



(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 471/22; C07D 487/22; A61K (13) B
31/438; A61P 35/00

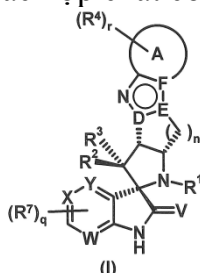


1-0033547

(21) 1-2018-01627 (22) 07/10/2016
(86) PCT/EP2016/074008 07/10/2016 (87) WO2017/060431 13/04/2017
(30) 15189210.6 09/10/2015 EP
(45) 25/10/2022 415 (43) 25/09/2018 366A
(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Germany
(72) GOLLNER, Andreas (AT); BROEKER, Joachim (AT); KERRES, Nina (AT);
KOFINK, Christiane (AT); RAMHARTER, Juergen (AT); WEINSTABL, Harald
(AT); GILLE, Annika (DE); GOEPFER, Stefan (DE); HENRY, Manuel (DE);
HUCHLER, Guenther (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT SPIRO[3H-INDOL-3,2'-PYROLIDIN]-2(1H)-ON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

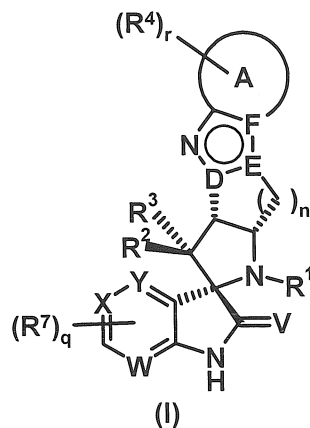
(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I):



trong đó, các nhóm từ R¹ đến R⁴, R⁷, A, D, E, F, V, W, X, Y, n, r và q là như được xác định trong phần mô tả. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất nêu trên làm các chất ức chế tương tác MDM2-p53, dược phẩm chứa hợp chất thuộc loại này, mô tả việc sử dụng chúng làm thuốc, nhất là thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ung thư và đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất spiro[3H-indol-3,2'-pyrolidin]-2(1H)-on mới và các dẫn xuất có công thức (I)



trong đó, các nhóm từ R¹ đến R⁴, R⁷, A, D, E, F, V, W, X, Y, n, r và q có nghĩa như được nêu trong phần yêu cầu bảo hộ và trong bản mô tả, sử dụng chúng làm chất ức chế tương tác MDM2-p53, dược phẩm chứa hợp chất thuộc loại này, sử dụng chúng làm thuốc, nhất là làm thuốc điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ung thư, và đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein p53 ức chế khối u là một yếu tố phiên mã đặc hiệu trình tự và đóng vai trò trung tâm trong việc điều hòa nhiều quá trình tế bào, bao gồm chu kỳ tế bào và sự ngừng tăng trưởng, tế bào chết theo lập trình, sửa chữa ADN, lão hóa, sự hình thành mạch và miễn dịch bẩm sinh. Protein Mouse Double Minute 2 (MDM2) (hoặc chất tương tự trên người của nó cũng được gọi là HDM2) tác động điều hòa theo hướng giảm đối với hoạt tính p53 theo cách tự điều hòa, và trong các điều kiện tế bào bình thường (không có kích ứng), protein MDM2 dùng để duy trì hoạt tính p53 ở các mức thấp. MDM2 trực tiếp ức chế chức năng hoạt hóa vận chuyển của p53, xuất p53 ra khỏi nhân, và thúc đẩy quá trình phân hủy qua trung gian proteasom của p53 thông qua hoạt tính E3 ubiquitin ligaza của nó.

Sự mất điều hòa của cân bằng MDM2/p53 do sự biểu hiện quá mức của MDM2 hoặc bởi sự đột biến hoặc thiếu p53 dẫn đến sự biến dạng ác tính của các tế bào bình thường. Gần đây, p53 được biết là đóng vai trò then chốt trong tất cả các loại ung thư ở người trên thực tiễn, và sự đột biến hoặc sự thiếu gen p53 có thể được nhận diện ở hơn 50% trong tổng số ung thư ở người trên toàn cầu. Phân tích 28 loại ung thư khác nhau ở người trong gần 4000 mẫu khối u của người đã chứng minh rằng, MDM2 được khuếch đại ở 7% ung thư ở người và sự biểu hiện quá mức của MDM2 bằng khuếch đại và đột biến p53 loại trừ lẫn nhau nhiều (Momand et al., *Nucleic Acid Res* (1998) 26:3453-3459).

Nhờ chức năng ức chế khối u mạnh của p53, nên việc tái kích hoạt p53 từ lâu đã được xem là chiến lược điều trị ung thư mới tiềm năng. Ở khối u chứa p53 kiểu hoang dại, MDM2 là chất ức chế tế bào hàng đầu đối với hoạt tính p53, và sự biểu hiện quá mức của MDM2 được phát hiện trong nhiều khối u ở người. Vì MDM2 ức chế p53 thông qua sự tương tác protein-protein trực tiếp, việc phong bế sự tương tác này sử dụng các phân tử nhỏ được theo đuổi trong nhiều phòng thí nghiệm hàn lâm và công nghiệp dược phẩm trong thập kỷ gần đây. Nhiều phân tử nhỏ giống thuốc, không phải peptit ví dụ như hợp chất imidazol (ví dụ, Nutlins hoặc RG7112), hợp chất benzodiazepindion, hợp chất spirooxindol (ví dụ, MI-219), piperidin được thế, hợp chất pyrrolidinon (ví dụ, PXN820-dl) và các biến thể của nó đã được lựa chọn và được thiết kế để phong bế sự tương tác MDM2/p53 như là phương tiện để tái kích hoạt p53 trong các tế bào (Vassilev et al., *Science* (2004) 303:844-848; Grasberger et al., *J Med Chem* (2005) 48:909-912; Parks et al., *Bioorg Med Chem Lett* (2005) 15:765; Ding et al., *J Am Soc* (2005) 127:10130-10131; WO 2010/028862, US Patent 7,884,107, WO 2008/119741). Nhiều chất ức chế MDM2/p53 hiệu lực đã được đánh giá trong các mẫu động vật của ung thư ở người về hoạt tính chống khối u (Vassilev et al., *Science* (2004) 303:844-848; Tovar et al, *Cancer Res* (2013) 73 (8): 2587 – 2597; Ding et al, *Journal of Medicinal Chemistry* (2013) 56 (14): 5979 – 5983; Rew et al, *Journal of Medicinal Chemistry* (2012) 55: 4936 – 4954; Sun et al, *Journal of Medicinal Chemistry* (2014) 57 (4): 1454 – 1472).

Trong chương trình thử nghiệm tiền lâm sàng nhi khoa (PPTP) của NCI, bằng chứng sớm về hoạt tính chống tăng sinh mức cao của RG7112, chất ức chế sự tương tác MDM2-p53, có thể được quan sát theo dõi in vitro và in vivo. Cụ thể, RG-7112 thể hiện hoạt tính gây độc tế bào với các giá trị IC₅₀ trung bình của dòng tế bào p53 kiểu hoang

dại thấp hơn so với dòng tế bào đột biến p53 (Carol et al., *Pediatric Blood and Cancer* (2013) 60(4):633-641). Ngoài ra, RG-7112 gây ra sự ức chế sinh trưởng khối u ở các mẫu động vật ghép khối u rắn khác loài và đặc biệt hiệu quả trong mẫu động vật ghép bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL) khác loài với việc sắp xếp lại bệnh bạch cầu dòng hỗn hợp (MLL), (Carol et al., *Pediatric Blood and Cancer* (2013) 60(4):633-641). Ngoài ra, hoạt tính chống tăng sinh và tiền gây chết tế bào theo lập trình của RG7112 đã được quan sát trong các mẫu ghép khác loài bạch cầu cấp dòng tủy người (AML) và khối u tiền liệt tuyến người chứa p53 kiểu hoang dại (Tovar et al, *Cancer Res* (2013) 73 (8): 2587 – 2597).

Do đó, chất ức chế phân tử nhỏ của các tương tác protein MDM2 đưa đến một phương pháp tiếp cận quan trọng trong điều trị ung thư, ở dạng tác nhân duy nhất hoặc kết hợp với nhiều liệu pháp chống khối u và do đó, có nhu cầu về các chất ức chế MDM2 khác mà có thể hữu dụng trong điều trị ung thư.

Các tài liệu về tình trạng kỹ thuật dưới đây bộc lộ các hợp chất oxindol xoắn làm chất ức chế sự tương tác MDM2-p53:

WO 2007/104664; WO 2007/104714; WO 2008/141917; WO 2008/141975; WO 2009/077357; WO 2009/080488; WO 2010/084097; WO 2010/121995; WO 2011/067185; WO 2011/101297; WO 2011/134925; WO 2012/038307; WO 2012/022707; WO 2012/116989; WO 2006/091646; WO 2008/036168; WO 2011/060049; WO 2012/065022; WO 2012/155066; WO 2010/028862; WO 2011/153509, WO 2012/121361, WO 2015/155332, WO 2016/001376 và WO 2016/026937.

Mục đích của sáng chế là đề cập đến các hợp chất mới mà có thể được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh và/hoặc tình trạng đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường, nhất là bệnh và/hoặc tình trạng, trong đó việc ức chế sự tương tác giữa MDM2 và p53 có lợi trong điều trị.

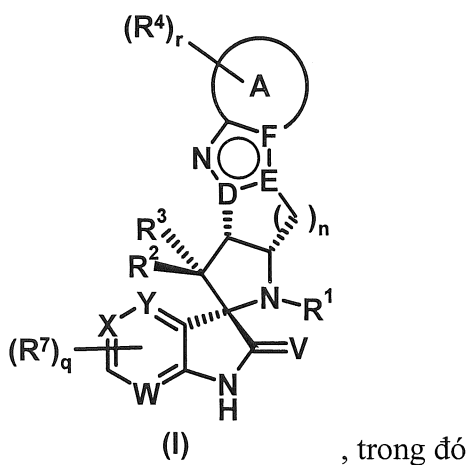
Hợp chất theo sáng chế đặc trưng bởi tác dụng ức chế mạnh lên sự tương tác giữa MDM2 và p53 và do đó, có hiệu quả cao in vitro kháng các tế bào khối u, ví dụ, sacôm xương, ALL, v.v., mà được trung gian thông qua sự ức chế tương tác giữa MDM2 và p53 và là điều kiện tiên quyết của hiệu quả tương ứng trong các mẫu in vivo và bệnh nhân

trong tương lai. Ngoài tác dụng ức chế và hiệu lực tế bào, các hợp chất còn thể hiện các đặc tính PK thích hợp và khả năng chọn lọc chống lại các dòng tế bào đột biến p53. Ngoài ra, các hợp chất này có độ ổn định chuyển hóa thích hợp mà đây là yêu cầu then chốt đối với thành phần có hoạt tính được đề tó được vị trí tác động của nó và cho phép hiệu quả kéo dài. Sau cùng, và trái ngược với nhiều hợp chất đã biết trong lĩnh vực, các hợp chất theo sáng chế có độ ổn định hóa học thích hợp, tức là, ví dụ, các hợp chất này ít có xu hướng epime hóa, một vấn đề được nhận diện đối với nhiều hợp chất đại diện đã biết của các oxindol xoắn trong lĩnh vực kỹ thuật (ví dụ, xem trong Zhao et al. J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 7223-7234; Shu et al. Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 247-256; WO 2012/065022). Cũng cần nhấn mạnh rằng, việc thiết lập các khung của hợp chất (I), tức là, các khung của mỗi một phân nhóm (Ia), (Ib) và (Ic), bản thân việc thiết lập này chưa từng xuất hiện và cần các phương thức rất tinh xảo để thu được các hợp chất có độ phức tạp cấu trúc cao này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một cách bất ngờ, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, các hợp chất có công thức (I) trong đó, các nhóm từ R^1 đến R^4 , R^7 , A, D, E, F, V, W, X, Y, n, r và q có nghĩa như được nêu trong bản mô tả này làm các chất ức chế tương tác của các protein đặc hiệu mà chúng có liên quan trong việc kiểm soát tăng sinh tế bào. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ trong điều trị các bệnh có liên quan với tương tác protein-protein này và được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường.

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



[A0]

R^1 là nhóm, tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{b1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$, $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c1}$ và phần tử thể hóa trị hai $=O$, trong khi $=O$ có thể duy nhất là phần tử thể trong các hệ vòng không thơm;

mỗi một R^{c1} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{d1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$, $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e1}$ và phần tử thể hóa trị hai $=O$, trong khi $=O$ có thể duy nhất là phần tử thể trong các hệ vòng không thơm;

mỗi một R^{e1} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều R^{f1} và/hoặc R^{g1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{f1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{g1}$, $-C(O)OR^{g1}$, $-C(O)NR^{g1}R^{g1}$, $-S(O)_2R^{g1}$, $-S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$, $-NHC(O)R^{g1}$, $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{g1}$ và phần tử thể hóa trị hai $=O$, trong khi $=O$ có thể duy nhất là phần tử thể trong các hệ vòng không thơm;

mỗi một R^{g1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

[B0]

R^2 và R^3 , độc lập nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b2} và/hoặc R^{c2} giống hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b2} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$,

$-NHC(O)R^{c2}$, $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c2}$ và phần tử thế hóa trị hai $=O$, trong khi $=O$ có thể duy nhất là phần tử thế trong các hệ vòng không thơm;

mỗi một R^{c2} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{d2} và/hoặc R^{e2} , giống hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$, $C_{4-6}xycloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{d2} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-S(O)_2R^{e2}$, $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$,

$-NHC(O)R^{e2}$, $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e2}$ và phần tử thế hóa trị hai $=O$, trong khi $=O$ có thể duy nhất là phần tử thế trong các hệ vòng không thơm;

mỗi một R^{e2} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được lựa chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$, $C_{4-6}xycloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

[C0]

A được lựa chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh nếu F là cacbon hoặc A là heteroaryl 5-6 cạnh chứa nitơ nếu F là nitơ;

mỗi một R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{a4} và R^{b4} ;

mỗi một R^{a4} độc lập với nhau là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b4} và/hoặc R^{c4} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, $C_{4-7}xycloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{b4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$,

halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{c}4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}4}\text{OR}^{\text{c}4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{c}4}$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{c}4}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{c}4}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})\text{SO}_2\text{R}^{\text{c}4}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{c}4}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}4}$ và phần tử thế hóa trị hai $=\text{O}$, trong khi $=\text{O}$ có thể duy nhất là phần tử thế trong các hệ vòng không thơm;

mỗi một $\text{R}^{\text{c}4}$ độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $\text{R}^{\text{d}4}$ và/hoặc $\text{R}^{\text{e}4}$ giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{-alkenyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{-alkynyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-haloalkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{4-7}\text{-xycloalkenyl}$, $\text{C}_{6-10}\text{-aryl}$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một $\text{R}^{\text{d}4}$ được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-\text{OR}^{\text{e}4}$, $-\text{NR}^{\text{e}4}\text{R}^{\text{e}4}$, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}4}\text{R}^{\text{e}4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}4}\text{OR}^{\text{e}4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}4}$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}4}\text{R}^{\text{e}4}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{e}4}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}4}$ và phần tử thế hóa trị hai $=\text{O}$, trong khi $=\text{O}$ có thể duy nhất là phần tử thế trong các hệ vòng không thơm;

mỗi một $\text{R}^{\text{e}4}$ độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $\text{R}^{\text{f}4}$ và/hoặc $\text{R}^{\text{g}4}$ giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{-alkenyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{-alkynyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-haloalkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{4-7}\text{-xycloalkenyl}$, $\text{C}_{6-10}\text{-aryl}$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một $\text{R}^{\text{f}4}$ được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-\text{OR}^{\text{g}4}$, $-\text{NR}^{\text{g}4}\text{R}^{\text{g}4}$, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{g}4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{g}4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}4}\text{R}^{\text{g}4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}4}\text{OR}^{\text{g}4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{g}4}$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{g}4}\text{R}^{\text{g}4}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{g}4}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{g}4}$ và phần tử thế hóa trị hai $=\text{O}$, trong khi $=\text{O}$ có thể duy nhất là phần tử thế trong các hệ vòng không thơm;

mỗi một $\text{R}^{\text{g}4}$ được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{-alkenyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{-alkynyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-haloalkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{4-7}\text{-xycloalkenyl}$, $\text{C}_{6-10}\text{-aryl}$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

r là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3;

[D0]

n là số nguyên 1, 2 hoặc 3;

[E0]

mỗi một R^7 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$, $-\text{CN}$,

$C_{1-4}\text{haloalkyl}$, $-OC_{1-4}\text{alkyl}$ và $-OC_{1-4}\text{haloalkyl}$;

q là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3;

[F0]

W, X và Y mỗi một gốc được lựa chọn độc lập từ $-N=$ và $-CH=$

với điều kiện hydro trong mỗi một $-CH=$ có thể được thay thế bằng phân tử thế R^7 nếu có mặt và tối đa hai trong số W, X và Y có thể là $-N=$;

[G0]

V là oxy hoặc lưu huỳnh;

[H0]

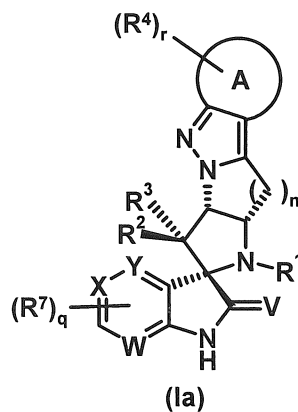
D là nitơ, E là cacbon và F là cacbon; hoặc

D là cacbon, E là nitơ và F là cacbon; hoặc

D là cacbon, E là cacbon và F là nitơ;

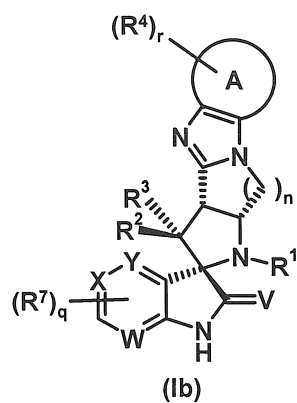
hoặc muối của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia)



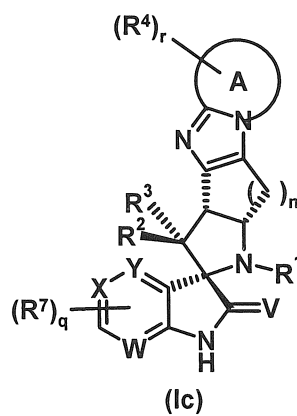
hoặc muối của hợp chất này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ib)



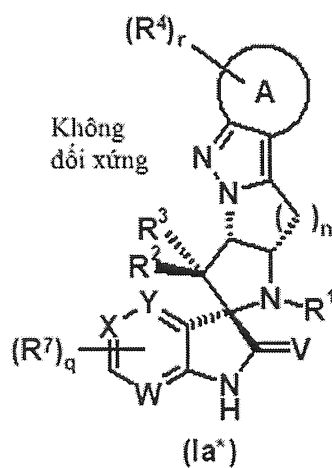
hoặc muối của hợp chất này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ic)



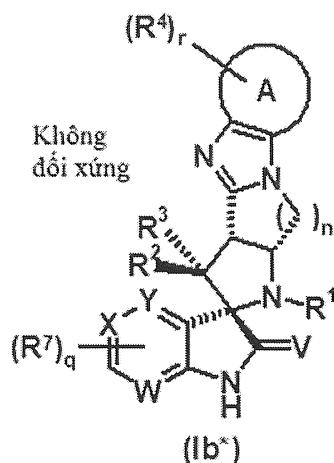
hoặc muối của hợp chất này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia*)



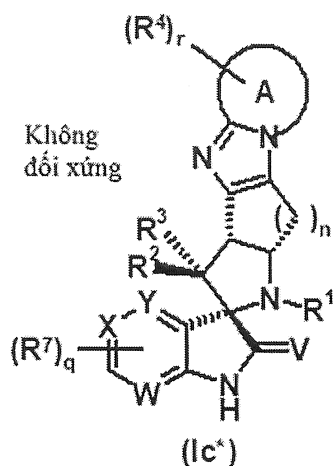
hoặc muối của hợp chất này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ib*)



hoặc muối của hợp chất này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ic*)



hoặc muối của hợp chất này.

Cần hiểu rằng, các hợp chất (Ia), (Ib) và (Ic) mỗi một hợp chất là tập hợp con của các hợp chất (I) và bất cứ khi nào thuật ngữ “(các) hợp chất (I)” được sử dụng, thuật ngữ này cũng bao gồm (các) hợp chất (Ia), (Ib) và (Ic) trừ khi được quy định theo cách khác.

Cần hiểu rằng, các hợp chất (Ia*), (Ib*) và (Ic*) mỗi một hợp chất là tập hợp con của các hợp chất (Ia), (Ib) và (Ic) tương ứng, và bất cứ khi nào (Ia), (Ib) hoặc (Ic) được sử dụng, thuật ngữ này cũng bao gồm (các) hợp chất (Ia*), (Ib*) và (Ic*) tương ứng, trừ khi được quy định theo cách khác.

Theo khía cạnh khác [A1], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

R^1 là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-7} cycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heterocyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{b1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$,

$-NHC(O)R^{c1}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c1}$;

mỗi một R^{c1} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-7} cycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heterocyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{d1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$,

$-NHC(O)R^{e1}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e1}$;

mỗi một R^{e1} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{f1} và/hoặc R^{g1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-7} cycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heterocyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{f1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{g1}$, $-C(O)OR^{g1}$, $-C(O)NR^{g1}R^{g1}$, $-S(O)_2R^{g1}$, $-S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$,

$-NHC(O)R^{g1}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{g1}$;

mỗi một R^{g1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-7} cycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heterocyclyl 3-10 cạnh;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [A2], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

R^1 là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} haloalkyl và C_{3-7} xycloalkyl;

mỗi một R^{b1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c1}$;

mỗi một R^{c1} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{d1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e1}$;

mỗi một R^{e1} độc lập với nhau được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, $C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl$, C_{3-7} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [A3], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

R^1 là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} haloalkyl và C_{3-7} xycloalkyl;

mỗi một R^{b1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c1}$, halogen và $-S(O)_2R^{c1}$;

mỗi một R^{c1} độc lập với nhau là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều giống hoặc khác nhau R^{d1} và/hoặc R^{e1} , được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{6-10} aryl và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{d1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{e1}$, $-CN$ và halogen;

mỗi một R^{e1} độc lập với nhau là C_{1-6} alkyl hoặc $C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl$;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [A4], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia),

(Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

R^1 là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi một R^{b1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c1}$ và $-S(O)_2R^{c1}$;

mỗi một R^{c1} độc lập với nhau là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl và C_{6-10} aryl;

mỗi một R^{d1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{e1}$, $-CN$ và halogen;

mỗi một R^{e1} độc lập với nhau là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [A5], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

R^1 là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi một R^{b1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c1}$ và $-S(O)_2R^{c1}$;

mỗi một R^{c1} độc lập với nhau là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl và phenyl;

mỗi một R^{d1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{e1}$, $-CN$ và halogen;

mỗi một R^{e1} độc lập với nhau là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [A6], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

R^1 được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-6} alkyl và C_{2-6} alkenyl;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [A7], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

R^1 là C_{3-7} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [A8], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

R^1 là xyclopropylmetyl;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [B1], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

R^2 và R^3 , độc lập nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b2} và/hoặc R^{c2} giống hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b2} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$,

$-NHC(O)R^{c2}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c2}$;

mỗi một R^{c2} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{d2} và/hoặc R^{e2} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{4-6} cycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{d2} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-S(O)_2R^{e2}$, $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$,

$-NHC(O)R^{e2}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e2}$;

mỗi một R^{e2} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{4-6} cycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [B2], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

một trong số R^2 và R^3 là hydro và gốc còn lại được lựa chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh, trong đó phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b2} và/hoặc R^{c2} giống hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b2} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c2}$;

mỗi một R^{c2} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được lựa chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$, $C_{4-6}xycloalkenyl$, phenyl, heteroaryl 5-6 cạnh và heteroxyclyl 3-7 cạnh;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [B3], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

một trong số R^2 và R^3 là hydro và gốc còn lại được lựa chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh, trong đó phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm bao gồm $-OC_{1-6}alkyl$, halogen, $C_{1-6}alkyl$ và $C_{1-6}haloalkyl$;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [B4], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

một trong số R^2 và R^3 là hydro và gốc còn lại được lựa chọn từ nhóm bao gồm phenyl, thienyl và pyridyl, trong đó phenyl, thienyl và pyridyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm bao gồm $-OC_{1-6}alkyl$, halogen, $C_{1-6}alkyl$ và $C_{1-6}haloalkyl$;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [B5], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

một trong số R^2 và R^3 là hydro và gốc còn lại được lựa chọn từ nhóm bao gồm 3-clo phenyl, 3-clo-2-flo phenyl và 3-bromo 2-flo phenyl;

hoặc muối của nó.

Theo các khía cạnh khác [B6], [B7], [B8], [B9], [B10] và [B11], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) với các khía cạnh cấu trúc [B0], [B1], [B2] [B3], [B4] và [B5], trong đó

R^3 là hydro;

hoặc muối của nó.

Theo các khía cạnh khác [B12], [B13], [B14], [B15], [B16] và [B17], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) với các khía cạnh cấu trúc [B0], [B1], [B2] [B3], [B4] và [B5], trong đó

R^2 là hydro;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [C1], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

A được lựa chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh nếu F là cacbon hoặc

A là heteroaryl 5-6 cạnh chứa nitơ nếu F là nitơ;

mỗi một R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{a4} và R^{b4} ;

mỗi một R^{a4} độc lập với nhau là nhóm, tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều R^{b4} và/hoặc R^{c4} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{b4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$,

$-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}alkyl)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c4}$;

mỗi một R^{c4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều R^{d4} và/hoặc R^{c4} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{d4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{e4}$, $-NR^{e4}R^{e4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-C(O)NR^{e4}R^{e4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{e4}$, $-S(O)_2R^{e4}$, $-S(O)_2NR^{e4}R^{e4}$, $-NHC(O)R^{e4}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e4}$;

mỗi một R^{e4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{f4} và/hoặc R^{g4} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, $C_{4-7}xycloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{f4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{g4}$, $-NR^{g4}R^{g4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{g4}$, $-C(O)OR^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}R^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{g4}$, $-S(O)_2R^{g4}$, $-S(O)_2NR^{g4}R^{g4}$, $-NHC(O)R^{g4}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{g4}$;

mỗi một R^{g4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, $C_{4-7}xycloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

r là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối của hợp chất này.

Theo khía cạnh khác [C2], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ia*) hoặc (Ib*), trong đó

A là phenyl và F là cacbon;

mỗi một R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{a4} và R^{b4} ;

mỗi một R^{a4} độc lập với nhau là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b4} và/hoặc R^{c4} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$ và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{b4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, halogen, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$ và $-NHC(O)R^{c4}$;

mỗi một R^{c4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{d4} và/hoặc R^{e4} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$ và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{d4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{e4}$, $-NR^{e4}R^{e4}$ và $-S(O)_2R^{e4}$;

mỗi một R^{e4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{f4} và/hoặc R^{g4} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{f4} là $-OR^{g4}$;

mỗi một R^{g4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

r là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối của hợp chất này.

Theo khía cạnh khác [C3], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

A được lựa chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh nếu F là cacbon hoặc

A là heteroaryl 5-6 cạnh chứa nitơ nếu F là nitơ;

mỗi một R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{a4} và R^{b4} ;

mỗi một R^{a4} độc lập với nhau là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b4} và/hoặc R^{c4} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{b4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NHOR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$,

$-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}alkyl)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c4}$;

mỗi một R^{c4} độc lập với nhau được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

r là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [C4], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia),

(Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

A được lựa chọn từ nhóm bao gồm phenyl và pyridyl nếu F là cacbon hoặc

A là pyridyl nếu F là nitơ;

mỗi một R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{a4} và R^{b4} ;

mỗi một R^{a4} độc lập với nhau là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b4} giống hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NH SO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}alkyl)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c4}$;

mỗi một R^{c4} độc lập với nhau được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

r là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [C5], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

A được lựa chọn từ nhóm bao gồm phenyl và pyridyl nếu F là cacbon hoặc

A là pyridyl nếu F là nitơ;

mỗi một R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{a4} và R^{b4} ;

mỗi một R^{a4} độc lập với nhau là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b4} giống hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$ và $-S(O)_2R^{c4}$;

mỗi một R^{c4} độc lập với nhau được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

r là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [C6], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia),

(Ib), (Ia*) hoặc (Ib*), trong đó

A là phenyl và F là cacbon;

mỗi một R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{a4} và R^{b4} ;

mỗi một R^{a4} độc lập với nhau là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b4} giống hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$ và $-S(O)_2R^{c4}$;

mỗi một R^{c4} độc lập với nhau được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

r là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối của nó.

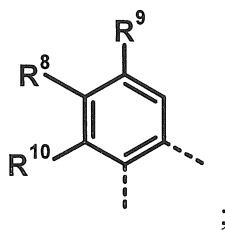
Theo các khía cạnh khác [C7], [C8], [C9], [C10], [C11], [C12] và [C13], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) với các khía cạnh cấu trúc [C0], [C1], [C2], [C3], [C4], [C5] và [C6], trong đó

r là số nguyên 1 hoặc 2;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [C14], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ia*) hoặc (Ib*), trong đó

A cùng với r phần tử thế R^4 là



R^8 được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, halogen, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_{1-6}$ alkyl, $-C(O)N(C_{1-6}alkyl)_2$ và $-S(O)_2C_{1-6}alkyl$;

R^9 được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, halogen, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_{1-6}$ alkyl.

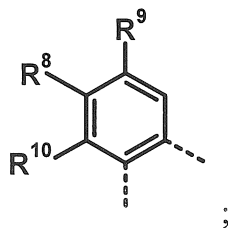
alkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})_2$ và $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$;

R^{10} được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})_2$ và $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$;

với điều kiện ít nhất một trong số R^8 đến R^{10} nhưng không phải tất cả R^8 đến R^{10} là hydro; hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [C15], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ia*) hoặc (Ib*), trong đó

A cùng với r phần tử thế R^4 là



R^8 là $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

một trong số R^9 và R^{10} là $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ và gốc còn lại là hydro;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [D1], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

n là số nguyên 1 hoặc 2;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [D2], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

n là 1;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [D3], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

n là 2;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [E1], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

mỗi một R^7 độc lập là halogen hoặc -CN và q là 1 hoặc 2;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [E2], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

mỗi một R^7 độc lập là clo hoặc flo và q là 1 hoặc 2;

hoặc muối của nó.

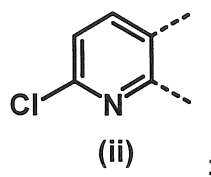
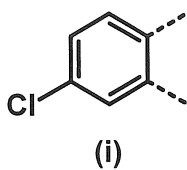
Theo khía cạnh khác [F1], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

W, X và Y là $-CH=$ với điều kiện hydro trong mỗi một $-CH=$ có thể được thay thế bằng phần tử thế R^7 nếu có mặt;

hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [EF1], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

vòng 6 cạnh bao gồm W, X và Y cùng với q phần tử thế R^7 có cấu trúc dưới được lựa chọn từ nhóm bao gồm (i) và (ii)



hoặc muối của nó.

Theo khía cạnh khác [G1], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), trong đó

V là oxy;

hoặc muối của nó.

Tất cả các khía cạnh cấu trúc A1 đến A8, B1 đến B17, C1 đến C15, D1 đến D3, E1 và E2, F1, G1 và EF1 nêu trên là các phương án ưu tiên lần lượt của các khía cạnh tương ứng A0, B0, C0, D0, E0, F0, EF0 và G0, trong đó EF0 (EF) là tổ hợp của E0 (E) và F0 (F). Các khía cạnh cấu trúc A0 đến A8, B0 đến B17, C0 đến C15, D0 đến D3, E0 đến E2, F0 và F1, EF0 và EF1, và G0 và G1 đề cập đến các phần phân tử khác nhau của các hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) và (Ic*) theo sáng chế có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp ABCDEFG, để thu được các hợp chất ưu tiên (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) và (Ic*) (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp ABCDEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất theo sáng chế.

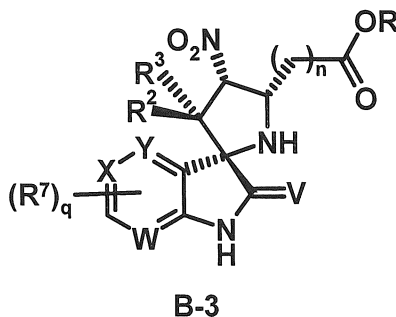
Các phương án ưu tiên theo sáng chế với công thức cấu trúc (Ia) là các hợp chất ví dụ từ Ia-1 đến Ia-57.

Các phương án ưu tiên theo sáng chế với công thức cấu trúc (Ib) là các hợp chất ví dụ từ Ib-1 đến Ib-254.

Các phương án ưu tiên theo sáng chế với công thức cấu trúc (Ic) là các hợp chất ví dụ từ Ic-1 đến Ic-38.

Tất cả các hợp chất trung gian tổng hợp được xác định chung cũng như được bộc lộ cụ thể ở đây và muối của chúng cũng là một phần của sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-3 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):



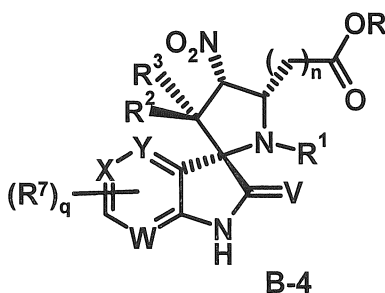
Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^7 , V, W, X, Y, q và n trong B-3 tương ứng với

các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) ở trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 , [D0] đối với n , [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với $W/X/Y$ và [G0] đối với V . R là nhóm bảo vệ carboxyl, ví dụ, C_{1-6} alkyl hoặc t -Bu.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-3 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-3 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [D0] đến [D3] đối với n , [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với $W/X/Y$, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này (bao gồm các định nghĩa về R) có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BDEFGR, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-3 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp BDEFGR đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-3.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-3 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-4 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):



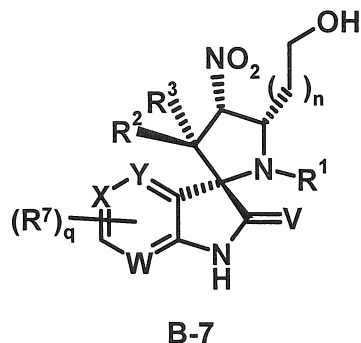
Định nghĩa về các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , V , W , X , Y , q và n trong B-4 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) ở trên, tức là, [A0] đối với R^1 , [B0] đối với R^2/R^3 , [D0] đối với n , [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với $W/X/Y$ và [G0] đối với V . R là nhóm bảo vệ carboxyl, ví dụ, C_{1-6} alkyl hoặc t -Bu.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-4 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên

(Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-4 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [A0] đến [A8] đối với R^1 , [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [D0] đến [D3] đối với n , [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với W/X/Y, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này (bao gồm các định nghĩa về R) có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp ABDEFGR, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-4 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp ABDEFGR đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-4.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-4 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-7 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):



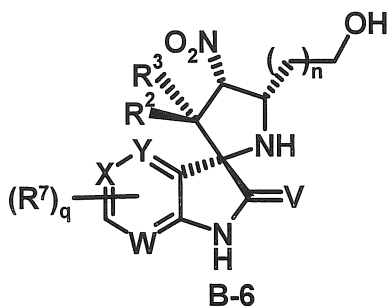
Định nghĩa về các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , V, W, X, Y, q và n trong B-7 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [A0] đối với R^1 , [B0] đối với R^2/R^3 , [D0] đối với n , [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với W/X/Y và [G0] đối với V.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-7 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-7 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [A0] đến [A8] đối với R^1 , [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [D0] đến

[D3] đối với n , [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với $W/X/Y$, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp ABDEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-7 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp ABDEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-7.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-7 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-6 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):



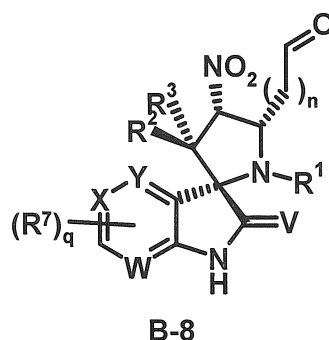
Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^7 , V , W , X , Y , q và n trong B-6 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 , [D0] đối với n , [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với $W/X/Y$ và [G0] đối với V .

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-6 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-6 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [D0] đến [D3] đối với n , [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với $W/X/Y$, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BDEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-6 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp

BDEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-6.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-6 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-8 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):



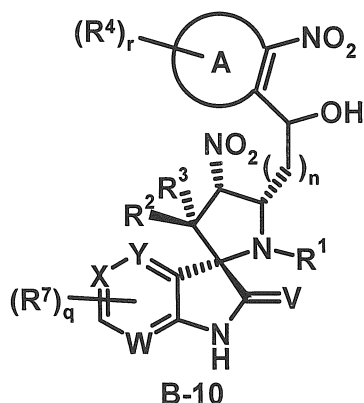
Định nghĩa về các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , V , W , X , Y , q và n trong B-8 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [A0] đối với R^1 , [B0] đối với R^2/R^3 , [D0] đối với n , [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với $W/X/Y$ và [G0] đối với V .

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-8 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-8 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [A0] đến [A8] đối với R^1 , [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [D0] đến [D3] đối với n , [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với $W/X/Y$, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp ABDEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-8 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp ABDEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-8.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian

tổng hợp có công thức B-8 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-10 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):



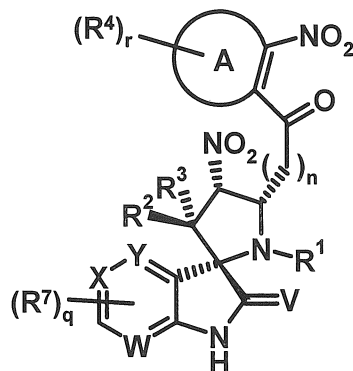
Định nghĩa về các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r, q và n trong B-10 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [A0] đối với R^1 , [B0] đối với R^2/R^3 , [C0] đối với A/ R^4/r , [D0] đối với n, [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với W/X/Y và [G0] đối với V.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-10 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-10 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [A0] đến [A8] đối với R^1 , [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [C0] đến [C15] đối với A/ R^4/r , [D0] đến [D3] đối với n, [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với W/X/Y, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp ABCDEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-10 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp ABCDEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-10.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-10 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các

phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-11 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):



B-11

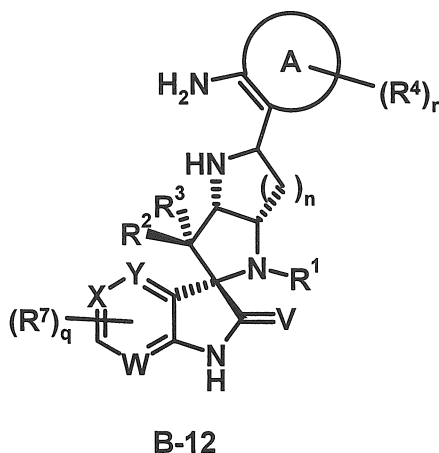
Định nghĩa về các nhóm $R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, A, V, W, X, Y, r, q$ và n trong B-11 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [A0] đối với R^1 , [B0] đối với R^2/R^3 , [C0] đối với $A/R^4/r$, [D0] đối với n , [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với $W/X/Y$ và [G0] đối với V .

