3500 ml). Làm khô pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi để tạo ra ethyl 5-

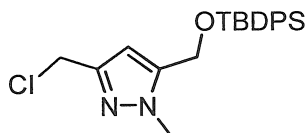
((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-cacboxylat (Hợp chất trung gian 8, 160 g, 88%) mà được sử dụng mà không cần tinh chế; m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 423$. ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 1,05 (s, 9H), 1,41 (t, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,42 (q, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,37-7,50 (m, 6H), 7,61-7,69 (m, 4H).

Hợp chất trung gian 9: (5-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol



Bổ sung THF (800 ml) vào etyl 5-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-cacboxylat (Hợp chất trung gian 8, 160 g, 378 mmol) để tạo ra dung dịch màu cam. Làm lạnh dung dịch xuống 0°C và bổ sung từng giọt LAH (189 ml, 47,3 mmol) (2,0 M trong THF), duy trì nhiệt độ dưới 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng diethyl ete (1600 ml) và bổ sung từng giọt nước (14,4 ml) dưới 0°C, sau đó là dung dịch NaOH 15% trong nước (14,4 ml), và nước (43 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung Na₂SO₄ khan và khuấy huyền phù trong 15 phút. Lọc khối chất này qua miếng đất diatomit và rửa bằng diethyl ete. Cô dịch lọc để thu được (5-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol (Hợp chất trung gian 9, 140 g, 97%); m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 381$. ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 1,06 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,35-7,53 (m, 6H), 7,62-7,72 (m, 4H).

Hợp chất trung gian 10: 5-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-3-(clometyl)-1-metyl-1H-pyrazol

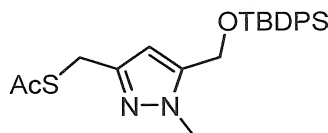


Hòa tan (5-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol (Hợp chất trung gian 9, 380 g, 998 mmol) trong DCM (4560 ml). Làm nguội dung dịch xuống 0°C và bổ sung từ từ thionyl clorua (87,4 ml, 1200 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và

khuấy trong thời gian 1 giờ. Làm lạnh dung dịch natri bicarbonat (6330 ml) bão hòa trong nước trong bình thót cổ khác xuống 0°C. Bỏ sung từ từ hỗn hợp phản ứng vào dung dịch natri bicarbonat có khuấy. Khuấy hỗn hợp hai pha cho đến khi dừng tạo bọt khí. Hai pha được tách riêng. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄khan, lọc và cô để tạo ra 5-(((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)metyl)-3-(clometyl)-1-metyl-1H-pyrazol (Hợp chất trung gian 10, 392 g, 98%) m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 399.

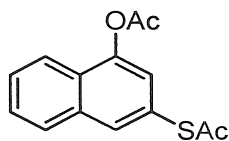
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 1,05 (s, 9H), 3,83 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,34-7,49 (m, 6H), 7,59 - 7,7 (m, 4H).

Hợp chất trung gian 11: S-((5-(((tert-Butylđiphenylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)etanthioat



Hòa tan 5-(((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)metyl)-3-(clometyl)-1-metyl-1H-pyrazol (Hợp chất trung gian 10, 390 g, 977 mmol) trong axetonitril (4130 ml). Bỏ sung kali thioaxetat (233 g, 1950 mmol) và natri iotđua (149 g, 9,42 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, lọc hỗn hợp qua miếng đất diatomit và rửa bằng điclometan. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel (từ 0 đến 20% EtOAc trong hexan) để thu được S-((5-(((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)etanthioat (Hợp chất trung gian 11, 309 g, 72%) m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 439. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 1,04 (s, 9H), 2,34 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 7,35 - 7,5 (m, 6H), 7,58 - 7,69 (m, 4H).

Hợp chất trung gian 12: 3-(Axetylthio)naphtalen-1-yl axetat

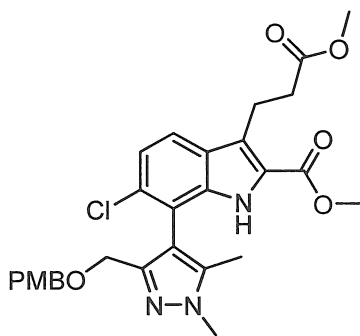


Bỏ sung I₂ (38,7 g, 152 mmol) trong một phần vào hỗn hợp natri 4-hydroxynaphtalen-2-sulfonat (75,0 g, 305 mmol), Ph₃P (320 g, 1220 mmol) và 18-vòng hoa-6 (24,2 g, 91,4 mmol) trong toluen (750 ml) ở nhiệt độ 20°C dưới

nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở 100°C trong 17 giờ. Bổ sung 1,4-dioxan (150 ml) và nước (75 ml) và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong hơn 1 giờ. Bổ sung Na₂SO₄. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và cô một phần dịch lọc dưới chân không để thu được 3-mercaptanaphtalen-1-ol (360 g, 14 % theo khối lượng trong toluen). Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; m/z (ES⁻), [M-H]⁻ = 175.

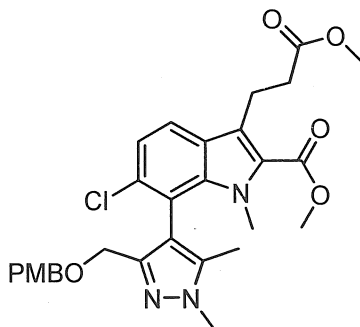
Bổ sung từng giọt Ac₂O (162 ml, 1720 mmol) vào hỗn hợp DMAP (3,49 g, 28,6 mmol), 3-mercaptanaphtalen-1-ol (360 g, 286 mmol, 14 % theo khối lượng trong toluen) và Et₃N (80 ml, 572 mmol) trong DCM (1000 ml) ở nhiệt độ 0°C trong thời gian khoảng 10 phút dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (200 ml), và rửa tuần tự bằng nước (4 x 750 ml) và nước muối bão hòa (500 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô đến khô. Tinh chế phân cực bằng sắc ký cột silicagel (PE/EtOAc) để tạo ra 3-(axetylthio)naphtalen-1-yl axetat (Hợp chất trung gian 12, 40,0 g, 50% qua 2 bước); m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 261. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 2,48 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,88-7,92 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 13: Metyl 6-clo-3-(3-metoxi-3-oxopropyl)-7-(3-(((4-metoxibenzyl)oxy)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-2-cacboxylat



Hòa tan 3-(((4-metoxibenzyl)oxy)metyl)-1,5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (Hợp chất trung gian 4, 18,6 g, 50,1 mmol) trong hỗn hợp 1,4-dioxan và nước (4:1, 100 ml). Bổ sung Cs₂CO₃ (26,1 g, 80,1 mmol), metyl 7-brom-6-clo-3-(3-metoxi-3-oxopropyl)-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 1, 15,0 g, 40,0 mmol) và điclo[1,1'-bis(đi-tert-butylphosphino)feroxen] paladi(II) (0,783 g, 1,20 mmol), sau đó bổ sung dioxan và nước (300 ml, 4:1). Hỗn hợp được khử khí và làm đầy bằng N₂ ba lần. Cho hỗn

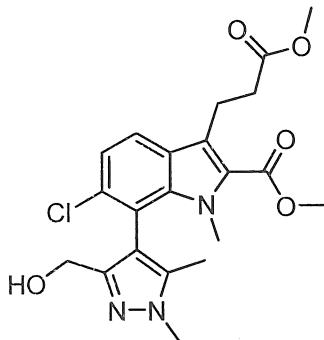
hợp trong màu nâu thu được vào trong bể dầu đã được gia nhiệt sẵn lên 100°C. Khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và cô còn 100 ml. Bổ sung EtOAc (200 ml) và nước (100 ml). Các lớp được tách riêng và pha nước được chiết với EtOAc (3 x 100 ml). Làm khô pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/EtOAc) để tạo ra metyl 6-clo-3-(3-metoxy-3-oxopropyl)-7-(3-(((4-metoxybenzyl)oxy)methyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 13, 20,0 g, 92%); m/z (ES+), [M+H]⁺ = 540. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 2,11 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,14 (d, 1H), 4,33 - 4,40 (m, 3H), 6,76 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 9,17 (s, 1H). Hợp chất trung gian 14: Metyl 6-clo-3-(3-metoxy-3-oxopropyl)-7-(3-(((4-metoxybenzyl)oxy)methyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat



Hòa tan metyl 6-clo-3-(3-metoxy-3-oxopropyl)-7-(3-(((4-metoxybenzyl)oxy)methyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 13, 22,2 g, 37,2 mmol, 90,5 % theo khối lượng) trong DMF khan (100 ml). Bổ sung Cs₂CO₃ (18,2 g, 55,8 mmol). Khuấy hỗn hợp trong 20 phút và bổ sung MeI (4,65 ml, 74,4 mmol). Khuấy hỗn hợp trong 2,5 giờ. Bổ sung nước (300 ml) và chiết pha nước với EtOAc (3 x 100 ml). Pha hữu cơ kết hợp được cô đến khô. Hòa tan phần cặn trong EtOAc (300 ml) và rửa dung dịch thu được bằng nước (3 x 50 ml) để loại bỏ thêm DMF. Làm khô pha hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô đến khô để tạo ra metyl 6-clo-3-(3-metoxy-3-oxopropyl)-7-(3-(((4-metoxybenzyl)oxy)methyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 14, 22,1 g, 100%, 93,1 % theo khối lượng), mà

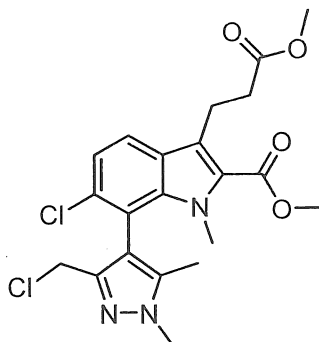
được sử dụng mà không cần tinh chế; m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 554$. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 2,06 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 3,29 - 3,41 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,25 - 4,36 (m, 4H), 6,67 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 15: Metyl 6-clo-7-(3-(hydroxymetyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxi-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat



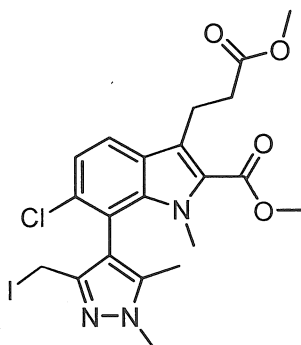
Hòa tan hợp chất trung gian 14 metyl 6-clo-3-(3-metoxi-3-oxopropyl)-7-(3-(((4-metoxibenzyl)oxy)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (, 22,1 g, 37,3 mmol) trong DCM (56 ml) và bổ sung TFA (28,7 ml, 373 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Loại bỏ bề nước đá và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung DCM (200 ml). Rửa pha hữu cơ tuần tự bằng nước (3 x 75 ml) và NaHCO₃ bão hòa trong nước (2 x 50 ml) và chiết pha nước bằng DCM (100 ml). Các pha hữu cơ được kết hợp và bổ sung 2 ml MeOH và Et₃N (2 ml). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút và cô đến khô. Bổ sung nước (50 ml) và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 100 ml). Làm khô pha hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột trên silicagel (DCM/EtOAc sau đó là MeOH 10% trong DCM) để tạo ra metyl 6-clo-7-(3-(hydroxymetyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxi-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 15, 13,7 g, 85%); m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 434$. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 2,07 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,48 (ABq, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,65 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 16: Metyl 6-clo-7-(3-(clometyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxi-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat



Hòa tan methyl 6-clo-7-(3-(hydroxymetyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-đindol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 15, 13,0 g, 29,9 mmol) trong DCM (150 ml) dưới Ar. Làm lạnh dung dịch xuống 0°C và bổ sung thionyl clorua (2,62 ml, 35,9 mmol). Loại bỏ bề nước đá và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó cô. Bổ sung DCM (50 ml) và rửa dung dịch thu được tuần tự bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô để tạo ra methyl 6-clo-7-(3-(clometyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-đindol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 16, 13,6 g, 100%) mà được sử dụng mà không cần tinh chế; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 452. ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ 2,06 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,45 (ABq, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,66 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 17: Metyl 6-clo-7-(3-(iodometyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-đindol-2-cacboxylat

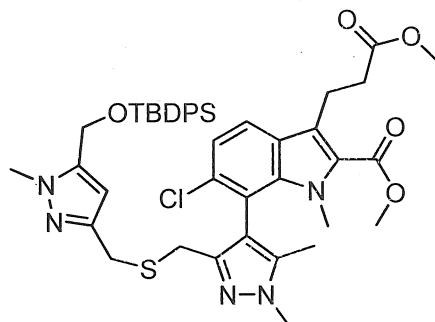


Hòa tan methyl 6-clo-7-(3-(clometyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-đindol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 16, 13,5 g, 29,9 mmol) trong axetonitril (100 ml) và bổ sung natri iđua (7,86 g, 52,4 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong thời gian 2,5 giờ. Sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp qua miếng đất điatomit và cô. Bổ sung nước

(100 ml) và EtOAc (100 ml), các lớp được phân tách và chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 100 ml). Làm khô chất hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra metyl 6-clo-7-(3-(iodometyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 17, 15,7 g, 96%); m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 544$.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 2,06 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,22 (ABq, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,68 (d, 1H).

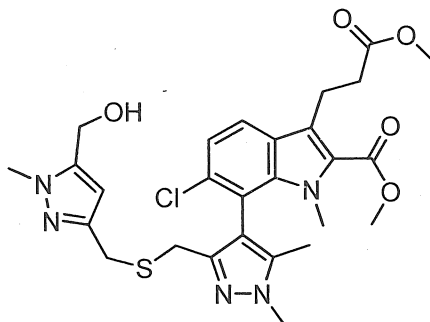
Hợp chất trung gian 18: Metyl 7-(3-((((5-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metylthio)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat



Hòa tan metyl 6-clo-7-(3-(iodometyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 17, 7,60 g, 13,9 mmol) trong MeOH (30 ml) và THF (15 ml) để tạo ra huyền phù. Bổ sung K_2CO_3 (1,93 g, 13,9 mmol). Hỗn hợp được khử khí và làm đầy bằng N_2 . Bổ sung từng giọt S-((((5-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl) etanthioat (Hợp chất trung gian 11, 6,74 g, 15,4 mmol) trong MeOH (15 ml) đã khử khí trong 5 phút. Sau khi bổ sung dung dịch thioaxetat, hỗn hợp được khử khí một lần nữa, sau đó khuấy trong 2 giờ. Cô hỗn hợp đến khô và bổ sung EtOAc (100 ml). Rửa pha hữu cơ bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (hexan/EtOAc) để tạo ra metyl 7-(3-((((5-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metylthio)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 18, 7,10 g, 63%); m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 812$. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 1,04 (s, 9H), 2,04 (s, 3H), 2,65 (t, 2H),

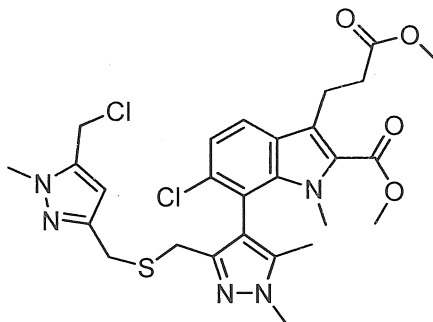
3,32 (t, 2H), 3,52 - 3,57 (m, 5H), 3,61 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,35 - 7,49 (m, 6H), 7,58 (d, 1H), 7,61 - 7,71 (m, 4H).