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-11 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-11 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [A0] đến [A8] đối với R^1 , [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [C0] đến [C15] đối với $A/R^4/r$, [D0] đến [D3] đối với n , [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với $W/X/Y$, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp ABCDEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-11 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp ABCDEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-11.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-11 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và

(Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-12 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):



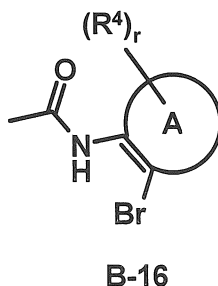
Định nghĩa về các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r, q và n trong B-12 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [A0] đối với R^1 , [B0] đối với R^2/R^3 , [C0] đối với A/ R^4/r , [D0] đối với n, [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với W/X/Y và [G0] đối với V.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-12 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-12 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [A0] đến [A8] đối với R^1 , [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [C0] đến [C15] đối với A/ R^4/r , [D0] đến [D3] đối với n, [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với W/X/Y, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp ABCDEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-12 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp ABCDEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-12.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-12 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và

(Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-16 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):

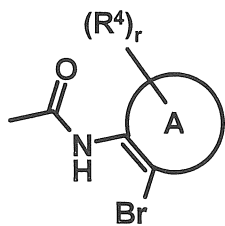


Các định nghĩa về nhóm R^4 , A và r trong B-16 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [C0] đối với $A/R^4/r$.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-16 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-16 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [C0] đến [C15] đối với $A/R^4/r$ mỗi khía cạnh xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-16. Các hợp chất trung gian ưu tiên B-16 được lựa chọn từ các hợp chất trung gian B-16a đến B-16f (xem trong bảng 15-2 dưới đây), bao gồm muối của chúng.

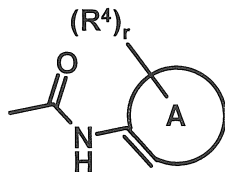
Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-16 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-16



B-16 , hoặc muối của hợp chất này,

bao gồm bước brom hóa hợp chất có công thức B-15



B-15 , hoặc muối của hợp chất này, trong đó

phản ứng được thực hiện trong dung môi với nguồn brom ái điện tử với sự có mặt của chất xúc tác paladi và chất phụ gia axit, và R^4 , A và r như được xác định ở trên trong bản mô tả này. (Bước A)

Các phương án/điều kiện của bước A:

Dung môi để lựa chọn có thể là dung môi hữu cơ, tốt hơn được chọn từ nhóm gồm axit cacboxylic, este cacboxylic, alkan và dung môi thơm, hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nữa dung môi được chọn từ nhóm gồm AcOH, nBuOAc, iPrOAc, MCH, nHep, toluen và xylol (hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, nBuOAc/AcOH (9:1), iPrOAc/AcOH (9:1), toluen/AcOH (9:1)). Tốt nhất là AcOH.

Nguồn brom ái điện tử có thể, ví dụ, được lựa chọn từ nhóm gồm NBS, N-bromosacarin và 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin. Tốt hơn NBS được chọn làm nguồn brom ái điện tử.

Chất xúc tác paladi để sử dụng tốt hơn có thể là chất xúc tác Pd(II), ví dụ, chất xúc tác Pd(II) được chọn từ nhóm gồm Pd(OAc)₂ và Pd(OC(O)CF₃)₂. Chất xúc tác Pd(II) ưu tiên là Pd(OAc)₂.

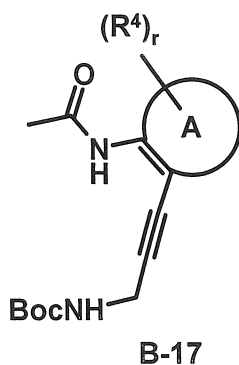
Trong phạm vi chất phụ gia axit liên quan, chất phụ gia axit này tốt hơn là axit thơm, tốt hơn là axit sulfonic thơm. Chất phụ gia axit tốt nhất là TsOH hoặc hydrat của nó.

Phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 70°C đến khoảng 100°C, tốt hơn từ khoảng 60°C đến khoảng 90°C. Tốt nhất nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 60°C đến khoảng 80°C.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-16 mà có thể được tổng hợp bằng phương pháp này được lựa chọn từ hợp chất trung gian bất kỳ trong số các hợp chất trung gian B-16a đến B-16f (xem trong bảng 15-2 dưới đây), bao gồm muối của chúng.

Lợi ích của bước brom hóa như được mô tả ở đây hiệu quả và hiệu suất cao của nó nhờ kiểm soát gần như hoàn toàn hóa học chọn lọc vị trí thiết lập mối liên kết sau đó giữa hệ vòng được thế A và khung isatin (oxindol) mà khung này cũng chịu ảnh hưởng mạnh bởi nhóm bảo vệ anilit, khoảng nhiệt độ áp dụng và sự lựa chọn AcOH làm dung môi phản ứng. Ngoài ra, việc sử dụng NBS là thân thiện trong xử lý.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-17 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):

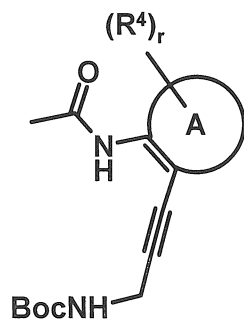


Các định nghĩa về nhóm R^4 , A và r trong B-17 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [C0] đối với A/ R^4 /r.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-17 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-17 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [C0] đến [C15] đối với A/ R^4 /r mỗi khía cạnh xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-17. Các hợp chất trung gian ưu tiên B-17 được lựa chọn từ các hợp chất trung gian B-17a đến B-17f (xem trong bảng 15-3 dưới đây), bao gồm muối của chúng.

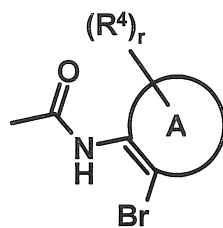
Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-17 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-17



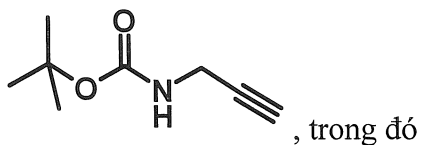
B-17 , hoặc muối của hợp chất này,

bao gồm bước cho hợp chất có công thức B-16



B-16 , hoặc muối của hợp chất này,

phản ứng với tert-butyl este của axit prop-2-ynyl-carbamic



, trong đó

phản ứng được thực hiện trong dung môi với sự có mặt của chất xúc tác paladi, phối tử, bazơ và tùy ý, chất đồng xúc tác đồng, và R^4 , A và r như được xác định ở trên trong bản mô tả này. (Bước B)

Các phương án/điều kiện của bước B:

Dung môi để lựa chọn có thể là dung môi hữu cơ, tốt hơn được chọn từ nhóm

gồm DMSO, DMF, ACN, THF, dioxan, NMP, iPrOAc, toluen, nBuOH, hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt nhất là DMSO.

Chất xúc tác paladi để sử dụng tốt hơn là chất xúc tác Pd(II) hoặc Pd(0), ví dụ, chất xúc tác paladi được chọn từ nhóm gồm Pd(OAc)₂ và Pd₂(dba)₃. Chất xúc tác paladi tốt hơn là Pd₂(dba)₃.

Phối tử để dùng trong phản ứng tốt hơn là hợp chất phospho hữu cơ, ví dụ, phối tử được lựa chọn từ nhóm gồm [(tBu)₃PH]BF₄, RuPhos và Xphos. Phối tử để sử dụng tốt hơn là [(tBu)₃PH]BF₄.

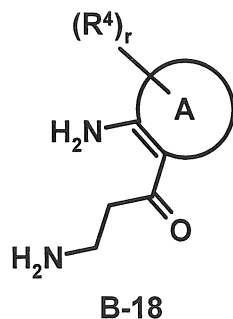
Chất đồng xúc tác đồng, nếu có mặt, tốt hơn là muối đồng, tốt hơn nữa là muối Cu(I), ví dụ, được lựa chọn từ nhóm gồm CuI, CuCl và Cu₂O. Chất đồng xúc tác đồng tốt hơn là CuI.

Bazơ để sử dụng tốt hơn là bazơ hữu cơ, tốt hơn nữa là bazơ amin, ví dụ, amin bậc hai. Tốt nhất là sử dụng DIPA.

Phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 70°C, tốt hơn từ khoảng 20°C đến khoảng 40°C. Nhiệt độ tốt nhất nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 30°C.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-17 mà có thể được tổng hợp bằng phương pháp này được lựa chọn từ hợp chất trung gian bất kỳ trong số các hợp chất trung gian B-17a đến B-17f (xem trong bảng 15-3 dưới đây), bao gồm muối của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-18 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):



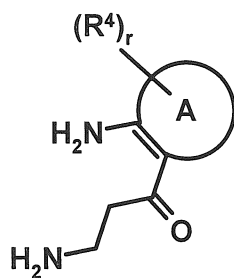
Các định nghĩa về nhóm R⁴, A và r trong B-18 tương ứng với các định nghĩa

được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [C0] đối với A/R⁴/r.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-18 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-18 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [C0] đến [C15] đối với A/R⁴/r mỗi khía cạnh xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-18. Các hợp chất trung gian ưu tiên B-18 được lựa chọn từ các hợp chất trung gian B-18a đến B-18l (xem trong các bảng 15-4 và 15-5 dưới đây), bao gồm muối của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-18 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

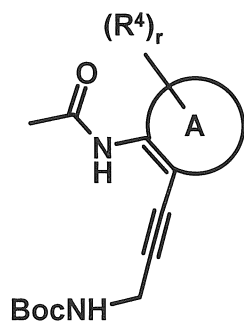
Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-18



B-18

, hoặc muối của hợp chất này,

bao gồm bước hydrat hóa và loại bỏ bảo vệ của hợp chất có công thức B-17



B-17

, hoặc muối của hợp chất này, trong đó

bước hydrat hóa được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác paladi trong dung môi và

bước loại bỏ bảo vệ được thực hiện với sự có mặt của axit, và R^4 , A và r như được xác định ở trên trong bản mô tả này. (Bước C)

Các phương án/điều kiện của bước C:

Dung môi để lựa chọn có thể là dung môi hữu cơ, tốt hơn axit cacboxylic. Tốt nhất là AcOH.

Chất xúc tác paladi để sử dụng tốt hơn là chất xúc tác Pd(II), ví dụ, chất xúc tác Pd(II) được chọn từ nhóm gồm Pd(OAc)₂, PdCl₂ và Pd(OC(O)CF₃)₂. Chất xúc tác Pd(II) ưu tiên là Pd(OAc)₂.

Axit để dùng trong bước loại bỏ bảo vệ tốt hơn là dung dịch nước axit vô cơ, ví dụ, được lựa chọn từ nhóm gồm dung dịch nước HCl, HBr và H₂SO₄. Tốt nhất dung dịch nước HCl.

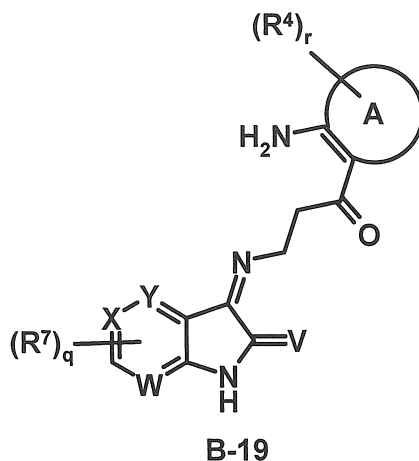
Bước hydrat hóa có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 80°C, tốt hơn từ khoảng 20°C đến khoảng 50°C. Tốt nhất nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 30°C.

Bước loại bỏ bảo vệ có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 80°C.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-18 mà có thể được tổng hợp bằng phương pháp này được lựa chọn từ hợp chất trung gian bất kỳ trong số các hợp chất trung gian B-18a đến B-18l (xem trong bảng 15-4 và 15-5 dưới đây) và muối của chúng.

Sản phẩm trung gian thu được sau bước hydrat hóa, tức là, B-18 vẫn chứa nhóm bảo vệ axetyl và Boc, cũng là một phần của sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-19 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):

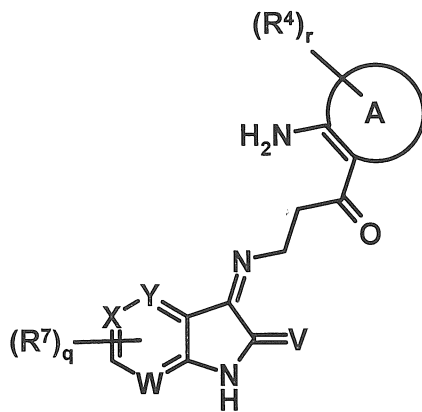


Định nghĩa về các nhóm R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r và q trong B-19 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [C0] đối với A/ R^4 /r, [E0] đối với R^7 /q, [F0] đối với W/X/Y và [G0] đối với V.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-19 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-19 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [C0] đến [C15] đối với A/ R^4 /r, [E0] đến [E2] đối với R^7 /q, [F0] và [F1] đối với W/X/Y, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với R^7 /q/W/X/Y nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp CEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-19 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp CEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-19. Các hợp chất trung gian ưu tiên B-19 được lựa chọn từ các hợp chất trung gian B-19a đến B-19f (xem trong bảng 15-6 dưới đây), bao gồm muối của chúng.

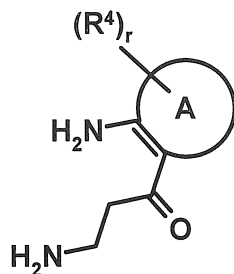
Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-19 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-19

**B-19**

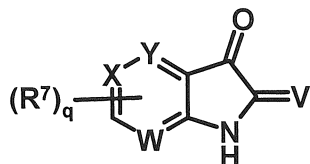
, hoặc muối của hợp chất này,

bao gồm bước cho hợp chất có công thức B-18

**B-18**

, hoặc muối của hợp chất này,

phản ứng với hợp chất có công thức S-1

**S-1**

, hoặc muối của hợp chất này,

trong đó phản ứng được thực hiện trong dung môi với sự có mặt của axit và bazơ, và R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r và q như được xác định ở trên trong bản mô tả này. (Bước D)

Các phương án/điều kiện của bước D:

Dung môi để lựa chọn có thể là dung môi hữu cơ, tốt hơn được chọn từ nhóm gồm MeOH, DMF, ACN, NMP và THF, hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt nhất là hỗn hợp của MeOH và DMF.

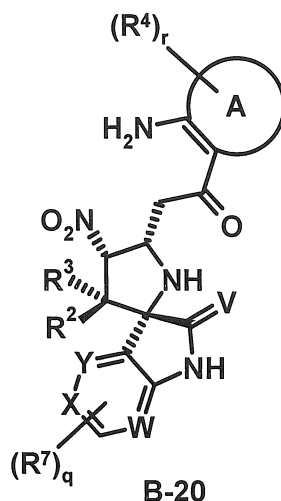
Axit để sử dụng tốt hơn là axit hữu cơ, tốt hơn nữa axit cacboxylic. Tốt nhất là sử dụng AcOH.

Bazơ để sử dụng tốt hơn bazơ hữu cơ, tốt hơn nữa bazơ amin, ví dụ, amin bậc ba. Amin bậc ba tốt hơn được lựa chọn từ nhóm gồm amin TEA, DIPEA và N-ethyl-dixyclohexyl. Tốt nhất là sử dụng TEA.

Phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng - 10°C đến khoảng 50°C, tốt hơn từ khoảng 10°C đến khoảng 20°C.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-19 mà có thể được tổng hợp bằng phương pháp này được lựa chọn từ hợp chất trung gian bất kỳ trong số các hợp chất trung gian B-19a đến B-19l (xem trong bảng 15-6 dưới đây) bao gồm muối của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-20 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):



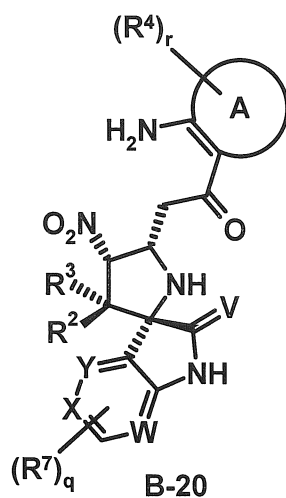
Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r và q trong B-20 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 , [C0] đối với A/ R^4/r , [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với W/X/Y và [G0] đối với V.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-20 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-20 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [C0] đến [C15] đối với A/ R^4/r , [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với W/X/Y, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị

với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BCEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-20 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp BCEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-20. Các hợp chất trung gian ưu tiên B-20 được lựa chọn từ các hợp chất trung gian B-20a đến B-20f (xem trong bảng 15-7 dưới đây), bao gồm muối của chúng.

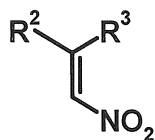
Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-20 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-20



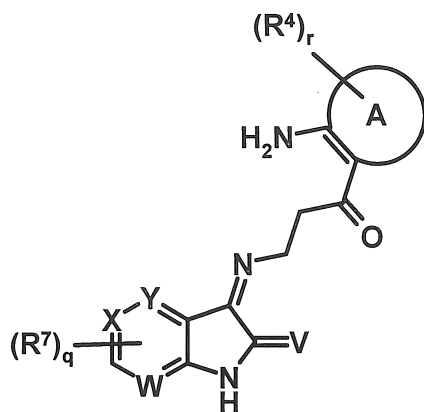
, hoặc muối của hợp chất này,

bao gồm bước cho hợp chất có công thức B-2



, hoặc muối của hợp chất này,

phản ứng với hợp chất có công thức B-19

**B-19**

, hoặc muối của hợp chất này, trong đó

phản ứng được thực hiện trong dung môi với sự có mặt của bazơ, và R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r và q như được xác định ở trên trong bản mô tả này. (Bước E)

Các phương án/điều kiện đối với bước E:

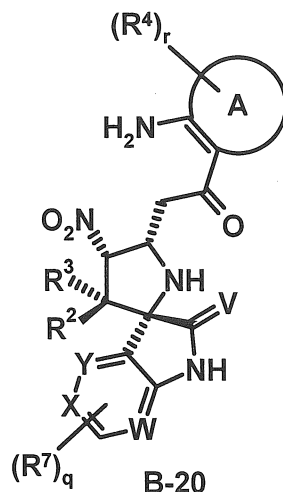
Dung môi để lựa chọn là dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của dung môi hữu cơ và nước. Tốt hơn, dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm gồm MeTHF, dioxan, DCM, ACN, toluen, 2-metyl-2-butanol và iPrOH, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp của (các) dung môi hữu cơ với nước. Tốt nhất là hỗn hợp của toluen và nước.

Bazơ để sử dụng tốt hơn là bazơ hữu cơ, tốt hơn nữa bazơ amin. Bazơ amin tốt hơn được lựa chọn từ nhóm gồm N-methylpyrrolidin, N-ethylpyrrolidin, N-methylpiperidin, 1-(2-hydroxyetyl)-pyrrolidin, 3-quinuclidinol và DABCO. Tốt nhất là sử dụng N-methylpyrrolidin.

Phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 35°C đến khoảng 110°C, tốt hơn từ khoảng 40°C đến khoảng 85°C.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-20 mà có thể được tổng hợp bằng phương pháp này được lựa chọn từ hợp chất trung gian bất kỳ trong số các hợp chất trung gian B-20a đến B-20f (xem trong bảng 15-7 dưới đây) bao gồm muối của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tách không đối xứng hỗn hợp bao gồm cả hai chất đồng phân đối ảnh của hợp chất trung gian có công thức B-20



bao gồm bước làm kết tủa muối của một chất đồng phân đối ảnh tạo ra bằng một axit không đối xứng.

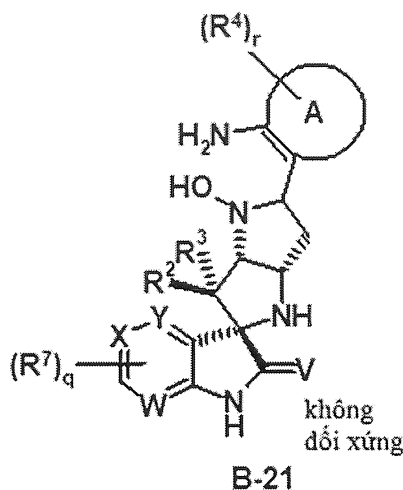
Các phương án/điều kiện để tách không đối xứng:

Axit không đối xứng để sử dụng, ví dụ tốt hơn được lựa chọn từ nhóm bao gồm axit (+)-Di-O,O'-dibenzoyl-D-tartaric, axit (-)-Di-O,O'-dibenzoyl-L-tartaric, axit (+)-Di-O,O'-p-toluoyl-D-tartaric, axit (-)-Di-O,O'-p-toluoyl-L-tartaric, axit (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic, axit (1R)-(-)-camphor-10-sulfonic, axit (R)-(-)-mandelic, axit (S)-(+)-mandelic, axit L-pyroglutamic, axit D-pyroglutamic, axit L-(+)-tartaric và axit D-(-)-tartaric. Tốt nhất là axit (1R)-(-)- và (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic. Muối của chất đồng phân đối ảnh được kết tủa từ dung dịch hoặc huyền phù của các hợp chất B-20 trong dung môi thích hợp, tốt hơn là ACN. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, giả sử rằng, sự hình thành các solvat axetonitril không ổn định của muối axit camphor-10-sulfonic kết tủa có thể chịu trách nhiệm về việc dung giải hỗn hợp triệt quang của các hợp chất được ưu tiên nhất. Muối kết tủa một cách chọn lọc, tức là, một chất đồng phân đối ảnh kết tủa ở dạng muối của axit không đối xứng, trong khi chất đồng phân đối ảnh khác giữ nguyên/cơ bản được hòa tan trong các điều kiện áp dụng. Chất đồng phân đối ảnh tự do có thể được thu hồi từ muối bằng phương pháp trao đổi ion. Phương pháp mô tả nêu trên trong tài liệu này cũng có thể được áp dụng để làm giàu một chất đồng phân đối ảnh so với chất kia nếu như sự tách đầy đủ không thể đạt được hoặc các bước có thể được lặp lại nhiều lần để đạt được sự tách đầy đủ. Các phương tiện tách mà chất đồng phân đối ảnh/muối tương ứng thu được ở dạng mà gần như không chứa chất đồng phân đối ảnh

kia. Tốt hơn, axit không đối xứng được sử dụng với lượng dưới tỷ lệ so với chất đồng phân đối ảnh được tách, tức là, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,5 – 0,9 đương lượng. (tốt nhất khoảng 0,6 đương lượng). Nồng độ tổng của chất triệt quang trong dung dịch/huyền phù trước khi tách tốt hơn nằm trong khoảng từ 50 – 150g/L, tốt nhất khoảng 100g/L.

Các hợp chất trung gian không đối xứng B-20 được ưu tiên mà có thể được tách từ chất đồng phân đối ảnh của chúng bằng phương pháp này được lựa chọn từ hợp chất trung gian bất kỳ trong số các hợp chất trung gian B-20g đến B-20l (xem trong bảng 15-7 dưới đây) bao gồm muối của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-21 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):



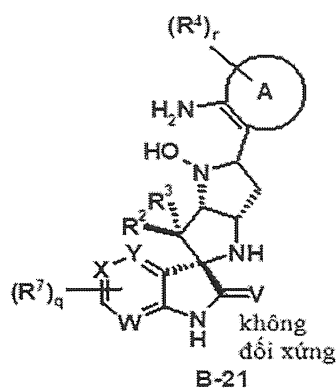
Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r và q trong B-21 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 , [C0] đối với A/ R^4/r , [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với W/X/Y và [G0] đối với V.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-21 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-21 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [C0] đến [C15] đối với A/ R^4/r , [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với W/X/Y, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị

với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BCEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-21 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp BCEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-21. Các hợp chất trung gian ưu tiên B-21 được lựa chọn từ các hợp chất trung gian B-21a đến B-21f (xem trong bảng 15-8 dưới đây), bao gồm muối của chúng.

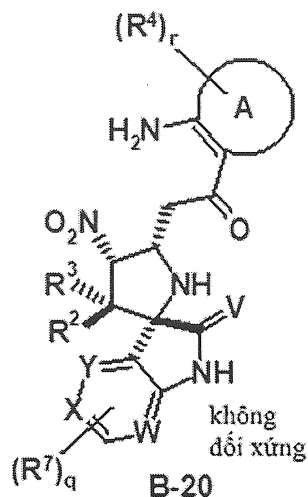
Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-21 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-21



, hoặc muối của hợp chất này,

bao gồm bước hydro hóa hợp chất có công thức B-20,



, hoặc muối của hợp chất này, trong đó

phản ứng được thực hiện trong dung môi với sự có mặt của chất xúc tác Pt, và R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r và q như được xác định ở trên trong bản mô tả này.

Các phương án/điều kiện của bước này:

Dung môi để lựa chọn có thể là dung môi hữu cơ. Tốt hơn, dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm gồm MeTHF, THF, MeOH, nBuOAc và iPrOAc, hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt nhất là MeTHF.

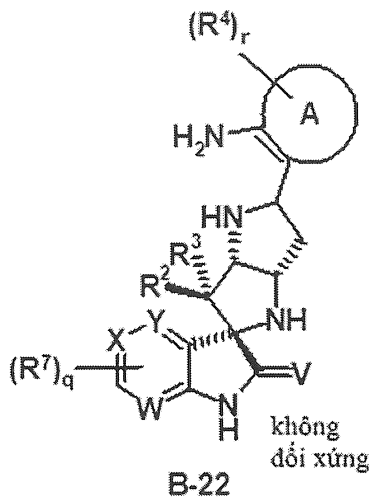
Tốt hơn, chất xúc tác Pt để sử dụng là Pt/C.

Phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 100°C, tốt hơn từ khoảng 20°C đến khoảng 30°C.

Áp suất H_2 áp dụng trong quá trình hydro hóa tốt hơn nằm trong khoảng từ khoảng 20 bar đến khoảng 70 bar. Tốt nhất áp suất H_2 nằm trong khoảng từ khoảng 60 bar đến khoảng 70 bar

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-21 mà có thể được tổng hợp bằng phương pháp này được lựa chọn từ hợp chất trung gian bất kỳ trong số các hợp chất trung gian B-21a đến B-21f (xem trong bảng 15-8 dưới đây) bao gồm muối của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-22 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):



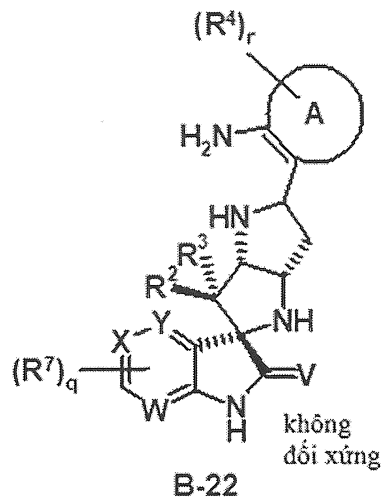
Định nghĩa về các nhóm $R^2, R^3, R^4, R^7, A, V, W, X, Y, r$ và q trong B-22 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 , [C0] đối với $A/R^4/r$, [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với $W/X/Y$ và [G0] đối với V .

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-22 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-22 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [C0] đến [C15] đối với $A/R^4/r$, [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với $W/X/Y$, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BCEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-22 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp BCEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-22. Các hợp chất trung gian ưu tiên B-22 được lựa chọn từ các hợp chất trung gian B-22a đến B-22f (xem trong bảng 15-8 dưới đây), bao gồm muối của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-22 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

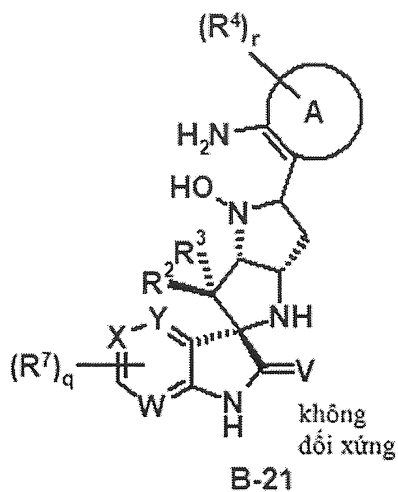
Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất

trung gian có công thức B-22



, hoặc muối của hợp chất này,

bao gồm bước hydro hóa hợp chất có công thức B-21,



, hoặc muối của hợp chất này, trong đó

phản ứng được thực hiện trong dung môi với sự có mặt của chất xúc tác Pt và chất xúc tác V, và R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r và q như được xác định ở trên trong bản mô tả này.

Các phương án/điều kiện của bước này:

Dung môi để lựa chọn có thể là dung môi hữu cơ. Tốt hơn, dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm gồm MeTHF, THF, MeOH, nBuOAc và iPrOAc, hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt nhất là MeTHF.

Tốt hơn, chất xúc tác Pt để sử dụng là Pt/C.

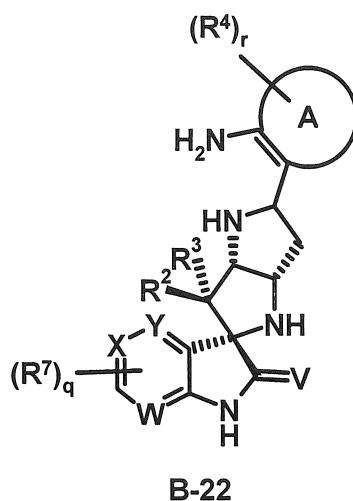
Tốt hơn, chất xúc tác V để sử dụng là chất xúc tác V(IV). Tốt nhất là $\text{VO}(\text{acac})_2$.

Phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 60°C, tốt hơn từ khoảng 20°C đến khoảng 30°C.

Áp suất H_2 áp dụng trong quá trình hydro hóa tốt hơn nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 70 bar. Tốt nhất áp suất H_2 nằm trong khoảng từ khoảng 60 bar đến khoảng 70 bar.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-22 mà có thể được tổng hợp bằng phương pháp này được lựa chọn từ hợp chất trung gian bất kỳ trong số các hợp chất trung gian B-22a đến B-22f (xem trong bảng 15-8 dưới đây) bao gồm muối của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tách không đối xứng hỗn hợp bao gồm cả hai chất đồng phân đối ảnh của hợp chất trung gian có công thức B-22



bao gồm bước làm kết tủa muối của một chất đồng phân đối ảnh tạo ra bằng một axit không đối xứng.

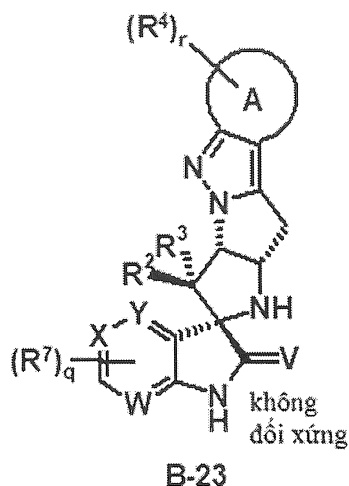
Các phương án/điều kiện để tách không đối xứng:

Axit không đối xứng để sử dụng, ví dụ tốt hơn được lựa chọn từ nhóm bao gồm axit (+)-Di-O,O'-dibenzoyl-D-tartaric, axit (-)-Di-O,O'-dibenzoyl-L-tartaric, axit (+)-Di-O,O'-p-toluoyl-D-tartaric, axit (-)-Di-O,O'-p-toluoyl-L-tartaric, axit (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic, axit (1R)-(-)-camphor-10-sulfonic, axit (R)-(-)-mandelic, axit (S)-(+)-mandelic, axit L-pyroglutamic, axit D-pyroglutamic, axit L-(+)-tartaric, axit D-(-)-

tartaric, axit L-(+)-lactic và axit L-(-)-lactic. Tốt nhất là axit (+)-Di-O,O'-p-toluoyl-D-tartaric và axit (-)-Di-O,O'-p-toluoyl-L-tartaric. Muối của chất đồng phân đối ảnh được kết tủa từ dung dịch hoặc huyền phù của các hợp chất B-22 trong dung môi thích hợp, tốt hơn là ACN. Muối kết tủa một cách chọn lọc, tức là, một chất đồng phân đối ảnh kết tủa ở dạng muối của axit không đối xứng, trong khi chất đồng phân đối ảnh khác giữ nguyên/cơ bản được hòa tan trong các điều kiện áp dụng. Chất đồng phân đối ảnh tự do có thể được thu hồi từ muối bằng phương pháp trao đổi ion. Phương pháp mô tả nêu trên trong tài liệu này cũng có thể được áp dụng để làm giàu một chất đồng phân đối ảnh so với chất kia nếu như sự tách đầy đủ không thể đạt được hoặc các bước có thể được lặp lại nhiều lần để đạt được sự tách đầy đủ. Các phương tiện tách mà chất đồng phân đối ảnh/muối tương ứng thu được ở dạng mà gần như không chứa chất đồng phân đối ảnh kia. Tốt hơn, axit không đối xứng được sử dụng với lượng dưới tỷ lệ so với chất đồng phân đối ảnh được tách, tức là, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,5 – 1 đương lượng. (tốt nhất là 1 đương lượng). Nồng độ tổng của chất triệt quang trong dung dịch/huyền phù trước khi tách tốt hơn nằm trong khoảng từ 50 – 150g/L, tốt nhất khoảng 100g/L.

Các hợp chất trung gian không đối xứng B-22 được ưu tiên mà có thể được tách từ chất đồng phân đối ảnh của chúng bằng phương pháp này được lựa chọn từ hợp chất trung gian bất kỳ trong số các hợp chất trung gian B-22a đến B-22f (xem trong bảng 15-7 dưới đây) bao gồm muối của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-23 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*):

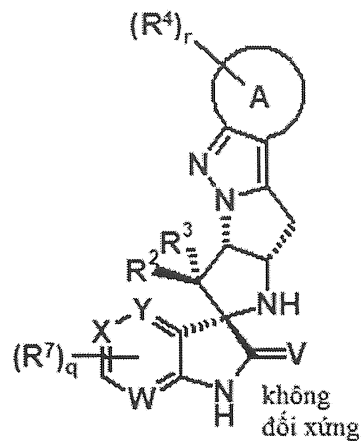


Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r và q trong B-23 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 , [C0] đối với A/ R^4/r , [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với W/X/Y và [G0] đối với V.

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-23 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ia) và (Ia*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của B-23 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [C0] đến [C15] đối với A/ R^4/r , [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với W/X/Y, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BCEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên B-23 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp BCEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian B-23. Các hợp chất trung gian ưu tiên B-23 được lựa chọn từ các hợp chất trung gian B-23a đến B-23f (xem trong bảng 15-9 dưới đây), bao gồm muối của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức B-23 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ia) và (Ia*).

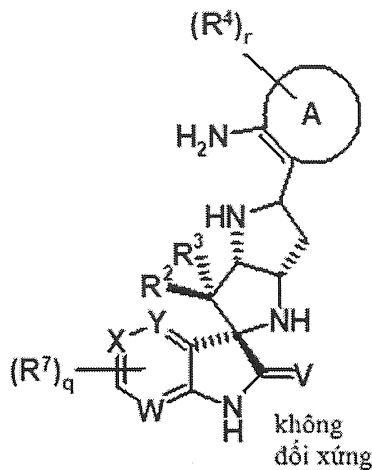
Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-23



B-23

, hoặc muối của hợp chất này,

bao gồm bước oxy hóa hợp chất có công thức B-22,



B-22

, hoặc muối của hợp chất này, trong đó

phản ứng được thực hiện trong dung môi với sự có mặt của chất xúc tác và tác nhân oxy hóa, và R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, r và q như được xác định ở trên trong bản mô tả này.

Các phương án/điều kiện của bước này:

Dung môi để lựa chọn là dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của dung môi hữu cơ và nước. Tốt hơn, dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm gồm DCM và toluen, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc hỗn hợp của (các) dung môi hữu cơ với nước. Tốt nhất là hỗn hợp của DCM và nước.

Chất xúc tác để sử dụng có thể là chất xúc tác Mo-, V- hoặc W. Tốt hơn, chất

xúc tác được lựa chọn từ nhóm gồm $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$, Na_2MoO_4 , $\text{VO}(\text{acac})_2$, $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$, $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Tốt nhất là $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Trong chừng mực tác nhân oxy hóa liên quan, tốt hơn là sử dụng H_2O_2 , đặc biệt là H_2O_2 trong nước.

Phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến khoảng 50°C , tốt hơn từ khoảng 35°C đến khoảng 40°C .

Các hợp chất trung gian ưu tiên B-23 mà có thể được tổng hợp bằng phương pháp này được lựa chọn từ hợp chất trung gian bất kỳ trong số các hợp chất trung gian B-23a đến B-23f (xem trong bảng 15-9 dưới đây) bao gồm muối của chúng.

Các bước tổng hợp $\text{B-20} \rightarrow \text{B-21}$, $\text{B-21} \rightarrow \text{B-22}$ và $\text{B-22} \rightarrow \text{B-23}$ cũng có thể được tiến hành với từng hợp chất trung gian triet quang B-20, B-21 và B-22 tương ứng (nếu quá trình tách không đối xứng của B-20 không được tiến hành). B-21, B-22 và B-23 triet quang và các bước phản ứng tương ứng với các hợp chất trung gian triet quang cũng là một phần của sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-18 bao gồm bước A như được mô tả ở trên trong bản mô tả này (phương án 1). Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-18 bao gồm bước A và bước B như được mô tả ở trên trong bản mô tả này (phương án 2). Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-18 bao gồm bước A và bước B và bước C như được mô tả ở trên trong bản mô tả này (phương án 3). Các quá trình tổng hợp theo các phương án từ 1 đến 3 thuận lợi hơn so với các phương pháp thay thế mà các phương pháp này có thể được cân nhắc và cho phép hiệu quả và công suất tổng hợp đầy đủ được cải thiện, chi phí thấp và giảm lượng dung môi và chất thải.

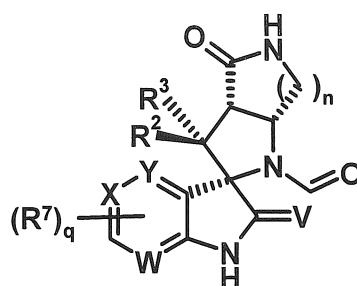
Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-20 bao gồm bước D như được mô tả ở trên trong bản mô tả này (phương án 4). Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-20 bao gồm bước D và bước E như được mô tả ở trên trong bản mô tả này (phương án 5). Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian có công thức B-20 bao gồm bước A và

bước B và bước C và bước D và bước E như được mô tả ở trên trong bản mô tả này (phương án 6).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (Ia) và (Ia*) bao gồm phương án được lựa chọn từ phương án từ 1 đến 6.