Hợp chất trung gian 19: Metyl 6-clo-7-(3-(((5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)thio)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat



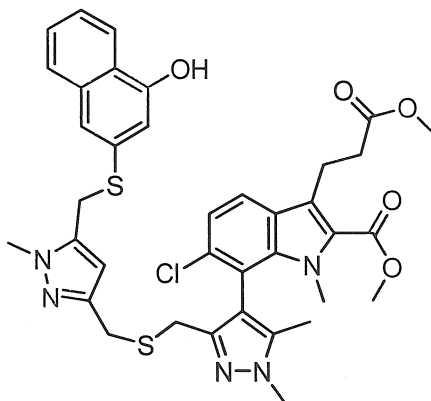
Hòa tan metyl 7-(3-(((5-(((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)thio)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 18, 13,9 g, 17,1 mmol) trong THF (40 ml) và bổ sung TBAF (17,1 ml, 17,1 mmol) (1 M trong THF). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ và sau đó cô. Bổ sung EtOAc (200 ml) và rửa pha hữu cơ tuần tự bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (hexan/EtOAc) để tạo ra metyl 6-clo-7-(3-(((5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)thio)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 19, 8,40 g, 86%); m/z (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 574$. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ 2,05 (s, 3H), 2,68 (dd, 2H), 3,35 (dd, 2H), 3,52 - 3,59 (m, 7H), 3,67 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,64 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 20: Metyl 6-clo-7-(3-(((5-(clometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)thio)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat



Hòa tan methyl 6-clo-7-(3-((((5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)thio)methyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-methyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 19, 8,70 g, 15,2 mmol) trong DCM khan (100 ml) dưới Ar. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C. Bổ sung thionyl clorua (1,33 ml, 18,2 mmol). Loại bỏ bề nước đá. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó cô. Bổ sung DCM (50 ml). Rửa dung dịch thu được tuần tự bằng nước, NaHCO₃ bão hòa trong nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô để tạo ra methyl 6-clo-7-(3-((((5-(clometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)thio)methyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 20, 9,00 g, 100%), mà được sử dụng mà không tinh chế; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 592. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 2,05 (s, 3H), 2,65 - 2,68 (m, 2H), 3,31 - 3,41 (m, 2H), 3,52 - 3,59 (m, 7H), 3,68 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,25 (d, 1H) 7,63 (d, 1H).

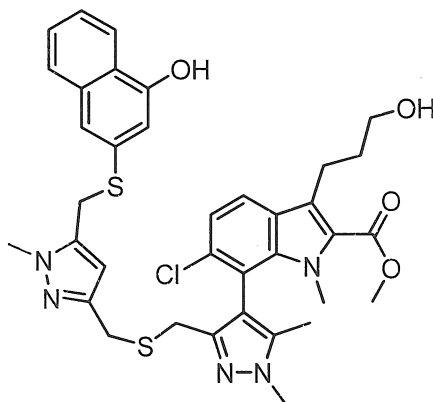
Hợp chất trung gian 21: Metyl 6-clo-7-(3-((((5-(((4-hydroxynaphtalen-2-yl)thio)methyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)thio)methyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat



Bổ sung K₂CO₃ (5,15 g, 37,3 mmol) vào hỗn hợp methyl 6-clo-7-(3-((((5-

(clometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)thio)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 20, 9,20 g, 15,5 mmol) và 3-(axetylthio)naphtalen-1-yl axetat (Hợp chất trung gian 12, 4,45 g, 17,1 mmol) trong MeOH (120 ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 1 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô. Hòa tan phần cặn trong EtOAc (150 ml). Rửa dung dịch cặn tuần tự bằng nước (2 x 100 ml) và nước muối (100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (MeOH 0-10% trong DCM) để tạo ra metyl 6-clo-7-(3-((((5-(((4-hydroxynaphtalen-2-yl)thio)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)thio)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 21, 7,42 g, 65,3%); m/z (ES^+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 732$. ^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM- d) δ 2,09 (s, 3H), 2,62 - 2,74 (m, 2H), 3,31 - 3,66 (m, 12H), 3,70 (s, 3H), 3,94 - 3,96 (m, 8H), 6,07 (s, 1H), 6,65 (d, 1H) 7,24 (d, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 2H), 7,59 - 7,71 (m, 2H), 7,71 - 7,80 (m, 1H), 8,19 - 8,30 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 22: Metyl 6-clo-7-(3-((((5-(((4-hydroxynaphtalen-2-yl)thio)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)thio)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-hydroxypropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat

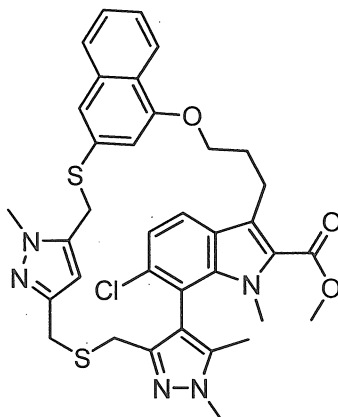


Hòa tan metyl 6-clo-7-(3-((((5-(((4-hydroxynaphtalen-2-yl)thio)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)thio)metyl)-1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-metoxo-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 21, 5,00 g, 6,83 mmol) trong THF (20 ml) dưới Ar. Làm lạnh dung dịch thu được đến 0°C và bổ sung phức hợp boran tetrahydrofuran (37,6 ml, 37,6 mmol) (1 M trong THF). Loại bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời

gian 5,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và làm lạnh xuống 0°C, sau đó bổ sung MeOH (20 ml) và HCl 6 N (40 ml) (tỏa nhiệt). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút, sau đó ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút.

Thể tích hỗn hợp giảm xuống 1/3 dưới áp suất giảm. Bổ sung nước (200 ml) và chiết pha nước với MeOH 10% trong DCM (9 x 50 ml). Rửa pha hữu cơ kết hợp tuần tự bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (50 ml) và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/EtOAc) để tạo ra metyl 6-clo-7-(3-((((5-(((4-hydroxynaphtalen-2-yl)thio)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)thio)metyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-hydroxypropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat triệt quang (Hợp chất trung gian 22, 4,05 g, 84%); m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 704. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 1,93 - 2,03 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,41 - 3,64 (m, 10H), 3,68 (t, 2H), 3,91 - 3,98 (m, 8H), 6,05 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,43 - 7,58 (m, 2H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,72 - 7,81 (m, 1H), 8,26 (d, 1H).

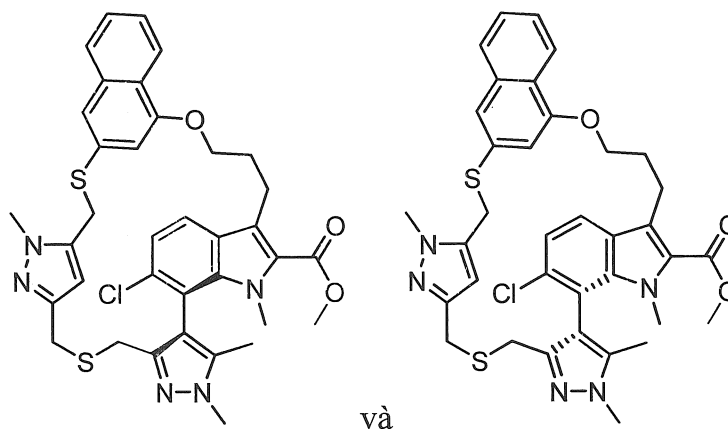
Hợp chất trung gian 23: Metyl 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-cacboxylat



Hòa tan triphenylphosphin (1,58 g, 6,02 mmol) trong toluen (30 ml) và dung dịch của di-tert-butyl diazen-1,2-đicacboxylat (1,39 g, 6,02 mmol) và metyl 6-clo-7-(3-((((5-(((4-hydroxynaphtalen-2-yl)thio)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)thio)metyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(3-hydroxypropyl)-1-metyl-1H-indol-2-cacboxylat (Hợp chất trung gian 22, 2,12 g, 3,01 mmol) trong toluen (27,6 ml) và bổ sung THF (2,50 ml) qua phễu bổ sung trong thời gian 1 giờ. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng

bằng EtOAc (50 ml) và MeOH (5 ml) và sau đó rửa tuần tự bằng nước, HCl 2 N và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Bổ sung MeOH (10 ml) vào phần cặn thu được. Hỗn hợp được nghiền bằng siêu âm trong 5 phút để thu được huyền phù màu trắng. Thu gom chất rắn, rửa bằng MeOH (6 ml) và làm khô để thu được mẻ sản phẩm thứ nhất (1,34 g, 64%). Cô dung dịch mẹ và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/EtOAc) để thu được mẻ sản phẩm thứ hai. Tổng hàm lượng của metyl 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}^{11,15,0}^{16,21,0}^{20,24,0}^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-cacboxylat (Hợp chất trung gian 23) là 1,40 g (68%); m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 686$. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 2,05 (s, 3H), 2,22 - 2,25 (m, 1H), 2,38 - 2,51 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 3,09 (d1H), 3,21 - 3,32 (m, 2H), 3,45 - 3,56 (m, 2H), 3,63 - 3,73 (m, 4H), 3,75 - 3,84 (m, 4H), 3,84 - 3,96 (m, 8H), 4,92 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 4H), 7,70 - 7,81 (m, 1H), 8,22 - 8,38 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 24 và Hợp chất trung gian 25: (R_a)-(+)-metyl 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}^{11,15,0}^{16,21,0}^{20,24,0}^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-cacboxylat và (S_a)-(-)-metyl 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}^{11,15,0}^{16,21,0}^{20,24,0}^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-cacboxylat



Hợp chất trung gian 23 (4,70 g, 6,85 mmol) được đưa vào SFC không đối xứng (cột Chiralpak IA[®], 21 x 250 mm, 5 μm , Nhiệt độ = 40°C, 45:55 i-

PrOH:CO₂, phát hiện UV @ 220 nm, tải= 150 mg/lần tiêm, nồng độ= 60 mg/ml, Chất pha loãng=MeOH/DCM, tốc độ dòng chảy= 60 ml/phút, Áp suất Cửa ra= 100 bar).

Hợp chất trung gian 24, chất đồng phân (R_a)-(+), được rửa giải đầu tiên (1,87 g, 37%, >98% e.e.): m/z (ES+), [M+H]⁺ = 686. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 2,05 (s, 3H), 2,22 - 2,25 (m, 1H), 2,38 - 2,51 (m, 1H), 2,67 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,19 - 3,32 (m, 2H), 3,45 - 3,56 (m, 2H), 3,63 - 3,73 (m, 4H), 3,75 - 3,84 (m, 4H), 3,84 - 3,96 (m, 8H), 4,92 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,44 - 7,59 (m, 4H), 7,70 - 7,81 (m, 1H), 8,22 - 8,38 (m, 1H).

Kiểm tra độ tinh khiết độ dôi đồng phân đối ảnh sau tinh chế:

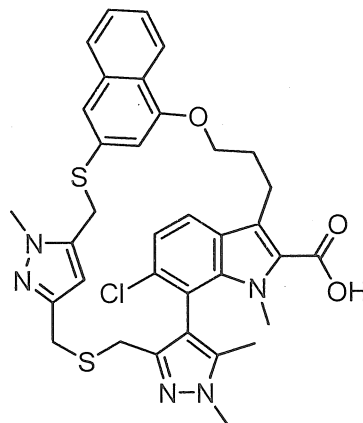
Phương pháp phân tích không đối xứng: SFC: Cột Chiralpak IA[®], 4,6 x 100 mm, 5 μm, Nhiệt độ = 40°C, i-PrOH:CO₂ 35:65, phát hiện UV ở 220 nm, tốc độ dòng chảy = 5,0 ml/phút, Áp suất Cửa ra=125 bar. Thời gian lưu 1,63 phút, độ dôi đồng phân đối ảnh >98%, [α]_D +64° (c = 0,1, MeOH)

Hợp chất trung gian 25, chất đồng phân (S_a)-(-) được rửa giải thứ hai: (1,40 g, 28%, >98% e.e.): m/z (ES+), [M+H]⁺ = 686. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 2,05 (s, 3H), 2,22 - 2,25 (m, 1H), 2,38 - 2,51 (m, 1H), 2,67 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,19 - 3,32 (m, 2H), 3,45 - 3,56 (m, 2H), 3,63 - 3,73 (m, 4H), 3,75 - 3,84 (m, 4H), 3,84 - 3,96 (m, 8H), 4,92 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,44 - 7,59 (m, 4H), 7,70 - 7,81 (m, 1H), 8,22 - 8,38 (m, 1H).

Kiểm tra độ tinh khiết độ dôi đồng phân đối ảnh sau tinh chế:

Phương pháp phân tích không đối xứng như đối với Hợp chất trung gian 24. Thời gian lưu 3,77 phút, , độ dôi đồng phân đối ảnh >98%, [α]_D -64° (c = 0,1, MeOH)

Ví dụ 1: Axit 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}^{11,15,0}^{16,21,0}^{20,24,0}^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic

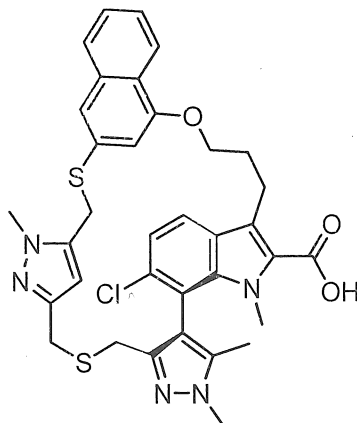


Bổ sung MeOH (48 ml) và THF (48 ml) vào methyl 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-cacboxylat

(Hợp chất trung gian 23, 1,25 g, 1,78 mmol) để thu được huyền phù. Bổ sung LiOH (0,556 g, 23,2 mmol) và nước (12 ml) và khử khí huyền phù và lọc bằng Ar. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 2,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung HCl 2 N (20 ml) và cô hỗn hợp đến khô. Bổ sung nước (50 ml) vào phần cặn để thu được huyền phù màu trắng. Thu gom chất rắn màu trắng bằng cách lọc và rửa bằng nước (2 x 10 ml). Tái hòa tan chất rắn trong MeOH 10% trong DCM (150 ml), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đến khô để tạo ra axit 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic

(Ví dụ 1, 1,05 g, 88%); m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 672. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,97 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 3,07 - 3,19 (m, 3H), 3,40 - 3,47 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,86 (dd, 1H), 4,07 - 4,15 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 13,32 (br. s., 1H).

Ví dụ 2: Axit (R_a)-(+)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic

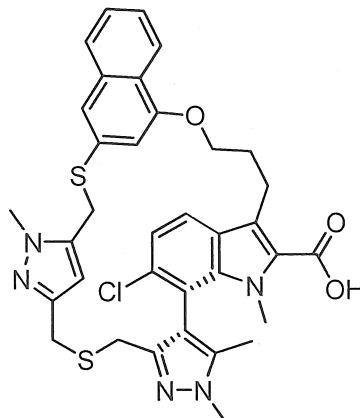


Hòa tan (R_a)-(+)-methyl 17-clo-5,13,14,22-tetramethyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}11,15,0^{16,21,0}20,24,0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylat (Hợp chất trung gian 24, 1,87 g, 2,51 mmol) trong MeOH (8,35 ml), THF (8,35 ml) và nước (8,35 ml). Bổ sung LiOH (0,90 g, 37,6 mmol). Khuấy hỗn hợp trong 4 giờ. Cô hỗn hợp đến khô. Bổ sung HCl 2 N (25 ml). Chiết pha nước bằng MeOH 5% trong DCM (4 x 30 ml). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Bổ sung MeOH (20 ml) vào phần cặn để thu được dung dịch trong. Cô dung dịch trong này để tạo ra chất rắn màu trắng mà được làm khô dưới chân không để tạo ra axit (R_a)-(+)-17-clo-5,13,14,22-tetramethyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}11,15,0^{16,21,0}20,24,0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Ví dụ 2, 1,55 g, 92%, >98% e.e.); m/z (ES+), $[M+H]^+ = 672$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,97 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 3,07 - 3,19 (m, 3H), 3,40 - 3,47 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,86 (dd, 1H), 4,07 - 4,15 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 13,32 (br. s. 1H).