Toàn bộ các bước như được đề cập ở trên trong bản mô tả này bao gồm tất cả các phương án/điều kiện của việc làm thế nào để các bước có thể được tiến hành như được bộc lộ ở trên trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-12 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ib) và (Ib*):



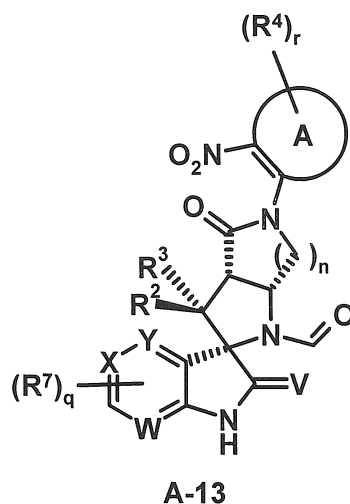
A-12

Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^7 , V , W , X , Y , n và q trong A-12 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 , [D0] đối với n , [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với $W/X/Y$ và [G0] đối với V .

Các hợp chất trung gian ưu tiên A-12 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ib) và (Ib*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của A-12 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [D0] đến [D3] đối với n , [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với $W/X/Y$, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BDEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên A-12 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp BDEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian A-12.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-12 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ib) và (Ib*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-13 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ib) và (Ib*):



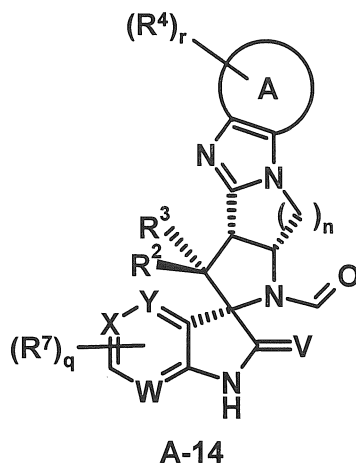
Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, n, q và r trong A-13 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 , [C0] đối với A/ R^4/r , [D0] đối với n, [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với W/X/Y và [G0] đối với V.

Các hợp chất trung gian ưu tiên A-13 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ib) và (Ib*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của A-13 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [C0] đến [C15] đối với A/ R^4/r , [D0] đến [D3] đối với n, [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với W/X/Y, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BCDEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên A-13 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp BCDEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian A-13.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian

tổng hợp có công thức A-13 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ib) và (Ib*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-14 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ib) và (Ib*):



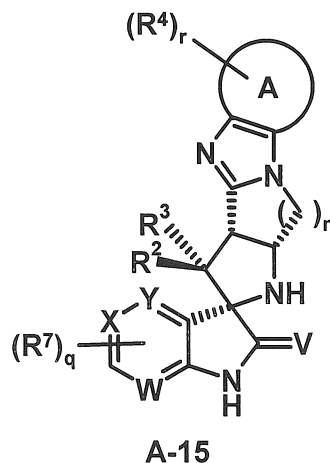
Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, n, q và r trong A-15 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 , [C0] đối với A/ R^4/r , [D0] đối với n, [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với W/X/Y và [G0] đối với V.

Các hợp chất trung gian ưu tiên A-14 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ib) và (Ib*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của A-14 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [C0] đến [C15] đối với A/ R^4/r , [D0] đến [D3] đối với n, [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với W/X/Y, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với $R^7/q/W/X/Y$ nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BCDEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên A-14 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp BCDEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian A-14.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-14 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các

phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ib) và (Ib*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-15 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ib) và (Ib*):



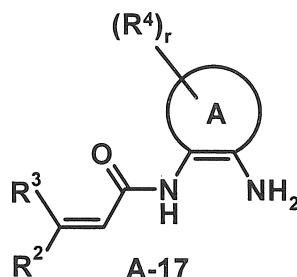
Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , A, V, W, X, Y, n, q và r trong A-15 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 , [C0] đối với A/ R^4/r , [D0] đối với n, [E0] đối với R^7/q , [F0] đối với W/X/Y và [G0] đối với V.

Các hợp chất trung gian ưu tiên A-15 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ib) và (Ib*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của A-15 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [C0] đến [C15] đối với A/ R^4/r , [D0] đến [D3] đối với n, [E0] đến [E2] đối với R^7/q , [F0] và [F1] đối với W/X/Y, [G0] và [G1] đối với V và [EF0] và [EF1] đối với R^7/q /W/X/Y nói chung. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BCDEFG, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên A-15 (các khía cạnh E và F có thể được thay thế bằng khía cạnh tổ hợp EF). Mỗi một tổ hợp BCDEFG đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian A-15.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-15 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ib) và

(Ib*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-17 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ib) và (Ib*):

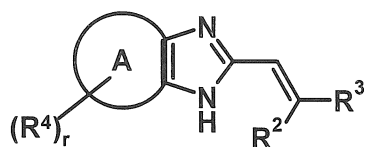


Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^4 , A và r trong A-17 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 và [C0] đối với $A/R^4/r$.

Các hợp chất trung gian ưu tiên A-17 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ib) và (Ib*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của A-17 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R²/R³ và [C0] đến [C15] đối với A/R⁴/r. Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BC, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên A-17. Mỗi một tổ hợp BC đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian A-17.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-17 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ib) và (Ib*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-18 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ib) và (Ib*):



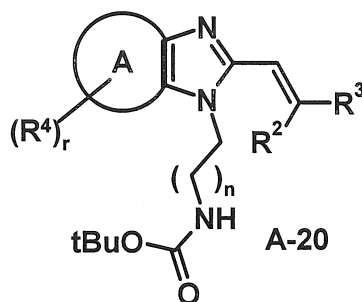
A-18

Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^4 , A và r trong A-18 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 và [C0] đối với A/ R^4/r .

Các hợp chất trung gian ưu tiên A-18 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ib) và (Ib*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của A-18 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 và [C0] đến [C15] đối với A/ R^4/r . Các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BC, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên A-18. Mỗi một tổ hợp BC đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian A-18.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-18 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ib) và (Ib*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-20 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ib) và (Ib*):



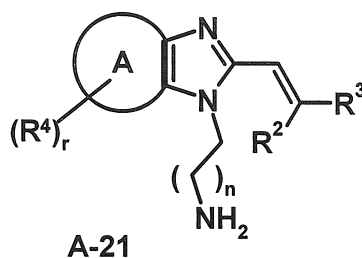
A-20

Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^4 , A, n và r trong A-20 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 , [C0] đối với A/ R^4/r và [D0] đối với n.

Các hợp chất trung gian ưu tiên A-20 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ib) và (Ib*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của A-20 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [C0] đến [C15] đối với $A/R^4/r$ và [D0] đến [D3] đối với n. các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BCD, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên A-20. Mỗi một tổ hợp BCD đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian A-20.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-20 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ib) và (Ib*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức A-21 và muối của hợp chất này, chúng có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian chính trong tổng hợp các hợp chất có công thức (Ib) và (Ib*):



Định nghĩa về các nhóm R^2 , R^3 , R^4 , A, n và r trong A-21 tương ứng với các định nghĩa được đưa ra đối với hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) nêu trên, tức là, [B0] đối với R^2/R^3 , [C0] đối với $A/R^4/r$ và [D0] đối với n.

Các hợp chất trung gian ưu tiên A-21 là các hợp chất dẫn đến các hợp chất ưu tiên (Ib) và (Ib*) theo sáng chế, tức là, các phương án ưu tiên của A-21 có các khía cạnh cấu trúc được lựa chọn từ [B0] đến [B17] đối với R^2/R^3 , [C0] đến [C15] đối với $A/R^4/r$ và [D0] đến [D3] đối với n. các khía cạnh cấu trúc này có thể được hoán vị với nhau như được mô tả trong các tổ hợp BCD, để thu được các hợp chất trung gian ưu tiên A-21. Mỗi một tổ hợp BCD đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất trung gian A-21.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian

tổng hợp có công thức A-21 hoặc muối của chúng (và các phương án khác nhau và các phân nhóm như được mô tả và/hoặc xác định ở đây) trong tổng hợp các hợp chất (Ib) và (Ib*).

Sáng chế còn đề cập đến các hydrat, solvat, dạng đa hình thể, các chất chuyển hóa, dẫn xuất, chất đồng phân và tiền thuốc của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*).

Các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) mà, ví dụ, chứa các nhóm este là các tiền thuốc tiềm năng, este được tách trong các điều kiện sinh lý.

Sáng chế còn đề cập đến muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*).

Sáng chế còn đề cập đến đồng tinh thể, tốt hơn đồng tinh thể dược dụng, của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*).

Theo một khía cạnh, các hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) theo sáng chế là ở dạng vô định hình.

Sáng chế còn đề cập đến muối dược dụng của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) với các axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*), các hợp chất này hữu dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh và/hoặc tình trạng, trong đó sự ức chế tương tác giữa MDM2 và p53 có lợi ích trị liệu, bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để sử dụng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để dùng trong phương pháp điều trị trên cơ thể người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và/hoặc tình trạng trong đó sự ức chế tương tác giữa MDM2

và p53 là có lợi ích trị liệu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư, nhiễm trùng, viêm hoặc các bệnh tự miễn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư, nhiễm trùng, viêm hoặc các bệnh tự miễn trong cơ thể người và động vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để điều chế dược phẩm trong điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư, nhiễm trùng, viêm hoặc các bệnh tự miễn.

Theo khía cạnh khác sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư.

Theo khía cạnh khác sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để điều chế dược phẩm trong điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư trên cơ thể người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), ung thư tiền liệt tuyến hoặc ung thư phổi, trong đó các tế bào ung thư có p53 chức năng, tốt hơn trong đó các tế bào ung thư là p53 kiểu hoang dại.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), ung thư tiền liệt tuyến hoặc

ung thư phổi, trong đó các tế bào ung thư tốt hơn có p53 chức năng, tốt hơn nữa trong đó các tế bào ung thư là p53 kiểu hoang dại.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để điều chế dược phẩm trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), ung thư tiền liệt tuyến hoặc ung thư phổi, trong đó các tế bào ung thư có p53 chức năng, tốt hơn trong đó các tế bào ung thư là p53 kiểu hoang dại.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để điều chế dược phẩm trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), ung thư tiền liệt tuyến hoặc ung thư phổi, trong đó các tế bào ung thư tốt hơn có p53 chức năng, tốt hơn nữa trong đó các tế bào ung thư là p53 kiểu hoang dại.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và/hoặc tình trạng, trong đó sự ức chế tương tác giữa MDM2 và p53 là có lợi ích trị liệu bao gồm bước dùng một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – cho con người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư bao gồm bước dùng một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – cho con người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – và chất mang dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – và ít nhất một chất có hoạt tính kìm tế bào và/hoặc gây độc tế bào khác.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối dược dụng của chúng – để dùng trong điều trị

và/hoặc phòng ngừa ung thư, nhiễm trùng, viêm hoặc các bệnh tự miễn, trong đó hợp chất nêu trên được dùng trước, sau hoặc cùng với ít nhất một chất có hoạt tính kim tế bào hoặc gây độc tế bào khác.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối được dụng của chúng – để điều chế thuốc trong điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư, nhiễm trùng, viêm hoặc các bệnh tự miễn trong đó hợp chất nêu trên được dùng trước, sau hoặc cùng với ít nhất một chất có hoạt tính kim tế bào hoặc gây độc tế bào khác.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chất có hoạt tính kim tế bào hoặc gây độc tế bào điều chế để được dùng trước, sau hoặc cùng với hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối được dụng của chúng – để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư, nhiễm trùng, viêm hoặc các bệnh tự miễn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư, nhiễm trùng, viêm hoặc các bệnh tự miễn bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần thiết một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) – hoặc muối được dụng của chúng – trước, sau hoặc cùng với ít nhất một chất có hoạt tính kim tế bào hoặc gây độc tế bào khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phân định nghĩa

Các thuật ngữ không được xác định cụ thể ở đây nên lấy nghĩa được gán cho chúng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bộc lộ và theo ngữ cảnh. Tuy nhiên, theo sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được quy định theo cách ngược lại, các thuật ngữ sau có nghĩa được chỉ rõ và những quy ước sau được tuân theo:

Sử dụng tiền tố C_{x-y} , trong đó mỗi một x và y là số tự nhiên ($x < y$), chỉ ra rằng, cấu trúc mạch hoặc vòng hoặc tổ hợp cấu trúc mạch và vòng nói chung, được xác định và được nêu theo cách kết hợp trực tiếp, có thể bao gồm tối đa y và tối thiểu x nguyên tử cacbon.

Chỉ số của số thành phần trong các nhóm mà chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyxylalkyl)

để chỉ tổng số nguyên tử của tất cả các thành phần của vòng hoặc các thành phần của mạch hoặc tổng số tất cả các thành phần của vòng và mạch.

Chỉ số của các nguyên tử cacbon trong nhóm mà gồm sự kết hợp cấu trúc mạch cacbon và vòng cacbon (ví dụ, xycloalkylalkyl, arylalkyl) đề cập đến tổng số nguyên tử cacbon của tất cả các thành phần vòng cacbon và mạch cacbon. Một cách hiển nhiên, cấu trúc vòng có ít nhất ba thành phần (cạnh).

Nói chung, đối với các nhóm bao gồm hai hoặc nhiều phân nhóm (ví dụ, heteroarylalkyl, heteroxyxylalkyl, xycloalkylalkyl, arylalkyl) phân nhóm gọi tên sau cùng là điểm gắn gốc, ví dụ, phần tử thế aryl- C_{1-6} alkyl nghĩa là nhóm aryl được liên kết với nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm nêu sau được liên kết với nhân hoặc với nhóm mà phần tử thế được gắn với nó.

Alkyl để chỉ mạch hydrocacbon no hóa trị một, nó có thể có mặt ở cả dạng mạch thẳng (không phân nhánh) và dạng nhánh. Nếu alkyl được thế, việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, bằng việc thế một lần hoặc việc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro.

Thuật ngữ " C_{1-5} alkyl" bao gồm, ví dụ H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ và $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

Ví dụ khác về alkyl là metyl (Me; $-CH_3$), etyl (Et; $-CH_2CH_3$), 1-propyl (n-propyl; n-Pr; $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (i-Pr; iso-propyl; $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (n-butyl; n-Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (iso-butyl; i-Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (sec-butyl; sec-Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (tert-butyl; t-Bu; $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (n-pentyl; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl (iso-pentyl; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,2-dimetyl-1-propyl (neo-pentyl; $-CH_2C(CH_3)_3$), 2-metyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexyl (n-hexyl; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-

pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,3-dimetyl-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 2,2-dimetyl-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,3-dimetyl-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-metyl-1-pentyl ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metyl-1-pentyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-heptyl (n-heptyl), 2-metyl-1-hexyl, 3-metyl-1-hexyl, 2,2-dimetyl-1-pentyl, 2,3-dimetyl-1-pentyl, 2,4-dimetyl-1-pentyl, 3,3-dimetyl-1-pentyl, 2,2,3-trimetyl-1-butyl, 3-etyl-1-pentyl, 1-octyl (n-octyl), 1-nonyl (n-nonyl); 1-dexyl (n-dexyl) v.v..

Các thuật ngữ propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, dexyl v.v. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ, có nghĩa là các nhóm hydrocacbon no với số nguyên tử cacbon tương ứng, trong đó bao gồm tất cả các dạng đồng phân của chúng.

Định nghĩa nêu trên đối với alkyl cũng áp dụng nếu alkyl là một phần của nhóm khác (kết hợp), ví dụ như $\text{C}_{x-y}\text{alkylamino}$ hoặc $\text{C}_{x-y}\text{alkyloxy}$.

Thuật ngữ alkylen còn có thể xuất phát từ alkyl. Alkylen có hóa trị hai, không giống như alkyl, và cần có hai thành phần liên kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai được tạo ra bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi alkyl. Các nhóm tương ứng là, ví dụ $-\text{CH}_3$ và $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ hoặc $>\text{CHCH}_3$ v.v..

Thuật ngữ “ $\text{C}_{1-4}\text{alkylen}$ ” bao gồm ví dụ $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3))_2)-$ và $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

Các ví dụ khác cả alkylen là metylen, etylen, propylen, 1-metyletylen, butylen, 1-metylpropylen, 1,1-dimetyletylen, 1,2-dimetyletylen, pentylen, 1,1-dimetylpropylen, 2,2-dimetylpropylen, 1,2-dimetylpropylen, 1,3-dimetylpropylen, hexylen v.v..

Các thuật ngữ chung propylen, butylen, pentylen, hexylen v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là, propylen bao gồm 1-metyletylen và butylen bao gồm 1-metylpropylen,

2-metylpropylen, 1,1-dimetyletylen và 1,2-dimetyletylen.

Định nghĩa nêu trên đối với alkylen cũng áp dụng nếu alkylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong $\text{HO-C}_{x-y}\text{alkylenamino}$ hoặc $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}\text{alkylenoxy}$.

Không giống như alkyl, alkenyl bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liên kề được gắn kết với nhau bằng liên kết đôi C-C và nguyên tử cacbon chỉ có thể là phần của một liên kết đôi C-C. Nếu như trong alkyl như được xác định ở trên trong bản mô tả này có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon liên kề chính thức được loại bỏ và các hóa trị tự do được bão hòa để tạo ra liên kết thứ hai, alkenyl tương ứng được tạo ra.

Ví dụ về alkenyl là vinyl (etenyl), prop-1-enyl, alyl (prop-2-enyl), isopropenyl, but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, 2-metyl-prop-2-enyl, 2-metyl-prop-1-enyl, 1-metyl-prop-2-enyl, 1-metyl-prop-1-enyl, 1-metylidenepropyl, pent-1-enyl, pent-2-enyl, pent-3-enyl, pent-4-enyl, 3-metyl-but-3-enyl, 3-metyl-but-2-enyl, 3-metyl-but-1-enyl, hex-1-enyl, hex-2-enyl, hex-3-enyl, hex-4-enyl, hex-5-enyl, 2,3-dimetyl-but-3-enyl, 2,3-dimetyl-but-2-enyl, 2-metylidene-3-metylbutyl, 2,3-dimetyl-but-1-enyl, hexa-1,3-dienyl, hexa-1,4-dienyl, penta-1,4-dienyl, penta-1,3-dienyl, buta-1,3-dienyl, 2,3-dimetylbuta-1,3-dien, v.v..

Các thuật ngữ chung propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, heptadienyl, octadienyl, nonadienyl, decadienyl v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là, propenyl bao gồm prop-1-enyl và prop-2-enyl, butenyl bao gồm but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, 1-metyl-prop-1-enyl, 1-metyl-prop-2-enyl v.v..

Alkenyl tùy ý có thể có mặt ở dạng cis hoặc trans hoặc định hướng E hoặc Z đối với (các) liên kết đôi.

Định nghĩa nêu trên đối với alkenyl cũng áp dụng khi alkenyl là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong $\text{C}_{x-y}\text{alkenylamino}$ hoặc $\text{C}_{x-y}\text{alkenyloxy}$.

Không giống như alkylen, alkenylen bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liên kề được gắn kết với nhau bằng liên kết đôi C-C và nguyên tử cacbon chỉ có thể là phần của một liên kết đôi C-C. Nếu trong alkylen như

được định nghĩa trên đây có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon liền kề được loại bỏ một cách chính thức và các hóa trị tự do được làm bão hòa để tạo ra liên kết đôi, thì alkenylen tương ứng được tạo ra.

Ví dụ về alkenylen là etenylen, propenylen, 1-metyletenylen, butenylen, 1-metylpropenylen, 1,1-dimetyletenylen, 1,2-dimetyletenylen, pentenylen, 1,1-dimetylpropenylen, 2,2-dimetylpropenylen, 1,2-dimetylpropenylen, 1,3-dimetylpropenylen, hexenylen v.v..

Các thuật ngữ chung propenylen, butenylen, pentenylen, hexenylen v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là, propenylen bao gồm 1-metyletenylen và butenylen bao gồm 1-metylpropenylen, 2-metylpropenylen, 1,1-dimetyletenylen và 1,2-dimetyletenylen.

Alkenylen tùy ý có thể có mặt trở dạng cis hoặc trans hoặc định hướng E hoặc Z đối với (các) liên kết đôi.

Định nghĩa nêu trên đối với alkenylen cũng áp dụng khi alkenylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong $\text{HO-C}_x\text{-yalkenylenamino}$ hoặc $\text{H}_2\text{N-C}_x\text{-yalkenylenoxy}$.

Không giống như alkyl, alkynyl bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được gắn kết với nhau bằng liên kết ba C-C. Nêu trong alkyl như được xác định ở trên trong bản mô tả này có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro trong mỗi trường hợp tại các nguyên tử cacbon liền kề chính thức được loại bỏ và các hóa trị tự do được bão hòa để tạo ra hai liên kết khác, thì alkynyl tương ứng được tạo ra.

Ví dụ về alkynyl là etynyl, prop-1-ynyl, prop-2-ynyl, but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, 1-metyl-prop-2-ynyl, pent-1-ynyl, pent-2-ynyl, pent-3-ynyl, pent-4-ynyl, 3-metyl-but-1-ynyl, hex-1-ynyl, hex-2-ynyl, hex-3-ynyl, hex-4-ynyl, hex-5-ynyl v.v..

Các thuật ngữ chung propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, dexynyl v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là, propynyl bao gồm prop-1-

ynyl và prop-2-ynyl, butynyl bao gồm but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, 1-metyl-prop-1-ynyl, 1-metyl-prop-2-ynyl, v.v..

Nếu mạch hydrocacbon mang cả ít nhất một liên kết đôi và tương tự, ít nhất một liên kết ba, theo định nghĩa, nó thuộc về phân nhóm alkynyl.

Định nghĩa nêu trên đối với alkynyl cũng áp dụng nếu alkynyl là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong C_{x-y} alkynylamino hoặc C_{x-y} alkynyloxy.

Không giống alkylen, alkynylen bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được gắn kết với nhau bằng liên kết ba C-C. Nếu trong alkylen như được xác định ở trên trong bản mô tả này có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro trong mỗi trường hợp tại các nguyên tử cacbon liền kề chính thức được loại bỏ và các hóa trị tự do được bão hòa để tạo ra hai liên kết khác, thì alkynylen tương ứng được tạo ra.

Ví dụ về alkynylen là etynylen, propynylen, 1-metyletynylen, butynylen, 1-metylpropynylen, 1,1-dimetyletynylen, 1,2-dimetyletynylen, pentynylen, 1,1-dimetylpropynylen, 2,2-dimetylpropynylen, 1,2-dimetylpropynylen, 1,3-dimetylpropynylen, hexynylen v.v..

Các thuật ngữ chung propynylen, butynylen, pentynylen, hexynylen v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là, propynylen bao gồm 1-metyletynylen và butynylen bao gồm 1-metylpropynylen, 2-metylpropynylen, 1,1-dimetyletynylen và 1,2-dimetyletynylen.

Định nghĩa nêu trên đối với alkynylen cũng áp dụng nếu alkynylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong $HO-C_{x-y}$ alkynylenamino hoặc H_2N-C_{x-y} alkynylenoxy.

Thuật ngữ nguyên tử khác loại dùng để chỉ nguyên tử oxy, nitơ và lưu huỳnh.

Haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) được dẫn xuất từ alkyl (alkenyl, alkynyl) xác định ở trên bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro của mạch hydrocacbon độc lập với nhau bằng các nguyên tử halogen, các nguyên tử này có thể giống hoặc khác nhau. Nếu haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) cần được thể thêm, sự

thể có thể diễn ra độc lập với nhau, ở dạng thể một lần hoặc nhiều lần trong mỗi trường hợp, ở tất cả các nguyên tử cacbon mang hydro.

Ví dụ về haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) là $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ v.v..

Từ haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) xác định ở trên, cũng thu được các thuật ngữ haloalkylen (haloalkenylen, haloalkynylen). Haloalkylen (haloalkenylen, haloalkynylen), không giống haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl), là hóa trị hai và đòi hỏi hai thành phần liên kết. Một cách chính thức, hóa trị thứ hai được tạo ra bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl).

Các nhóm tương ứng là, ví dụ $-\text{CH}_2\text{F}$ và $-\text{CHF}-$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ và $-\text{CHFCHF}-$ hoặc $>\text{CFCH}_2\text{F}$ v.v..

Các định nghĩa ở trên cũng áp dụng nếu các nhóm chứa halogen tương ứng là một phần của nhóm khác (kết hợp).

Halogen để chỉ các nguyên tử flo, clo, brom và/hoặc iot.

Xycloalkyl tạo thành các phân nhóm vònghydrocacbon một vòng, vòng hydrocacbon hai vòng và vònghydrocacbon xoắn. Các hệ nhân này là bão hòa. Trong hệ nhân hydrocacbon vòng đôi, hai nguyên tử được gắn với nhau sao cho chúng có ít nhất hai nguyên tử cacbon cùng nhau. Trong vòng hydrocacbon xoắn, một nguyên tử cacbon (nguyên tử spiro) thuộc về hai vòng cùng nhau.

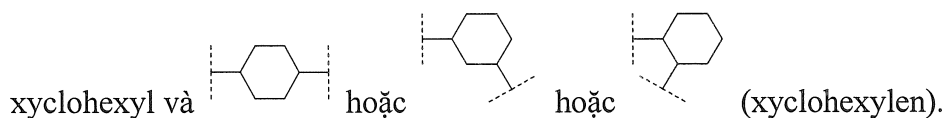
Nếu xycloalkyl cần được thể, thì sự thể có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thể một lần hoặc thể nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon mang hydro. Bản thân xycloalkyl có thể được liên kết dưới dạng phân tử thay thế vào phân tử qua mỗi vị trí thích hợp của hệ vòng.

Ví dụ về xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, bixyclo[2.2.0]hexyl, bixyclo[3.2.0]heptyl, bixyclo[3.2.1]octyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[4.3.0]nonyl (octahydroindenyl), bixyclo[4.4.0]dexyl (decahydronaphtyl), bixyclo[2.2.1]heptyl (norbornyl), bixyclo[4.1.0]heptyl (norcaranyl), bixyclo[3.1.1]heptyl (pinanyl), spiro[2.5]octyl, spiro[3.3]heptyl v.v..

Định nghĩa nêu trên đối với xycloalkyl cũng áp dụng nếu xycloalkyl là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong C_{x-y} xycloalkylamino, C_{x-y} xycloalkyloxy hoặc C_{x-y} xycloalkylalkyl.

Nếu hóa trị tự do của xycloalkyl là bão hòa, thì thu được nhóm vòng no.

Do đó, thuật ngữ xycloalkylen có thể thu được từ xycloalkyl được xác định trên đây. Xycloalkylen, không giống như xycloalkyl, là hóa trị hai và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi xycloalkyl. Các nhóm tương ứng là, ví dụ:



Định nghĩa nêu trên đối với xycloalkylen cũng áp dụng nếu xycloalkylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong $HO-C_{x-y}$ xycloalkylenamino hoặc H_2N-C_{x-y} xycloalkylenoxy.

Xycloalkenyl cũng tạo ra các phân nhóm vòng hydrocacbon một vòng, vòng hydrocacbon hai vòng và vòng hydrocacbon xoắn. Tuy nhiên, các hệ là không no, tức là, có ít nhất một liên kết đôi C-C, nhưng vòng không thơm. Nếu trong xycloalkyl như được xác định ở trên trong bản mô tả này, hai nguyên tử hydro tại các nguyên tử cacbon vòng liền kề chính thức được loại bỏ và các hóa trị tự do được bão hòa để tạo ra liên kết thứ hai, thì xycloalkenyl tương ứng thu được.

Nếu xycloalkenyl được thế thì các việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro. Bản thân xycloalkenyl có thể được liên kết dưới dạng phần tử thay thế vào phân tử qua mỗi vị trí thích hợp của hệ vòng.

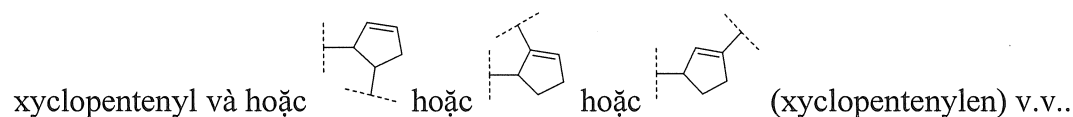
Ví dụ về xycloalkenyl là xycloprop-1-enyl, xycloprop-2-enyl, xyclobut-1-enyl, xyclobut-2-enyl, xyclopent-1-enyl, xyclopent-2-enyl, xyclopent-3-enyl, xyclohex-1-enyl, xyclohex-2-enyl, xyclohex-3-enyl, xyclohept-1-enyl, xyclohept-2-enyl, xyclohept-3-enyl, xyclohept-4-enyl, xyclobuta-1,3-dienyl, xyclopenta-1,4-dienyl, xyclopenta-1,3-dienyl, xyclopenta-2,4-dienyl, xyclohexa-1,3-dienyl, xyclohexa-1,5-dienyl, xyclohexa-2,4-dienyl, xyclohexa-1,4-dienyl, xyclohexa-2,5-dienyl, bixyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienyl

(norborna-2,5-dienyl), bixyclo[2.2.1]hept-2-enyl (norbornenyl), spiro[4,5]dec-2-enyl v.v..

Định nghĩa nêu trên đối với xycloalkenyl cũng áp dụng khi xycloalkenyl là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong C_{x-y} xycloalkenylamino, C_{x-y} xycloalkenyloxy hoặc C_{x-y} xycloalkenylalkyl.

Nếu hóa trị tự do của xycloalkenyl là bão hòa, thì sẽ thu được nhóm vòng no không bão hòa.

Do đó, thuật ngữ xycloalkenilen có thể được dẫn xuất từ xycloalkenyl được xác định ở trên. Xycloalkenilen, không giống như xycloalkenyl, là hóa trị hai và cần có hai thành phần liên kết. Một cách chính thức, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi xycloalkenyl. Các nhóm tương ứng là, ví dụ:



Định nghĩa nêu trên đối với xycloalkenilen cũng áp dụng nếu xycloalkenilen là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong $HO-C_{x-y}$ xycloalkenilenamino hoặc H_2N-C_{x-y} xycloalkenyloxy.

Aryl đề chỉ các vòng cacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng với ít nhất một vòng cacbon thơm. Tốt hơn, thuật ngữ này để chỉ nhóm một vòng có 6 nguyên tử cacbon (phenyl) hoặc nhóm hai vòng có 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon (hai vòng 6 cạnh hoặc một vòng 6 cạnh với vòng 5 cạnh), trong đó vòng thứ hai cũng có thể là thơm hoặc tuy nhiên, cũng có thể được bão hòa một phần.

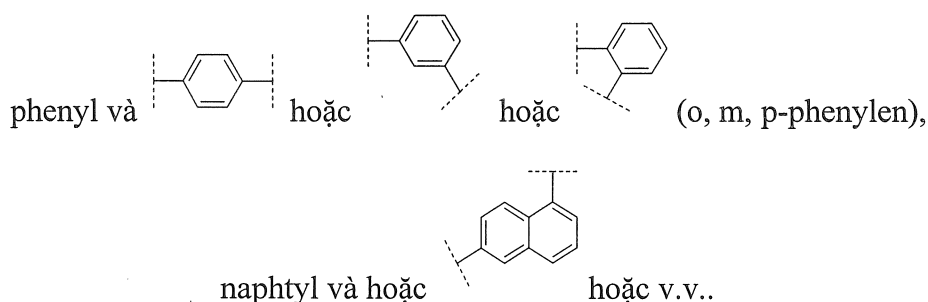
Nếu aryl được thế thì sự thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon mang hydro. Bản thân aryl có thể được liên kết dưới dạng phần tử thay thế vào phân tử qua mỗi vị trí thích hợp của hệ vòng.

Ví dụ về aryl là phenyl, naphtyl, indanyl (2,3-dihydroindenyl), indenyl, anthracenyl, phenanthrenyl, tetrahydronaphtyl (1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, tetralinyl), dihydronaphtyl (1,2-dihydronaphtyl), fluorenyl v.v..

Định nghĩa nêu trên của aryl cũng áp dụng nếu aryl là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong arylamino, aryloxy hoặc arylalkyl.

Nếu hóa trị tự do của aryl là bão hòa, thì sẽ thu được nhóm thơm.

Thuật ngữ arylen còn có thể thu được từ aryl được xác định trên đây. Arylen, không giống như aryl, là hóa trị hai và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai được tạo thành bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi aryl. Các nhóm tương ứng là, ví dụ:



Định nghĩa nêu trên đối với arylen cũng áp dụng nếu arylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong HO-arylenamino hoặc H₂N-arylenoxy.

Heteroxyclyl để chỉ các hệ vòng, các hệ vòng này được dẫn xuất từ xycloalkyl, xycloalkenyl và aryl xác định ở trên bằng cách thay thế một hoặc nhiều nhóm -CH₂- độc lập với nhau trong các vòng hydrocacbon bằng các nhóm -O-, -S- hoặc -NH- hoặc bằng cách thay thế một hoặc nhiều nhóm =CH- bằng nhóm =N-, trong đó tổng cộng không nhiều hơn 5 nguyên tử khác loại có thể có mặt, ít nhất một nguyên tử cacbon cần phải có mặt giữa hai nguyên tử oxy và giữa hai nguyên tử lưu huỳnh hoặc giữa nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh và toàn bộ vòng cần phải có độ ổn định về mặt hóa học. Các nguyên tử khác loại tùy ý có thể có mặt trong tất cả các giai đoạn oxy hóa có thể (lưu huỳnh → sulfoxit -SO-, sulphon -SO₂-; nitơ → N-oxit). Trong heteroxyclyl, không có vòng dị vòng thơm, tức là, không có nguyên tử khác loại là một phần của hệ vòng thơm.

Kết quả trực tiếp của việc dẫn xuất từ xycloalkyl, xycloalkenyl và aryl là heteroxyclyl tạo thành phân nhóm vòng dị vòng một vòng, vòng dị vòng hai vòng, vòng dị vòng ba vòng và vòng dị vòng xoắn, mà có thể có mặt ở dạng bão hòa hoặc không bão hòa.

Thuật ngữ “không bão hòa” có nghĩa là, có ít nhất một liên kết đôi trong hệ vòng

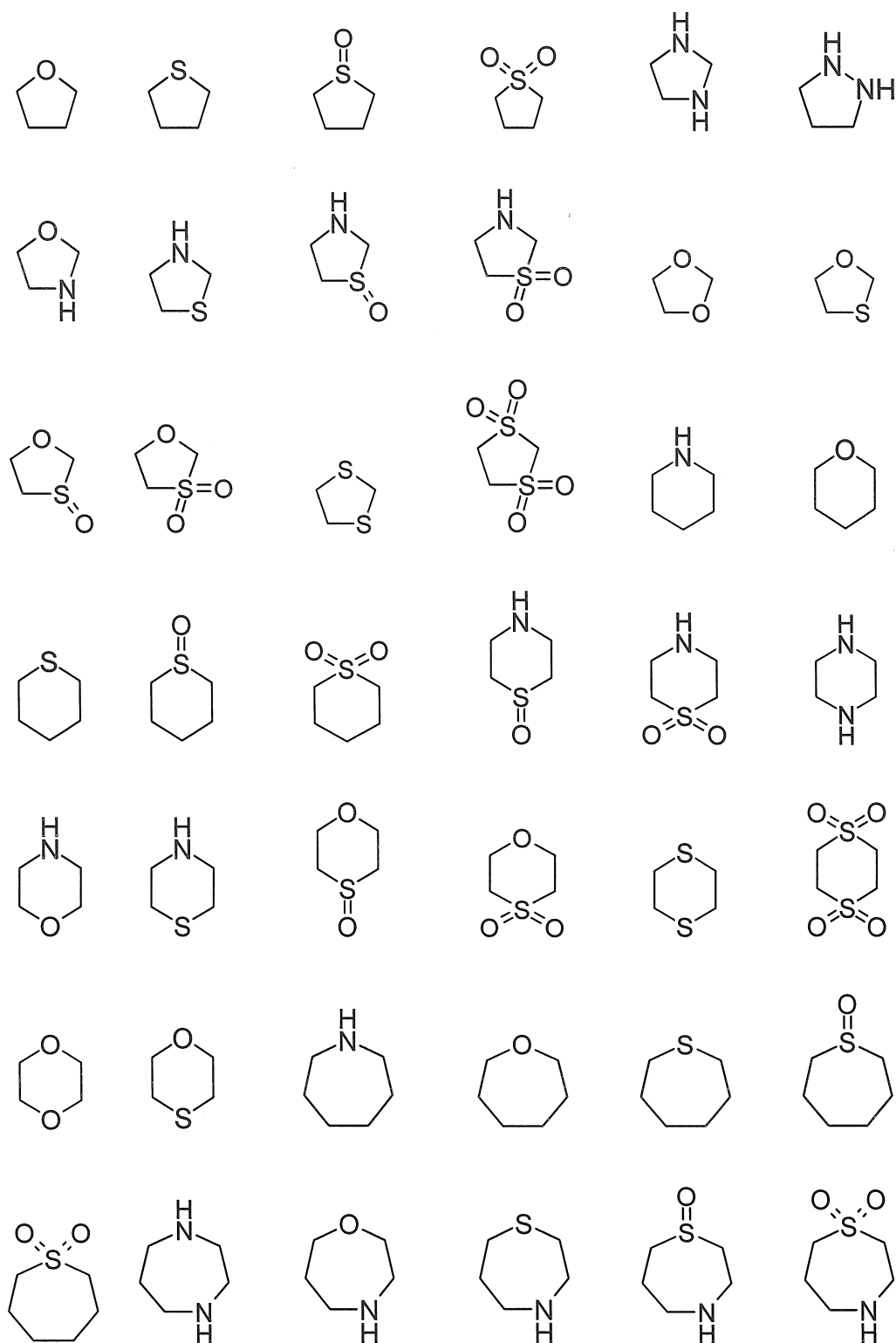
mong muốn, nhưng không có hệ dị vòng thơm được tạo thành. Trong các vòng dị vòng hai vòng, hai vòng được gắn với nhau sao cho chúng có ít nhất hai nguyên tử (khác loại) chung nhau. Trong các vòng dị vòng xoắn, một nguyên tử cacbon (nguyên tử xoắn) thuộc về hai vòng chung nhau.

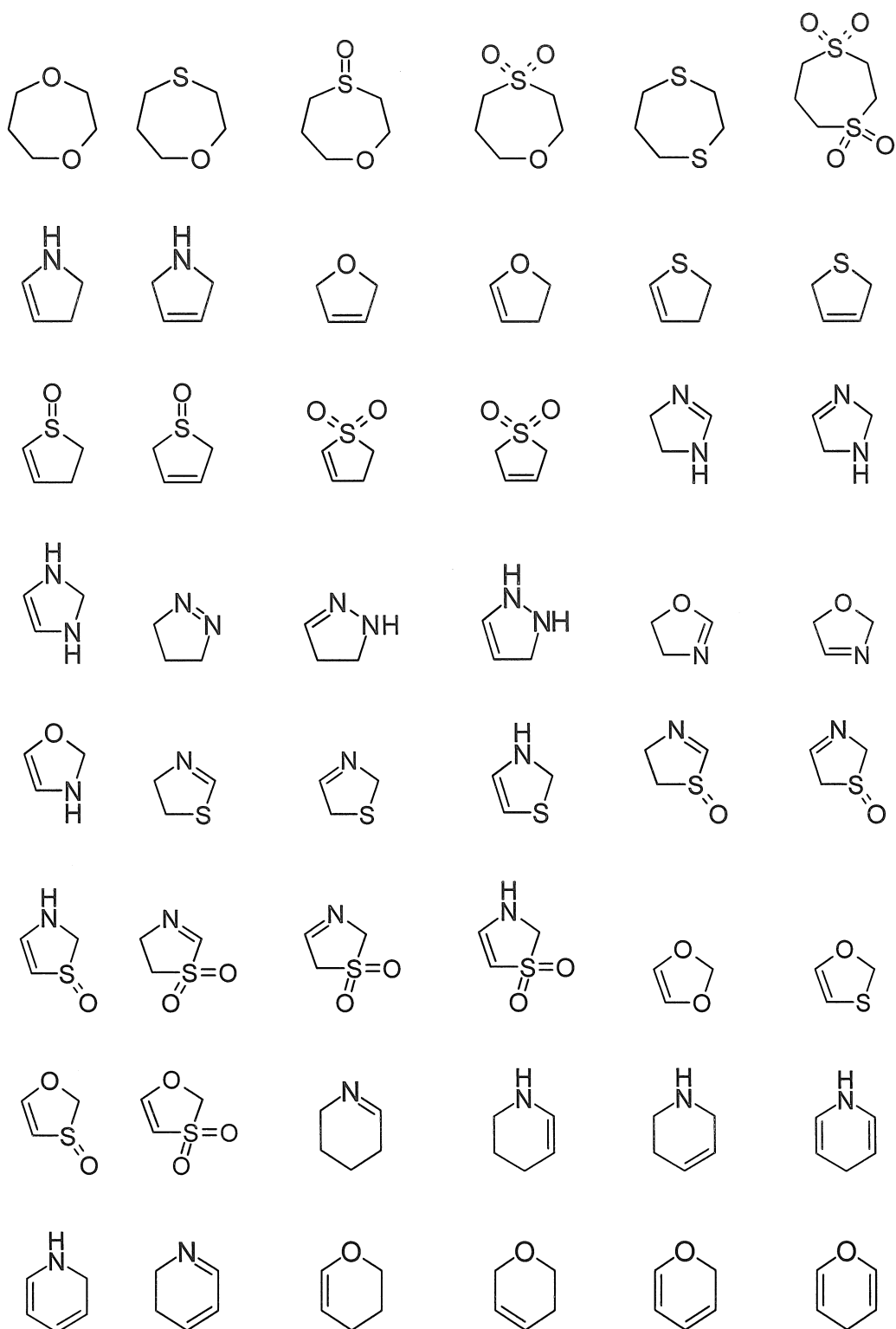
Nếu heterocyclyl được thế thì việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon và/hoặc nguyên tử nitơ liên kết với hydro. Bản thân heterocyclyl có thể được liên kết như phần tử thế với phân tử thông qua mọi vị trí thích hợp của hệ vòng.

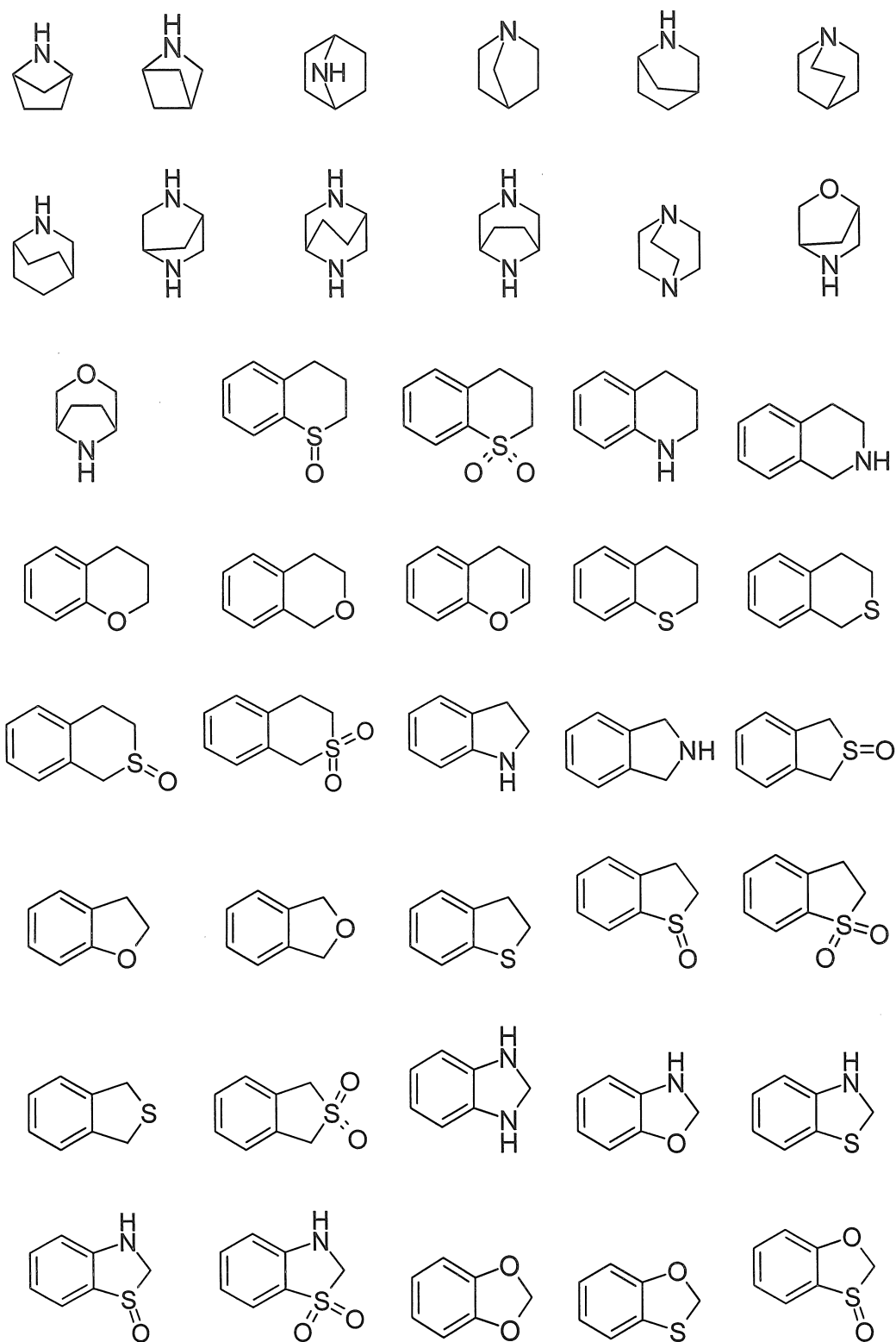
Ví dụ về heterocyclyl là tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxiranyl, aziridinyl, azetidinyl, 1,4-dioxanyl, azepanyl, diazepanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homomorpholinyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, homothiomorpholinyl, thiomorpholinyl-S-oxit, thiomorpholinyl-S,S-dioxit, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, [1,4]-oxazepanyl, tetrahydrothienyl, homothiomorpholinyl-S,S-dioxit, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrollyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridyl, dihydro-pyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl-S-oxit, tetrahydrothienyl-S,S-dioxit, homothiomorpholinyl-S-oxit, 2,3-dihydroazet, 2H-pyrollyl, 4H-pyranyl, 1,4-dihydropyridinyl, 8-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, 8-aza-bixyclo[5.1.0]octyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptyl, 8-oxa-3-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, 3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octyl, 2,5-diaza-bixyclo[2.2.1]heptyl, 1-aza-bixyclo[2.2.2]octyl, 3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octyl, 3,9-diaza-bixyclo[4.2.1]nonyl, 2,6-diaza-bixyclo[3.2.2]nonyl, 1,4-dioxa-spiro[4.5]dexyl, 1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5]dexyl, 2,6-diaza-spiro[3.3]heptyl, 2,7-diaza-spiro[4.4]nonyl, 2,6-diaza-spiro[3.4]octyl, 3,9-diaza-spiro[5.5]undexyl, 2,8-diaza-spiro[4,5]dexyl v.v..

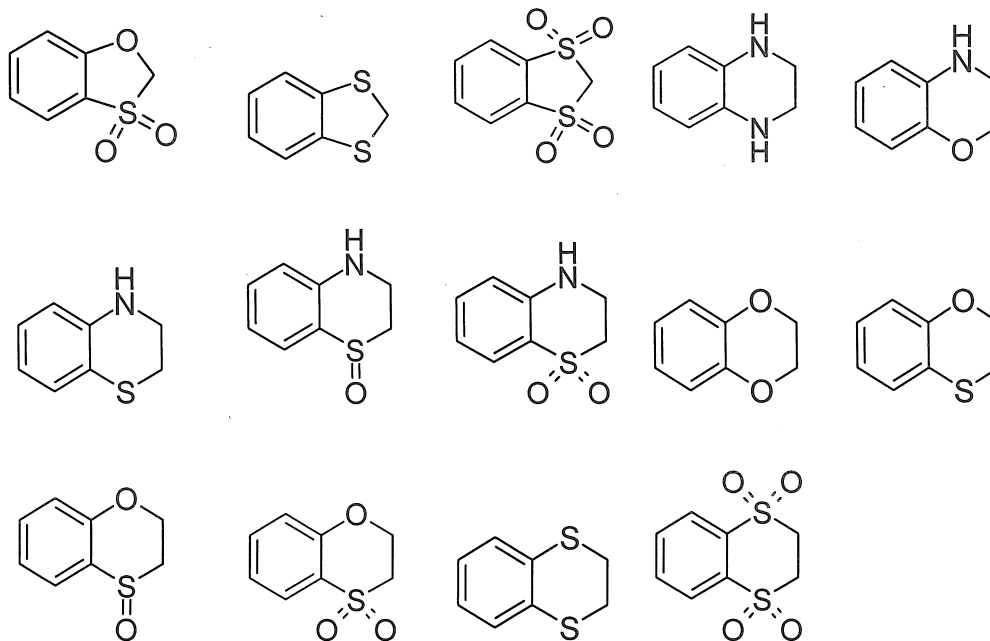
Các ví dụ khác nữa là các cấu trúc được thể hiện dưới đây, mà có thể được gắn qua mỗi nguyên tử mang hydro (trao đổi về hydro):











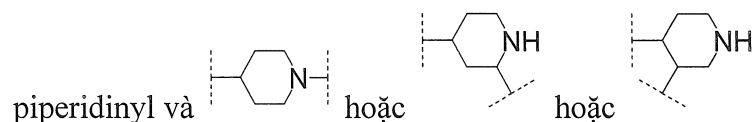
Tốt hơn, các heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh, một vòng và có một hoặc hai nguyên tử khác loại được lựa chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh.

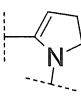
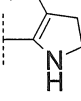
Tốt hơn các heteroxyclyl là: piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, azetidiny, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl.

Định nghĩa nêu trên của heteroxyclyl cũng áp dụng nếu heteroxyclyl là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong heteroxyclylamino, heteroxyclyloxy hoặc heteroxyclylalkyl.

Nếu hóa trị tự do của heteroxyclyl được bão hòa, thì sẽ thu được nhóm dị vòng.

Thuật ngữ heteroxycylen cũng được dẫn xuất từ heteroxyclyl xác định ở trên. Heteroxycylen, không giống như heteroxyclyl, là hóa trị hai và cần có hai thành phần liên kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi heteroxyclyl. Các nhóm tương ứng là, ví dụ:



2,3-dihydro-1H-pyrollyl và hoặc  hoặc  hoặc v.v..

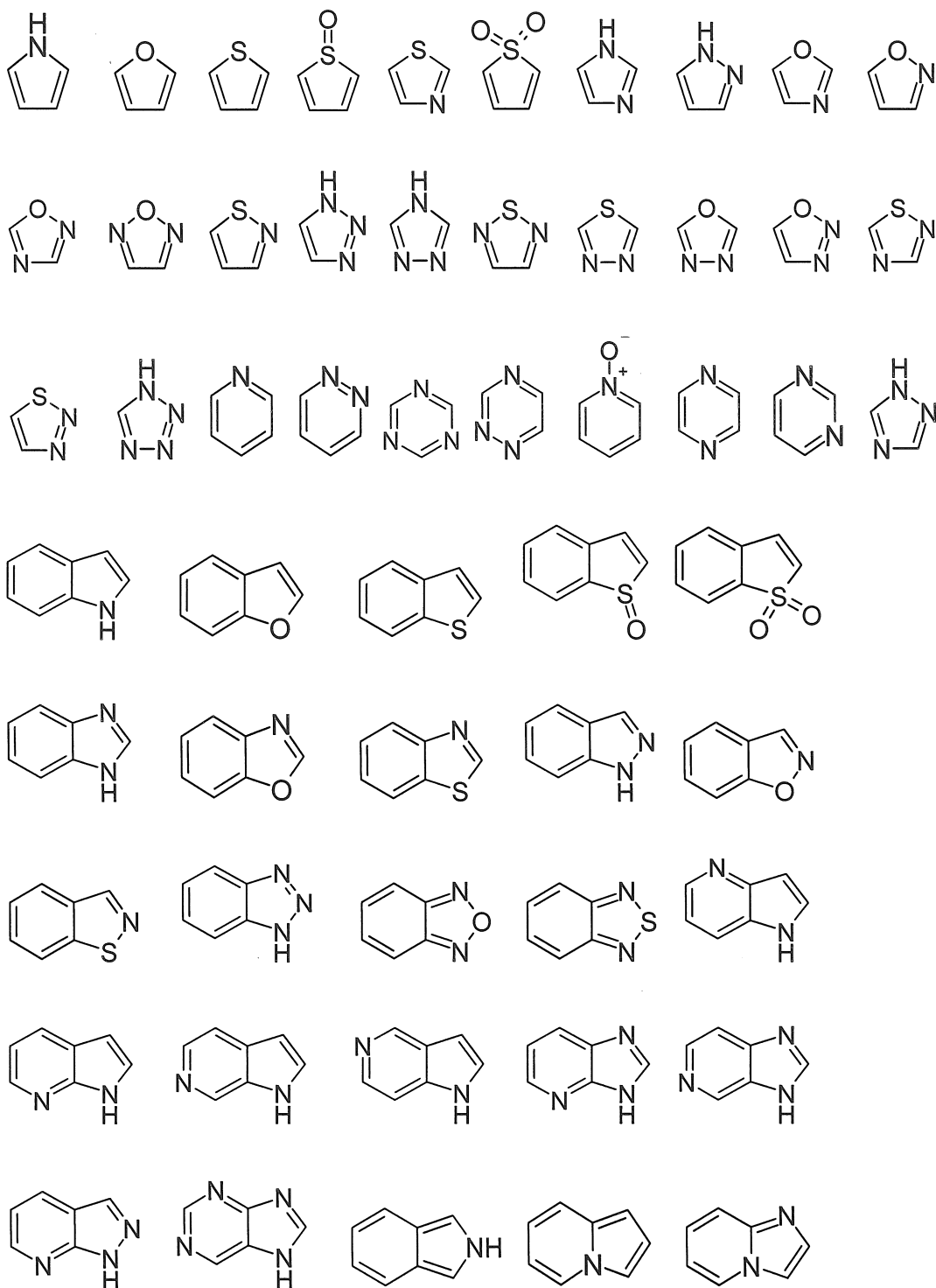
Định nghĩa ở trên của heteroxycylen cũng áp dụng nếu heteroxycylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong HO-heteroxycylenamino hoặc H₂N-heteroxycylenoxy.

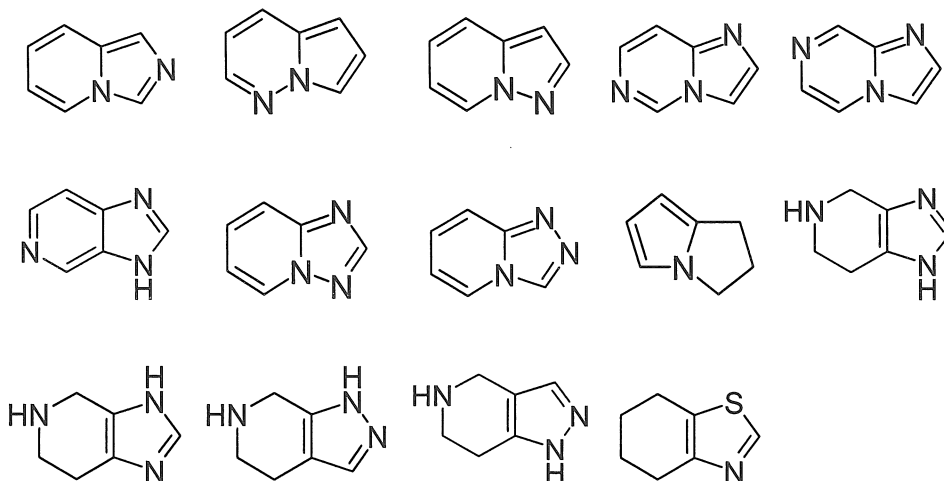
Heteroaryl để chỉ các vòng dị vòng thơm một vòng hoặc các vòng đa vòng với ít nhất một vòng dị vòng thơm, mà so với aryl hoặc xycloalkyl (xycloalkenyl) tương ứng có chứa, thay vì một hoặc nhiều nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau, được lựa chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh và oxy, trong đó nhóm tạo ra cần phải ổn định về mặt hóa học. Điều kiện tiên quyết đối với sự có mặt của heteroaryl là nguyên tử khác loại và hệ dị vòng thơm.

Nếu heteroaryl cần được thế, thì sự thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon và/hoặc nguyên tử nitơ mang hydro. Bản thân heteroaryl có thể được liên kết dưới dạng phần tử thay thế vào phân tử qua mọi vị trí thích hợp của hệ vòng, cả cacbon và nitơ.

Ví dụ về heteroaryl là furyl, thienyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, pyridyl-N-oxit, pyrolyl-N-oxit, pyrimidinyl-N-oxit, pyridazinyl-N-oxit, pyrazinyl-N-oxit, imidazolyl-N-oxit, isoxazolyl-N-oxit, oxazolyl-N-oxit, thiazolyl-N-oxit, oxadiazolyl-N-oxit, thiadiazolyl-N-oxit, triazolyl-N-oxit, tetrazolyl-N-oxit, indolyl, isoindolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, isoquinoliny, quinoliny, quinoxaliny, cinnoliny, phthalazinyl, quinazolinyl, benzotriazinyl, indoliziny, oxazolopyridyl, imidazopyridyl, naphthyridiny, benzoxazolyl, pyridopyridyl, pyrimidopyridyl, puriny, pteridiny, benzothiazolyl, imidazopyridyl, imidazothiazolyl, quinoliny-N-oxit, indolyl-N-oxit, isoquinolyl-N-oxit, quinazolinyl-N-oxit, quinoxaliny-N-oxit, phthalazinyl-N-oxit, indoliziny-N-oxit, indazolyl-N-oxit, benzothiazolyl-N-oxit, benzimidazolyl-N-oxit v.v..

Các ví dụ khác nữa là các cấu trúc được thể hiện dưới đây, mà có thể được gắn qua mỗi nguyên tử mang hydro (trao đổi về hydro):



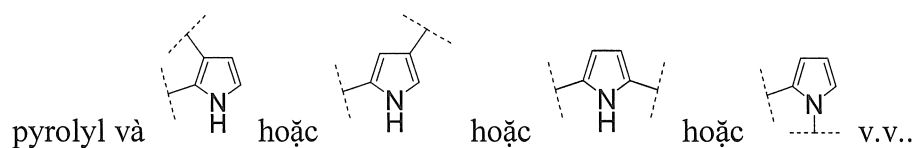


Tốt hơn, các heteroaryl là vòng một vòng 5-6 cạnh hoặc vòng hai vòng 9-10 cạnh, mỗi vòng có 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh.

Định nghĩa ở trên của heteroaryl cũng áp dụng nếu heteroaryl là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong heteroarylamino, heteroaryloxy hoặc heteroarylalkyl.

Nếu hóa trị tự do của heteroaryl là bão hòa, sẽ thu được nhóm dị thơm .

Thuật ngữ heteroarylen cũng được dẫn xuất từ heteroaryl xác định ở trên. Heteroarylen, không giống như heteroaryl, là hóa trị hai và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi heteroaryl. Các nhóm tương ứng là, ví dụ:



Định nghĩa ở trên của heteroarylen cũng áp dụng nếu heteroarylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) ví dụ như trong HO-heteroarylenamino hoặc H₂N-heteroarylenoxy.

Thuật ngữ được thể có nghĩa là, nguyên tử hydro mà gắn trực tiếp vào nguyên tử

mong muốn, được thế bằng nguyên tử khác hoặc nhóm nguyên tử khác (phần tử thế). Tùy thuộc vào điều kiện ban đầu (số nguyên tử hydro), sự thế một hoặc nhiều lần có thể xảy ra trên một nguyên tử. Sự thế bằng phần tử thế cụ thể chỉ có thể nếu như các hóa trị cho phép của phần tử thế và của nguyên tử mà cần được thế tương ứng với nhau và sự thế dẫn đến một hợp chất ổn định (tức là, hợp chất mà không được chuyển đổi tự nhiên, ví dụ, bằng sự bố trí lại, tạo vòng hoặc tách ra).

Các phần tử thế hóa trị hai như $=S$, $=NR$, $=NOR$, $=NNRR$, $=NN(R)C(O)NRR$, $=N_2$ hoặc tương tự, có thể chỉ là phần tử thế trên các nguyên tử cacbon, trong đó phần tử thế hóa trị hai $=O$ có thể cũng là phần tử thế trên lưu huỳnh. Nói chung, sự thế có thể được thực hiện bằng phần tử thế hóa trị hai chỉ ở các hệ vòng và đòi hỏi sự thay thế hai nguyên tử hydro ghép cặp, tức là, các nguyên tử hydro được liên kết với cùng nguyên tử cacbon mà nó được làm bão hòa trước khi thế. Do đó, sự thế bằng phần tử thế hóa trị hai chỉ có thể tại nhóm $-CH_2-$ hoặc các nguyên tử lưu huỳnh (duy nhất $=O$) của hệ vòng.

Hóa học lập thể/solvat/hydrat: Trừ khi được chỉ ra cụ thể, trong toàn bộ phần mô tả và yêu cầu bảo hộ, tên hoặc công thức hóa học xác định sẽ bao hàm cả các chất đồng phân và tất cả các chất đồng phân lập thể, quang học và hình học (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân E/Z, v.v.) và các chất triệt quang của chúng cũng như các hỗn hợp với tỷ lệ khác nhau của các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của dạng bất kỳ trong số các dạng nêu trên khi các chất đồng phân và các chất đồng phân đối ảnh như vậy tồn tại, cũng như các muối, bao gồm cả muối được dụng của chúng và các solvat của chúng, ví dụ như các hydrat bao gồm cả các solvat của các hợp chất tự do hoặc các solvat của muối của hợp chất.

Muối: Thuật ngữ "được dụng" được dùng ở đây để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều bào chế mà, trong phạm vi của quy định y tế hợp lý, thích hợp trong sử dụng tiếp xúc với mô người và động vật mà không gây độc hại quá mức, không gây kích ứng, không gây phản ứng dị ứng, hoặc không gây ra vấn đề hoặc biến chứng khác, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Theo sử dụng ở đây, "muối được dụng" để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất bộc lộ, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của nó.

Ví dụ về các muối được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như các axit cacboxylic; và muối tương tự.

Ví dụ, các muối như vậy bao gồm các muối từ amoniac, L-arginin, betain, benetamin, benzathin, canxi hydroxit, cholin, deanol, dietanolamin (2,2'-iminobis(etanol)), dietylamin, 2-(dietylamin)-etanol, 2-(dimetylamin)-etanol, 2-aminoetanol, etylendiamin, N-etyl-glucamin, hydrabamin, 1H-imidazol, lysin (L-lysin), prolin (L-prolin), magie hydroxit, 4-(2-hydroxyetyl)-morpholin, morpholin, piperazin, kali hydroxit, 1-(2-hydroxyetyl)-pyrolidin, 1-(2-hydroxyetyl)-pyrolidon, natri hydroxit, trietanolamin (2,2',2''-nitrilotris(etanol)), trometamin, kẽm hydroxit, axit axetic, axit 2,2-diclo axetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic (L), axit L-aspartic, axit benzenesulfonic, axit benzoic, axit 2,5-dihydroxybenzoic, axit 4-axetamidobenzoic, axit (+)-camphoric, axit (+)-camphor-10-sulfonic, axit cacbonic, axit xinamic, axit xitric, axit xyclamic, axit decanoic (axit capric), axit dodexylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit etylendiamintetraaxetic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit D-glucoheptonic, axit D-gluconic, axit D-glucuronic, axit glutamic, axit glutaric, axit 2-oxoglutaric, axit glyxerophosphoric, glyxin, axit glycolic, axit hexanoic (axit caproic), axit hippuric, axit bromhydric, axit clohydric, axit isobutyric, axit DL-lactic, axit lactobionic, axit lauric, axit maleic, axit (-)-L-malic, axit malonic, axit DL-mandelic, axit metansulfonic, axit naphtalen-1,5-disulfonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit 1-hydroxy-2-naphthoic, axit nicotinic, axit nitric, axit octanoic (axit caprylic), axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic (axit embonic), axit phosphoric, axit propionic, axit (-)-L-pyroglutamic, axit salixylic, axit 4-amino-salixylic, axit sebacic, axit stearic, axit suxinic, axit sulfuric, axit tannic, axit (+)-L-tartaric, axit thioxyanic, axit p-toluensulfonic và axit undexylenic.

Các muối bao gồm axetat, ascorbat, benzensulfonat, benzoat, besylat, bicarbonat, bitartrat, bromua/hydrobromua, Ca-edetat/edetat, camsylat, cacbonat, camphorsulfonat, clorua/hydroclorua, clotheophyllinat, xitrat, edisylat, etan disulfonat, estolat esylat, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glycolat, glycollylarsnilat, hexylresorcinat, hippurat, hydrabamin, hydroxymaleat, hydroxynaphthoat, iodua, isethionat, isothionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat,

maleat, mandelat, metansulfonat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, naphthoat, napsylat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, pamoat, pantothenat, phenylaxetat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, propionat, salixylat, stearat subaxetat, suxinat, sulfamit, sulfat, sulfosalixylat, tannat, tartrat, teoclat, toluensulfonat, triethiodua, trifloaxetat, amoni, benzathin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin và procain.

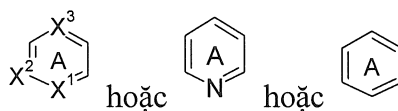
Các muối dược dụng khác có thể được tạo ra với các cation từ các kim loại như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và tương tự (cũng xem trong tài liệu Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Các muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng đủ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong chất pha loãng hữu cơ như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng.

Muối của các axit khác không phải các axit được đề cập trên đây mà, ví dụ hữu dụng để tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế (ví dụ các muối triflo axetat), cũng là một phần của sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm các đồng tinh thể của hợp chất bất kỳ theo sáng chế, tức là, các dạng tinh thể bao gồm ít nhất hai thành phần (một thành phần là hợp chất theo sáng chế, thành phần kia là dạng tạo ra đồng tinh thể) tạo thành cấu trúc tinh thể duy nhất mà, trái ngược với các muối tinh thể, không vận chuyển proton từ một thành phần sang thành phần kia. Các dạng hình thành đồng tinh thể tiềm tàng là axit và bazơ như được liệt kê ở trên đối với các muối/dạng hình thành muối.

Trong ví dụ đại diện như



chữ A có chức năng chỉ rõ nhân để tạo điều kiện, ví dụ, để chỉ ra việc gắn của nhân đang quan tâm với các nhân khác.

Đối với các nhóm hóa trị hai, trong đó điều cốt yếu là xác định các nhóm liên kết nào mà chúng liên kết và với hóa trị nào, các thành phần liên kết tương ứng được chỉ rõ trong dấu ngoặc đơn trong trường hợp cần thiết cho các mục đích làm rõ ràng, như trong phần trình bày sau:



Các nhóm hoặc phần tử thể thường được lựa chọn từ nhóm bao gồm nhiều nhóm/phần tử thể lựa chọn với ký hiệu nhóm tương ứng (ví dụ, R^a , R^b v.v.). Nếu nhóm như vậy được sử dụng lặp lại để xác định hợp chất theo sáng chế ở các phần phân tử khác, điều này chỉ ra rằng, các sử dụng khác nhau cần được xem là hoàn toàn độc lập với nhau.

Cụm từ "lượng hữu hiệu điều trị" nhằm mục đích của sáng chế có nghĩa là lượng chất mà có khả năng xóa bỏ các triệu chứng của bệnh hoặc ngăn ngừa hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng này, hoặc kéo dài khả năng sống sót của bệnh nhân được điều trị.

Thuật ngữ "khoảng" khi được sử dụng để xác định nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ thông thường có nghĩa là nhiệt độ xác định $\pm 5^\circ\text{C}$, khi được sử dụng để xác định áp suất hoặc khoảng áp suất có nghĩa là áp suất xác định $\pm 0,5$ bar. Trong tất cả các trường hợp khác, thuật ngữ "khoảng" bao gồm khoảng $\pm 5\%$ xung quanh giá trị xác định cụ thể.

Danh sách các từ viết tắt

Ac	axetyl
acac	axetylaxetonat
AcCN	axetonitril
aq.	nước
ATP	adenosin triphosphat
Bn	benzyl
Boc	tert-butyloxycacbonyl
Bu	butyl
c	cô đặc
d	Ngày
dba	dibenzylidenaxeton
TLC	sắc ký lớp mỏng
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan
Davephos	2-dimetylamino-2'- dixyclohexylaminophosphinobiphenyl
DBA	dibenzylidenaxeton
DCM	diclometan
DEA	dietylamin
DEAD	dietyl azodicacboxylat
DIPA	N,N-diisopropylamin
DIPEA	N-etyl-N,N-diisopropylamin (kiềm Hünig)
DMAP	4-N,N-dimetylamino pyridin
DME	1,2-dimetoxietan
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetylsulphoxit
DPPA	diphenylphosphorylazit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
EDTA	axit etylendiamintetraaxetic
EGTA	axit etylenglycoltetraaxetic
eq	đương lượng
ESI	ion hóa phun điện tử
Et	etyl
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol

h	giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyl-uronihexaflophosphat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
IBX	axit 2-iodoxy benzoic
i	iso
conc.	cô đặc
LC	sắc ký lỏng
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
sln.	dung dịch
MCH	metyl xyclohexan
Me	metyl
MeOH	metanol
min	phút
MPLC	sắc ký lỏng áp suất trung bình
MS	phổ khối
MTBE	metyl tert-butyl ete
NBS	N-bromo-suxinimit
NIS	N-iodo-suxinimit
NMM	N-metylmorpholin
NMP	N-metylpyrolidon
NP	pha thường
n.a.	không áp dụng
PBS	nước muối đậm phosphat
Ph	phenyl
Pr	propyl
Py	pyridin
rac	triệt quang
red.	khử
R _f (R _f)	hệ số lưu giữ
RP	pha đảo
rt	nhiệt độ môi trường
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
S _N	thế ái nhân
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBDMS	tert-butyldimetylsilyl
TBME	tert-butylmetylete
TBTU	O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyl-uronihexaflophosphat

	tetrafloroborat
tBu	tert-butyl
TEA	triethylamin
temp.	nhiệt độ
tert	tertiary
Tf	triflat
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimetylsilyl
t _{Ret.}	thời gian duy trì (HPLC)
TRIS	tris(hydroxymetyl)-aminometan
TsOH	axit p-toluensulphonic
UV	cực tím

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các dấu hiệu và ưu điểm của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ các ví dụ chi tiết dưới đây, các ví dụ này minh họa các nguyên lý của sáng chế theo cách ví dụ nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế:

Điều chế các hợp chất theo sáng chế

Khái quát

Trừ khi được quy định theo cách khác, tất cả các phản ứng được thực hiện trong thiết bị có trên thị trường sử dụng các phương pháp được sử dụng thông thường trong các phòng thí nghiệm hóa học. Nguyên liệu khởi đầu mà nhạy với không khí và/hoặc độ ẩm được bảo quản trong điều kiện khí bảo vệ và các phản ứng tương ứng và các thao tác với chúng được thực hiện trong điều kiện khí bảo vệ (nitơ hoặc argon).

Hợp chất theo sáng chế được gọi tên theo quy tắc CAS sử dụng phần mềm Autonom (Beilstein). Nếu một hợp chất cần được trình bày cả bằng công thức cấu trúc và bằng danh pháp của nó, trong trường hợp xung đột, thì công thức cấu trúc có tính quyết định.

Các phản ứng vi sóng được thực hiện trong bình khởi đầu/bình phản ứng được chế tác bởi Biotage hoặc trong bình thăm dò được chế tác bởi CEM hoặc trong thiết bị Synthos 3000 hoặc Monowave 3000 được chế tác bởi Anton Paar trong các đồ chứa gắn kín (tốt hơn có thể tích 2, 5 hoặc 20mL), tốt hơn kết hợp với khuấy.

Phép sắc ký

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên các đĩa silicagel 60 TLC tạo sẵn trên kính (với chất chỉ thị huỳnh quang F-254) được sản xuất bởi Merck.

Sắc ký cao áp điều chế (RP HPLC) của các hợp chất minh họa theo sáng chế được thực hiện trên các hệ Agilent hoặc Gilson có cột được chế tác bởi nhà cung cấp Waters (tên: SunFire™ Prep C18, OBD™ 10μm, 50 x 150mm hoặc SunFire™ Prep C18 OBD™ 5μm, 30 x 50mm hoặc XBridge™ Prep C18, OBD™ 10μm, 50 x 150mm hoặc XBridge™ Prep C18, OBD™ 5μm, 30 x 150mm hoặc XBridge™ Prep C18, OBD™ 5μm, 30 x 50mm) và YMC (tên: Actus-Triart Prep C18, 5μm, 30 x 50mm).

Các gradien khác nhau bằng H₂O/axetonitril được sử dụng để rửa giải các hợp chất, trong khi đối với các hệ Agilent, tác nhân cải biến axit 5% (20mL HCOOH tới 1L H₂O/axetonitril (1/1)) được bổ sung vào nước (các điều kiện axit). Đối với các hệ Gilson, nước được bổ sung HCOOH 0,1%.

Để sắc ký trong các điều kiện kiểm soát với các hệ Agilent, gradien H₂O/axetonitril cũng được sử dụng, trong khi nước được kiểm soát bằng cách bổ sung tác nhân cải biến kiềm 5% (50g NH₄HCO₃ + 50mL NH₃ (25% trong H₂O) tới 1L bằng H₂O). Đối với các hệ Gilson, nước được kiểm soát như sau: 5mL dung dịch NH₄HCO₃ (158g trong 1L H₂O) và 2mL NH₃ (28% trong H₂O) được bổ sung tới 1L bằng H₂O.

Sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) của các hợp chất trung gian và hợp chất ví dụ theo sáng chế được thực hiện trên hệ JASCO SFC với các cột sau: Chiralcel OJ (250 x 20mm, 5μm), Chiralpak AD (250 x 20mm, 5μm), Chiralpak AS (250 x 20mm, 5μm), Chiralpak IC (250 x 20mm, 5μm), Chiralpak IA (250 x 20mm, 5μm), Chiralcel OJ (250 x 20mm, 5μm), Chiralcel OD (250 x 20mm, 5μm), Phenomenex Lux C2 (250 x 20mm, 5μm).

HPLC phân tích (đối chứng phản ứng) của các hợp chất trung gian và hợp chất cuối cùng được thực hiện sử dụng các cột được tạo ra bởi nhà cung cấp Waters (tên: XBridge™ C18, 2,5μm, 2,1 x 20mm hoặc XBridge™ C18, 2,5μm, 2,1 x 30mm hoặc Aquity UPLC BEH C18, 1,7μm, 2,1 x 50mm) và YMC (tên: Triart C18, 3,0μm, 2,0 x 30mm) và Phenomenex (tên: Luna C18, 5,0μm, 2,0 x 30mm). Thiết bị phân tích cũng được trang bị bộ thăm dò khối trong mỗi trường hợp.

Phôi khối HPLC /phép đo phổ UV

Thời gian duy trì/MS-ESI⁺ để mô tả đặc trưng các hợp chất ví dụ theo sáng chế được tạo ra sử dụng thiết bị HPLC-MS (sắc ký lỏng hiệu năng cao với bộ dò khối). Hợp chất mà rửa giải ở đỉnh điểm bơm được xác định thời gian duy trì $t_{Ret.} = 0,00$.