Kiểm tra độ tinh khiết độ dôi đồng phân đối ảnh sau tinh chế:

Phương pháp phân tích không đối xứng: SFC: Cột Chiralpak ID[®], 4,6 x 250 mm, 5 μm , Nhiệt độ = 40°C, MeOH:CO₂ 40:60, phát hiện UV ở 220 nm, tốc độ dòng chảy = 2,8 ml/phút, Áp suất Cửa ra = 100 bar, thời gian lưu 7,33 phút, độ dôi đồng phân đối ảnh >98%, $[\alpha]_D +87^\circ$ (c = 0,042, MeOH)

Ví dụ 3: Axit (S_a)-(-)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic



Bắt đầu từ (S_a)-(-)-metyl 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylat (Hợp chất trung gian 25, 1,40 g, 2,04 mmol), cùng quy trình như được nêu đối với Ví dụ 2 được thực hiện để thu được axit (S_a)-(-)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Ví dụ 3, 1,25 g, 91%, độ dôi đồng phân đối ảnh >98%); m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 672. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,97 (s, 3H), 2,20 - 2,30 (m, 1H), 2,35 - 2,50 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 3,07 - 3,19 (m, 3H), 3,40 - 3,47 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,86 (dd, 1H), 4,07 - 4,15 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 13,32 (br. s., 1H).

Kiểm tra độ tinh khiết độ dôi đồng phân đối ảnh sau tinh chế:

Phương pháp phân tích không đối xứng như Ví dụ 2: Thời gian lưu 9,36 phút, độ dôi đồng phân đối ảnh >98%, [α]_D -92° (c = 0,048

Ví dụ 4: Hoạt tính in vitro của Ví dụ 1, 2, và 3

Thử nghiệm hoạt tính Caspaza

Đây là thử nghiệm tế bào để đo sự cảm ứng gây ra sự chết theo chương trình ở tế bào MOLP-8 (bệnh đa u tủy), tế bào KMS-12-BM (bệnh đa u tủy), tế

bào MV-4-11 (bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính), và tế bào NCI-H23 (ung thư tế bào phổi không nhỏ) sau khi điều trị 6 giờ. Vào ngày thứ nhất, 3000 (MOLP-8, KMS-12-BM, MV-4-11) hoặc 1250 (NCI-H23) tế bào/giếng được cấy trong 50 μ l môi trường sinh trưởng (IMDM + 10% FBS + 2 mM L-Glu đối với MV-4-11 và RPMI-1640 + 10% FBS + 2 mM L-Glu đối với tất cả các dòng tế bào khác) trong vi đĩa màu trắng có 384 giếng, và ủ qua đêm (37°C, CO₂ 5%, RH 80%). Vào ngày thứ hai, các tế bào được điều trị bằng chất ức chế Mcl-1 bằng cách sử dụng bộ xử lý dịch lỏng âm thanh ECHO (pha loãng theo dãy một nửa logarit 10 điểm, nồng độ trên 31,5 μ M, nồng độ DMSO cuối 0,3%). Sau khi ủ 6 giờ (37°C, CO₂ 5%, RH 80%), 25 μ l chất phản ứng Caspase-Glo 3/7 (Promega) được bổ sung vào mỗi đĩa, và các đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút được che ánh sáng. Sự phát quang được ghi lại bằng cách sử dụng máy đọc vi đĩa Infinite M200 (Tecan) với thời gian hợp nhất 100 mili giây. Giá trị EC₅₀ được tính bằng cách sử dụng phần mềm phân tích GeneData.

Bảng 1. Kết quả thu được từ thử nghiệm Hoạt tính Caspaza in vitro

Dòng tế bào	Ví dụ 1 (Hợp chất I)	Ví dụ 2 (Hợp chất II)	Ví dụ 3 (Hợp chất III)
	Hoạt tính Caspaza, EC ₅₀ (nM)	Hoạt tính Caspaza, EC ₅₀ (nM)	Hoạt tính Caspaza, EC ₅₀ (nM)
MOLP-8	44	30	>2300
KMS-12-BM	48	43	>1030
MV-4-11	24	20	>1580
NCI-H23	531	193	>10000

Ví dụ 5: Axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic ở dạng rắn
Phân tích nhiễu xạ bột tia X (XRPD)

Phân tích XRPD được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Bruker D4, mà có sẵn trên thị trường từ Bruker AXS Inc™ (Madison, Wisconsin). Phổ XRPD

thu được bằng cách đặt mẫu (xấp xỉ 20 mg) của nguyên liệu để phân tích trên giá đỡ mỏng tinh thể silic đơn lẻ (ví dụ, bộ giữ mẫu nhiều xạ tia X nền trống silic Bruker) và trải mẫu ra thành lớp mỏng với sự trợ giúp của lam kính của kính hiển vi. Quay mẫu ở tốc độ 30 vòng quay mỗi phút (để cải thiện thống kê đếm) và được chiếu xạ bằng tia X được tạo ra bởi ống tiêu cự rất mảnh bằng đồng hoạt động ở 40 kV và 40 mA với chiều dài bước sóng bằng 1,5406 angstrom (tức là, khoảng 1,54 angstrom). Mẫu được bộc lộ trong thời gian 1 giây cho mỗi độ gia tăng của 2-teta bằng 0,02 độ (phương thức quét liên tục) trong khoảng giá trị của 2-teta từ 2 độ đến 40 độ theo phương thức teta-teta. Thời gian hoạt động là 31 phút, 41 giây.

Giá trị 2 θ XRPD có thể thay đổi với khoảng giá trị hợp lý, ví dụ, trong khoảng từ $\pm 0,2^\circ$ và cường độ XRPD có thể thay đổi khi được đo đối với về cơ bản cùng dạng kết tinh vì nhiều lý do, ví dụ, sự định hướng được ưu tiên. Nguyên tắc của XRPD được mô tả trong các tài liệu công bố, chẳng hạn như, ví dụ, Giacobazzo, C. et al. (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; và Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York.

Phân tích DSC

Phân tích DSC được thực hiện trên các mẫu được điều chế theo phương pháp tiêu chuẩn bằng cách sử dụng dụng cụ đo nhiệt lượng Q SERIES™ Q1000 DSC có sẵn trên thị trường từ TA INSTRUMENTS® (New Castle, Delaware). Mẫu (xấp xỉ 2 mg) được cân vào chảo mẫu bằng nhôm và được chuyển vào DSC. Thiết bị được súc bằng nitơ ở tốc độ 50 ml/phút và dữ liệu được thu lấy giữa khoảng 22°C và 300°C, sử dụng tốc độ gia nhiệt động lực là khoảng 10°C/phút. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm tiêu chuẩn, ví dụ, Universal v.4.5A từ TA INSTRUMENTS®.

Phân tích nhiệt trọng (TGA)

TGA được thực hiện trên mẫu được điều chế theo phương pháp tiêu chuẩn bằng cách sử dụng dụng cụ đo nhiệt lượng Q SERIES™ Q5000 có sẵn trên thị trường từ TA Instruments INSTRUMENTS® (New Castle, Delaware). Mẫu (xấp

xi 5 mg) được đặt vào chảo mẫu bằng nhôm và được chuyển vào lò TGA. Thiết bị được sục bằng nitơ ở tốc độ 50 ml/phút và dữ liệu được thu lấy giữa 25°C và 300°C, sử dụng tốc độ gia nhiệt động lực là 10°C/phút. Dữ liệu nhiệt được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm tiêu chuẩn, ví dụ, Universal v.4.5A từ TA INSTRUMENTS®.

Điều chế axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic monohydrat
Dạng A

Phương pháp 1: Hòa tan 10 mg axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic trong 1,0 ml MeOH và 5 giọt nước. Làm bay hơi dung dịch thu được trong điều kiện môi trường xung quanh đến khô. Bột màu trắng thu được được xác định là Dạng A.

Phương pháp 2: Tạo huyền phù 10 mg axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C (hoặc Dạng F) trong 0,2 ml nước. Khuấy bột nhão thu được trong thời gian 2 ngày. Chất rắn thu được được xác định là Dạng A.

Phương pháp 3: Bổ sung lượng 1,5 g axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Dạng F) vào bình và bổ sung 4,5 ml MeOH và 0,5 ml H₂O (9:1) để tạo ra huyền phù. Khuấy bột nhão thu được để qua đêm và làm bay hơi bột nhão đến khô. XRPD cho thấy rằng Dạng F đã chuyển hóa thành Dạng A.

Dạng A (Phương pháp 3) được phân tích bằng XRPD và kết quả được lập bảng dưới đây (Bảng 2) và được thể hiện trên Hình 1.

Bảng 2. Các đỉnh XRPD đối với Dạng A

Góc ($2\theta \pm 0,2^\circ$)	Cường độ (%)
18,2	100,0
12,5	87,7
14,4	82,7
8,4	75,8
17,2	70,4
26,8	64,4
10,7	59,0
27,7	55,9
30,2	45,6
23,0	42,0
20,5	40,5
19,2	39,4
7,0	35,9
25,0	35,3
17,6	34,5
23,7	34,4
19,8	33,4
24,5	31,8
22,0	30,9
20,9	30,8
24,2	28,8
37,6	27,1
31,5	26,9
22,3	26,5
13,9	25,3
13,7	23,9
29,0	23,9

34,5	22,9
26,3	21,3
13,1	20,8
29,4	20,7
15,6	19,8
36,9	17,9
15,1	17,9
36,4	16,7
32,8	16,6
38,2	16,2
28,6	16,1
35,5	14,9

Dạng A (Phương pháp 3) được phân tích bằng kỹ thuật nhiệt. Phân tích DSC chỉ ra rằng Dạng A có sự thu nhiệt của sự solvat hóa bắt đầu ở khoảng 121°C và đỉnh ở khoảng 158°C, sau đó là sự thu nhiệt với sự nóng chảy/phân hủy bắt đầu ở khoảng 181°C và đỉnh ở khoảng 194°C. TGA chỉ ra rằng Dạng A thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 4,0% khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 160°C. Biểu đồ DSC/TGA đại diện của Dạng A được thể hiện trên Hình 2.

Tinh thể đơn lẻ của Dạng A thu được từ sự bay hơi từ từ của MeOH/H₂O (tỷ lệ thể tích 1:1). Phân tích cấu trúc tinh thể đơn lẻ xác nhận rằng Dạng A là dạng monohydrat. Dữ liệu tinh thể học: Nhóm không gian P2(1) đơn nghiêng, kích thước tế bào đơn vị: $a = 13,83(3)$ Å, $b = 7,578(14)$ Å, $c = 33,57(6)$ Å, $\beta = 90,23(2)^\circ$, $V = 3518(12)$ Å³.

Điều chế axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng B

Tinh thể đơn lẻ của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng B thu được từ sự bay hơi từ từ của dung dịch MeOH của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic với tỷ lệ mol của meglumin là 1:1. Khi các tinh thể xuất hiện từ dung dịch, chúng được thu gom bằng tay. Phân tích cấu trúc tinh thể đơn lẻ xác nhận rằng Dạng B là monometanolic solvat của axit tự do. Dữ liệu tinh thể học: Nhóm không gian P2(1)2(1)2(1) Trục giao, kích thước tế bào đơn vị: a = 7,530(7) Å, b = 13,956(12) Å, c = 34,44(3) Å, V = 3619(5) Å³.

Điều chế axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C

Phương pháp 1: 300 mg axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic vô định hình được hấp thụ trong EtOH (3 ml) và được gia nhiệt để hòa tan. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, khuấy dung dịch qua đêm, trên đó chất rắn kết tủa. Thu gom bằng cách lọc và làm khô để thu được Dạng C (266 mg, 81%).

Phương pháp 2: Tạo huyền phù 10 mg axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic vô định hình trong 0,2 ml EtOH. Khuấy bột nhão thu được trong thời gian 1 ngày. Thu được Dạng C sau khi làm bay hơi bột nhão trong điều kiện môi trường xung quanh. Dạng C (Phương pháp 1) được phân tích bằng XRPD và kết quả được lập bảng dưới đây (Bảng 3) và được thể hiện trên Hình 3.

Bảng 3. Các đỉnh XRPD đối với Dạng C

Góc (2θ±0,2°)	Cường độ (%)
------------------	-----------------

10,2	100,0
5,1	87,4
8,1	41,2
25,5	33,5
12,0	26,9
28,9	26,0
18,9	25,4
18,0	25,0
20,4	22,3
14,2	17,6
16,5	17,4
21,5	13,8
14,8	12,9
22,3	12,8
15,3	12,2

Dạng C (Phương pháp 1) được phân tích bằng kỹ thuật nhiệt. Phân tích DSC chỉ ra rằng Dạng C có sự thu nhiệt của sự solvat hóa bắt đầu ở khoảng 123°C và đỉnh ở khoảng 140°C, sau đó là sự thu nhiệt với sự nóng chảy/phân hủy bắt đầu ở khoảng 185°C và đỉnh ở khoảng 196°C. TGA chỉ ra rằng Dạng C thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 6,4% khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 160°C. Biểu đồ DSC/TGA đại diện của Dạng C được thể hiện trên Hình 4.

Điều chế axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng D

Phương pháp 1: Tạo huyền phù 10 mg axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic vô định hình trong 0,2 ml EtOAc. Khuấy bột nhão thu được trong thời gian 1 ngày và thu được nguyên liệu kết tinh một phần. Nhiệt độ bên ngoài của lọ được gia nhiệt đến 100

°C và khuấy bột nhão thu được trong thời gian 15 phút. Khuấy bột nhão thu được trong thời gian 3 ngày sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và Dạng D được xác định.

Phương pháp 2: Hòa tan 10 mg axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}^{11,15,0}^{16,21,0}^{20,24,0}^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic vô định hình trong 0,2 ml axeton nóng, và kết tủa chất rắn màu trắng sau khi làm nguội dung dịch trong xuống nhiệt độ trong phòng. Khuấy huyền phù thu được trong thời gian 3 ngày. Dạng D được xác định.

Dạng D (Phương pháp 2) được phân tích bằng XRPD và kết quả được lập bảng dưới đây (Bảng 4) và được thể hiện trên Hình 5.

Bảng 4. Các đỉnh XRPD đối với Dạng D

Góc (2θ±0,2°)	Cường độ (%)
5,7	100,0
5,6	96,3
19,5	70,5
8,0	65,5
21,9	53,5
14,8	40,7
16,5	36,5
18,5	35,7
11,7	31,9
13,4	31,9

Dạng D (Phương pháp 2) được phân tích bằng kỹ thuật nhiệt. Phân tích DSC chỉ ra rằng Dạng D có sự thu nhiệt nóng chảy bắt đầu ở khoảng 156 °C và đỉnh ở khoảng 175°C. TGA cho thấy rằng Dạng D thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 3,6% khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 170°C. Biểu đồ DSC/TGA đại diện của Dạng D được thể hiện trên Hình 6.

Điều chế axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng E

Hòa tan 5 mg axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic trong 0,5 ml IPA/H₂O nóng (3:1) và thu được tinh thể sau khi làm nguội dung dịch. Làm bay hơi từ từ dung dịch đến khi khô. Dạng E được xác định.

Dạng E được phân tích bằng XRPD và kết quả được lập bảng dưới đây (Bảng 5) và được thể hiện trên Hình 7.