HPLC-các phương pháp:

Phương pháp A

HPLC	Agilent 1100 Series
MS	Agilent LC/MSD SL
cột	Waters, Xbridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 20 mm, Part.No. 186003201
dung môi	A: 20 mM NH ₄ HCO ₃ /NH ₃ pH 9 B: axetonitril (loại HPLC)
phát hiện	MS: dương và âm phạm vi khối: 120 – 900 m/z năng lượng phân mảnh: 120 EMV tăng: 1 ngưỡng: 150 cỡ bước: 0,2 UV: 315 nm băng thông: 170 nm tham chiếu: tắt khoảng: 230 - 400 nm khoảng bước: 1,00 nm độ rộng đỉnh: < 0,01 min khe: 1 nm
thể tích bơm	5 µL
dòng	1,00 mL/phút
nhiệt độ cột	60°C
gradien	0,00 phút 10% B 0,00 – 1,50 phút 10% → 95% B 1,50 – 2,00 phút 95% B 2,00 – 2,10 phút 95% → 10% B

Phương pháp B

HPLC

Agilent 1200 Series

MS

Agilent 6130 Quadropole LC/MS

cột

Waters, Xbridge™ C18, 2,5 μm, 2,1 x 30 mm

dung môi

A: 20 mM NH₄HCO₃/NH₃ trong nước; pH 9,3

B: axetonitril (loại HPLC)

phát hiện

MS:

phân cực: dương

thiết bị ion hóa: MM-ES+APCI

phạm vi khối: 150 – 750 m/z

các giá trị năng lượng phân mảnh:

Khối	năng lượng phân mảnh
150	70
750	110

EMV tăng: 1,00

ngưỡng: 150

cỡ bước: 0,2

UV:

254 nm: tắt tham chiếu

214 nm: tắt tham chiếu

khoảng: 190 – 400 nm

khoảng bước: 2,00 nm

ngưỡng: 1,00 mAU

độ rộng đỉnh: 0,0025 phút (0,05 s)

khe: 4 nm

thể tích bơm

0,5 μL

dòng

1,400 mL/phút

nhiệt độ cột

45°C

gradien

0,00 – 1,00 phút 15% -> 95% B

1,00 – 1,30 phút 95% B

Phương pháp C

HPLC

Agilent 1200 Series

MS

Agilent 6130 Quadropole LC/MS

cột

YMC, Triart C18, 3,0 μm , 2,0 x 30 mm, 12 nm

dung môi

A: nước + 0,1% HCOOH

B: axetonitril + 0,1% HCOOH (loại HPLC)

phát hiện

MS:

phân cực: dương

phạm vi khối: 150 – 750 m/z

các giá trị năng lượng phân mảnh:

khối	năng lượng phân mảnh
150	70
750	110

EMV tăng: 1,00

ngưỡng: 150

cỡ bước: 0,20

UV:

254 nm: tắt tham chiếu

214 nm: tắt tham chiếu

khoảng: 190 – 400 nm

khoảng bước: 4,00 nm

ngưỡng: 1,00 mAU

độ rộng đỉnh: 0,005 phút (0,1 s)

khe: 4 nm

thể tích bơm

0,5 μL

dòng

1,400 mL/phút

nhiệt độ cột

45°C

gradien

0,00 – 1,00 phút 15% → 100% B

1,00 – 1,13 phút 100% B

Phương pháp D

HPLC	Agilent 1200 Series						
MS	Agilent 6130 Quadropole LC/MS						
cột	Waters, Xbridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm						
dung môi	A: 20 mM NH ₄ HCO ₃ /NH ₃ trong nước; pH 9,3 B: axetonitril (loại HPLC)						
phát hiện	MS: phân cực: dương + âm ion hóa: MM-ES phạm vi khối: 150 – 750 m/z các giá trị năng lượng phân mảnh:						
	<table border="1"> <tr> <th>mass</th><th>năng lượng phân mảnh</th></tr> <tr> <td>150</td><td>70</td></tr> <tr> <td>750</td><td>110</td></tr> </table>	mass	năng lượng phân mảnh	150	70	750	110
mass	năng lượng phân mảnh						
150	70						
750	110						
	EMV tăng: 1,00						
	ngưỡng: 150						
	cỡ bước: 0,2						
	UV:						
	254 nm: tắt tham chiếu						
	214 nm: tắt tham chiếu						
	khoảng: 190 – 400 nm						
	khoảng bước: 2,00 nm						
	ngưỡng: 1,00 mAU						
	độ rộng đỉnh: 0,0025 phút (0,05 s)						
	khe: 4 nm						
thể tích bơm	0,5 µL						
dòng	1,400 mL/phút						
nhiệt độ cột	45 °C						
gradient	0,00 – 1,00 phút 15% → 95% B 1,00 – 1,30 phút 95% B						

Phương pháp E

HPLC	Agilent 1200 Series:						
MS	Agilent 6130 Quadropole LC/MS						
cột	Waters, Xbridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm Cột XP; Part.No. 186006028						
dung môi	A: 20 mM NH ₄ HCO ₃ /NH ₃ trong nước; pH 9,3 B: axetonitril (loại HPLC)						
phát hiện	MS: phân cực: dương + âm thiết bị ion hóa: API-ES phạm vi khối: 150 – 750 m/z các giá trị năng lượng phân mảnh:						
	<table border="1"> <tr> <th>khối</th><th>năng lượng phân mảnh</th></tr> <tr> <td>150</td><td>70</td></tr> <tr> <td>750</td><td>110</td></tr> </table>	khối	năng lượng phân mảnh	150	70	750	110
khối	năng lượng phân mảnh						
150	70						
750	110						
	EMV tăng: 1,00						
	ngưỡng: 150						
	cỡ bước: 0,2						
	UV:						
	254 nm: tắt tham chiếu						
	214 nm: tắt tham chiếu						
	khoảng: 190 – 400 nm						
	khoảng bước: 2,00 nm						
	ngưỡng: 1,00 mAU						
	độ rộng đỉnh: 0,0025 phút (0,05 s)						
	khe: 4 nm						
thể tích bơm	0,5 µL						
dòng	1,400 mL/phút						
nhiệt độ cột	45 °C						
gradien	0,00 – 1,00 phút 15% → 95% B 1,00 – 1,30 phút 95% B						

Phương pháp F

HPLC

Agilent 1200 Series

MS

Agilent 6130 Quadropole LC/MS

cột

YMC, Triart C18, 3,0 μm , 2,0 x 30 mm, 12 nm

dung môi

A: nước + 0,1% HCOOH

B: axetonitril + 0,1% HCOOH (loại HPLC)

phát hiện

MS:

phân cực: dương + âm

phạm vi khối: 150 – 750 m/z

các giá trị năng lượng phân mảnh:

khối	năng lượng phân mảnh
150	70
750	110

EMV tăng: 1,00

ngưỡng: 150

cỡ bước: 0,20

UV:

254 nm: tắt tham chiếu

214 nm: tắt tham chiếu

khoảng: 190 – 400 nm

khoảng bước: 4,00 nm

ngưỡng: 1,00 mAU

độ rộng đỉnh: 0,0063 phút (0,13 s)

khe: 4 nm

thể tích bơm

0,5 μL

dòng

1,400 mL/phút

nhiệt độ cột

45 °C

gradien

0,00 – 1,00 phút 15% → 100% B

1,00 – 1,13 phút 100% B

Phương pháp G

HPLC	Agilent 1200 Series						
MS	Agilent 6130 Quadropole LC/MS						
cột	YMC, Triart C18, 3,0 μm , 2,0 x 30 mm, 12 nm						
dung môi	A: nước +0,1% HCOOH B: axetonitril + 0,1% HCOOH (loại HPLC)						
phát hiện	MS: phân cực: dương + âm phạm vi khối: 150 – 750 m/z các giá trị năng lượng phân mảnh:						
	<table border="1"> <tr> <th>Khối</th><th>Năng lượng phân mảnh</th></tr> <tr> <td>150</td><td>70</td></tr> <tr> <td>750</td><td>110</td></tr> </table>	Khối	Năng lượng phân mảnh	150	70	750	110
Khối	Năng lượng phân mảnh						
150	70						
750	110						
	EMV tăng: 1,00						
	ngưỡng: 150						
	cỡ bước: 0,20						
	UV:						
	254 nm: tắt tham chiếu						
	230 nm: tắt tham chiếu						
	214 nm: tắt tham chiếu						
	khoảng: 190 – 400 nm						
	khoảng bước: 4,00 nm						
	ngưỡng: 1,00 mAU						
	độ rộng đỉnh: 0,005 phút (0,1 s)						
	khe: 4 nm						
thể tích bơm	0,5 μL						
dòng	1,400 mL/phút						
nhiệt độ cột	45 °C						
gradien	0,00 – 1,00 phút 15% → 100% B 1,00 – 1,13 phút 100% B						

Phương pháp H

HPLC	Agilent 1200 Series
MS	Agilent 6130 Quadropole LC/MS
cột	YMC, Triart C18, 3,0 μm , 2,0 x 30 mm, 12 nm
dung môi	A: nước +0,1% HCOOH B: axetonitril + 0,1% HCOOH (loại HPLC)
phát hiện	MS: phân cực: dương + âm phạm vi khối: 200 – 800 m/z năng lượng phân mảnh : 70 tăng: 1,00 ngưỡng: 150 cỡ bước: 0,20 UV: 254 nm: tắt tham chiếu 230 nm: tắt tham chiếu khoảng: 190 – 400 nm khoảng bước: 2,00 nm độ rộng đỉnh: >0,01 phút (0,2 s) khe: 4 nm
thể tích bơm	1,0 μL
dòng	1,000 mL/phút
nhiệt độ cột	45 °C
gradien	0,00 – 0,10 phút 5% B 0,10 – 1,85 phút 5% B → 95,0% B 1,85 – 1,90 phút 95% B 1,95 – 1,92 phút 95% B → 5,0% B
Phương pháp I	
HPLC	Agilent 1200 Series
MS	Agilent 6130 Quadropole LC/MS
cột	YMC, Triart C18, 3,0 μm , 2,0 x 30 mm, 12 nm
dung môi	A: nước +0,1% HCOOH

	B: axetonitril + 0,1% HCOOH (loại HPLC)
phát hiện	MS: phân cực: dương + âm phạm vi khối: 200 – 800 m/z năng lượng phân mảnh: 70 tăng: 1,00 ngưỡng: 150 cỡ bước: 0,20 UV: 254 nm: tắt tham chiếu 230 nm: tắt tham chiếu khoảng: 190 – 400 nm khoảng bước: 2,00 nm độ rộng đỉnh: > 0,01 phút (0,2 s) khe: 4 nm
thể tích bơm	1,0 µL
dòng	1,000 mL/phút
nhiệt độ cột	45 °C
gradien	0,00 – 0,10 phút 15% B 0,10 – 1,55 phút 15% B → 95,0% B 1,55 – 1,90 phút 95% B 1,95 – 1,92 phút 95% B → 15,0% B
Phương pháp J	
HPLC	Agilent 1260 Series
MS	Agilent 6130 Quadropole LC/MS
cột	YMC, Triart C18, 3,0 µm, 2,0 x 30 mm, 12 nm
dung môi	A: nước + 0,1% HCOOH B: axetonitril (loại HPLC)
phát hiện	MS: phân cực: dương + âm phạm vi khối: 100 – 800 m/z

	năng lượng phân mảnh: 70
	tăng: 1,00
	ngưỡng: 100
	cỡ bước: 0,15
	UV:
	254 nm: tắt tham chiếu
	230 nm: tắt tham chiếu
	khoảng: 190 – 400 nm
	khoảng bước: 4,00 nm
	độ rộng đỉnh: > 0,013 phút (0,25 s)
	khe: 4 nm
thể tích bơm	0,5 µL
dòng	1,400 mL/phút
nhiệt độ cột	45°C
gradient	0,00 – 1,00 phút 5% → 100% B
	1,00 – 1,37 phút 100% B
	1,37 – 1,40 phút 100% → 5% B
Phương pháp K	
HPLC	Agilent 1260 Series
MS	Agilent 6130 Quadropole LC/MS
cột	Waters, Xbridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 30 mm
dung môi	A: 5 mM NH ₄ HCO ₃ /19 mM NH ₃ trong nước
	B: axetonitril (loại HPLC)
phát hiện	MS:
	phân cực: dương + âm
	phạm vi khối: 100 – 800 m/z
	năng lượng phân mảnh: 70
	tăng: 1,00
	ngưỡng: 100
	cỡ bước: 0,15
	UV:

	254 nm: tắt tham chiếu
	230 nm: tắt tham chiếu
	khoảng: 190 – 400 nm
	khoảng bước: 4,00 nm
	độ rộng đỉnh: > 0,013 phút (0,25 s)
	khe: 4 nm
thể tích bơm	0,5 μ L
dòng	1,400 mL/phút
nhiệt độ cột	45 °C
gradient	0,00 – 0,01 phút 5% B
	0,01 – 1,00 phút 5% → 100% B
	1,00 – 1,37 phút 100% B
	1,37 – 1,40 phút 100% → 5% B
Phương pháp L	
HPLC/MS	Waters UPLC-micromass Triple quad
cột	Aquity UPLC BEH C18, 1,7 μ M, 2,1 x 50 mm
dung môi	A: nước + 0,1% HCOOH
	B: axetonitril (loại HPLC) + 0,1% HCOOH
phát hiện	MS:
	ES/APCI phương thức dương và âm
	phạm vi khối: 100 – 1000 m/z
	capillary voltage: 3500 V
	cone voltage: 30 - 50 V
	disolvation gas: 600 L/h
	disolvation temp: 300°C
	UV:
	băng thông: 190 nm
	khoảng: 210 - 400 nm
	độ phân giải: 1,20 nm
	tốc độ mẫu: 5
thể tích bơm	0,5 μ L

dòng	0,400 mL/phút
nhiệt độ cột	40 °C
gradien	0,00 – 1,80 phút 0% B 1,80 – 3,80 phút 0% → 75% B 3,80 – 4,50 phút 75% → 95% B 4,50 – 6,00 phút 95% B 6,00 – 6,01 phút 95% → 0% B

Phương pháp M

HPLC/MS	Agilent 1200, 6120MS
cột	Luna C18(2) 5µm, 30 x 2,0 mm
dung môi	A: nước + 0,037% TFA B: axetonitril + 0,018% TFA
phát hiện	MS: phương thức dương và âm phạm vi khối: 100 – 1000 m/z năng lượng phân mảnh: 70 EMV tăng: 1 ngưỡng: 150 cỡ bước: 0,1 UV: 220/254 nm băng thông: 200 nm tham chiếu: tắt khoảng: 200 – 400 nm khoảng bước: 0,4 nm Độ rộng đỉnh: > 0,05 phút Khe: 4 nm
thể tích bơm	0,5 µL
dòng	1,0 mL/phút
nhiệt độ cột	50 °C
gradien	0,00 – 0,30 phút 0% B 0,30 – 1,40 phút 0% → 60% B 1,40 – 1,55 phút 60% B

1,55 – 1,56 phút 60% → 0% B

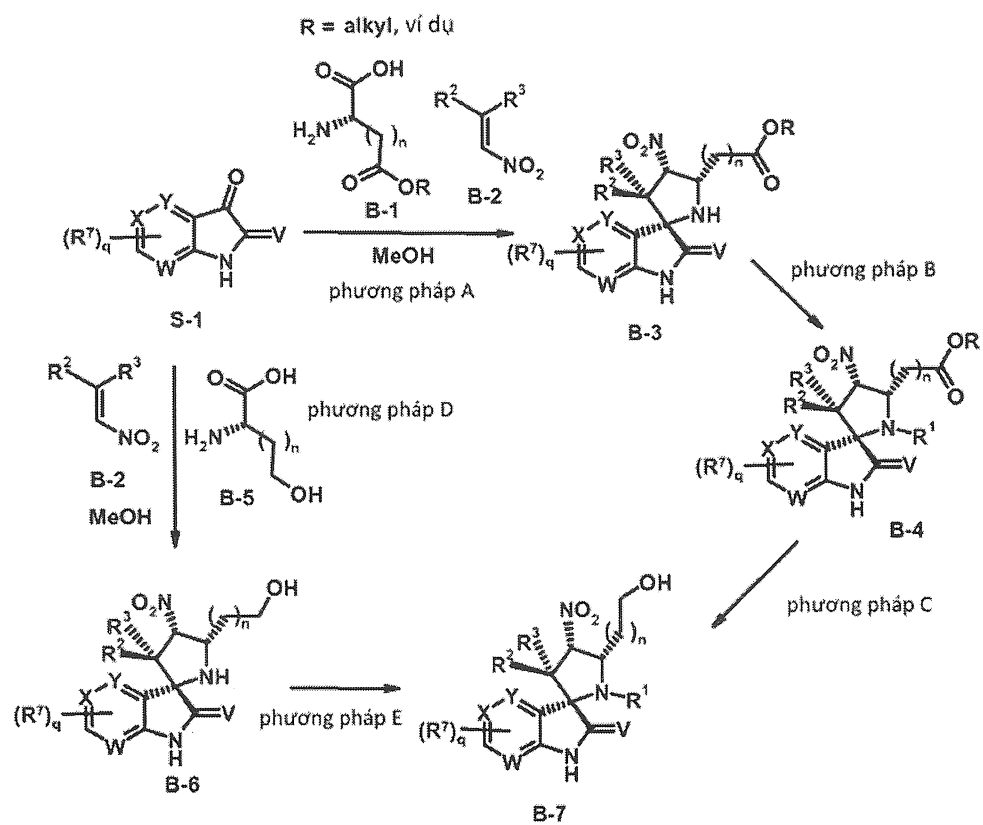
1,56 – 2,00 phút 0% B

Hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp được mô tả sau đây, trong đó các phần tử thể có công thức chung có nghĩa như được nêu ở trên. Các phương pháp này được dự định để minh họa sáng chế mà không giới hạn đối tượng và phạm vi của các hợp chất yêu cầu bảo hộ ở các ví dụ này. Trường hợp việc điều chế các hợp chất khởi đầu không được mô tả, chúng có thể kiếm được trên thị trường hoặc có thể được điều chế tương tự như các hợp chất đã biết trong lĩnh vực hoặc các phương pháp mô tả ở đây. Các chất mô tả trong tài liệu được điều chế theo các phương pháp tổng hợp đã công bố.

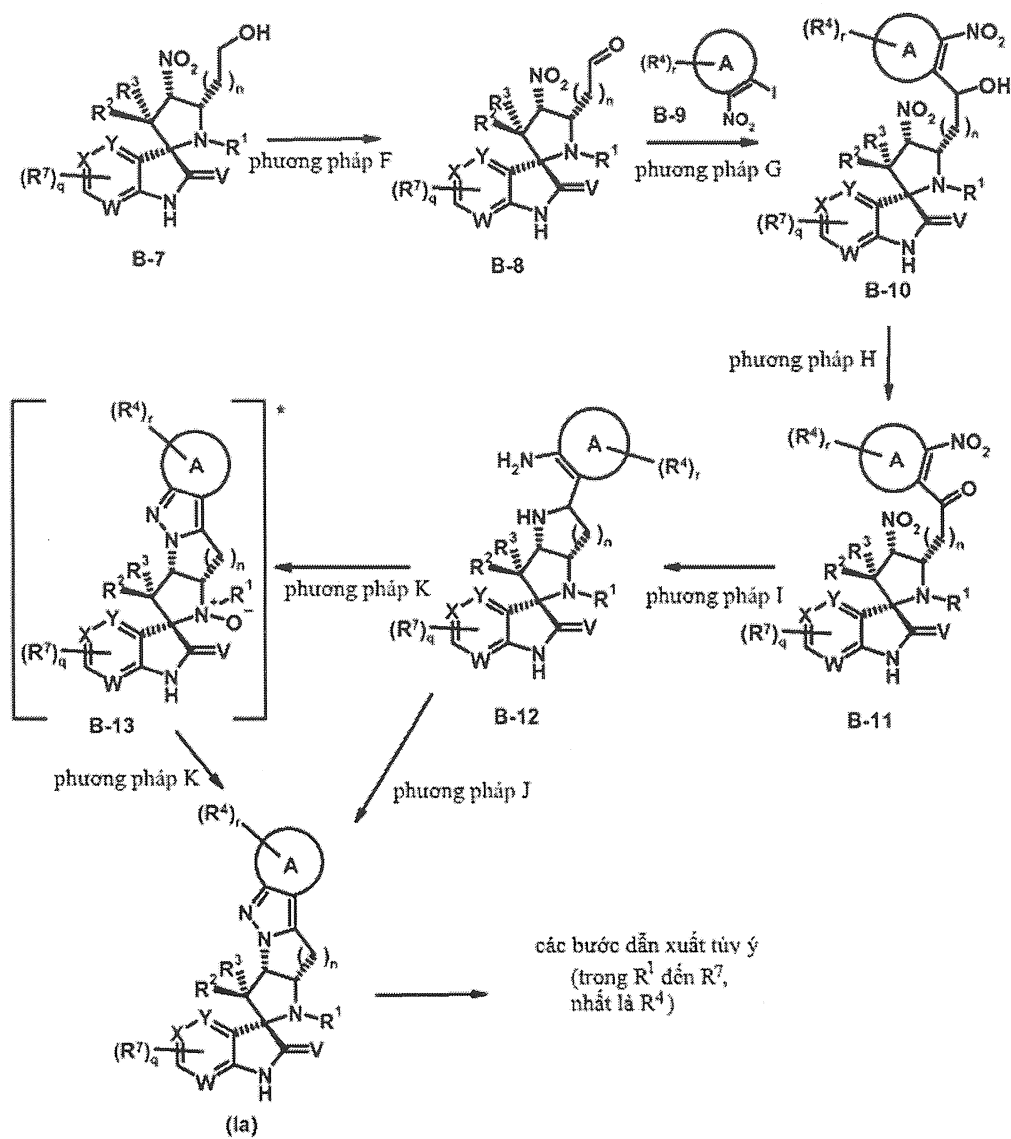
Các hợp chất (Ia)

Sơ đồ phản ứng chung và tóm tắt con đường tổng hợp

Sơ đồ 1

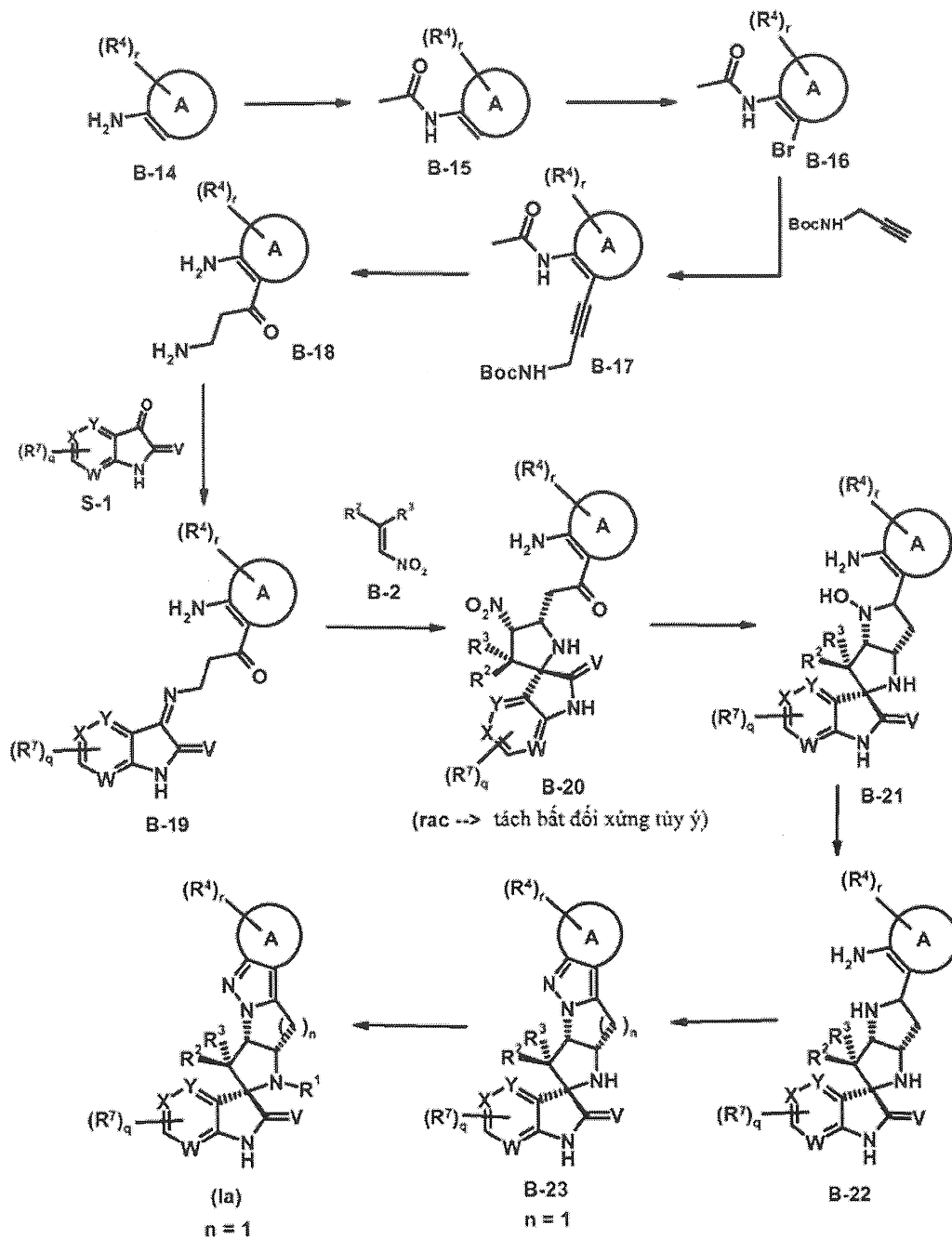


Sơ đồ 2



* Vị trí hình thành oxy hóa quá mức/N-oxit không hoàn toàn rõ ràng. B-13 như được mô tả trong sơ đồ 2 có vẻ có khả năng.

Sơ đồ 3



Các hợp chất mới có cấu trúc (Ia) có thể được điều chế từng bước khởi đầu bằng con đường tổng hợp được mô tả trong sơ đồ 1 từ các dẫn xuất isatin S-1 thông qua phản ứng cộng vòng lưỡng cực 1,3 loại nhóm cacboxyl bằng axit amin B-1 (phương pháp A)

hoặc B-5 (phương pháp D) và nitro eten B-2 để thiết lập các hệ xoắn B-3 và B-6 ở dạng hỗn hợp triệt quang có khả năng cùng với các chất đồng phân vị trí khác và/hoặc các chất đồng phân không đối quang B-3 và B-6. Các chất đồng phân đối ảnh B-3 và B-6 có thể được tách ở giai đoạn này bằng phương pháp SFC không đối xứng hoặc theo cách khác, hỗn hợp triệt quang có thể được tách ở giai đoạn tổng hợp tiếp sau bất kỳ. Tương tự, tất cả các phương tiện khác đã biết để tách các chất đồng phân đối ảnh có thể được áp dụng ở đây hoặc sau bước tổng hợp tiếp sau bất kỳ được mô tả ở đây, ví dụ kết tinh, phân giải không đối xứng, HPLC không đối xứng v.v., (cũng xem trong tài liệu *Enantiomers, racemates, and resolutions*, Jean Jacques, André Collet, Samuel H Wilen John Wiley and Sons, NY, 1981).

B-3 và B-6 có thể được phản ứng với các aldehyt hoặc keton trong phản ứng amin hóa khử để tạo ra B-4 (phương pháp B) và B-7 (phương pháp E). Theo cách khác, phản ứng alkyl hóa, cộng, axyl hóa hoặc sulfonyl hóa có thể được tiến hành với B-3 và B-6 để thu được các hợp chất trung gian B-4 và B-7.

Hợp chất trung gian B-4 có thể được khử bằng DIBAL hoặc chất phản ứng khử khác và sau đó cũng sẽ tạo ra các hợp chất trung gian B-7 (phương pháp C).

Nhóm hydroxy của hợp chất trung gian B-7 được oxy hóa, ví dụ, bằng DESS-MARTIN periodinan, IBX hoặc chất phản ứng oxy hóa thay thế, thành hợp chất cacbonyl B-8 tương ứng (phương pháp F, sơ đồ 2) mà hợp chất này có thể được phản ứng thêm với các chất ái nhân, đặc biệt là các chất phản ứng hữu cơ kim loại như GRIGNARD hoặc các chất phản ứng hữu cơ -kẽm (có thể thu được từ B-9 thông qua phản ứng trao đổi kim loại - halogen) thành hợp chất trung gian B-10 ở dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang (phương pháp G). Các chất đồng phân không đối quang của hợp chất trung gian B-10 không được tách và được sử dụng ở dạng hỗn hợp cho các phản ứng khác.

Các hợp chất trung gian B-10 có thể được oxy hóa thành các hợp chất trung gian keton B-11 bằng cách sử dụng phương pháp DESS-MARTIN periodinan, IBX hoặc phương pháp oxy hóa khác (phương pháp H).

Phản ứng khử cả hai nhóm nitro của các hợp chất trung gian B-11 và phản ứng khử khép vòng tiếp sau được khởi phát bằng cách xử lý các hợp chất trung gian B-11

bằng hydro trong điều kiện xúc tác RANEY-Ni, hoặc bằng các tác nhân khử thay thế, và thu được các hợp chất trung gian B-12 ở dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang (phương pháp I). Chất đồng phân không đối quang của các hợp chất trung gian B-12 không được tách và được sử dụng ở dạng hỗn hợp cho các phản ứng khác.

Phản ứng oxy hóa khép vòng của các hợp chất trung gian B-12 bằng cách xử lý bằng OXONE® (kali peroxymonosulfat) trong hỗn hợp của nước và DCM, hoặc bằng cách xử lý bằng các tác nhân oxy hóa thay thế thu được hợp chất (Ia) theo sáng chế (phương pháp J). Nếu phản ứng oxy hóa quá mức xuất hiện khi được xử lý bằng OXONE®, thì phản ứng khử sau đó của hỗn hợp thô chứa sản phẩm oxy hóa quá mức B-13 bằng bis(pinacolato)diboron hoặc tác nhân khử khác có thể được tiến hành để tạo ra các hợp chất (Ia).

Các hợp chất (Ia) mà ban đầu thu được từ B-12 hoặc B-13 có thể được tạo dẫn xuất trong các bước dẫn xuất hóa tùy ý không được mô tả rõ ràng trong các sơ đồ trong tất cả các gốc, đặc biệt là trong R⁴, nếu chúng mang các nhóm chức, mà có thể được cải biến thêm, ví dụ như các nguyên tử halogen, các nhóm amino và hydroxy (bao gồm cả các amin vòng), các nhóm chức axit carboxylic hoặc este, nitril v.v., thành các hợp chất (Ia) khác bằng sự chuyển hóa hóa học hữu cơ xác định như phản ứng kết hợp chéo có xúc tác kim loại, axyl hóa, amit hóa, cộng, khử hoặc alkyl hóa (khử) hoặc tách các nhóm bảo vệ. Các bước bổ sung này không được mô tả trong các sơ đồ chung. Tương tự, cũng có thể bao gồm các bước bổ sung này trong các con đường tổng hợp được mô tả trong các sơ đồ chung, tức là, để thực hiện các phản ứng dẫn xuất hóa bằng các hợp chất trung gian. Ngoài ra, cũng có thể thiết lập các khối mang nhóm bảo vệ được sử dụng, tức là, các bước bảo vệ thêm là cần thiết.

Theo cách khác, các hợp chất (Ia) cũng có thể được điều chế bằng trình tự phản ứng sau:

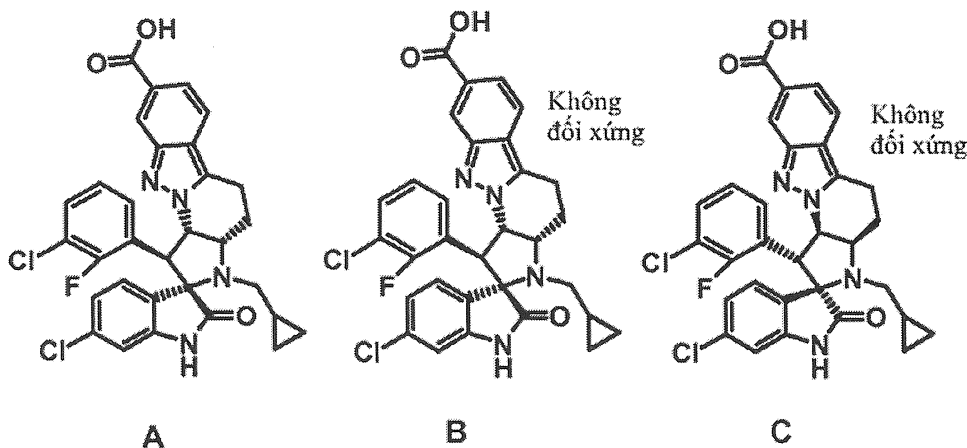
Khởi đầu từ các anilin hoặc amino heteroaryl B-14, nhóm chức amino có thể được axetyl hóa bằng anhydrit axetic hoặc các phương pháp axetyl hóa chuẩn khác để tạo ra các hợp chất trung gian B-15. Các hợp chất trung gian B-15 được brom hóa bằng NBS, TsOH và Pd(OAc)₂ để tạo ra các hợp chất trung gian bromo B-16. Phản ứng kết hợp SONOGASHIRA với Boc-prop-2-ynyl-amin trong điều kiện xúc tác Pd và Cu thu được các

hợp chất trung gian B-17 mà chúng có thể được hydrat hóa trong các điều kiện axit dưới sự xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, tiếp theo bằng cách loại bỏ bảo vệ hoàn toàn trong các điều kiện axit (HCl) để tạo ra các amin B-18. Việc cải biến các hợp chất trung gian thu được theo cách như vậy, ví dụ, este hóa các nhóm carboxyl tự do (nếu một trong số $\text{R}^4 = \text{COOH}$) bằng SOCl_2 và MeOH hoặc phương pháp este hóa thay thế, thu được các hợp chất trung gian bổ sung B-18. Phản ứng hình thành imin của các hợp chất trung gian B-18 bằng các isatin S-1 thu được các hợp chất trung gian imin B-19 mà sau đó, có thể phản ứng trong phản ứng cộng vòng lưỡng cực 1,3 với các nitro eten B-2 để tạo ra các hợp chất trung gian triệt quang B-20 cùng với các chất đồng phân vị trí và chất đồng phân lập thể khác. Các chất đồng phân đối ảnh của B-20 có thể được tách ở giai đoạn này bằng phương pháp SFC không đối xứng hoặc theo cách khác, hỗn hợp triệt quang có thể được tách ở giai đoạn tổng hợp tiếp sau bất kỳ, ví dụ, khi hợp chất trung gian B-22 đạt được. Tương tự, tất cả các phương tiện khác đã biết để tách các chất đồng phân đối ảnh có thể được áp dụng ở đây hoặc sau bước tổng hợp tiếp sau bất kỳ được mô tả ở đây, ví dụ kết tinh, phân giải không đối xứng, HPLC không đối xứng v.v., (cũng xem trong tài liệu *Enantiomers, racemates, and resolutions*, Jean Jacques, André Collet, Samuel H Wilen John Wiley and Sons, NY, 1981). Phản ứng khử và khép vòng của hợp chất trung gian B-20 bằng H_2 trong điều kiện xúc tác Pt/C tạo ra các hợp chất trung gian B-21 mà chúng sau đó có thể được khử bằng cách bổ sung $\text{VO}(\text{acac})_2$ vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy trong điều kiện áp suất H_2 để tạo ra các hợp chất trung gian B-22. Phản ứng oxy hóa khép vòng các hợp chất trung gian B-22 bằng Na_2WO_4 dihydrat và H_2O_2 , hoặc bằng cách xử lý bằng các tác nhân oxy hóa thay thế tạo ra các hợp chất trung gian B-23 mà chúng có thể được chuyển đổi thành các hợp chất (Ia) bằng phản ứng với các aldehyt hoặc keton trong phản ứng amin hóa khử. Theo cách khác, phản ứng alkyl hóa, cộng, axyl hóa hoặc sulfonyl hóa có thể được tiến hành với B-23 để thu được các hợp chất bổ sung (Ia).

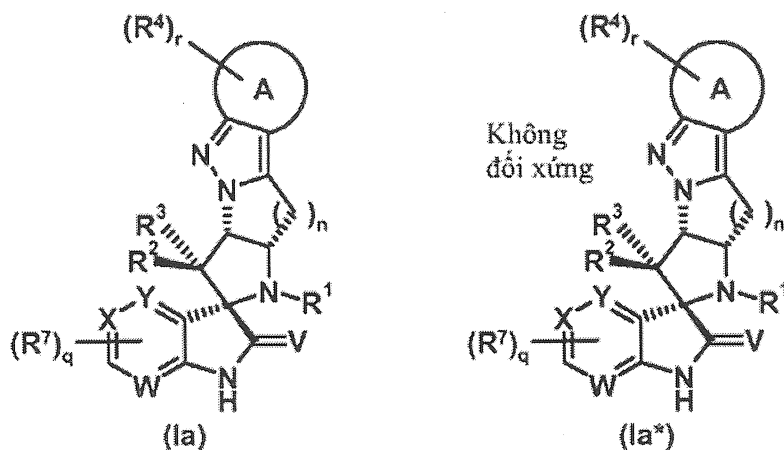
Các hợp chất (Ia) đã được thử nghiệm về hoạt tính của chúng để thực hiện phản ứng tương tác MDM2-p53 ở dạng triệt quang của chúng hoặc theo cách khác, ở dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (đặc biệt là (Ia*)). Mỗi một trong hai chất đồng phân đối ảnh của hỗn hợp triệt quang có thể có hoạt tính kháng lại MDM2 thông qua phương thức liên kết khác. Các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh được đánh dấu bằng nhãn “Không đối xứng”. Các hợp chất liệt kê trong bảng bất kỳ dưới đây mà được đánh dấu

“Không đối xứng” (cả các hợp chất trung gian cũng như các hợp chất (Ib) theo sáng chế) có thể được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng sắc ký từ chất đồng phân đối ảnh của chúng hoặc được tổng hợp từ nguyên liệu khởi đầu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh mà nguyên liệu này được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng.

Ví dụ:



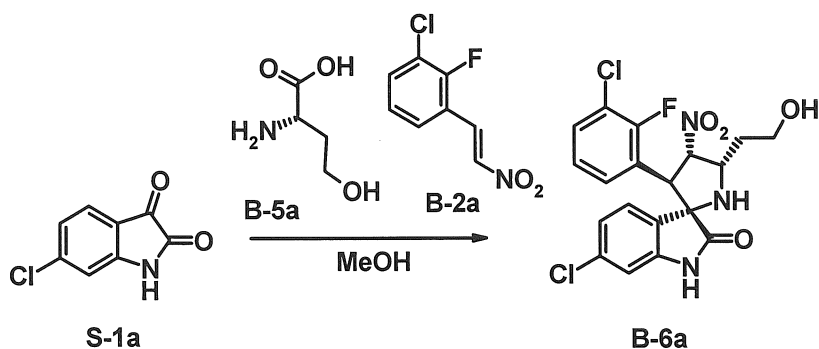
Công thức cấu trúc A xác định hỗn hợp triệt quang của các hợp chất có công thức cấu trúc B và C, tức là công thức cấu trúc A bao gồm hai công thức cấu trúc (các hợp chất B và C), trong khi các công thức cấu trúc B và C lần lượt là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh và chỉ xác định một hợp chất cụ thể. Như vậy, các công thức (Ia) và (Ia*)



với một tập hợp định nghĩa về các nhóm R^1 đến R^4 , R^7 , V , W , X , Y , n , r và q là hỗn hợp triệt quang của hai chất đồng phân đối ảnh ($\rightarrow$ (Ia)); công thức cấu trúc A ở trên là một ví dụ cụ thể về hỗn hợp triệt quang như vậy) hoặc chất đồng phân đối ảnh đơn ($\rightarrow$ (Ia*); công thức cấu trúc B ở trên là một chất đồng phân đối ảnh cụ thể), trừ khi có các tâm lập thể bổ sung có mặt ở một hoặc nhiều phần tử thể. Định nghĩa tương tự áp dụng cho các hợp chất trung gian tổng hợp.

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-6

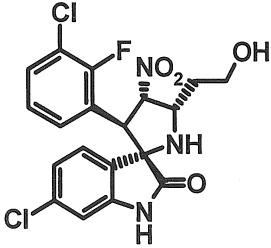
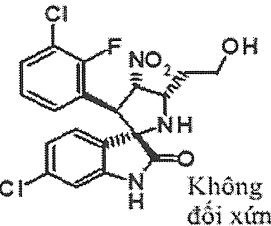
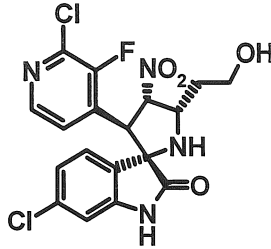
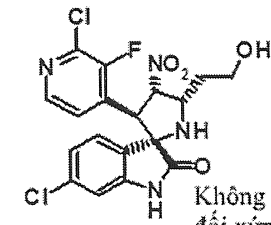
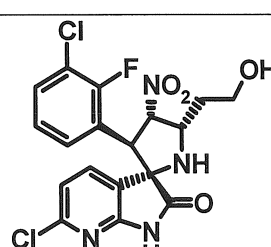
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-6a (phương pháp D)

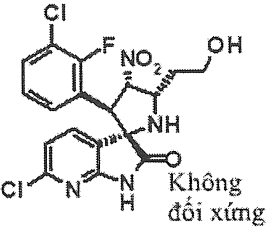
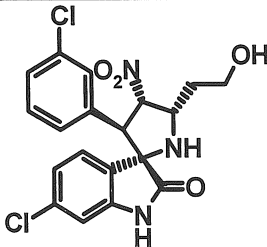
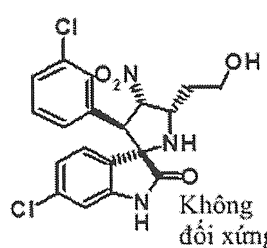
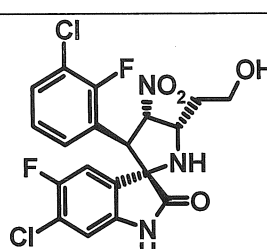
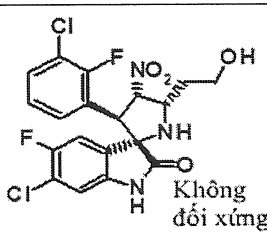


6-Cloisatin S-1a (31,5g, 174mmol), 1-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-nitroeten B-2a (35g, 174mmol) và L-homoserin B-5a (20,7g, 174mmol) được hồi lưu trong MeOH trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được tinh chế bằng phương pháp kết tinh hoặc sắc ký nếu cần thiết.

Các hợp chất trung gian B-6 sau (bảng 1) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các 1H-pyrol-2,3-dion tạo vòng S-1, axit amin B-5 và nitroeten B-2 khác nhau.

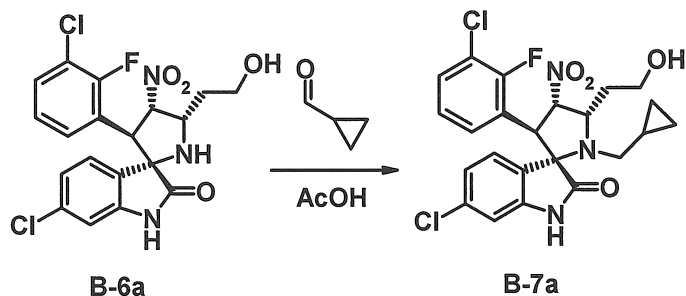
Bảng 1

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-6a		1,21	440	A
B-6b	 Không đối xứng	1,21	440	A
B-6c		1,09	441	A
B-6d	 Không đối xứng	1,09	441	A
B-6e		1,13	441	A

B-6f	 Không đối xứng	1,13	441	A
B-6g		1,17	422	A
B-6h	 Không đối xứng	1,17	422	A
B-6i		1,25	458	A
B-6j	 Không đối xứng	1,25	458	A

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-7

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-7a (phương pháp E)

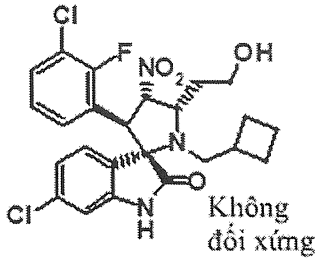
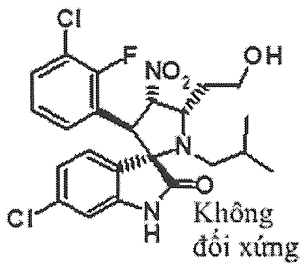
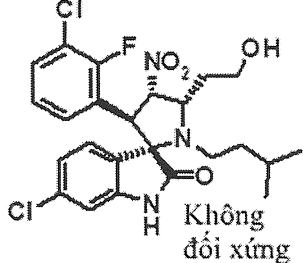
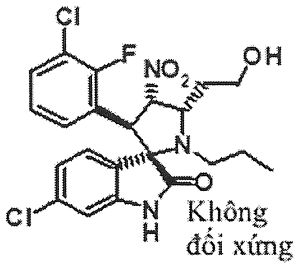
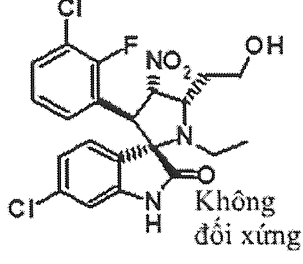
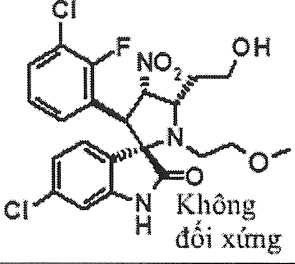


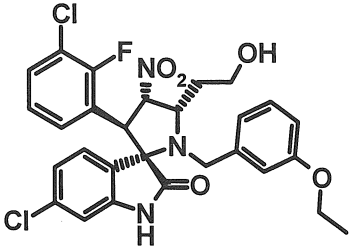
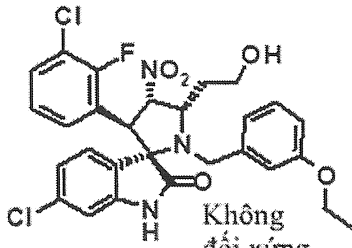
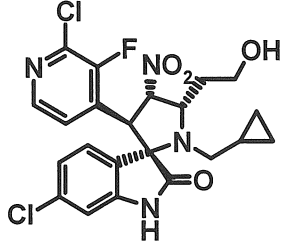
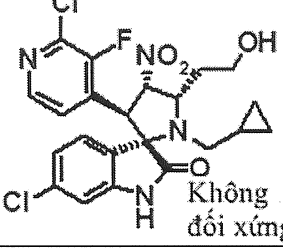
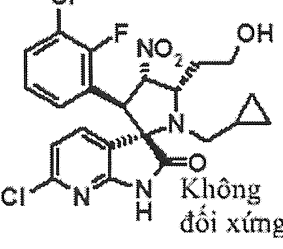
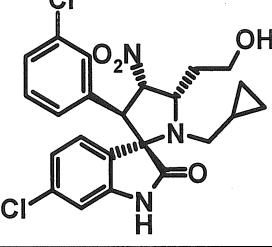
Bổ sung hợp chất trung gian B-6a (1,60g, 3,8mmol) vào dung dịch của xyclopropanacacbaldehyt (1,7mL, 22,7mmol) trong AcOH (19,5mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 phút. Natri triaxetoxymetana (1,34g, 6,3mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, cô đặc trong chân không và sản phẩm thô B-7a được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

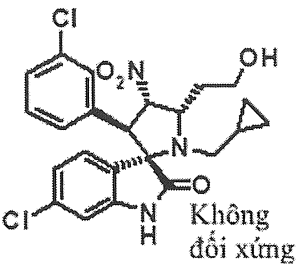
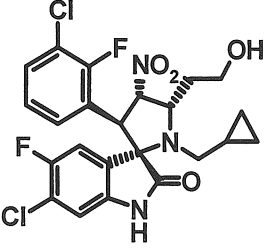
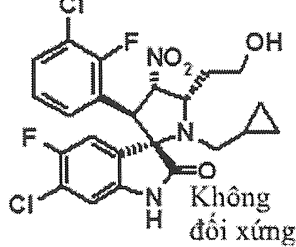
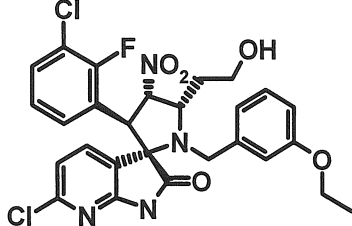
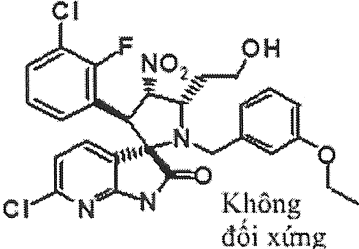
Các hợp chất trung gian B-7 sau (bảng 2) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian B-6 và các aldehyt khác nhau.

Bảng 2

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-7a		1,37	494	A
B-7b		1,37	494	A

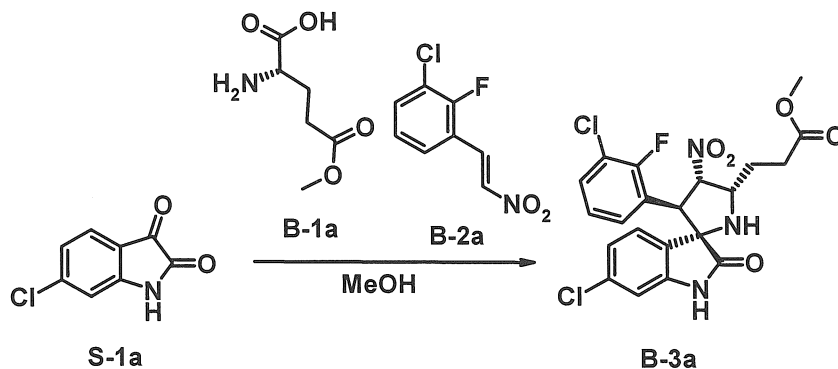
B-7c	 Không đối xứng	1,44	508	A
B-7d	 Không đối xứng	1,43	496	A
B-7e	 Không đối xứng	1,47	510	A
B-7f	 Không đối xứng	1,37	482	A
B-7g	 Không đối xứng	1,32	468	A
B-7h	 Không đối xứng	1,28	498	A

B-7i		1,47	574	A
B-7j	 Không đối xứng	1,45	574	A
B-7k		495	1,29	A
B-7l	 Không đối xứng	495	1,29	A
B-7m	 Không đối xứng	1,29	495	A
B-7n		1,37	476	A

B-7o	 Không đối xứng	1,37	476	A
B-7p		1,38	512	A
B-7q	 Không đối xứng	1,38	512	A
B-7r		0,80	575	E
B-7s	 Không đối xứng	0,80	575	E

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-3

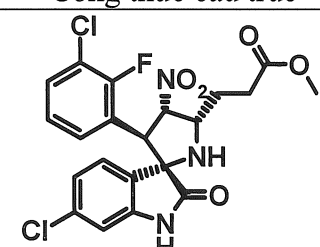
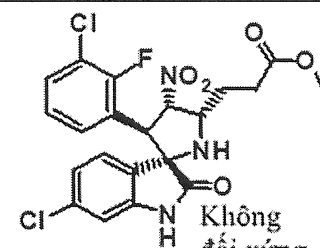
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-3a (phương pháp A)



6-Cloisatin S-1a (5g, 27,0mmol), 1-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-nitroeten B-2a (5,5g, 27,0mmol) và axit amin B-1a (4,4g, 27,0mmol) được hồi lưu trong MeOH trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được tinh chế bằng phương pháp kết tinh hoặc sắc ký nếu cần thiết.

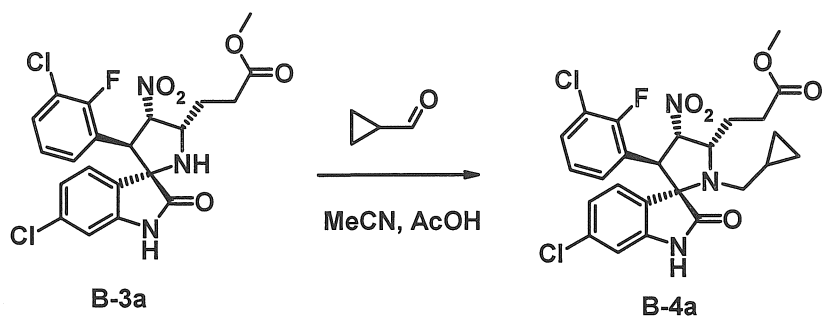
Các hợp chất trung gian B-3 sau (bảng 3) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các 1H-pyrol-2,3-dion tạo vòng S-1, axit amin B-1 và nitroeten B-2 khác nhau.

Bảng 3

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-3a		1,42	482	A
B-3b	 Không đối xứng	1,42	482	A

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-4

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-4a (phương pháp B)



Bổ sung hợp chất trung gian B-3a (2,68g, 4,4mmol) vào dung dịch của xyclopropanacbaldehyt (0,64g, 8,9mmol) trong AcOH (0,5mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 phút. Natri triaxetoxxybohydrua (2,8g, 13,3mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, cô đặc trong chân không và sản phẩm thô B-4a được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

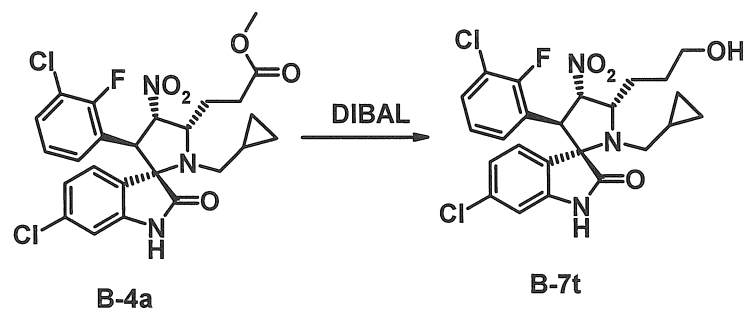
Các hợp chất trung gian B-4 sau (bảng 4) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian B-3 khác nhau và các aldehyt khác nhau.

Bảng 4

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Phương pháp HPLC
B-4a		1,52	536	A
B-4b	 Không đối xứng	1,52	536	A

Tổng hợp các hợp chất trung gian bổ sung B-7

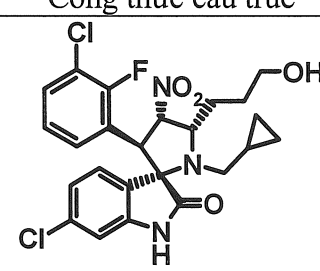
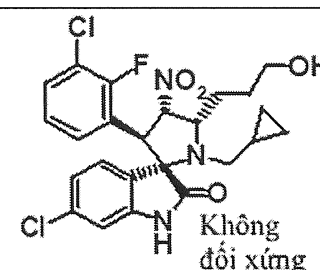
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-7t (phương pháp C)



Bổ sung DIBAL (18,0mL, 18mmol, 1,0M trong DCM) từ từ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của B-4a (2,38g, 4,0mmol) trong DCM và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và dung dịch nước kali natri tartrat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng DCM. Lỏng hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, cô đặc trong chân không và sản phẩm thô B-7t được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

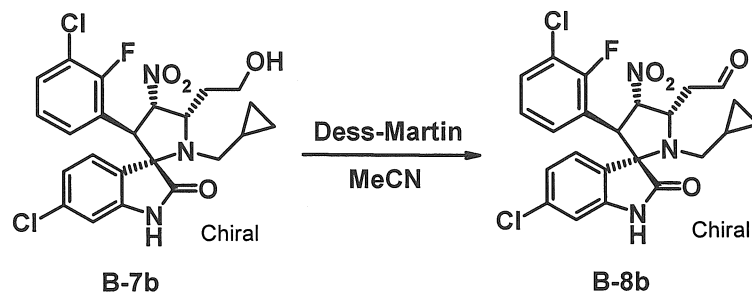
Các hợp chất trung gian B-7 sau (bảng 5) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian B-4 khác nhau.

Bảng 5

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Phương pháp HPLC
B-7t		1,52	508	A
B-7u	 Không đối xứng	1,52	508	A

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-8

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-8b (phương pháp F)

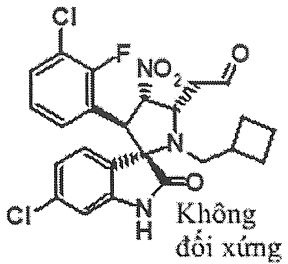
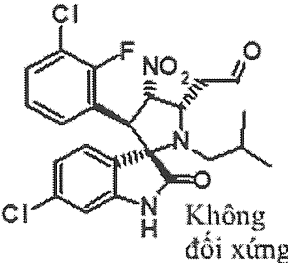
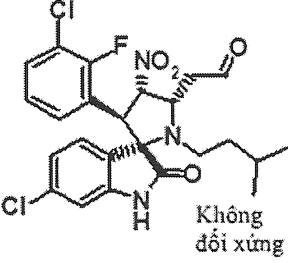
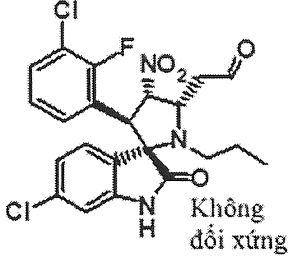
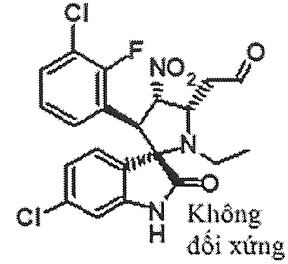
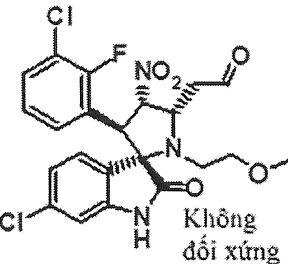


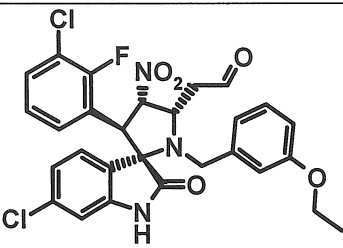
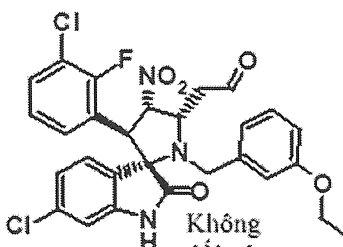
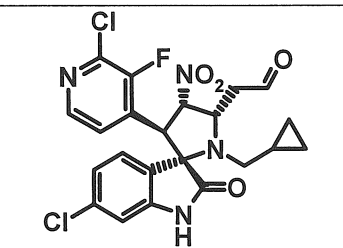
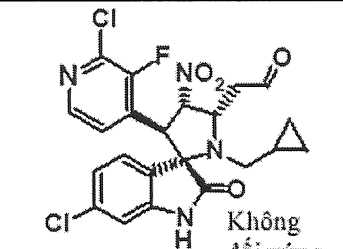
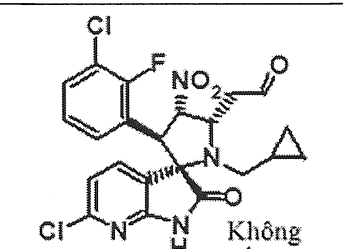
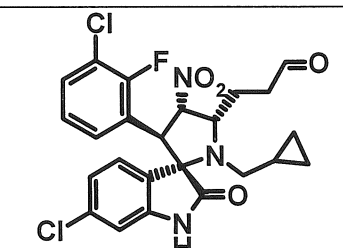
Bổ sung NaHCO_3 (0,34g, 4,05mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian B-7b (1g, 2,02mmol) trong ACN (20mL) và được khuấy trong thời gian 5 phút trước khi DESS-MARTIN periodinan (1,72g, 4,05mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút nữa trước khi nó được pha loãng bằng H_2O , NaHCO_3 bão hòa và EtOAc. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, cô đặc trong chân không và sản phẩm thô B-8b được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

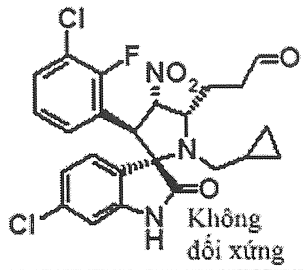
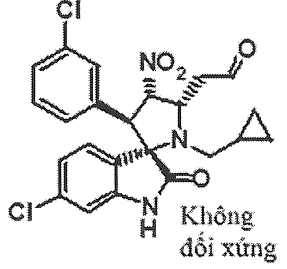
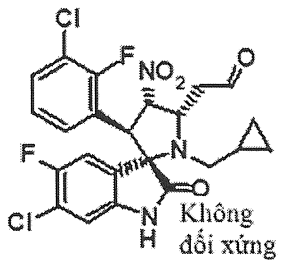
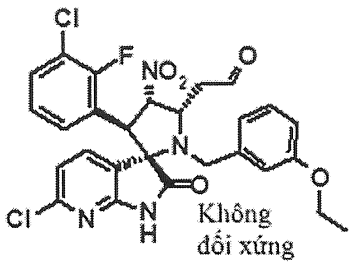
Các hợp chất trung gian B-8 sau (bảng 6) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian B-7 khác nhau.

Bảng 6

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Phương pháp HPLC
B-8a		1,45	492	A
B-8b		1,46	492	A

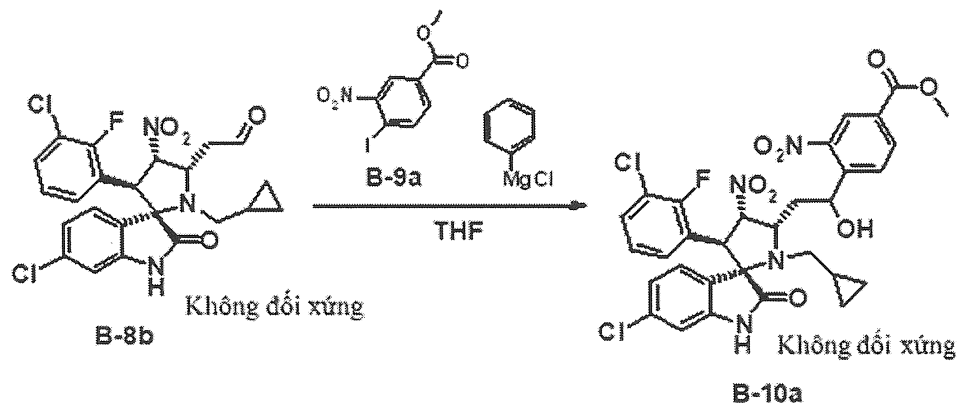
B-8c	 Không đối xứng	1,48	506	A
B-8d	 Không đối xứng	1,50	494	A
B-8e	 Không đối xứng	1,55	506	A
B-8f	 Không đối xứng	1,46	480	A
B-8g	 Không đối xứng	1,39	464	A
B-8h	 Không đối xứng	1,35	494	A

B-8i		0,91	572	B
B-8j	 Không đối xứng	1,53	572	A
B-8k		1,37	493	A
B-8l	 Không đối xứng	1,37	493	A
B-8m	 Không đối xứng	1,34	493	A
B-8n		1,42	506	A

B-8o	 Không đối xứng	1,42	506	A
B-8p	 Không đối xứng	1,46	474	A
B-8q	 Không đối xứng	0,84	510	B
B-8r	 Không đối xứng	không áp dụng	không áp dụng	không áp dụng

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-10

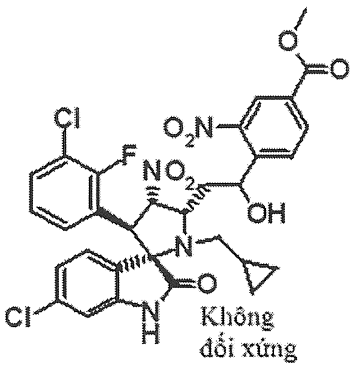
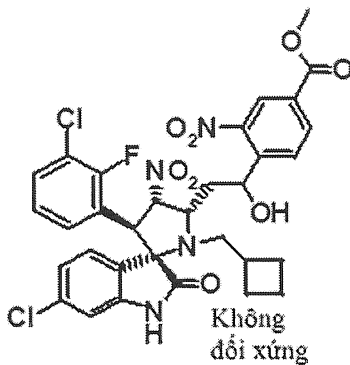
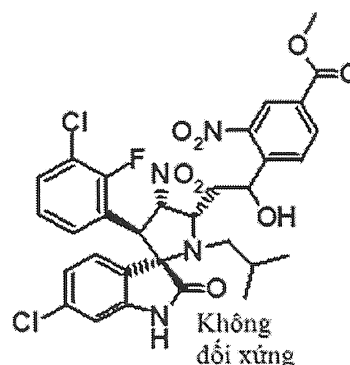
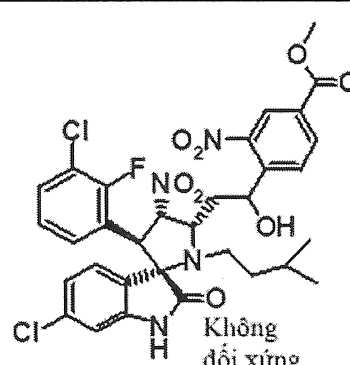
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-10a (phương pháp G)

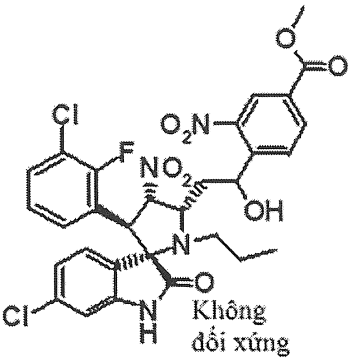
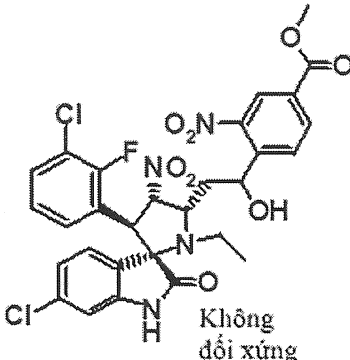
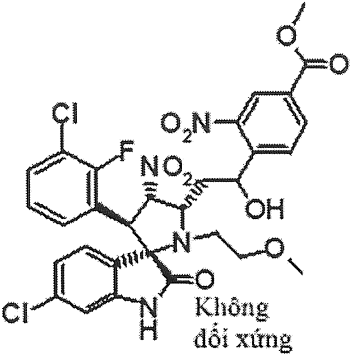
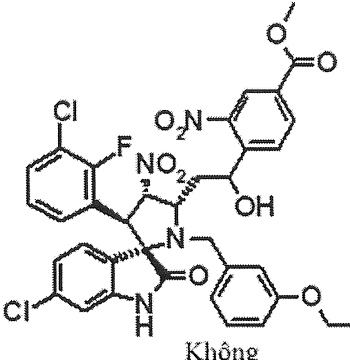


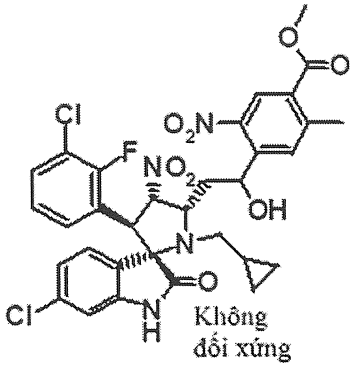
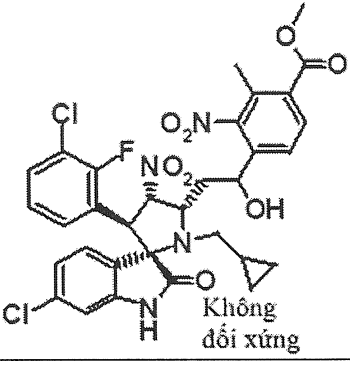
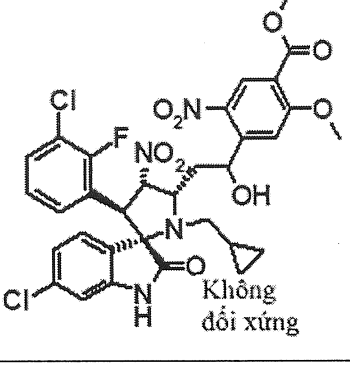
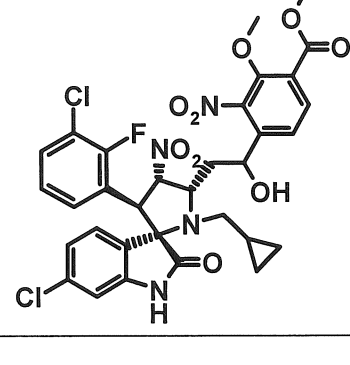
Dung dịch của metyl este axit 4-iodo-3-nitro-benzoic B-9a (2,60g, 8,48mmol) trong THF (17mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ -50°C và phenylmagie clorua (4,05mL, 8,09mmol, 2M) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút nữa ở nhiệt độ -50°C . Dung dịch của hợp chất trung gian B-8b (1,90g, 3,85mmol) trong THF (7,7mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng từng giọt ở nhiệt độ -50°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 phút nữa ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy thêm trong 2 giờ nữa trước khi bổ sung dung dịch nước KHSO_4 bão hòa và EtOAc. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, cô đặc trong chân không và sản phẩm thô B-10a được tinh chế bằng phương pháp sắc ký. Thu được B-10a ở dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang mà chúng được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tách.

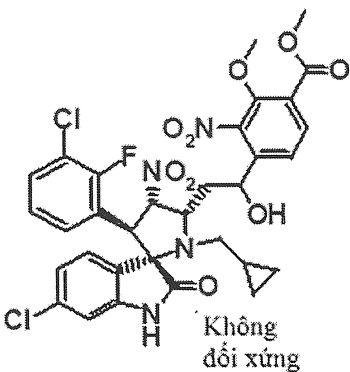
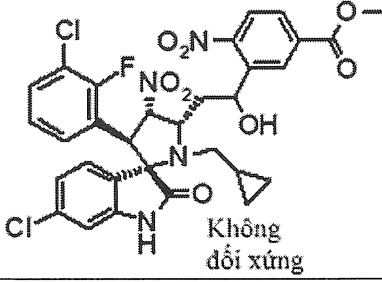
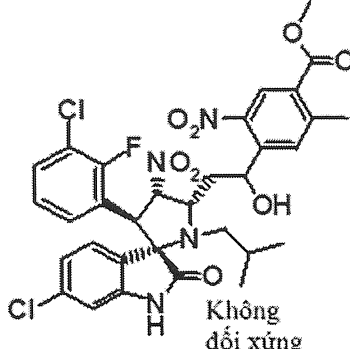
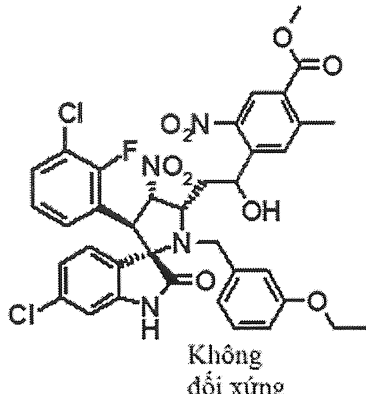
Các hợp chất trung gian B-10 sau (bảng 7) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian B-8 khác nhau và các iodua B-9 khác nhau.

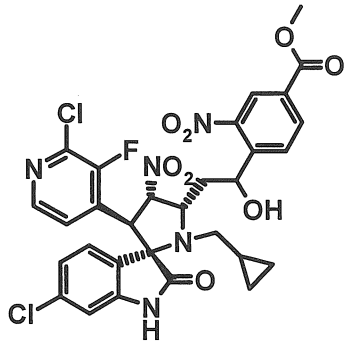
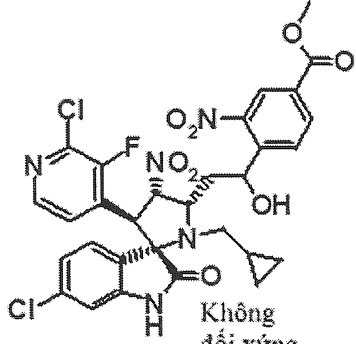
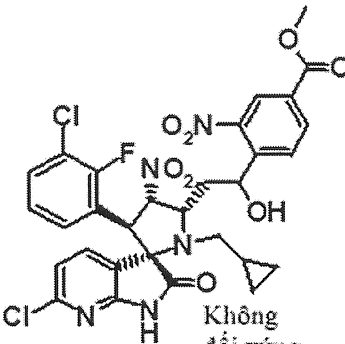
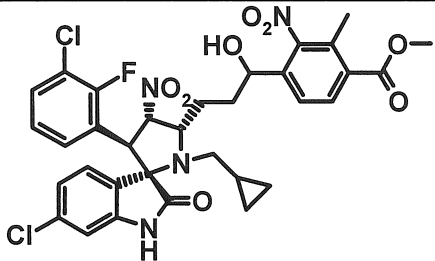
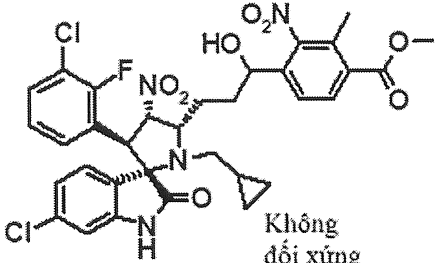
Bảng 7

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-10a	 Không đối xứng	1,58	673	A
B-10b	 Không đối xứng	1,63	687	A
B-10c	 Không đối xứng	1,61	675	A
B-10d	 Không đối xứng	1,62	687	A

B-10e	 Không đối xứng	1,57	659	A
B-10f	 Không đối xứng	1,53	647	A
B-10g	 Không đối xứng	1,49	675	A
B-10h	 Không đối xứng	1,63	753	A

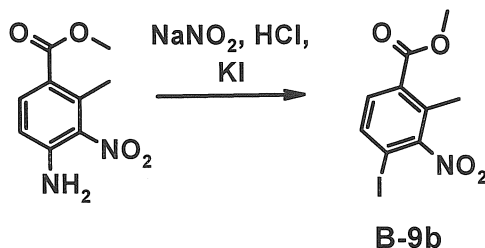
B-10i	 Không đối xứng	1,61	687	A
B-10j	 Không đối xứng	1,62	687	A
B-10k	 Không đối xứng	1,52	703	A
B-10l	 Không đối xứng	1,58	709	A

B-10m	 Không đối xứng	1,58	709	A
B-10n	 Không đối xứng	1,54	673	A
B-10o	 Không đối xứng	1,66	698	A
B-10p	 Không đối xứng	1,62	767	A

B-10q		1,51	674	A
B-10r	 Không đối xứng	1,51	674	A
B-10s	 Không đối xứng	1,48	674	A
B-10t		không áp dụng	không áp dụng	-
B-10u	 Không đối xứng	không áp dụng	không áp dụng	-

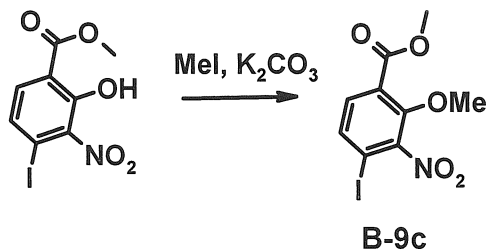
Tổng hợp các hợp chất trung gian B-9

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-9b



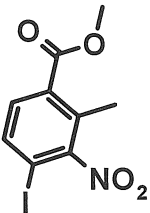
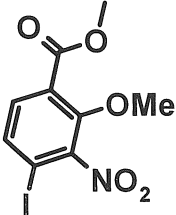
Bổ sung từ từ natri nitrit vào dung dịch của metyl este axit 4-amino-2-metyl-3-nitro-benzoic (2,4g, 11,0mmol) trong HCl (25mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Kali iodua (5,7g, 34,0mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước và Et₂O vào hỗn hợp phản ứng. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng Et₂O. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄), lọc, cô đặc trong chân không và sản phẩm thô B-9b được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-9c



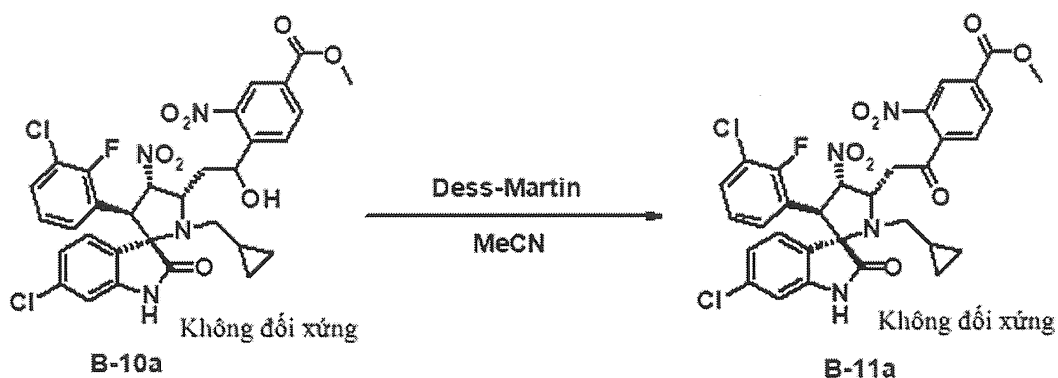
Bổ sung kali cacbonat (1,3g, 9,3mmol) và metyl iodua (0,4mL, 6,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của metyl este axit 2-hydroxy-4-iodo-3-nitro-benzoic (1,0g, 3,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp và chất rắn tạo ra được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất trung gian B-9c.