Bảng 5. Các đỉnh XRPD đối với Dạng E

Góc (2θ±0,2°)	Cường độ (%)
8,3	100,0
10,2	78,4
17,5	72,1
18,6	68,6
22,1	50,2
23,3	43,1
27,4	41,4
20,4	40,5
16,0	37,9
33,7	37,6
36,9	36,5
16,5	36,1
11,6	35,6
31,9	33,9
21,6	33,9
19,6	33,8
26,6	33,0

12,6	31,9
14,9	30,1
25,0	29,3
13,9	25,9

Điều chế axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic pentahydrat
Dạng F

Hòa tan 5 mg axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic trong 1,0 ml EtOH/H₂O (3:1), và làm bay hơi từ từ dung dịch thu được trong chup đáy.

Nguyên liệu kết tinh thu được được xác định là Dạng F.

Dạng F được phân tích bằng XRPD và kết quả được lập bảng dưới đây (Bảng 6) và được thể hiện trên Hình 8.

Bảng 6. Các đỉnh XRPD đối với Dạng F

Góc (2θ±0,2°)	Cường độ (%)
5,3	100,0
7,9	88,3
10,6	75,3
18,9	69,6
14,3	64,0
26,8	60,8
21,7	60,8
24,7	60,7
16,7	57,9
24,3	55,9
21,5	53,5

11,9	53,5
22,8	46,5
17,1	44,3
19,6	44,2
14,9	39,3
15,7	38,6
20,5	36,7
28,2	36,3
33,6	34,6
23,6	30,8
31,1	30,0

Dạng F được phân tích bằng kỹ thuật nhiệt. Phân tích DSC chỉ ra rằng Dạng F có sự thu nhiệt của sự solvat hóa bắt đầu ở khoảng 40°C và đỉnh ở khoảng 67°C, sau đó là sự thu nhiệt với sự nóng chảy/phân hủy bắt đầu ở khoảng 185°C và đỉnh ở khoảng 195°C. TGA chỉ ra rằng Dạng F thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 4,3% khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 100°C. Biểu đồ DSC/TGA đại diện đối với Dạng F được thể hiện trên Hình 9.

Hòa tan 10 mg axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic trong 1,0 ml Axeton/H₂O (4:1), và làm bay hơi từ từ dung dịch thu được đến khô để thu được Dạng F. Phân tích cấu trúc tinh thể đơn lẻ cho thấy nó là dạng pentahydrat. Dữ liệu tinh thể học: Nhóm không gian P1 Tam tà, kích thước tế bào đơn vị: a = 7,458(9) Å, b = 13,993(17) Å, c = 16,90(2) Å, α = 96,298(15)°, β = 91,987(13)°, γ = 91,604(14)°, và V = 1751(4) Å³.

Điều chế muối natri của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic

Tạo huyền phù 135 mg axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}11,15,0^{16,21,0}20,24,0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic Dạng C (0,2 mmol) trong 5 ml MeOH, và bổ sung vào huyền phù này 200 μ l dung dịch nước NaOH 1,0 N. Khuấy bột nhão cho đến khi chất rắn hòa tan. Làm bay hơi dung dịch trong này, và tạo bột nhão chất rắn thu được với EtOAc trong 3 ngày. Thu được nguyên liệu kết tinh sau khi làm bay hơi bột nhão đến khô.

Tinh thể được phân tích bằng XRPD và kết quả được lập bảng dưới đây (Bảng 7) và được thể hiện trên Hình 10.

Bảng 7. Các đỉnh XRPD đối với Muối Natri

Góc ($2\theta \pm 0,2^\circ$)	Cường độ (%)
10,7	100,0
18,0	85,9
19,3	85,4
11,5	78,0
18,6	68,5
19,9	64,4
26,6	62,5
23,2	60,1
16,3	59,7
29,4	47,3
27,0	46,1
25,8	45,6
13,4	41,0
30,1	40,4
28,1	40,4
30,6	40,1
22,2	38,2
25,3	35,6
21,8	29,9

24,2	28,6
------	------

Muối natri được phân tích bằng kỹ thuật nhiệt. Phân tích DSC chỉ ra rằng muối natri có sự thu nhiệt rộng của sự solvat hóa từ khoảng 100°C đến khoảng 200°C, sau đó là sự thu nhiệt nóng chảy bắt đầu ở khoảng 239 °C và đỉnh ở khoảng 246 °C. TGA chỉ ra rằng muối natri thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 4,0% khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 175°C. Biểu đồ DSC/TGA đại diện của muối natri được thể hiện trên Hình 11.

Điều chế muối meglumin của axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic

Tạo huyền phù 135 mg axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-

pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (0,2 mmol) trong 2 ml MeOH và bổ sung 4 ml dung dịch meglumin 0,05 M trong MeOH. Khuấy bột nhão qua đêm và sau đó làm bay hơi đến khô. Bổ sung khoảng 2 ml EtOAc để thu được bột nhão, và khuấy bột nhão này trong thời gian 3 ngày. Thu được nguyên liệu kết tinh sau khi làm bay hơi bột nhão đến khô.

Muối meglumin được phân tích bằng XRPD và kết quả được lập bảng dưới đây (Bảng 8) và được thể hiện trên Hình 12.

Bảng 8. Các đỉnh XRPD đối với Muối Meglumin

Góc (2θ±0,2°)	Cường độ (%)
6,3	100,0
6,6	87,2
7,6	73,5
18,2	57,5
8,5	49,7

18,8	37,6
21,8	28,4
12,9	28,3
16,2	28,1
11,8	26,9
23,8	25,9
19,9	23,6
22,7	23,4
27,4	22,1
14,3	20,8
25,2	19,1
15,7	18,1

Muối meglumin được phân tích bằng kỹ thuật nhiệt. Phân tích DSC chỉ ra rằng muối meglumin có sự thu nhiệt rộng của sự solvat hóa với sự bắt đầu ở khoảng 69 °C và đỉnh ở khoảng 88°C, sau đó là sự thu nhiệt solvat hóa bắt đầu ở khoảng 102°C và đỉnh ở khoảng 104°C. TGA chỉ ra rằng muối meglumin thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 10,6% khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 150°C. Biểu đồ DSC/TGA đại diện của muối meglumin được thể hiện trên Hình 13.

Ví dụ 6: Hoạt tính của chất đơn lẻ và dạng kết hợp của Ví dụ 2 in vivo trong mẫu bệnh đa u tủy khối u ở người

Phương pháp: Ví dụ 2 được tạo chế phẩm trong 2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPBCD) 30%, độ pH 9 và được dùng liều lượng trong tĩnh mạch (iv) với thể tích 5 ml/kg. 5×10^6 tế bào khối u MOLP-8 hoặc 10^7 tế bào khối u NCI-H929 được tiêm dưới da ở sườn phải của chuột cái C.B-17 SCID với thể tích bằng khoảng 0,1 ml. Thể tích khối u (đo được bằng thước kẹp) được tính bằng cách sử dụng công thức: chiều dài (mm) x chiều rộng (mm)²/0,52. Để nghiên cứu hiệu quả, các con chuột được phân ngẫu nhiên dựa trên thể tích khối u và sự ức chế sinh trưởng được đánh giá bằng cách so sánh sự khác nhau về thể tích khối u giữa nhóm đối chứng và nhóm được điều trị. Việc dùng liều lượng bắt đầu khi

kích thước khối u trung bình đạt đến xấp xỉ 160 mm^3 đối với MOLP-8 và xấp xỉ 230 mm^3 đối với NCI-H929.

Kết quả: Ví dụ 2 gây ra hoạt tính kháng khối u phụ thuộc liều lượng ở chuột mang khối u MOLP-8 (Hình 14). Việc dùng iv đơn lẻ của Ví dụ 2 ở 10 hoặc 30 mg/kg dẫn đến hoạt tính kháng khối u đáng kể lần lượt là sự ức chế sinh trưởng khối u (TGI) bằng khoảng 52% và 92%. Việc dùng iv đơn lẻ của Ví dụ 2 ở 60 hoặc 100 mg/kg gây ra sự thoái biến khối u hoàn toàn ở 13 trong số 14 con chuột được đo 10 ngày sau khi dùng liều lượng.

Ví dụ 2 cũng chứng tỏ lợi ích kết hợp với chất ức chế proteasom bortezomib ở chuột mang khối u NCI-H929 (Hình 15). Việc dùng Ví dụ 2 cách một tuần một lần ở mức 30 mg/kg kết hợp với việc dùng hàng tuần của bortezomib ở mức 1 mg/kg dẫn đến sự thoái biến khối u trong khi đó quan sát thấy hoạt tính kháng khối u không đáng kể với một trong hai chất một mình.

Ví dụ 7: Hoạt tính chất đơn lẻ in vivo trong mẫu khối u bạch cầu dạng tủy cấp tính ở người.

Phương pháp: Ví dụ 2 được tạo chế phẩm trong 2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPBCD) 30%, độ pH 9 và được dùng liều lượng dưới dạng dùng trong tĩnh mạch (iv) với thể tích 5 ml/kg . 10^6 tế bào khối u MV-4-11 được tiêm dưới da ở sườn phải của chuột cái C.B-17 SCID với thể tích bằng 0,1 ml. Thể tích khối u (được đo bằng thước kẹp), khối lượng cơ thể động vật, và tình trạng khối u được ghi lại hai lần mỗi tuần trong khoảng thời gian nghiên cứu. Thể tích khối u (đo được bằng thước kẹp) được tính bằng cách sử dụng công thức: chiều dài (mm) x chiều rộng (mm)²/0,52. Để nghiên cứu hiệu quả, các con chuột được phân ngẫu nhiên dựa trên thể tích khối u và sự ức chế sinh trưởng được đánh giá bằng cách so sánh sự khác nhau về thể tích khối u giữa nhóm đối chứng và nhóm được điều trị. Việc dùng liều lượng bắt đầu khi kích thước khối u trung bình đạt đến xấp xỉ 230 mm^3 .

Kết quả: Việc điều trị bằng Ví dụ 2 dẫn đến hoạt tính kháng khối u đáng kể ở chuột mang khối u MV-4-11 dưới da. Chuột tiếp nhận liều lượng đơn lẻ bằng 100 mg/kg Ví dụ 2 trải qua sự thoái biến khối u 100% (Hình 16). Đáp ứng này kéo dài ở 4 trong 6 con chuột vẫn còn mang khối u tự do 16 ngày sau khi điều trị.

Chuột tiếp nhận việc dùng iv một lần mỗi tuần với 30 mg/kg Ví dụ 2 cũng trải qua sự thoái biến khối u (~73% ở Ngày 6) với 1 trong 6 con chuột vẫn còn mang khối u tự do 16 ngày sau khi bắt đầu trị liệu.

Ví dụ 8: Khả năng liên kết in vitro của Ví dụ 1, 2 và 3

Thử nghiệm TR-FRET liên kết sinh hóa để đo sự phá vỡ phức hợp protein

Thử nghiệm TR-FRET được sử dụng để đánh giá khả năng của hợp chất để phá vỡ tương tác giữa Mcl-1 người tái tổ hợp với đoạn dò peptit BIM được gắn nhãn.

Thử nghiệm này được xây dựng sao cho protein Mcl-1 được gắn nhãn GST, được ủ với kháng thể kháng GST được gắn nhãn Europi và peptit được gắn nhãn Flo 647 HyLite tương ứng với miền BH3 của BIM. Giá trị IC_{50} của hợp chất được đánh giá theo sơ đồ pha loãng nửa logarit₁₀ 10 điểm bắt đầu ở nồng độ hợp chất 100 μ M hoặc 10 μ M. Cụ thể là, enzym Mcl-1 người từ Mcl-1 (E171-G327) được tách dòng vào vật truyền biểu hiện quá mức, được biểu hiện dưới dạng protein dung hợp được gắn đuôi GST ở đầu tận cùng N ở E. coli và tiếp đó được tinh chế thông qua sắc ký ái lực Glutathion Sepharosa và sắc ký loại trừ kích thước. Thử nghiệm này được thực hiện trên đĩa LV 384 Giếng (Greiner cat #784075) và được tiến hành trong sự có mặt và vắng mặt của hợp chất quan tâm. Mỗi giếng có 12 μ l hỗn hợp thử nghiệm chứa 10 mM Tris (độ pH 7,4), 1,0 mM DTT, 0,005% Tween-20, 150 mM NaCl, 10% DMSO, và 1,5 nM GST Mcl-1, 0,5 nM kháng thể GST gắn đuôi LanthaScreen Eu (Invitrogen Catalog # PV5594), 4,0 nM peptit BIM được gắn nhãn Flo 647 HyLite [C(Hilyte647 C2 Maleimide)-WIAQELRRIGDEFN (SEQ ID NO:1)]. Phản ứng được ủ ở nhiệt độ 24°C trong thời gian 90 phút trước khi đọc trên thiết bị phân tích quang phổ huỳnh quang Tecan M1000 với kích thích ở 340 nm và phát xạ ở 612nm & 665 nm. Tiếp theo, tỷ lệ của cường độ phát xạ huỳnh quang ở từ 665 nm đến 612 nm được tính đối với mỗi phản ứng, và sự đáp ứng liều lượng của tỷ lệ này với nồng độ hợp chất thử nghiệm được làm khớp với mô hình khớp chọn lọc mà sẽ mang lại chất lượng khớp nhất bằng cách sử dụng thông số tự động để thu được giá trị IC_{50} đối với mỗi hợp chất thử nghiệm. Bảng 9 cung cấp kết quả từ thử nghiệm liên kết Mcl1 TR-FRET.

Tính tỷ lệ = Kích thích 665nm / Phát xạ 612 * 10000

% ức chế = $100 - [(Tỷ\ lệ\ thử\ nghiệm - Nhỏ\ nhất\ (hợp\ chất\ đối\ chứng)) / (Lớn\ nhất\ (đối\ chứng\ DMSO) - Nhỏ\ nhất\ (hợp\ chất\ đối\ chứng))]$

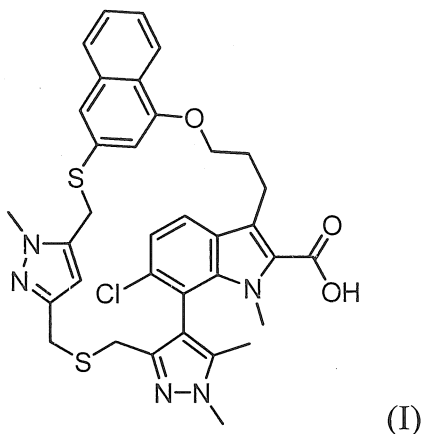
Bảng 9

Hợp chất	IC ₅₀ Mcl-1 (nM)
Ví dụ 1 (Hợp chất I)	<3
Ví dụ 2 (Hợp chất II)	<3
Ví dụ 3 (Hợp chất III)	67

Lưu ý: Hoạt tính Caspaza của Ví dụ 3 (Hợp chất III) như được báo cáo trong Bảng 1 và hoạt tính FRET của Ví dụ 3 (Hợp chất III) như được báo cáo trong Bảng 9 phụ thuộc nhiều vào độ tinh khiết đồng phân đối ảnh bởi vì phần lớn hoạt tính phát sinh từ sự không tinh khiết cận của chất đồng phân đối ảnh R_a (Ví dụ 2, Hợp chất II). Như vậy, các mẫu có độ tinh chế đồng phân đối ảnh thấp thể hiện hiệu lực tăng trong các thử nghiệm này. Dữ liệu được thể hiện là giá trị trung bình nhân của nhiều số đo từ các mẫu có độ tinh khiết đồng phân đối ảnh khác nhau.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất là axit 17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (công thức I):

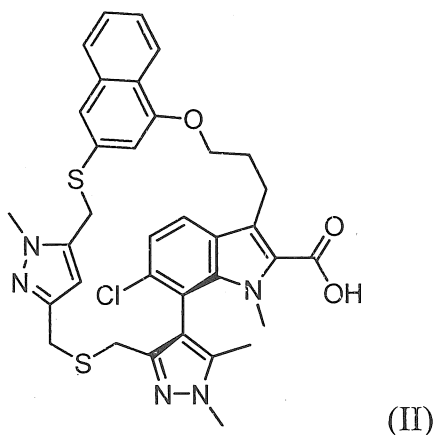


hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (I).

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là muối được dụng của hợp chất có công thức (I).

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I) là axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Công thức II):

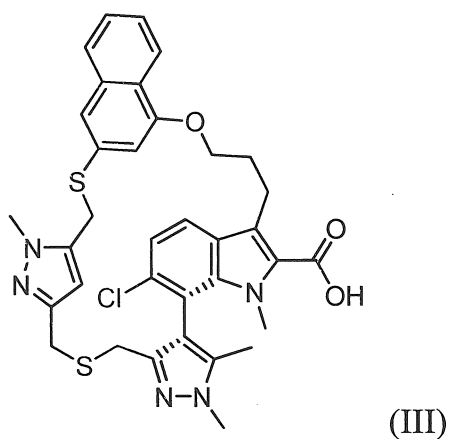


hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (II).

6. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là muối được dụng của hợp chất có công thức (II).

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I) là axit (S_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-đithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptaxyclo[27,7.1,1^{4,7,0}11,15,0^{16,21,0}20,24,0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Công thức III):



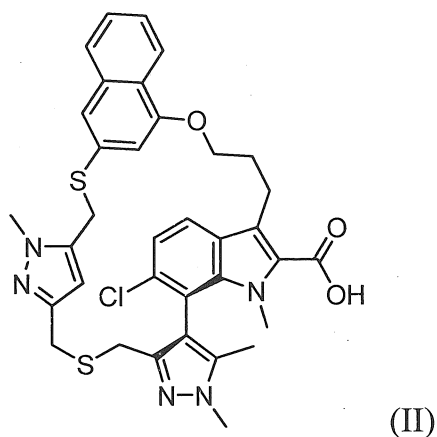
hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (III).

9. Hợp chất theo điểm điểm 7, trong đó hợp chất này là muối được dụng của hợp chất có công thức (III).

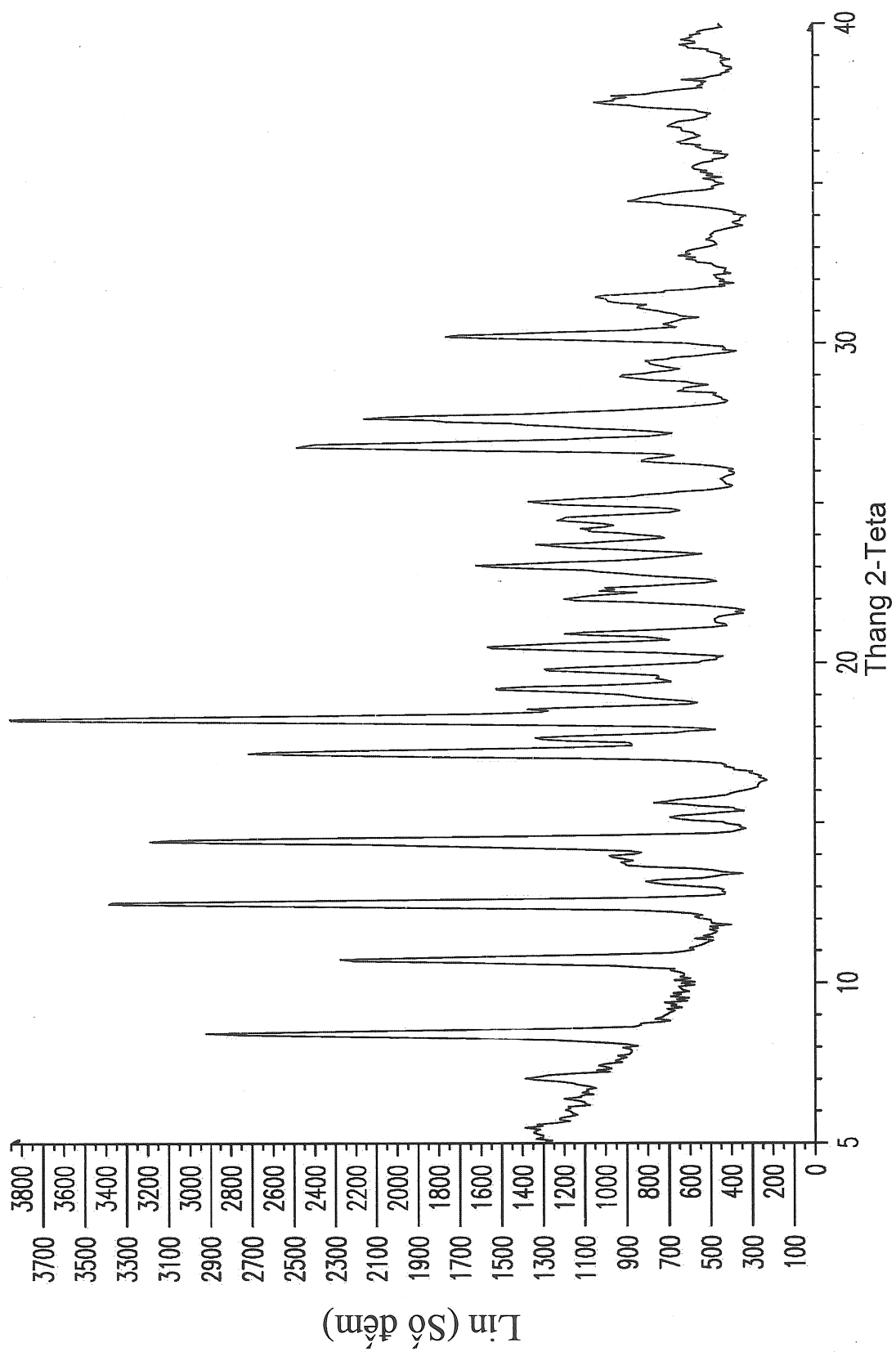
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó hợp chất này dạng kết tinh.

11. Hợp chất axit (R_a)-17-clo-5,13,14,22-tetrametyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptacyclo[27,7.1,1^{4,7},0^{11,15},0^{16,21},0^{20,24},0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridecaen-23-carboxylic (Công thức II):

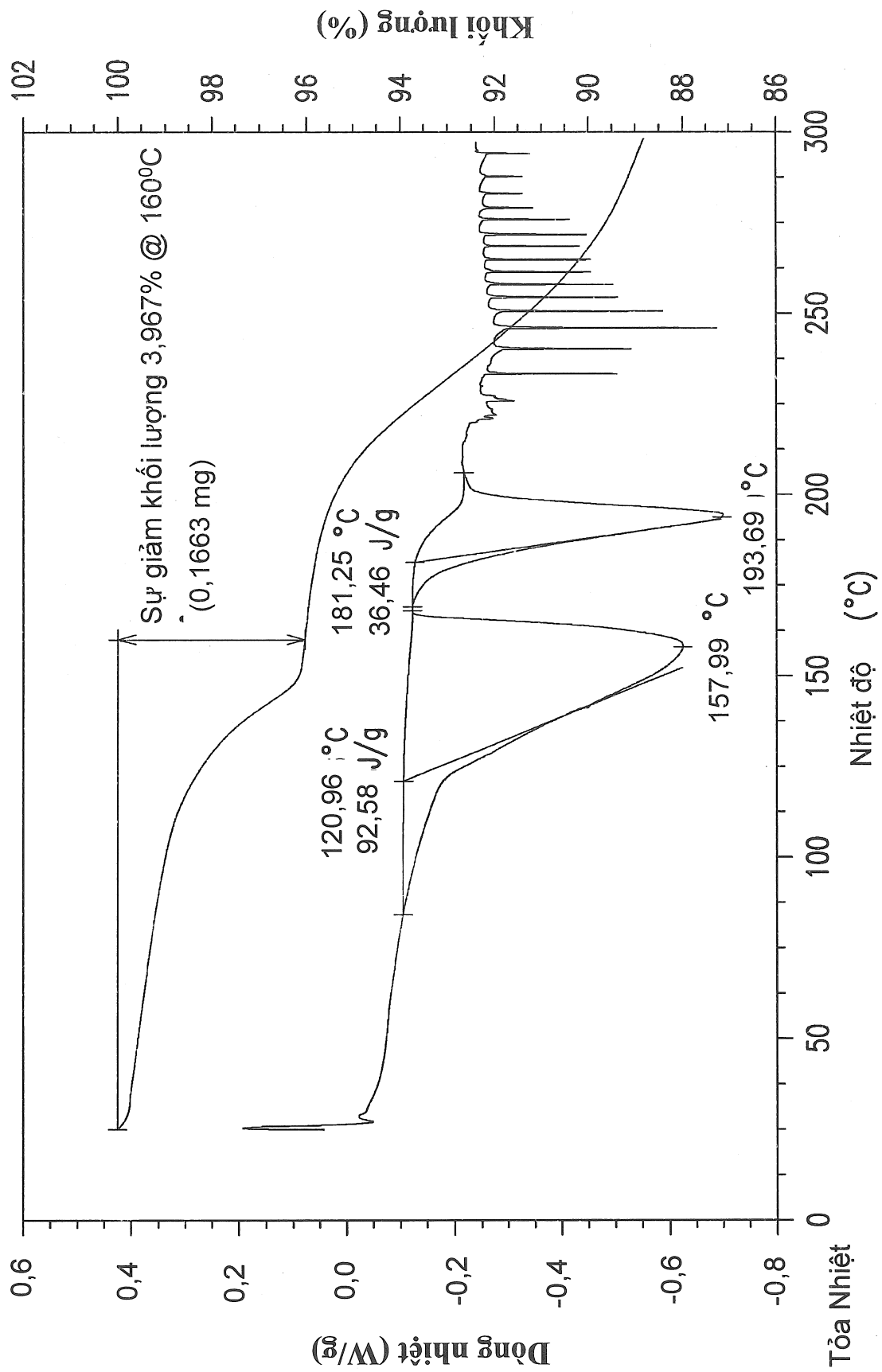


hoặc muối được dụng của chúng ở dạng rắn.

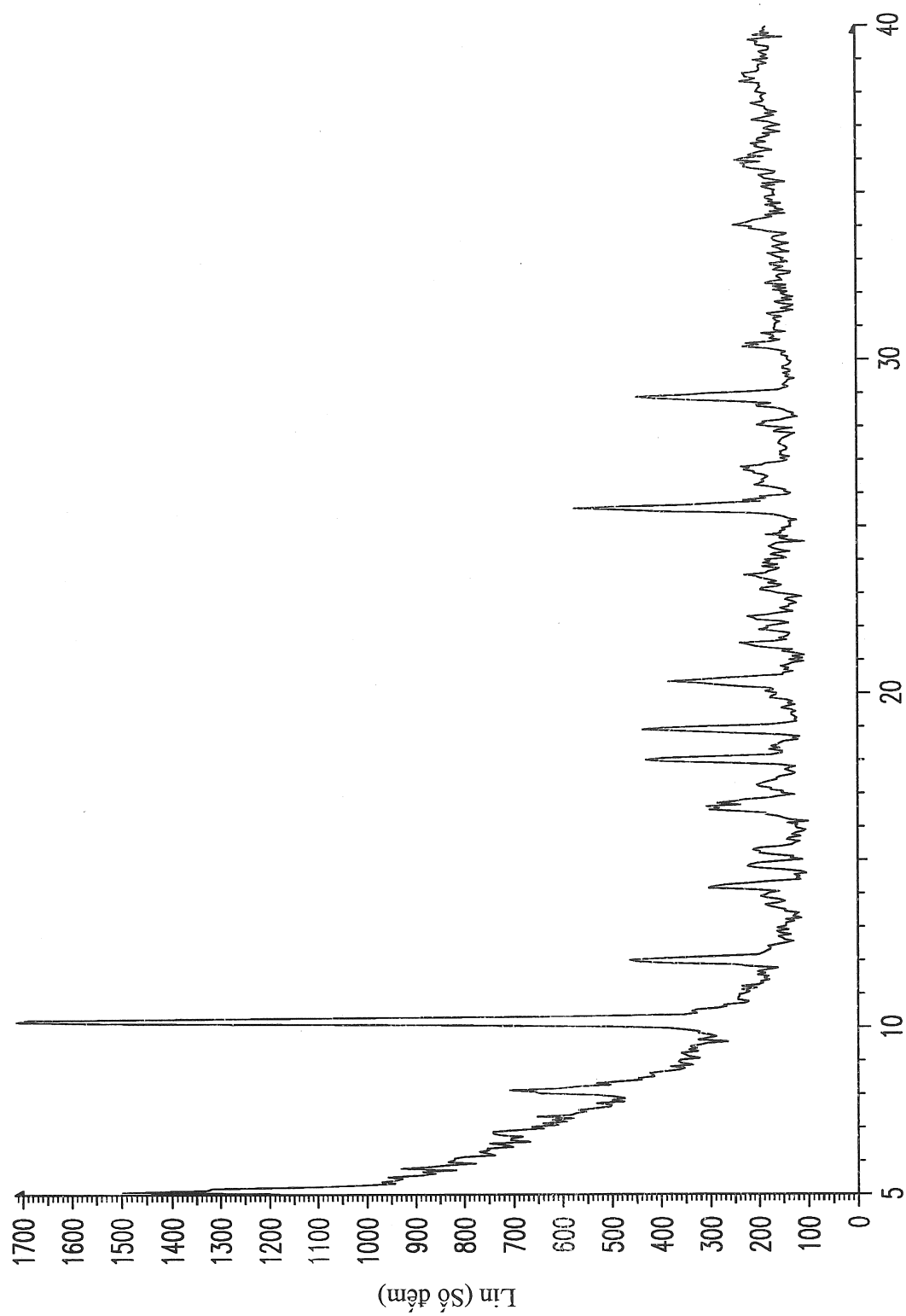
12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng loại dùng cho dược phẩm.