Bảng 8

#	công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-9b		1,25	không áp dụng	A
B-9c		1,19	338	A

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-11

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-11a

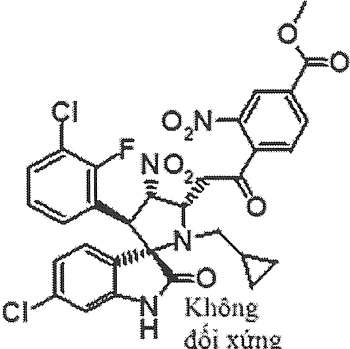
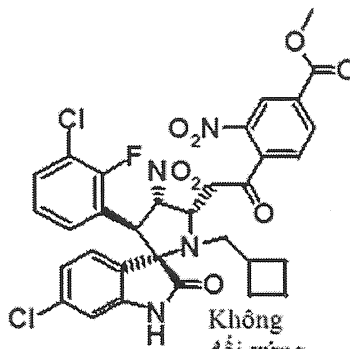
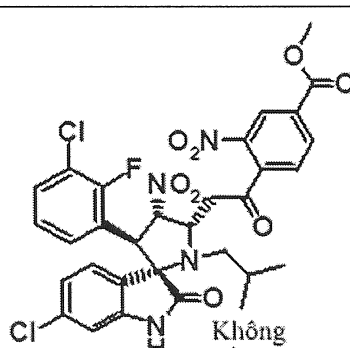
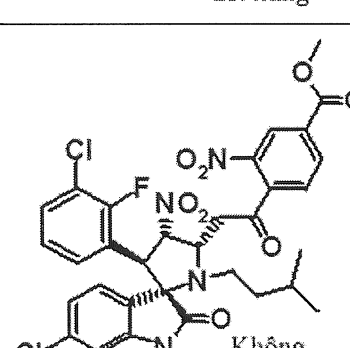


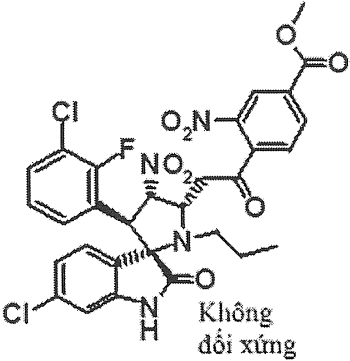
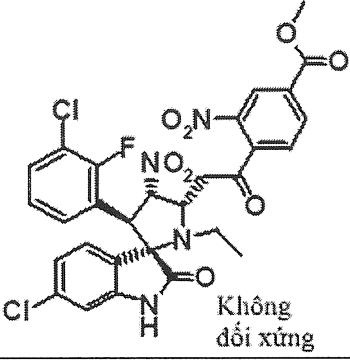
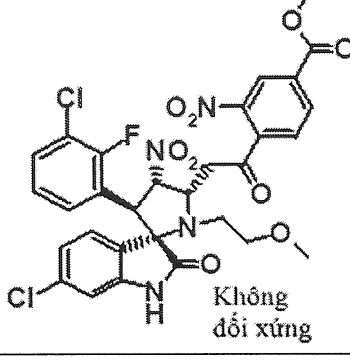
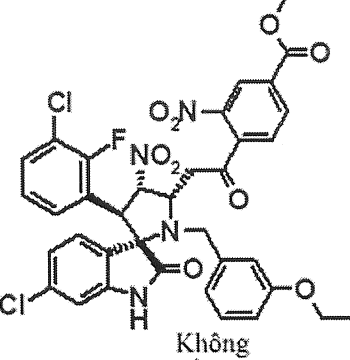
Bổ sung NaHCO_3 (0,34g, 1,49mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian B-10a (1g, 1,49mmol) trong THF (10mL) và khuấy trong thời gian 5 phút trước khi bổ sung DESS-MARTIN periodinan (1,26g, 2,97mmol) từng phần vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi nó được pha loãng bằng H_2O , NaHCO_3 bão hòa và EtOAc. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Lỏng hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4), lọc, cô đặc trong chân không và sản phẩm thô B-11a được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

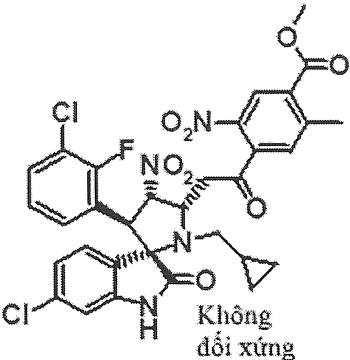
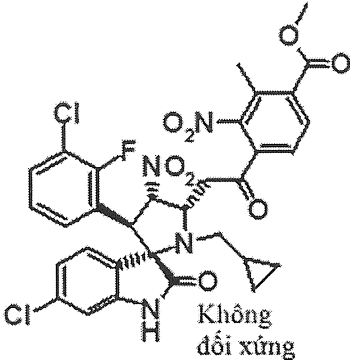
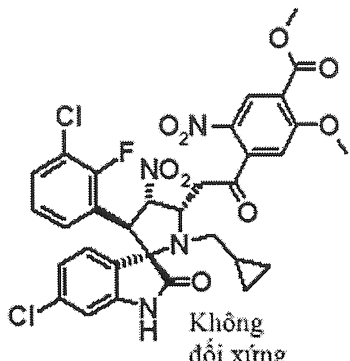
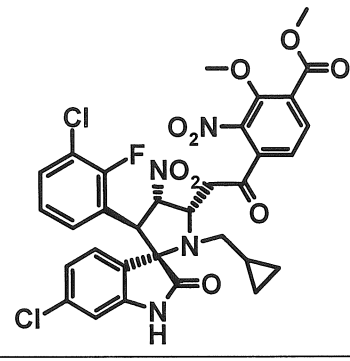
Các hợp chất trung gian B-11 sau (bảng 9) có thể thu được theo cách tương tự

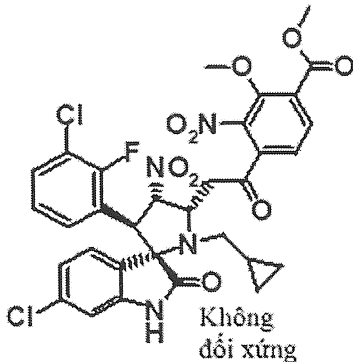
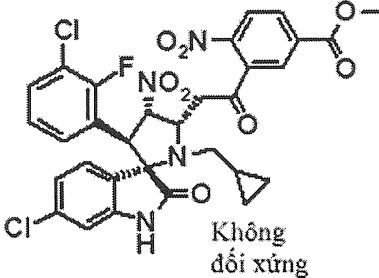
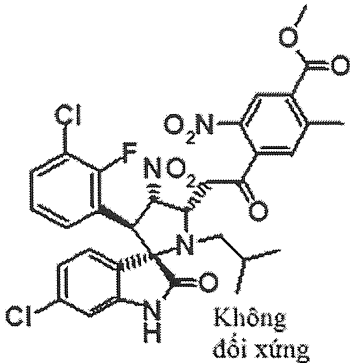
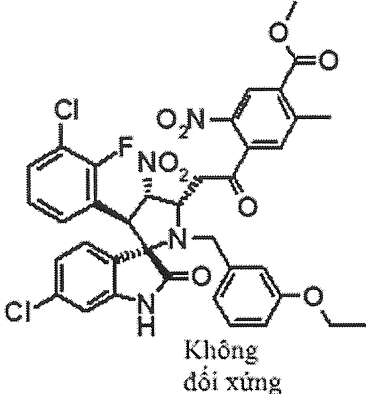
khởi đầu từ các hợp chất trung gian B-10 khác nhau.

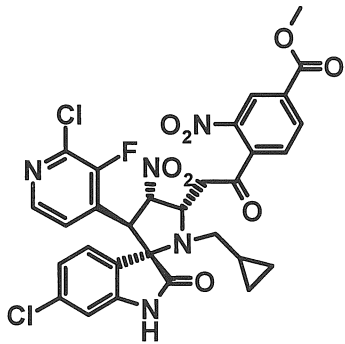
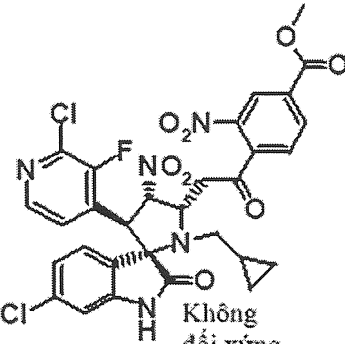
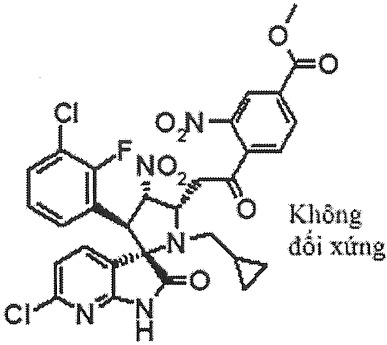
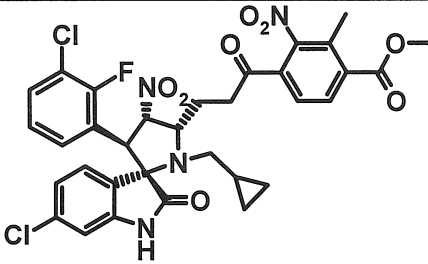
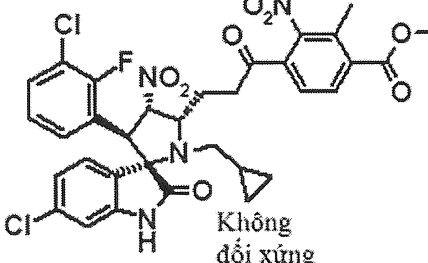
Bảng 9

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-11a	 Không đối xứng	1,57	671	A
B-11b	 Không đối xứng	1,66	685	A
B-11c	 Không đối xứng	1,64	673	A
B-11d	 Không đối xứng	1,65	687	A

B-11e	 Không đối xứng	1,60	659	A
B-11f	 Không đối xứng	1,56	645	A
B-11g	 Không đối xứng	1,50	675	A
B-11h	 Không đối xứng	1,63	751	A

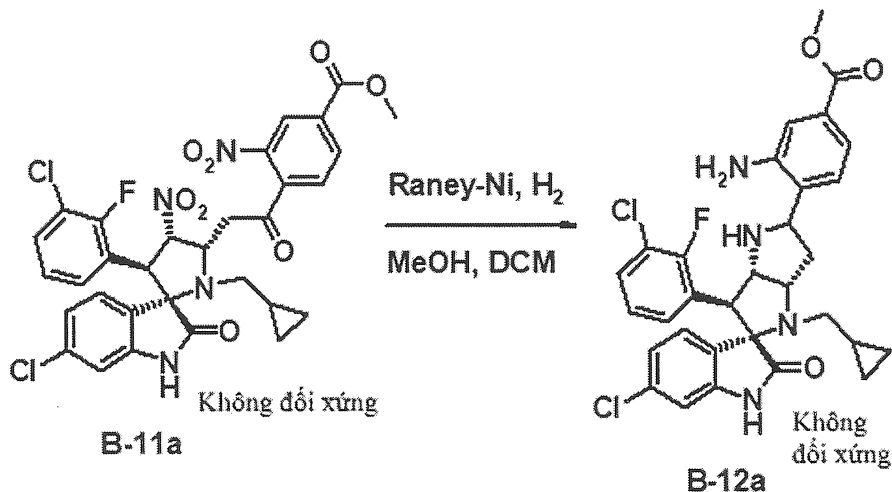
B-11i	 Không đối xứng	1,63	685	A
B-11j	 Không đối xứng	1,62	685	A
B-11k	 Không đối xứng	1,57	701	A
B-11l	 Không đối xứng	1,54	701	A

B-11m	 Không đối xứng	1,54	701	A
B-11n	 Không đối xứng	1,56	671	A
B-11o	 Không đối xứng	1,70	687	A
B-11p	 Không đối xứng	1,65	765	A

B-11q		1,55	672	A
B-11r	 Không đối xứng	1,55	672	A
B-11s	 Không đối xứng	0,89	672	J
B-11t		0,98	699	E
B-11u	 Không đối xứng	0,98	699	E

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-12

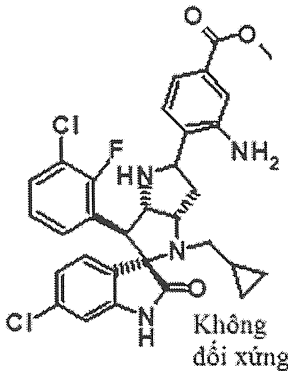
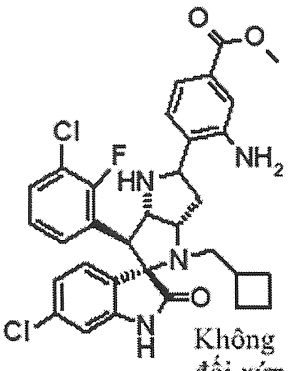
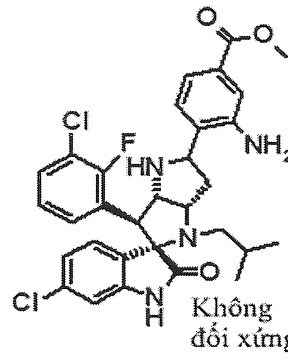
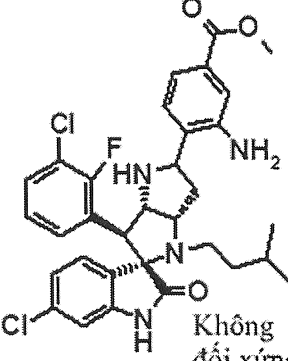
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-12a (phương pháp I)

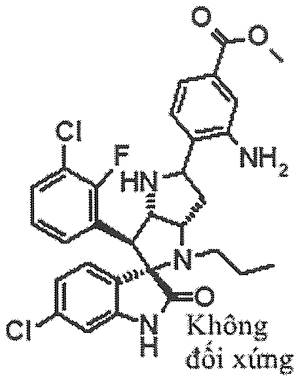
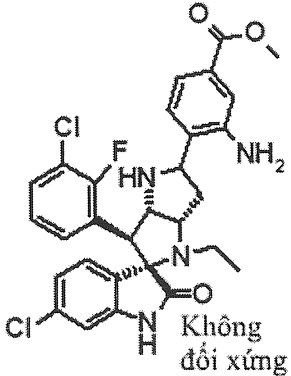
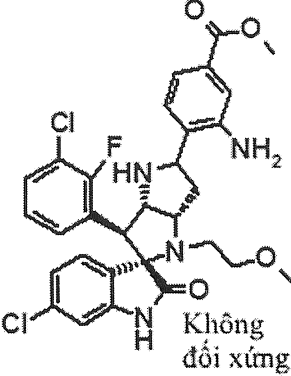
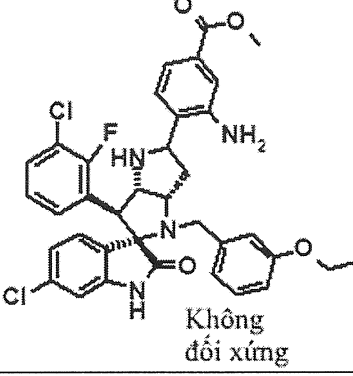


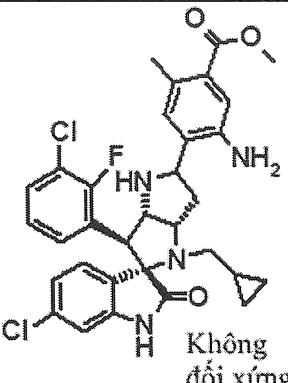
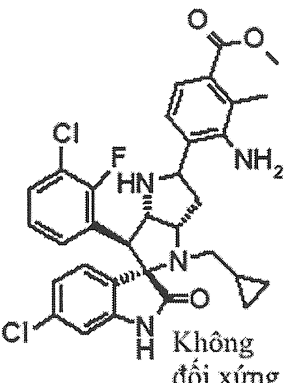
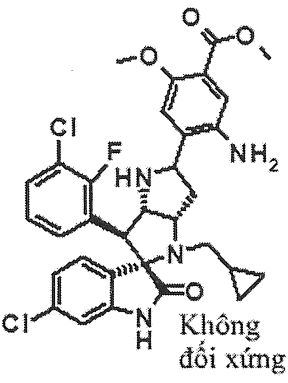
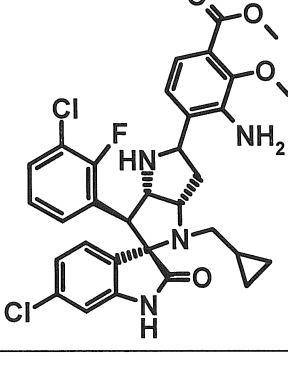
Bổ sung lượng xúc tác của RANEY niken vào dung dịch của hợp chất trung gian B-11a (1,10g, 1,60mmol) trong MeOH (6mL) và DCM (9mL) trong tủ hấp và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ trong điều kiện khí quyển hydro (8 bar). Lượng RANEY niken thêm được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ nữa trong điều kiện khí quyển hydro (8 bar). Hỗn hợp phản ứng được lọc (Celite®) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄), lọc, cô đặc trong chân không và sản phẩm thô B-12a được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết. Hợp chất trung gian B-12a thu được ở dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang mà chúng được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

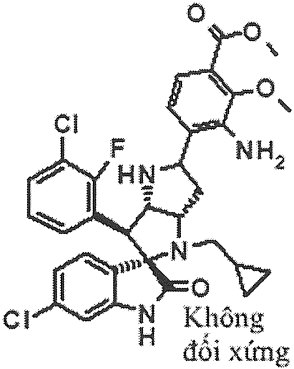
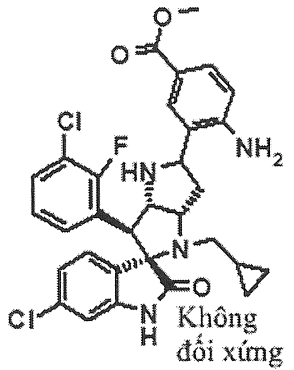
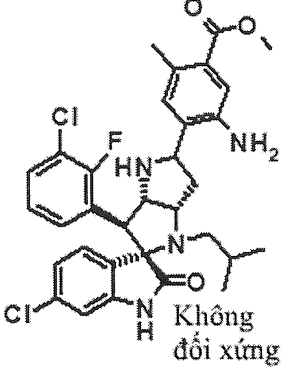
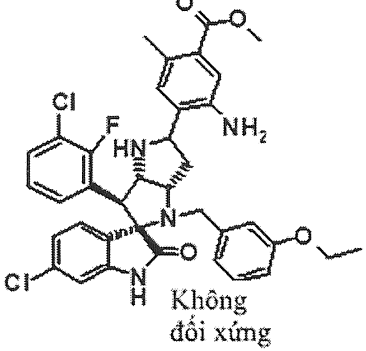
Các hợp chất trung gian B-12 sau (bảng 10) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian B-11 khác nhau.

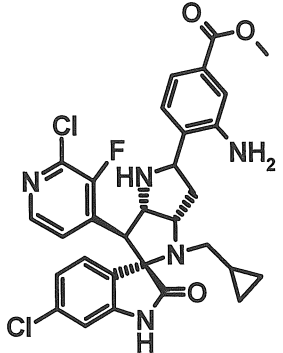
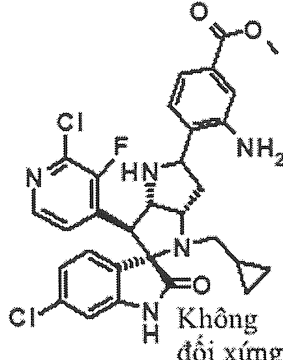
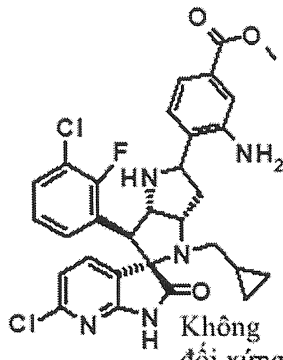
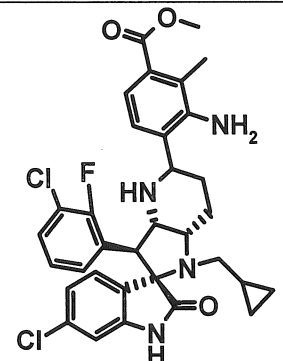
Bảng 10

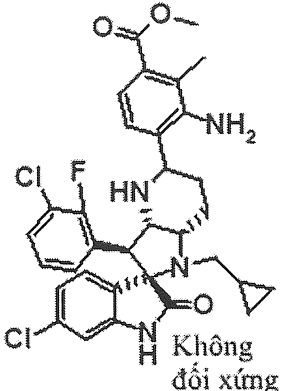
#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-12a	 Không đối xứng	1,52	595	A
B-12b	 Không đối xứng	1,59	609	A
B-12c	 Không đối xứng	1,58	597	A
B-12d	 Không đối xứng	1,62	611	A

B-12e	 Không đối xứng	1,53	583	A
B-12f	 Không đối xứng	1,48	568	A
B-12g	 Không đối xứng	1,40	599	A
B-12h	 Không đối xứng	1,56	675	A

B-12i	 Không đối xứng	1,55	609	A
B-12j	 Không đối xứng	1,58	609	A
B-12k	 Không đối xứng	1,42	625	A
B-12l		1,55	625	A

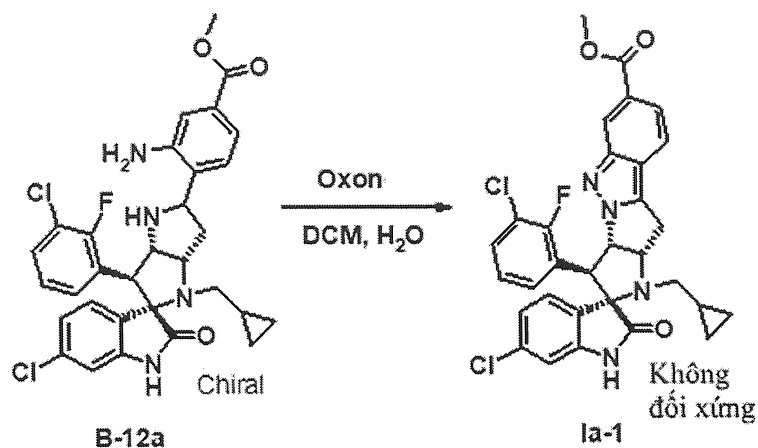
B-12m	 Không đối xứng	1,55	625	A
B-12n	 Không đối xứng	1,50	595	A
B-12o	 Không đối xứng	1,63	611	A
B-12p	 Không đối xứng	1,61	689	A

B-12q		1,48	596	A
B-12r	 Không đối xứng	1,48	596	A
B-12s	 Không đối xứng	1,44	596	A
B-12t		1,61	623	A

B-12u	 Không đối xứng	1,61	623	A
-------	--	------	-----	---

Tổng hợp các hợp chất (Ia) theo sáng chế

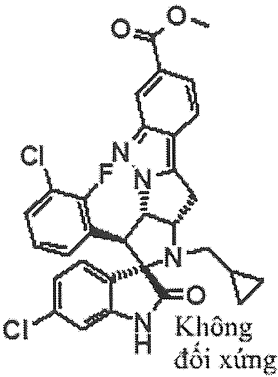
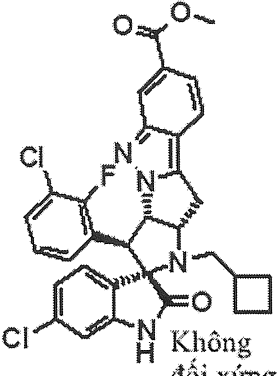
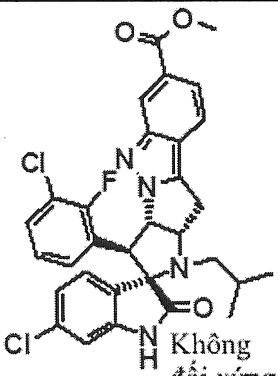
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ia-1 (phương pháp J)

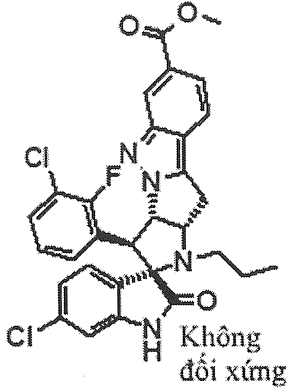
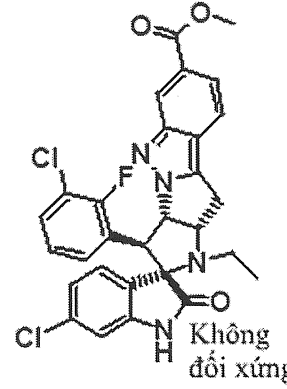
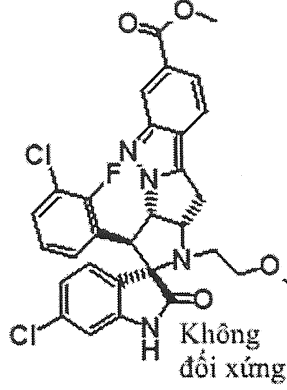
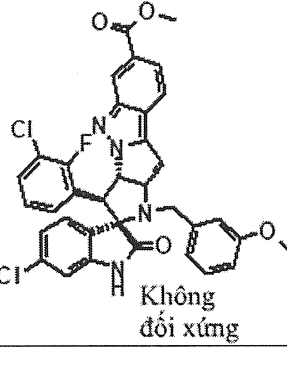


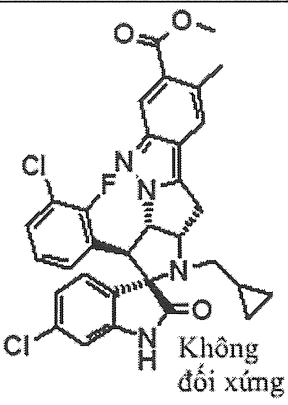
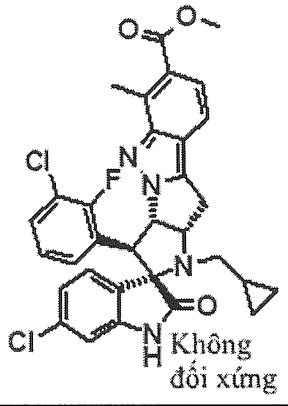
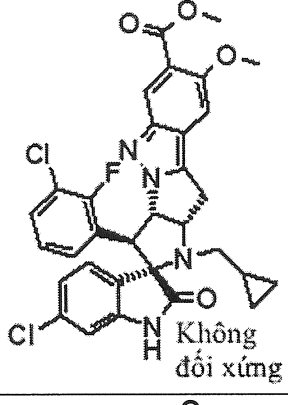
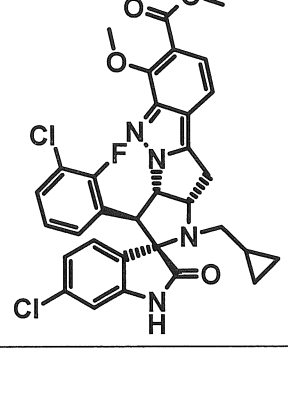
Bổ sung từng giọt dung dịch của Oxone® (793mg, 1,29mmol) trong H₂O (7mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của hợp chất trung gian B-12a (329mg, 0,65mmol) trong DCM (7mL). Hỗn hợp phản ứng hai pha được khuấy mạnh trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C và khuấy thêm 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O và được chiết bằng DCM. Lóp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄), lọc, cô đặc trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất Ia-1.

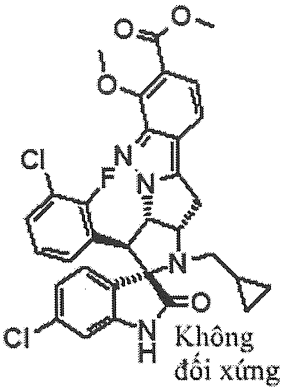
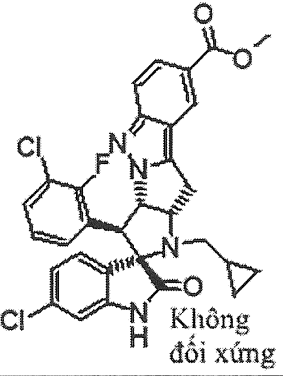
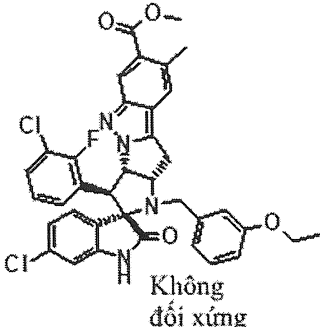
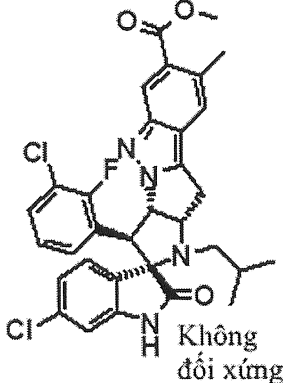
Các hợp chất (Ia) sau (bảng 11) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian B-12 khác nhau.

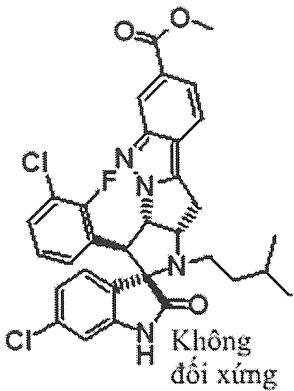
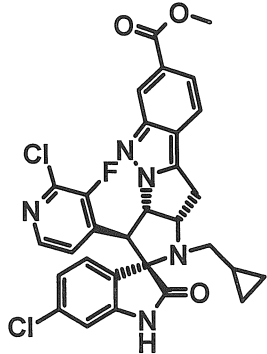
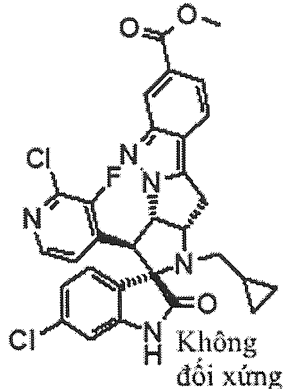
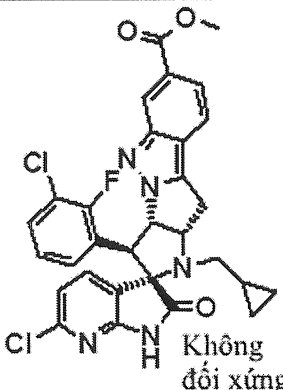
Bảng 11

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
Ia-1	 Không đối xứng	1,60	591	A
Ia-2	 Không đối xứng	1,67	605	A
Ia-3	 Không đối xứng	1,64	593	A

Ia-4	 Không đối xứng	1,59	579	A
Ia-5	 Không đối xứng	1,54	565	A
Ia-6	 Không đối xứng	1,49	595	A
Ia-7	 Không đối xứng	1,59	671	A

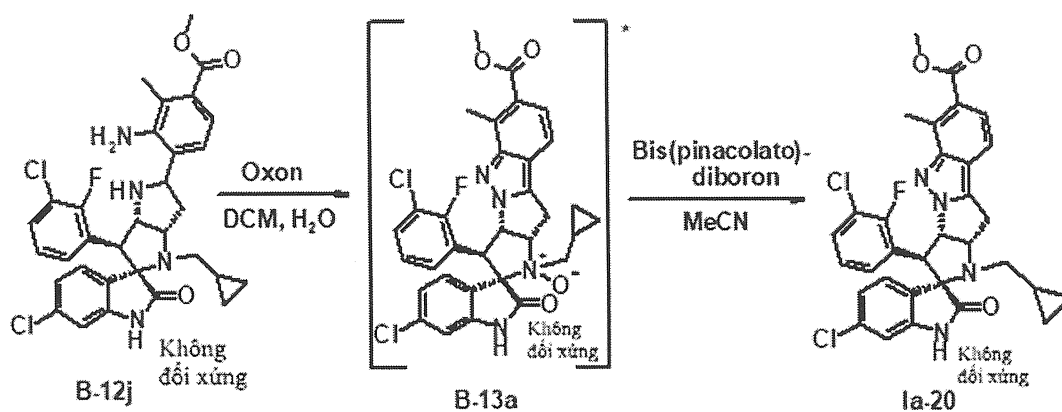
Ia-8	 Không đối xứng	1,64	605	A
Ia-9	 Không đối xứng	1,63	605	A
Ia-10	 Không đối xứng	1,50	621	A
Ia-11		1,58	621	A

Ia-12	 Không đối xứng	1,58	621	A
Ia-13	 Không đối xứng	1,59	591	A
Ia-14	 Không đối xứng	1,69	685	A
Ia-15	 Không đối xứng	1,67	607	A

Ia-16	 Không đối xứng	1,66	607	A
Ia-17		1,48	592	A
Ia-18	 Không đối xứng	1,48	592	A
Ia-19	 Không đối xứng	1,48	592	A

Tổng hợp các hợp chất bổ sung (Ia) theo sáng chế

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ia-20 (phương pháp J + phương pháp K)

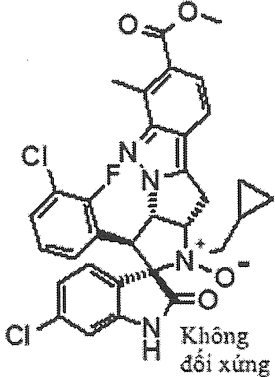
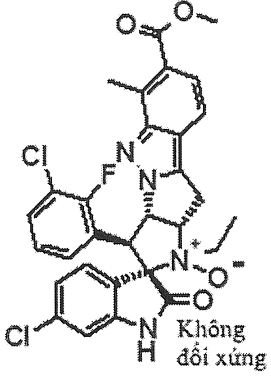
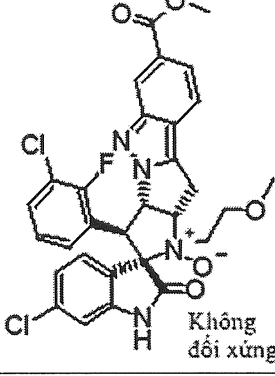
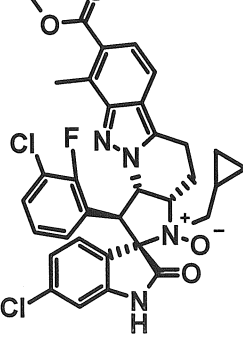


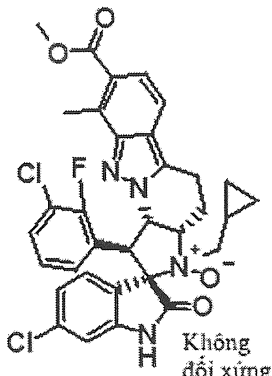
* Vị trí oxy hóa quá mức/hình thành N-oxit không hoàn toàn rõ ràng. B-13a như được mô tả hình như có khả năng.

Bổ sung từng giọt dung dịch của Oxone® (841mg, 1,37mmol) trong H₂O (7mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của hợp chất trung gian B-12j (417mg, 0,68mmol) trong DCM (10mL). Hỗn hợp phản ứng hai pha được khuấy mạnh trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C và khuấy thêm 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄), lọc, cô đặc trong chân không để thu được hỗn hợp thô của hợp chất Ia-20 và dạng oxy hóa B-13a (M+H = 621). Hỗn hợp này được hòa tan trong MeCN (4,2mL) và bis(pinacolato)diboron (326mg, 1,28mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện chiếu xạ vi sóng tới nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄), lọc, cô đặc trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất Ia-20.

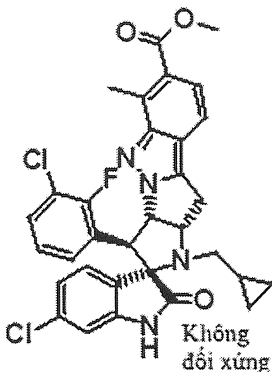
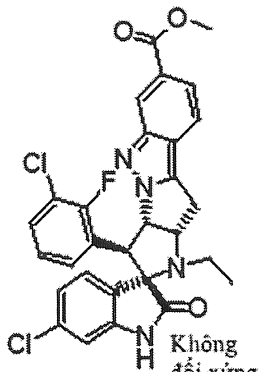
Các hợp chất oxy hóa quá mức B-13 sau (bảng 12) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian B-12 khác nhau và có thể được khử thành các hợp chất bổ sung (Ia) (bảng 13).

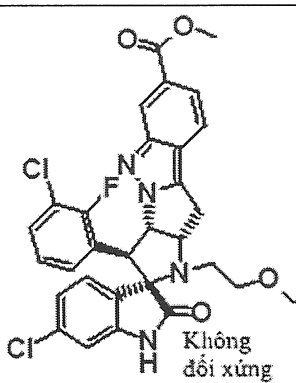
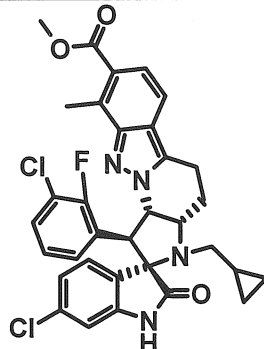
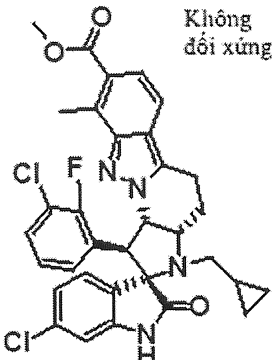
Bảng 12

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-13a	 Không đối xứng	0,96	621	C
B-13b	 Không đối xứng	0,89	565	C
B-13c	 Không đối xứng	0,94	611	C
B-13d		0,95	635	E

B-13e	 Không đối xứng	0,95	635	E
-------	--	------	-----	---

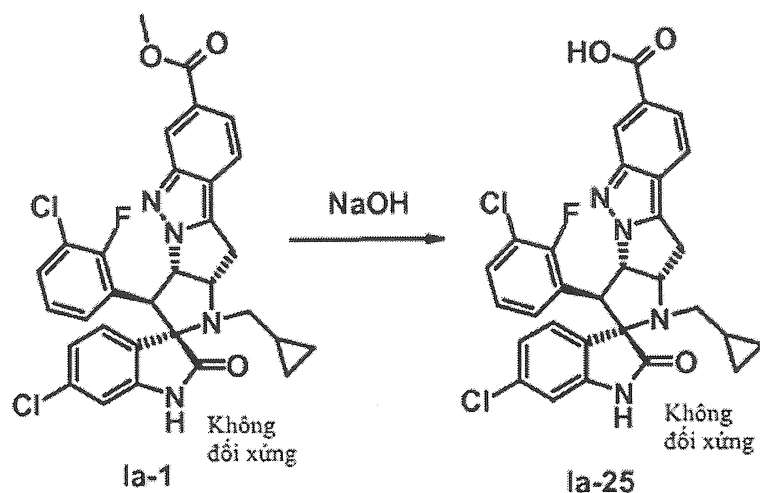
Bảng 13

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
Ia-20	 Không đối xứng	1,66	605	A
Ia-21	 Không đối xứng	1,54	565	A

Ia-22	 Không đối xứng	1,46	595	A
Ia-23		1,01	619	E
Ia-24	 Không đối xứng	1,01	619	E

Tổng hợp các hợp chất (Ia) khác thông qua con đường xà phòng hóa este

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ia-25

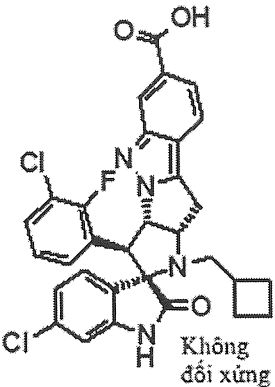
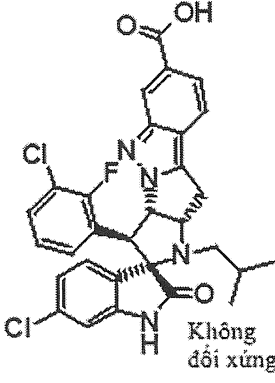
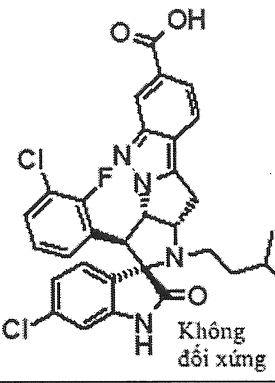
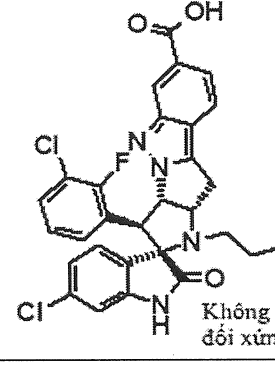


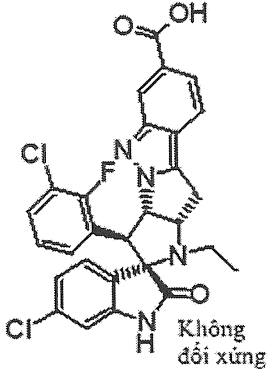
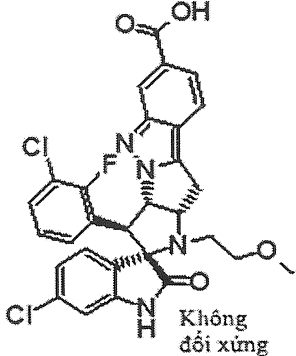
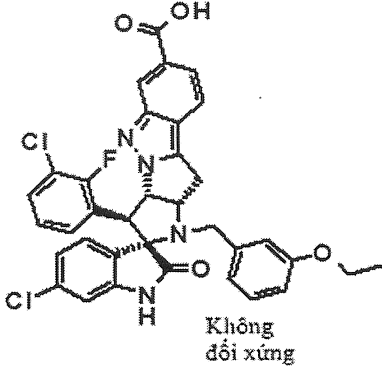
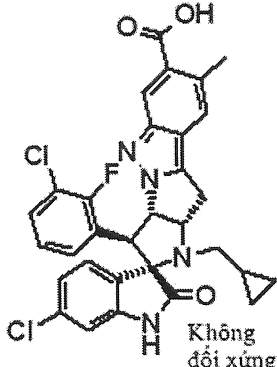
Hợp chất Ia-1 (405mg, 0,69mmol) được hòa tan trong THF (30mL) và dung dịch nước NaOH (2mL, 8M) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 8 giờ. Sau khi axit hóa bằng 2M dung dịch nước HCl và chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄. Tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo dẫn tới hợp chất Ia-25 tinh khiết.