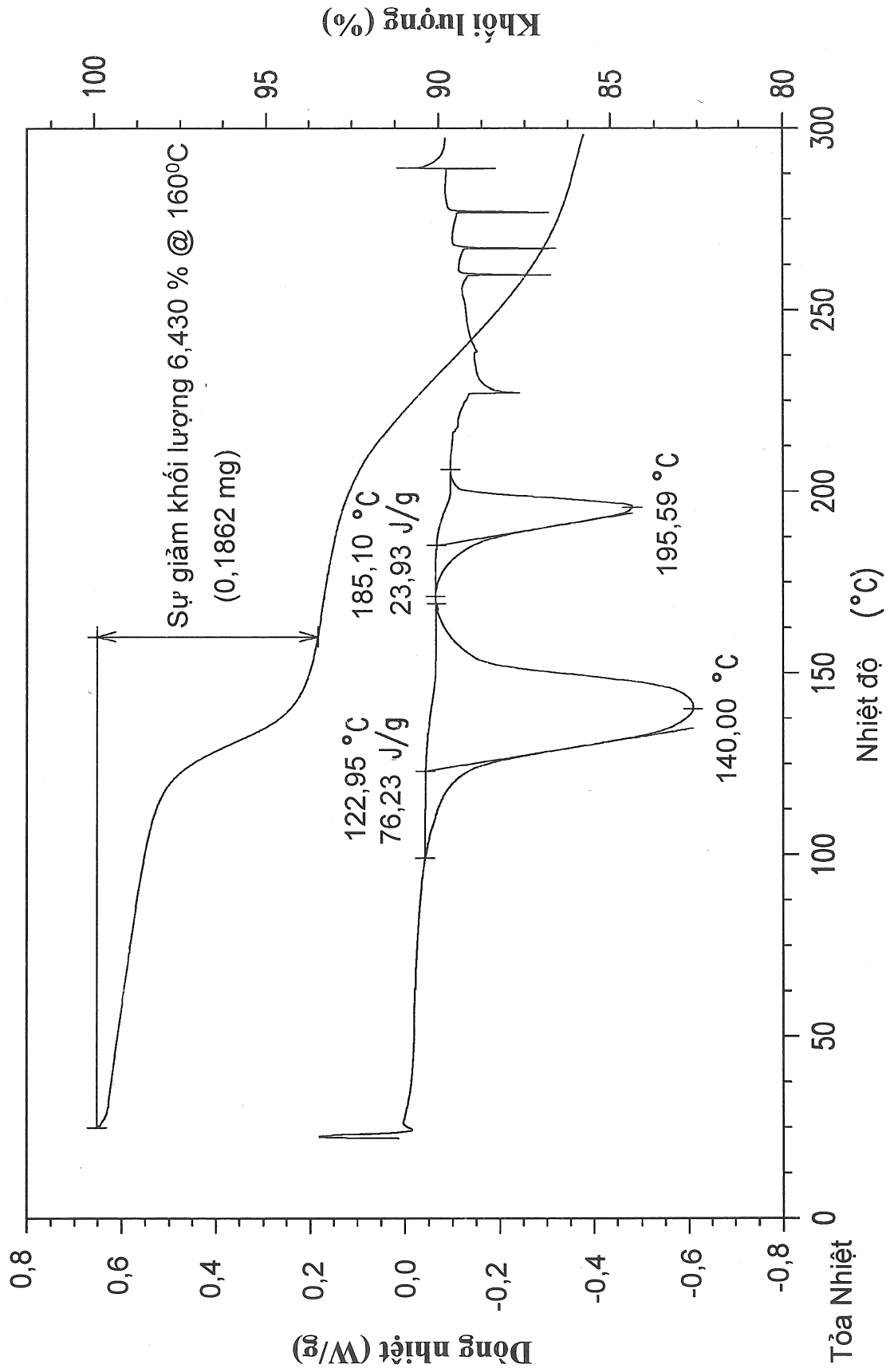


HÌNH 1

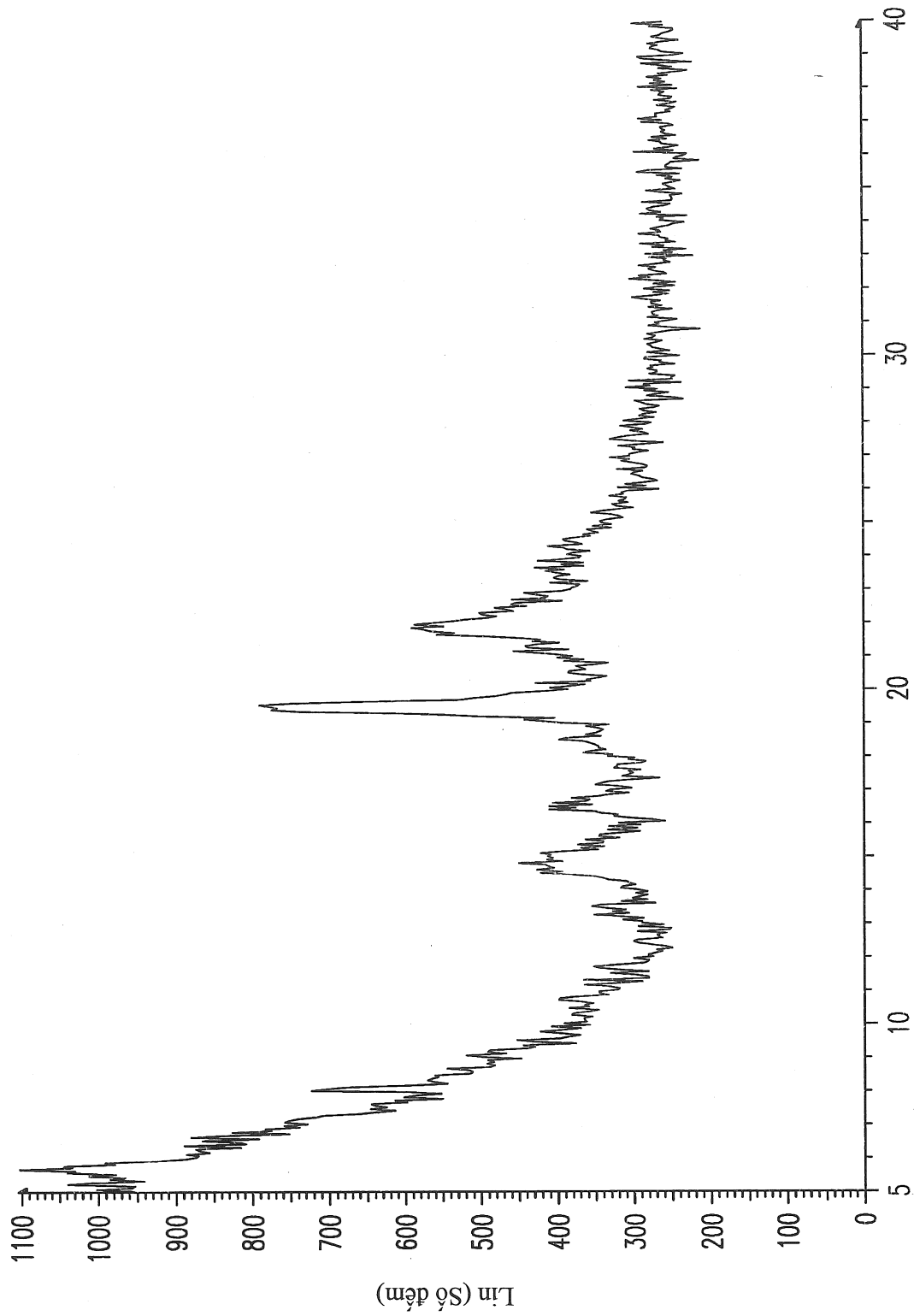


HÌNH 2



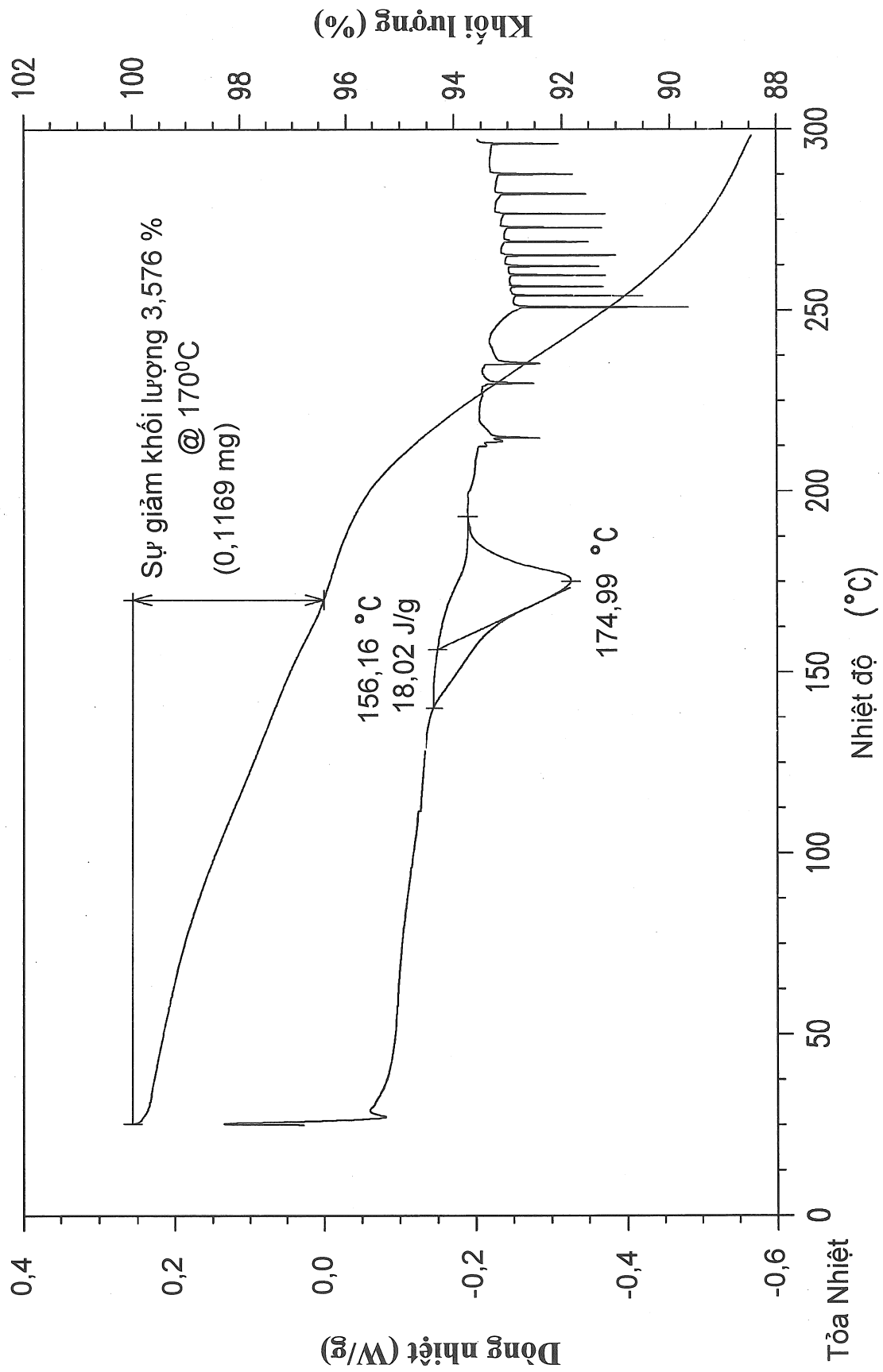


HÌNH 4

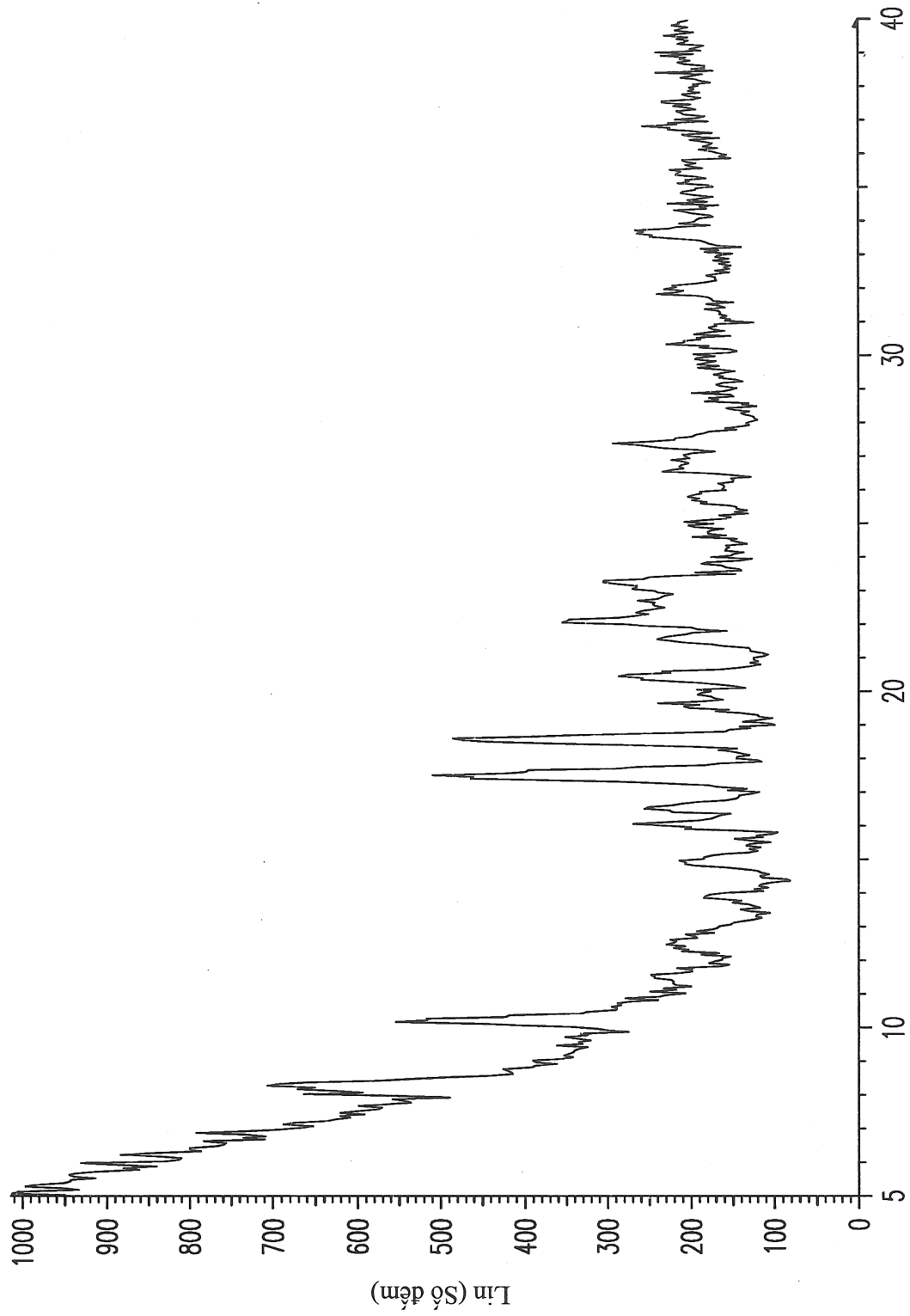


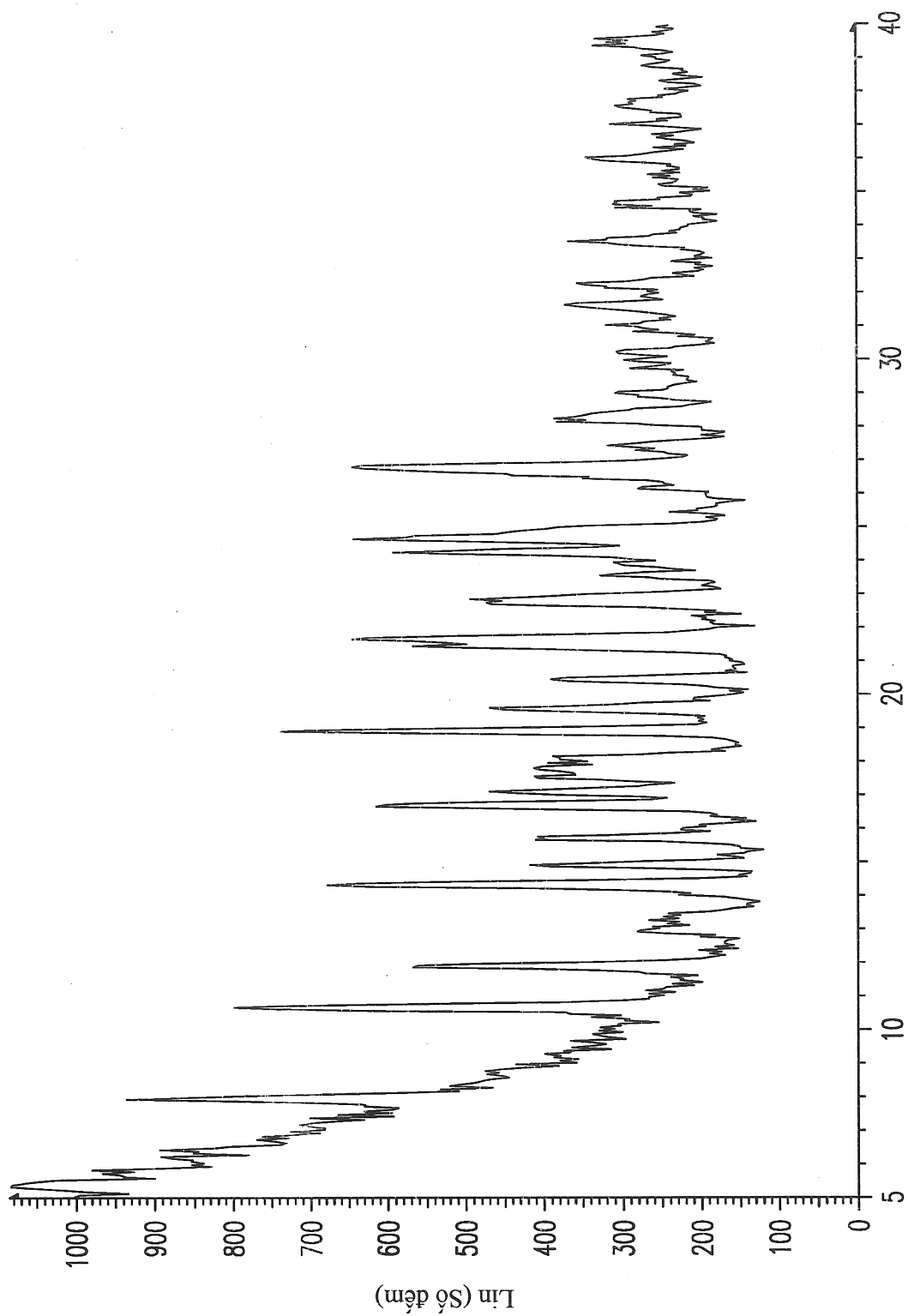
Thang 2-Teta

HÌNH 5



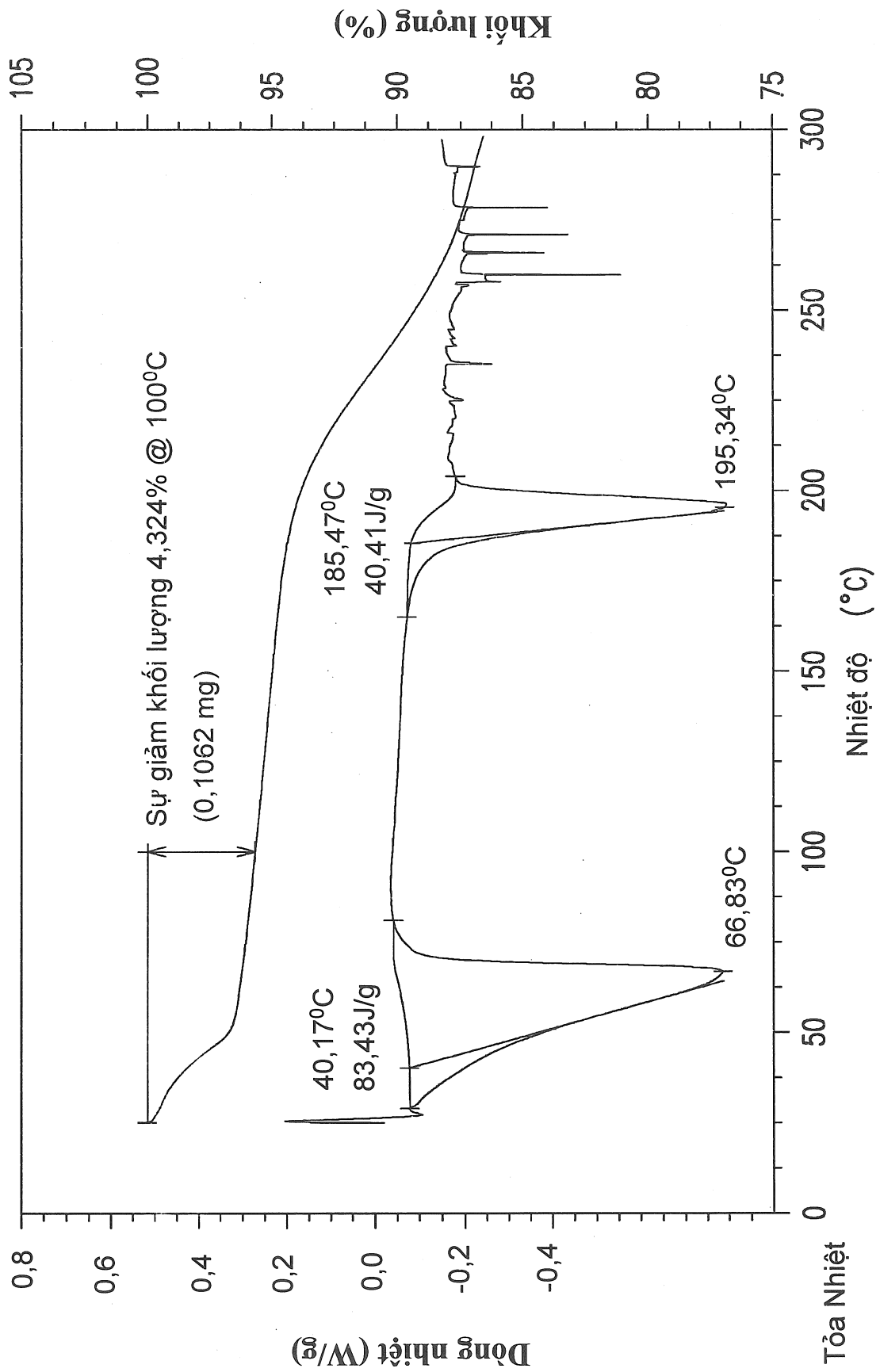
HÌNH 6



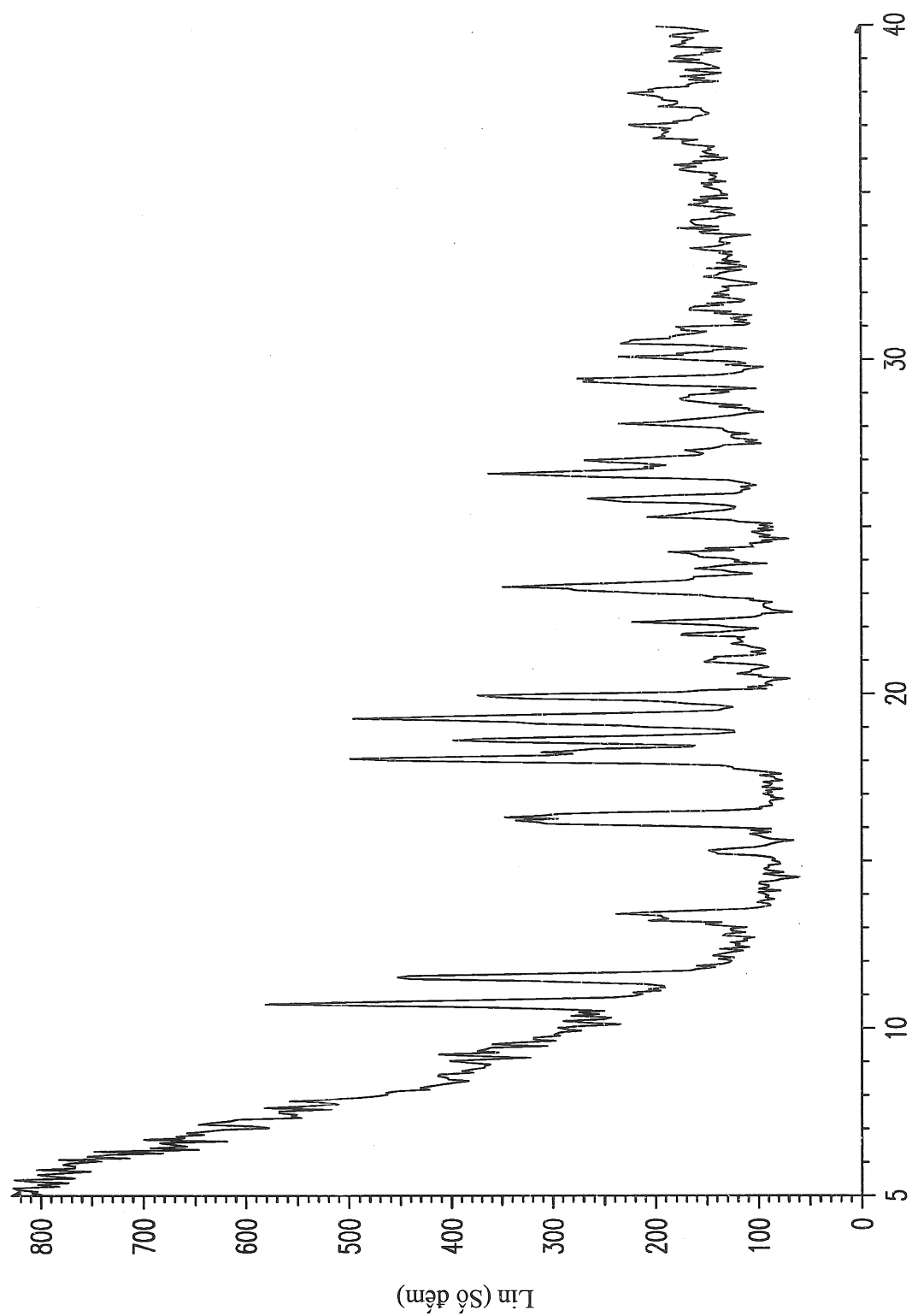


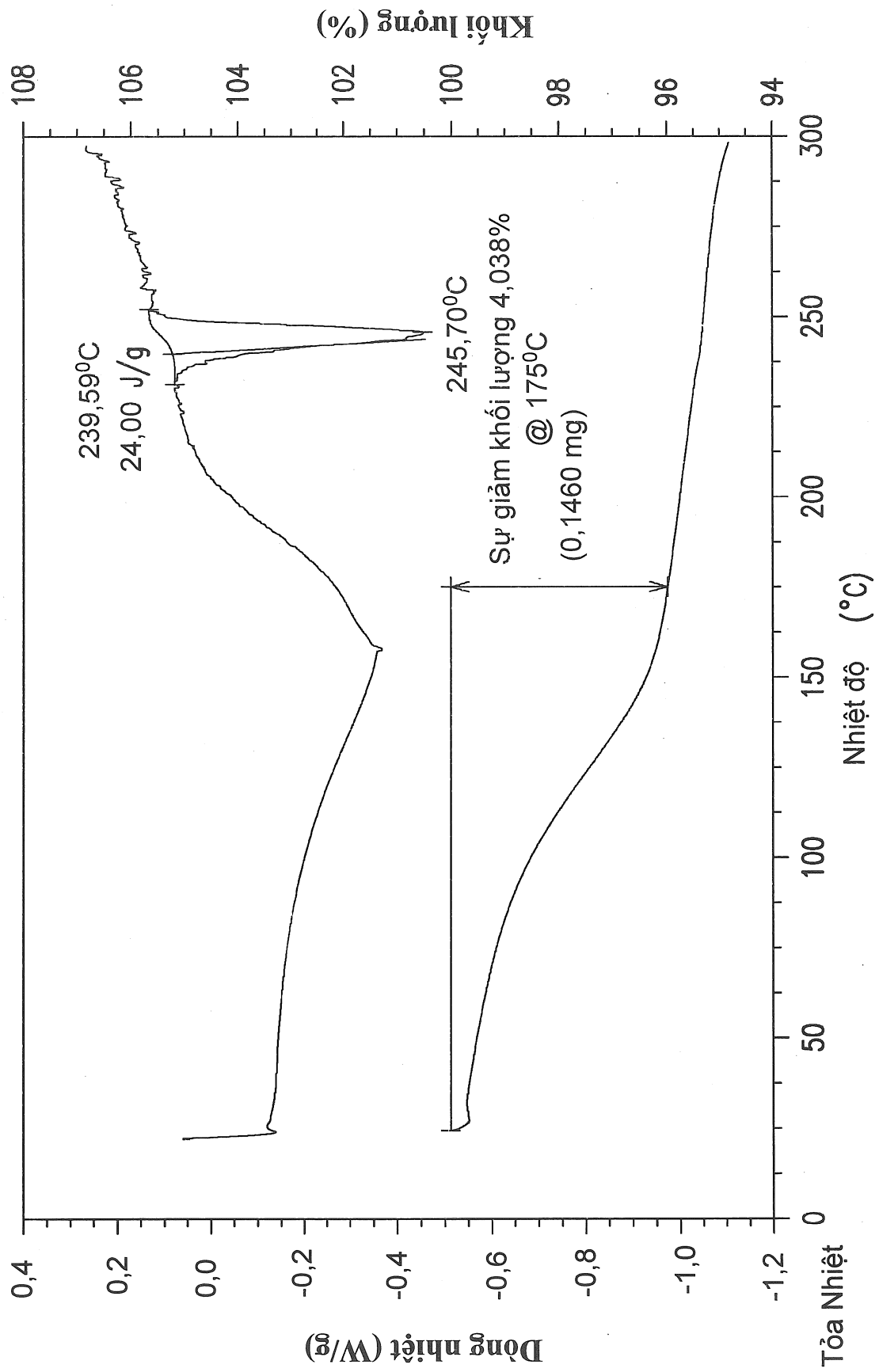
Thang 2-Teta

HÌNH 8

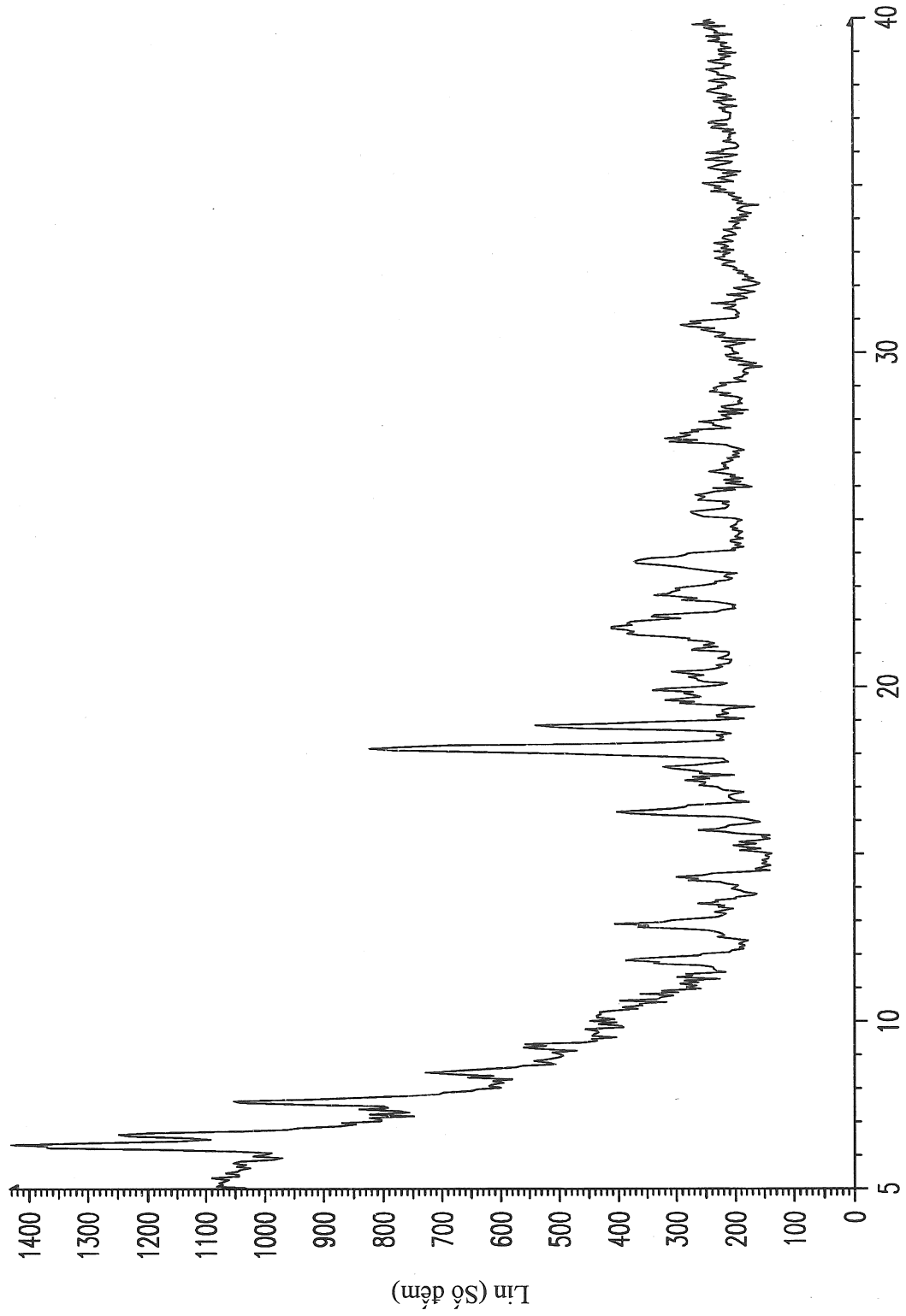


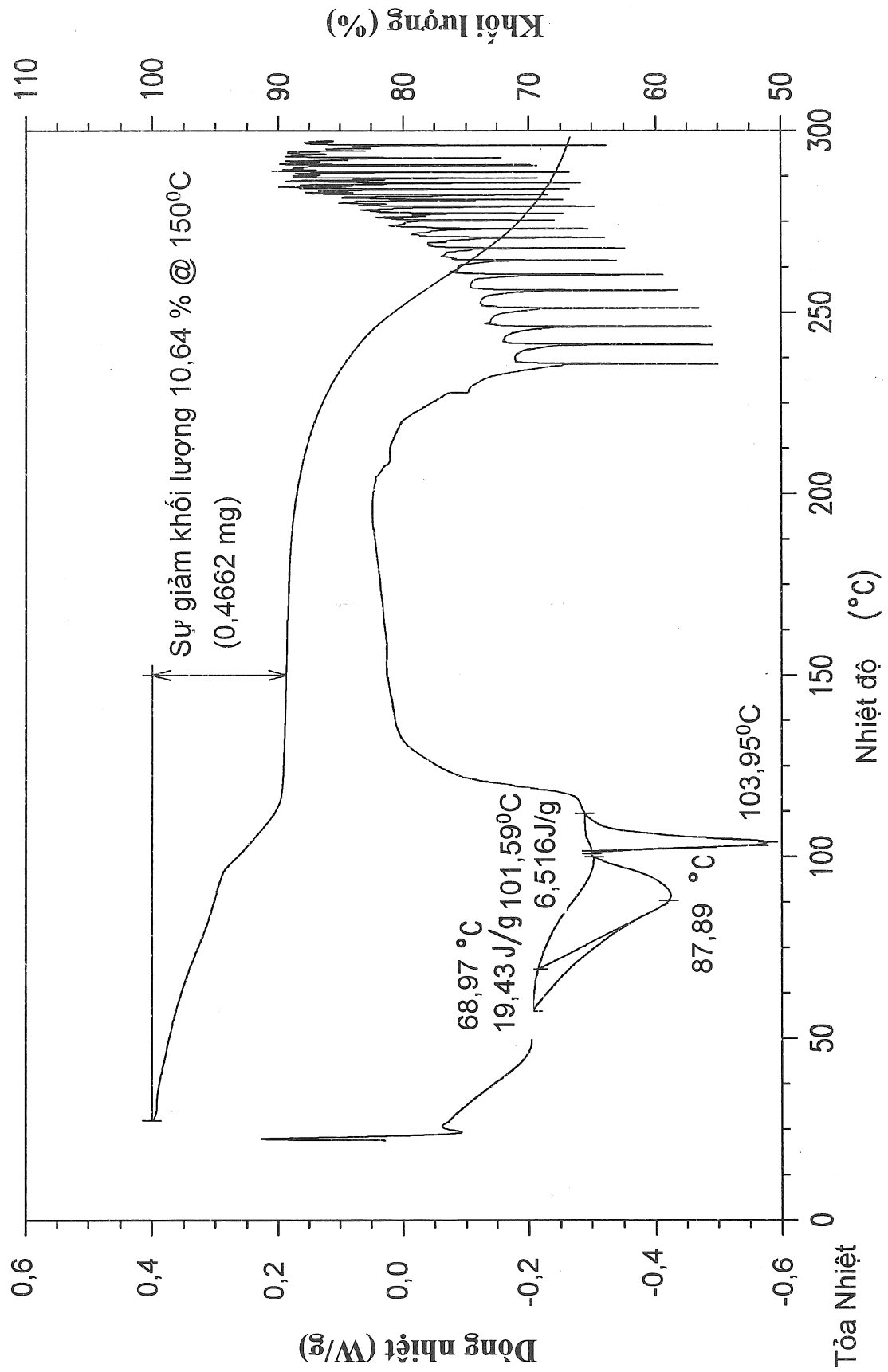
HÌNH 9



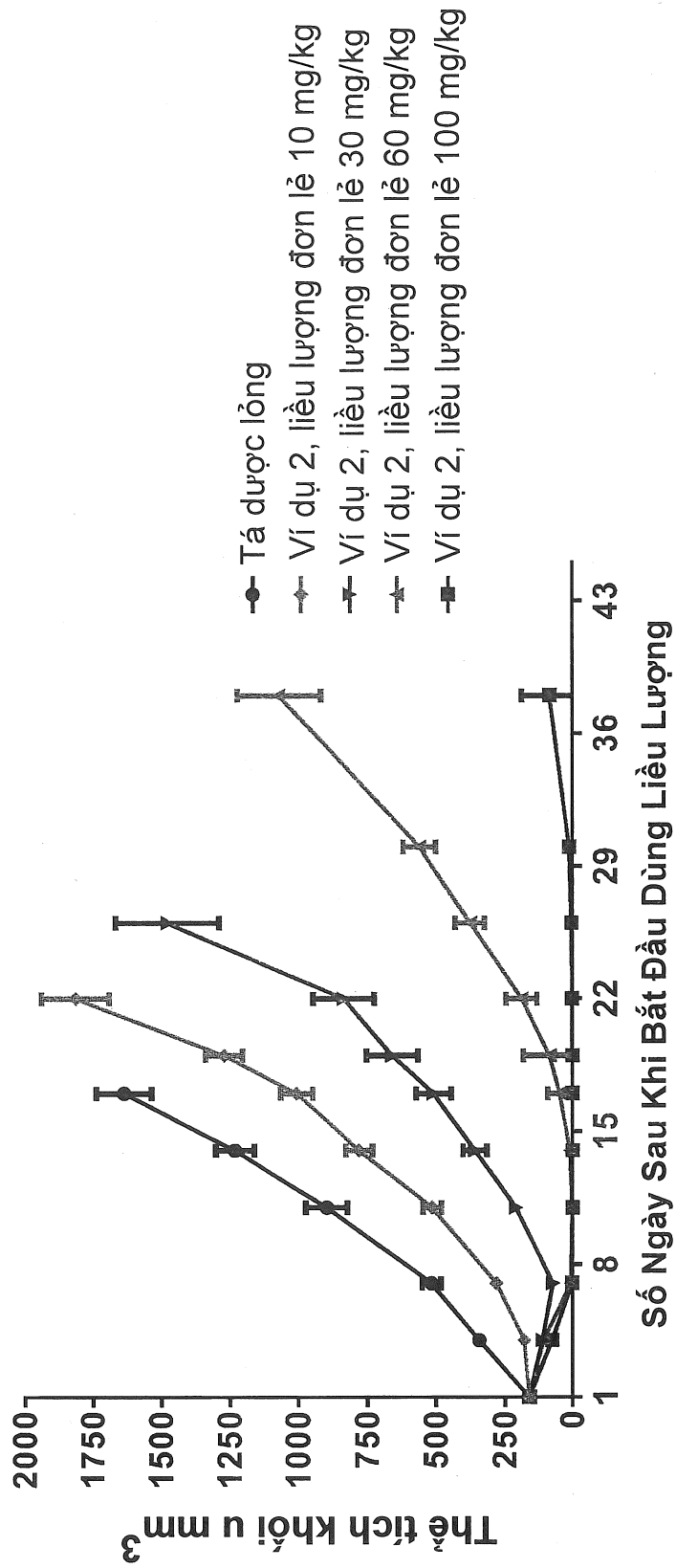


HÌNH 11

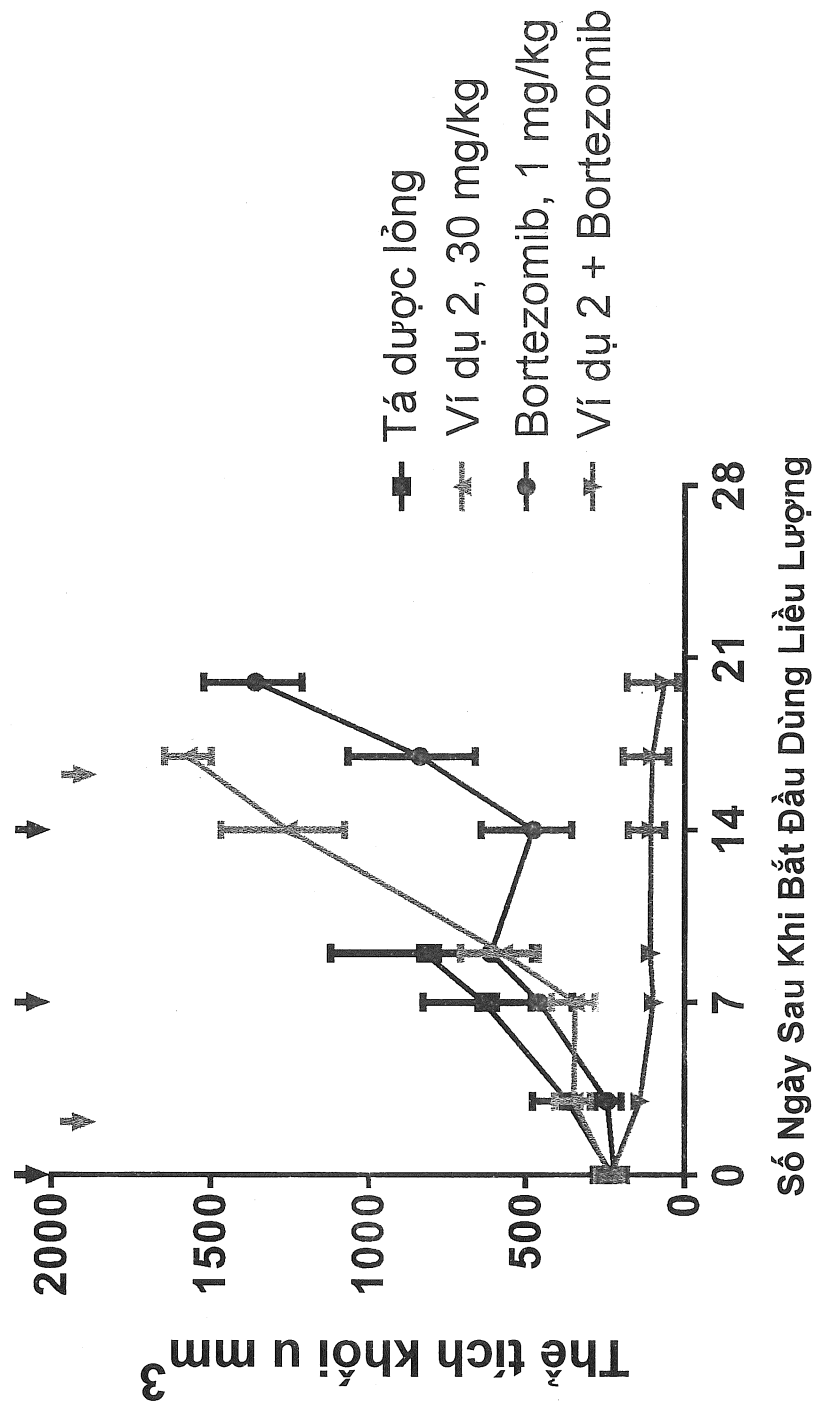




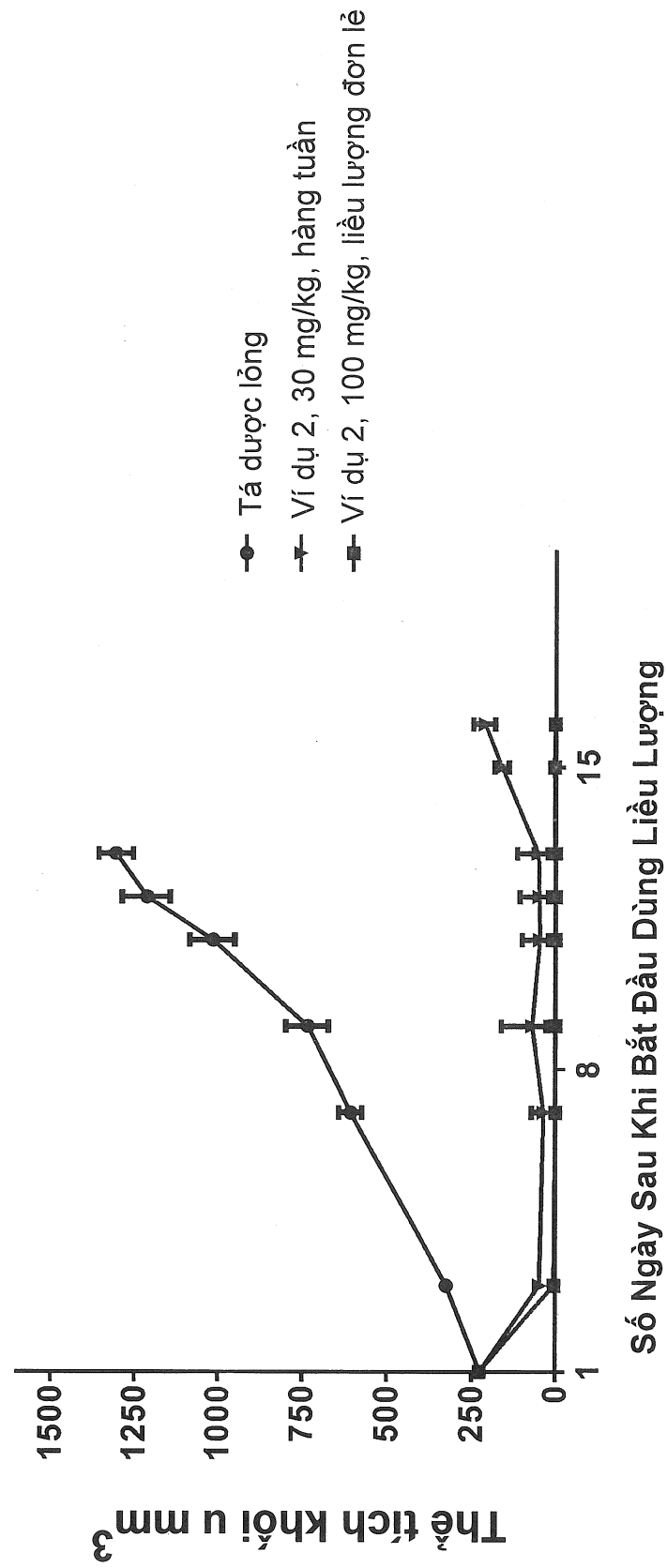
HÌNH 13



HÌNH 14



HÌNH 15



HÌNH 16