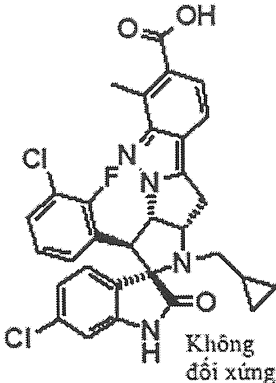
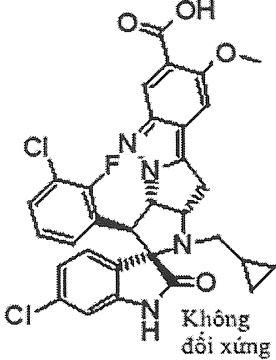
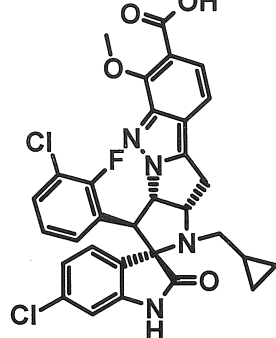
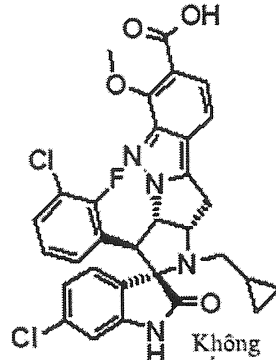
Các hợp chất (Ia) sau (bảng 14) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất (Ia) thu được ban đầu.

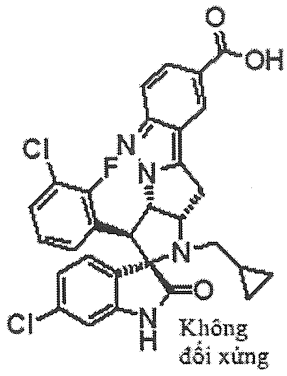
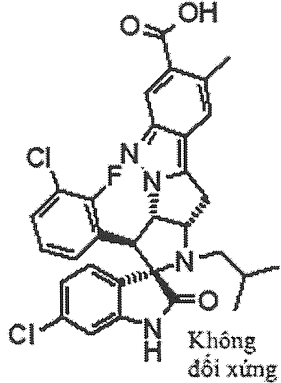
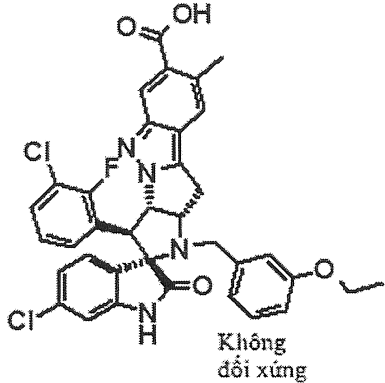
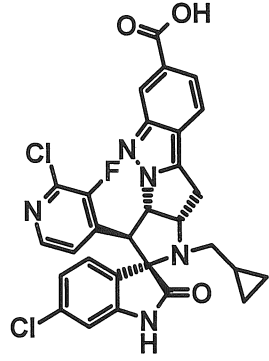
Bảng 14

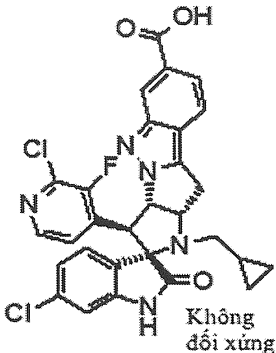
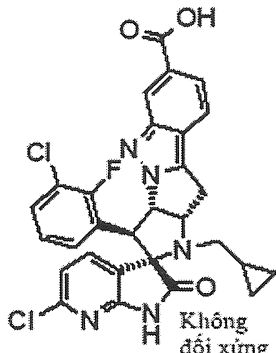
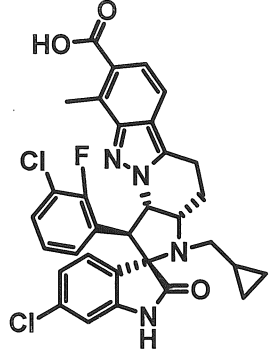
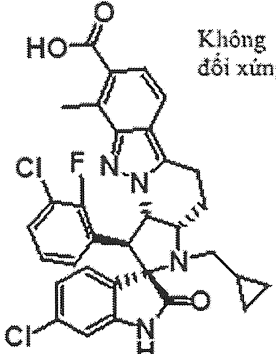
#	Công thức cấu trúc	t _{ret} [phút]	[M+H] +	Phương pháp HPLC
Ia-25		1,04	577	A

Ia-26	 Không đối xứng	1,10	591	A
Ia-27	 Không đối xứng	1,09	579	A
Ia-28	 Không đối xứng	1,14	593	A
Ia-29	 Không đối xứng	1,06	565	A

Ia-30	 Không đối xứng	1,00	551	A
Ia-31	 Không đối xứng	0,95	581	A
Ia-32	 Không đối xứng	1,11	657	A
Ia-33	 Không đối xứng	1,07	591	A

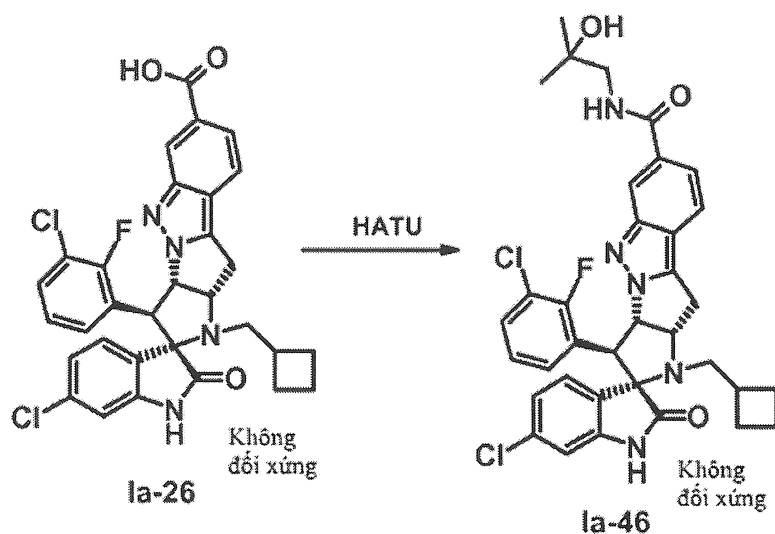
Ia-34	 Không đối xứng	1,03	591	A
Ia-35	 Không đối xứng	1,04	607	A
Ia-36	 Không đối xứng	1,04	607	A
Ia-37	 Không đối xứng	1,04	607	A

Ia-38	 Không đối xứng	1,01	577	A
Ia-39	 Không đối xứng	1,09	593	A
Ia-40	 Không đối xứng	1,13	671	A
Ia-41		1,02	578	A

Ia-42	 Không đối xứng	1,02	578	A
Ia-43	 Không đối xứng	1,02	578	A
Ia-44	 Không đối xứng	1,07	605	A
Ia-45	 Không đối xứng	1,07	605	A

Tổng hợp các hợp chất (Ia) khác thông qua quá trình amit hóa

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ia-46

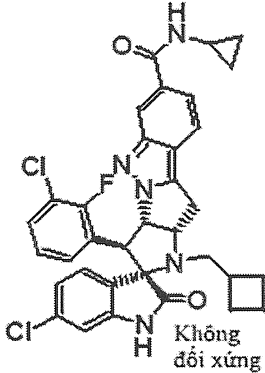
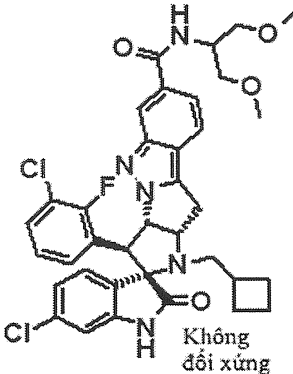
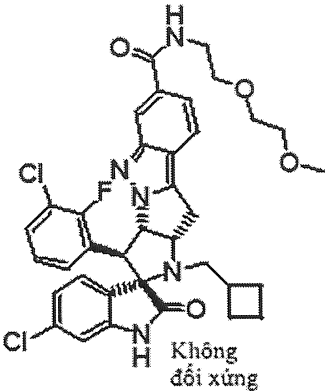
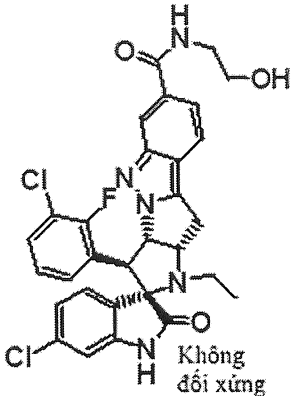


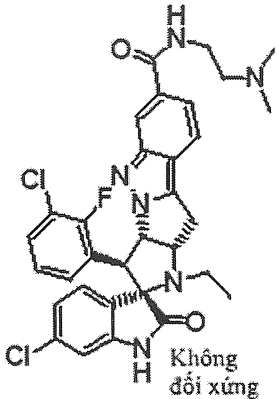
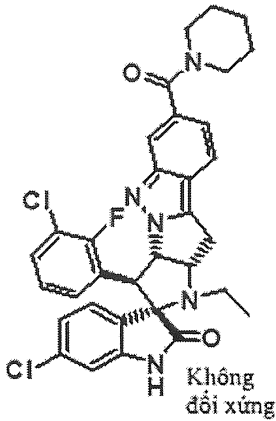
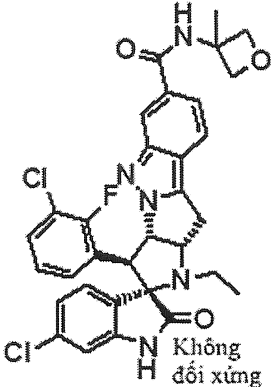
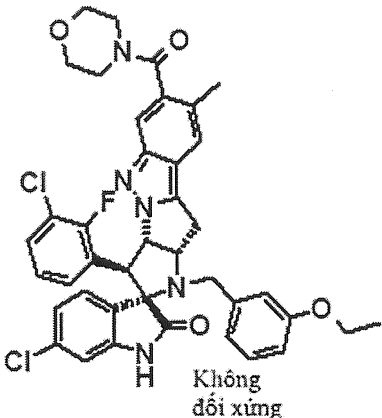
Hợp chất Ia-26 (10mg, 0,02mmol) được hòa tan trong THF khan (1mL) và HATU (8mg, 0,02mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung DIPEA (3,4mg, 0,03mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung 1-amino-2-metylpropan-2-ol (2M trong THF, 1,5mg, 0,02mmol) vào đó và phản ứng được khuấy trong thời gian 60 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng thô được cho tiến hành sắc ký cột pha đảo tạo ra Ia-46 tinh khiết.

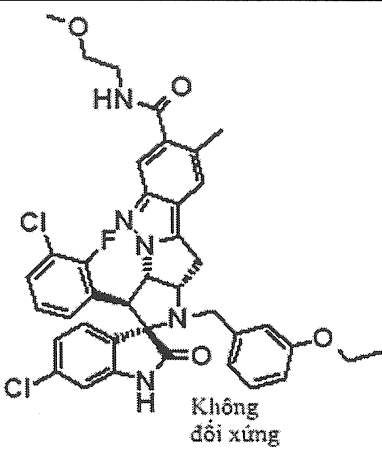
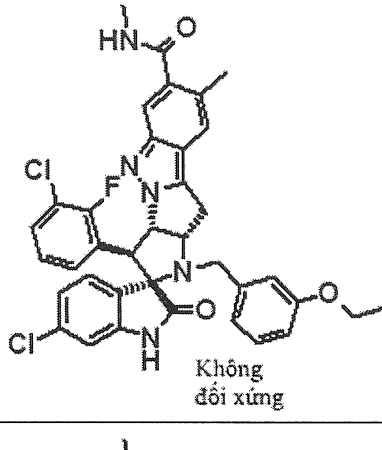
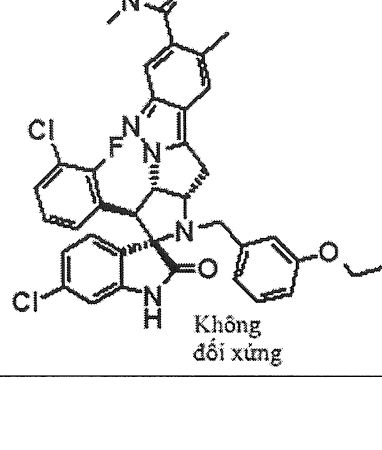
Các hợp chất (Ia) sau (bảng 15) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất (Ia) thu được ban đầu.

Bảng 15

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
Ia-46	Không đối xứng	1,43	662	A

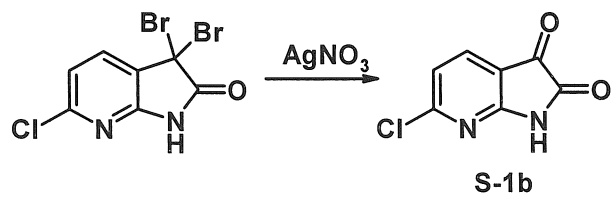
Ia-47	 Không đối xứng	1,49	630	A
Ia-48	 Không đối xứng	1,51	692	A
Ia-49	 Không đối xứng	1,46	692	A
Ia-50	 Không đối xứng	1,22	594	A

Ia-51	 Không đối xứng	1,35	621	A
Ia-52	 Không đối xứng	1,50	618	A
Ia-53	 Không đối xứng	1,33	620	A
Ia-54	 Không đối xứng	1,52	740	A

Ia-55	 Không đối xứng	1,51	728	A
Ia-56	 Không đối xứng	1,49	684	A
Ia-57	 Không đối xứng	1,54	698	A

Tổng hợp nguyên liệu khởi đầu S-1

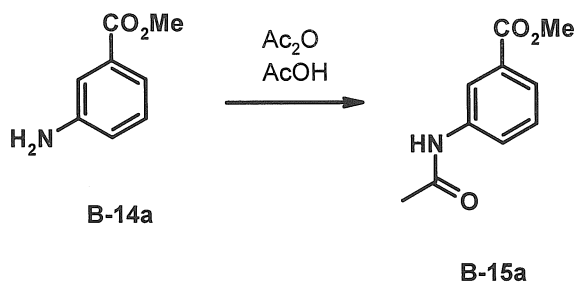
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp S-1b



Hợp chất 3,3-dibromo-6-clo-1,3-dihydro-pyrol[2,3-b]pyridin-2-on (7,6g, 23,3mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (500mL) và nước (25mL). AgNO₃ (8,9g, 52,7mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Axetonitril được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp. Các pha được tách riêng và lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄. Loại bỏ dung môi thu được hợp chất 6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-2,3-dion tinh khiết S-1b.

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-15

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-15a

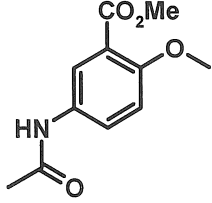
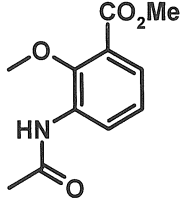
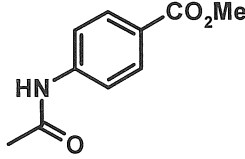
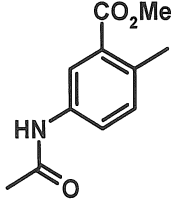


Bổ sung Ac₂O (1,05 ốồng lượng) từng giọt ở nhiệt độ hồi lự vào dung dịch của B-14a (1 ốồng lượng) trong toluen và hỗn hợp ốó được khuấy ở nhiệt độ hồi lự trong vài phút. Sản phẩm B-15a có thể ốó được kết tinh từ hỗn hợp bằng cách làm lạnh xuống và pha loãng thêm.

Các hợp chất trung gian B-15 sau (bảng 15-1) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các vanilin B-14 khác nhau.

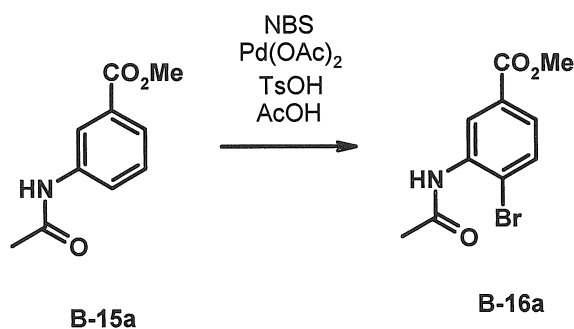
Bảng 15-1

#	Công thức cấu trúc	[M+H] ⁺
B-15a		194
B-15b		208

B-15c		224
B-15d		224
B-15e		194
B-15f		208

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-16

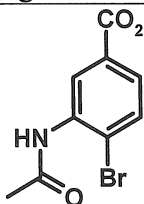
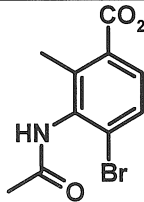
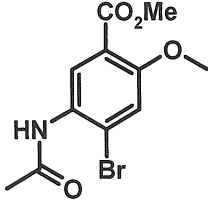
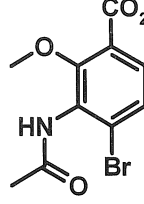
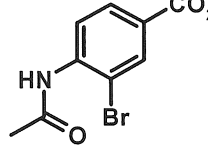
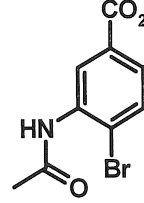
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-16a



Bổ sung TsOH monohydrat (0,5 ỗng lượng) và Pd(OAc)₂ (0,03 ỗng lượng) vào dung dịch của B-15a (1 ỗng lượng) trong AcOH. Hỗn hợp ược gia nhiệt tới nhiệt độ 75-80 °C và NBS (1,1 ỗng lượng) ược bổ sung theo từng phần. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 75-80°C trong vài phút, dung dịch ược làm lạnh và nước ược bổ sung vào ố. Sản phẩm B-16a có thể ược tách bằng cách lọc.

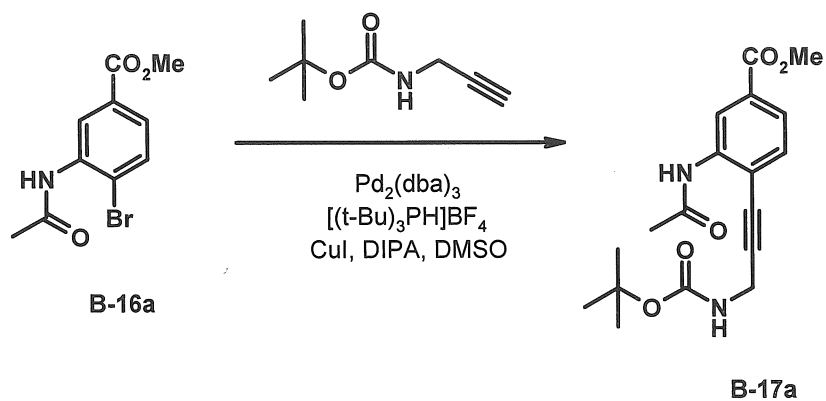
Các hợp chất trung gian B-16 sau (bảng 15-2) có thể thu ược theo cách tương tự khởi đầu từ các axetamit B-15 khác nhau.

Bảng 15-2

#	Công thức cấu trúc	$[M+H]^+$
B-16a		273
B-16b		287
B-16c		303
B-16d		303
B-16e		273
B-16f		287

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-17

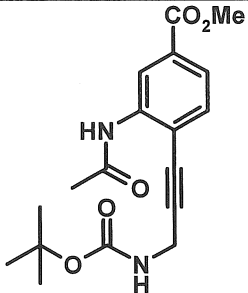
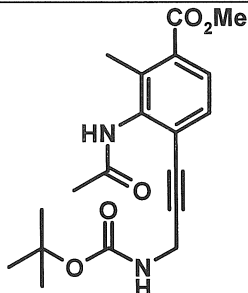
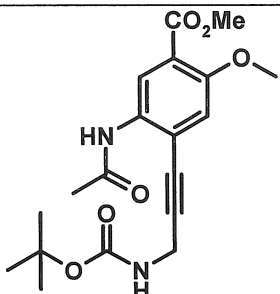
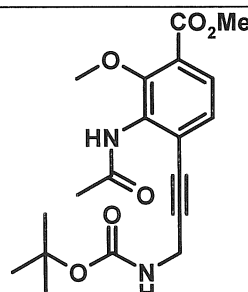
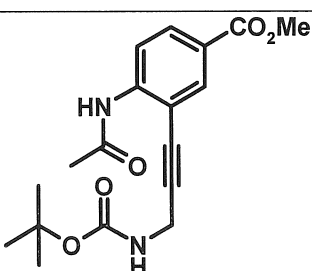
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-17a

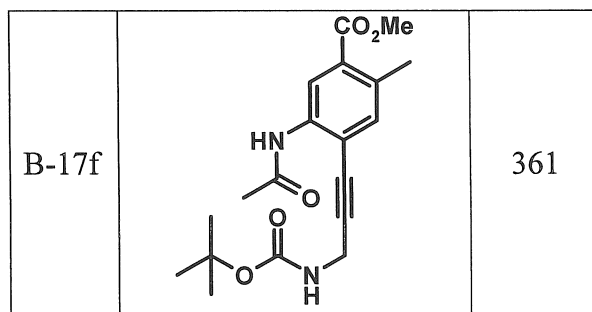


Bổ sung Boc-prop-2-ynyl-amin (1,3 đyống lượng), CuI (0,02 đyống lượng), Pd₂(dba)₃ (0,01 đyống lượng), [(tBu)₃P]BF₄ (0,04 đyống lượng) và DIPA (5 đyống lượng) vào huyền phù của hợp chất B-16a (1 đyống lượng) trong DMSO. Hỗn hợp đyợc khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Sau khi làm lạnh huyền phù và bổ sung nýớc, sản phẩm B-17a có thể đyợc tách bằng cách lọc.

Các hợp chất trung gian B-17 sau (bảng 15-3) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các bromo axetamit B-16 khác nhau.

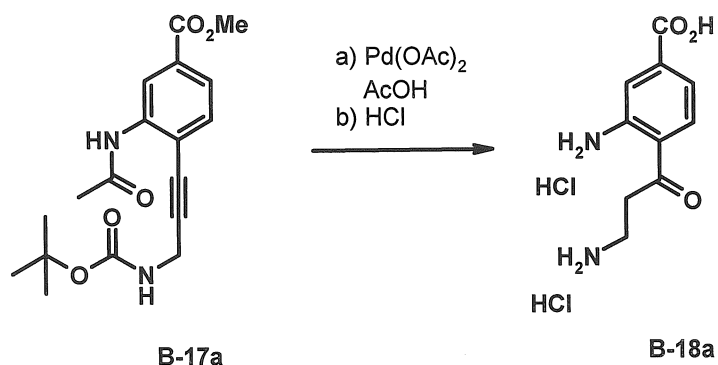
Bảng 15-3

#	Công thức cấu trúc	$[M+H]^+$
B-17a		347
B-17b		361
B-17c		377
B-17d		377
B-17e		347



Tổng hợp các hợp chất trung gian B-18

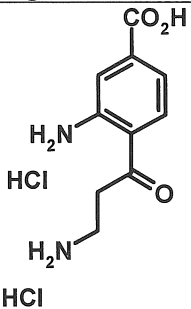
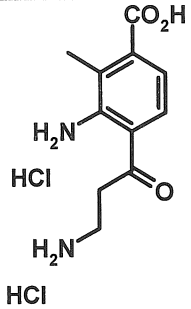
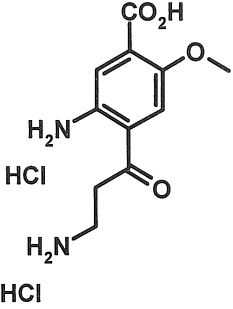
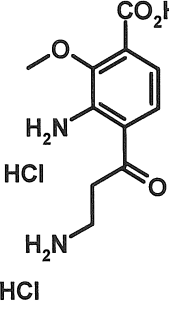
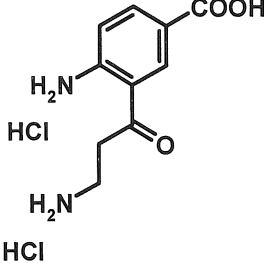
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-18a

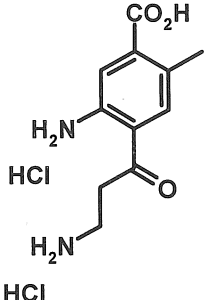


Bổ sung $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,02 ồng lượng) vào dung dịch của B-17a (1 ồng lượng) trong AcOH và hỗn hợp ợc khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi tiêu thụ hoàn toàn B-17a. Tiếp theo, nước và HCl đặc ợc bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi tách nhóm Boc (làm giảm sự hình thành CO_2), hỗn hợp ợc gia nhiệt tới nhiệt độ 70°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 3 ngày. Sản phẩm B-18a có thể ợc kết tinh từ hỗn hợp phản ứng bằng cách làm lạnh.

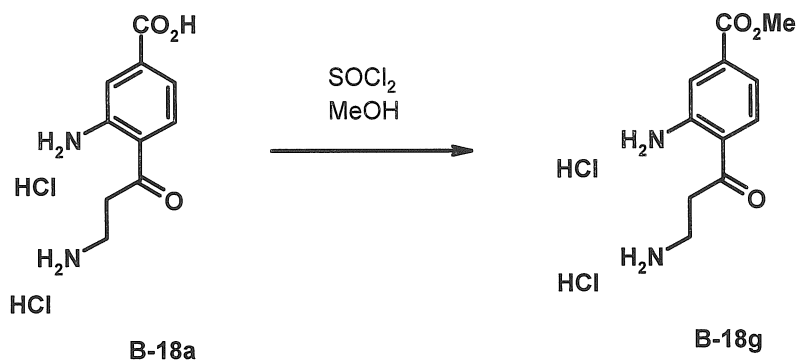
Các hợp chất trung gian B-18 sau (bảng 15-4) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các phenyl alkynyl B-17 khác nhau.

Bảng 15-4

#	Công thức cấu trúc	[M+H] ⁺
B-18a		209
B-18b		223
B-18c		239
B-18d		239
B-18e		209

B-18f		223
-------	---	-----

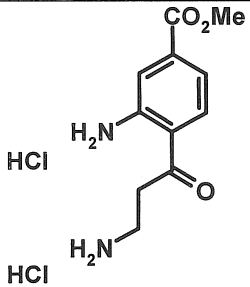
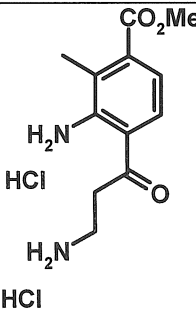
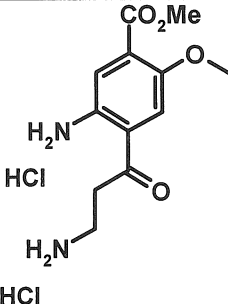
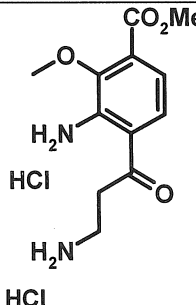
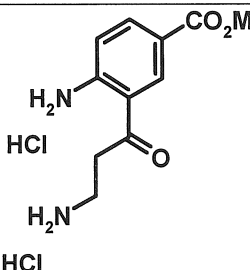
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-18g

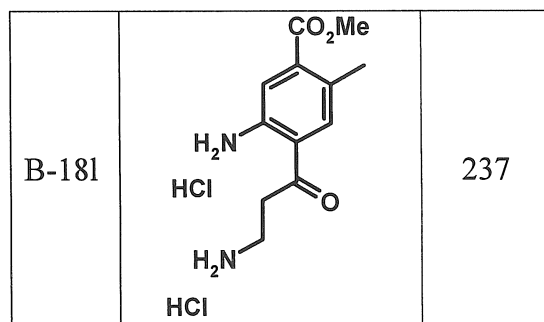


Bổ sung SOCl_2 (3 đương lượng) từng giọt ở nhiệt độ 60°C vào huyền phù của B-18a (1 đương lượng) trong MeOH và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ này. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được lọc qua bộ lọc cacbon hoạt tính và dung môi sau đó được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm B-18g có thể được tinh chế bằng cách kết tinh.

Các hợp chất trung gian este axit benzoic B-18 sau (bảng 15-5) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các axit benzoic B-18 khác nhau thu được ban đầu.

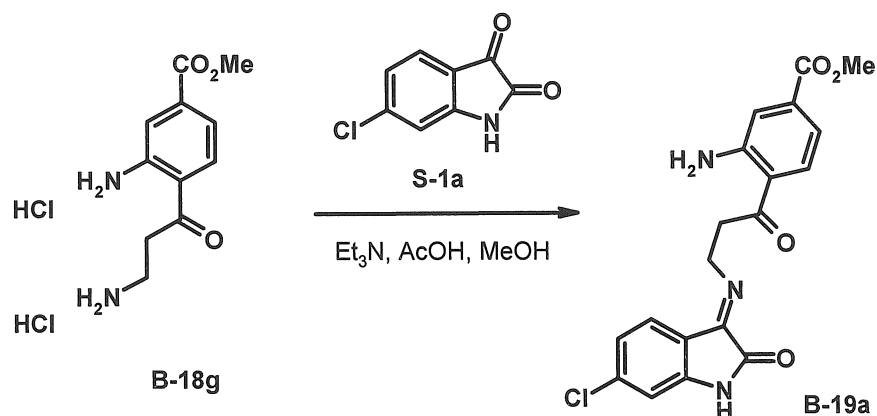
Bảng 15-5

#	Công thức cấu trúc	[M+H] ⁺
B-18g		223
B-18h		237
B-18i		253
B-18j		253
B-18k		223



Tổng hợp các hợp chất trung gian B-19

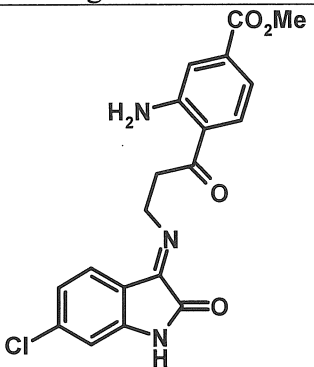
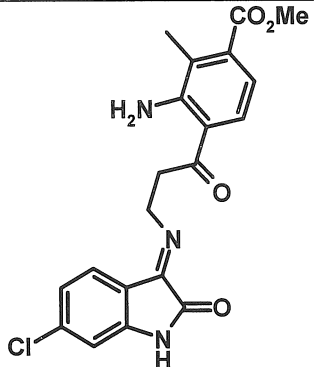
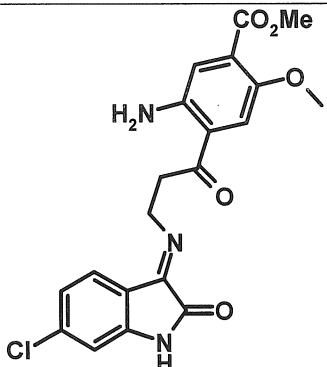
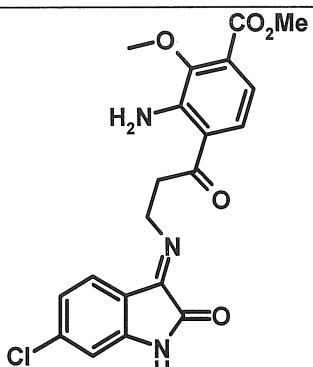
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-19a

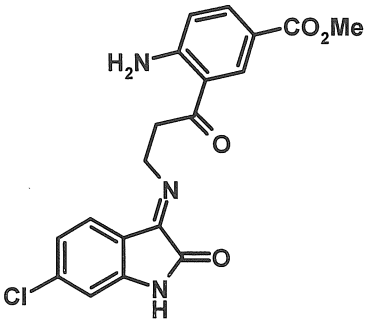
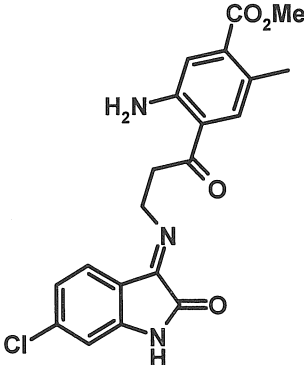


Bổ sung 6-cloisatin S-1a (1,1 đương lượng), AcOH (2,4 đương lượng) và TEA (2 đương lượng) vào huyền phù của B-18g (1 đương lượng) trong MeOH. Sau 3 ngày khuấy ở nhiệt độ trong phòng, sản phẩm B-19a có thể được lọc.

Các hợp chất trung gian imin B-19 sau (bảng 15-6) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các este axit benzoic B-18 khác nhau.

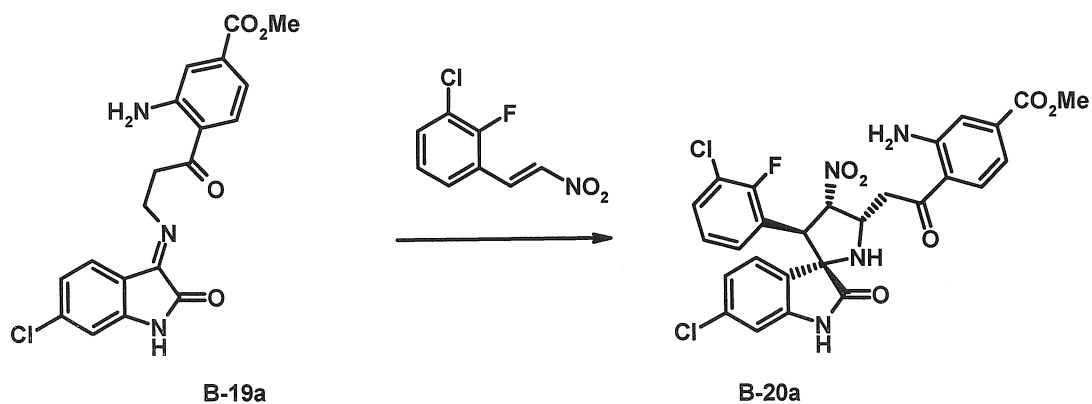
Bảng 15-6

#	Công thức cấu trúc	[M+H] ⁺
B-19a		387
B-19b		400
B-19c		416
B-19d		416

B-19e		387
B-19f		400

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-20

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-20a



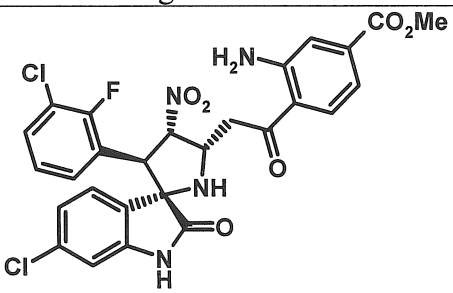
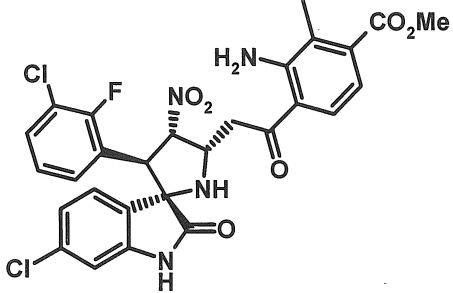
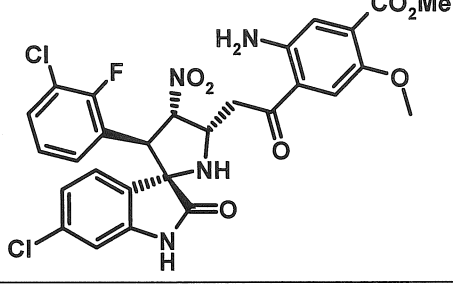
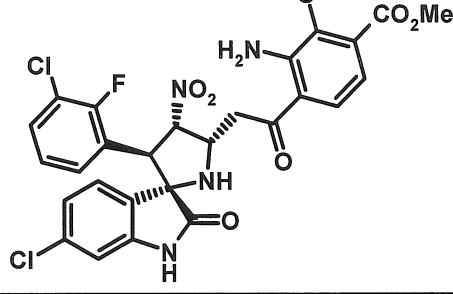
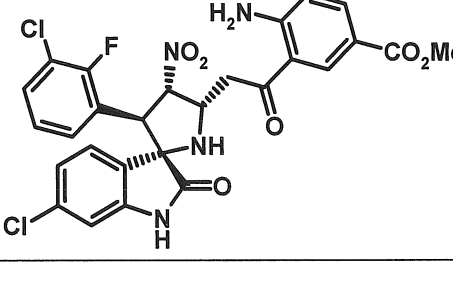
Hợp chất 1-clo-2-flo-3-(E)-2-nitro-vinyl)-benzen (1,1 đương lượng) được tạo huyền phù trong toluen và nước và được gia nhiệt. Tiếp theo, imin B-19a (1 đương lượng) và 1-metylpyrrolidin (4 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu. Phản ứng được làm dừng ở nhiệt độ 0°C bằng cách bổ sung AcOH. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và sau đó được bổ sung từng giọt vào nHep. Sản phẩm B-20a có thể được tinh chế bằng cách kết tinh.

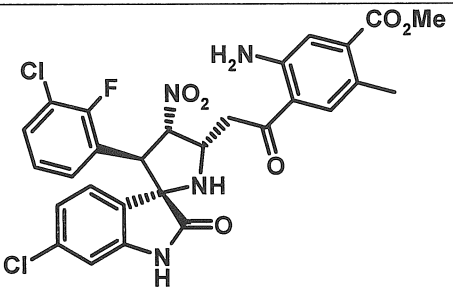
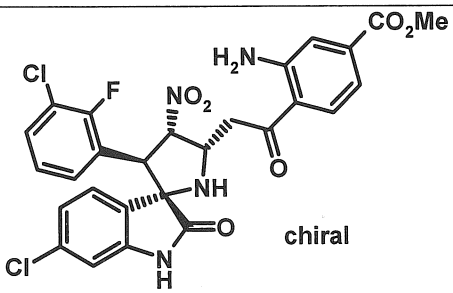
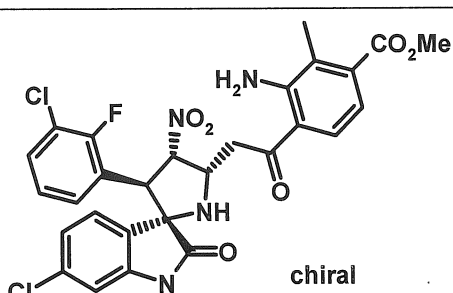
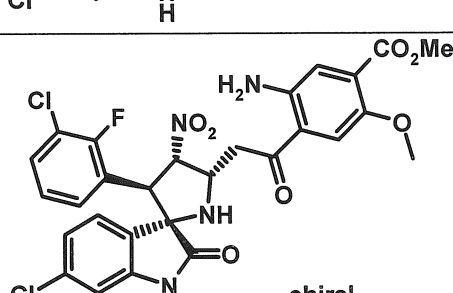
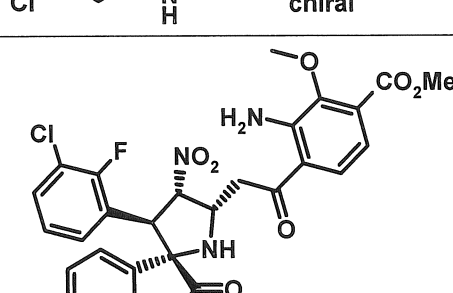
Nếu bước tách không đối xứng của các chất đồng phân đối ảnh của hỗn hợp triệt

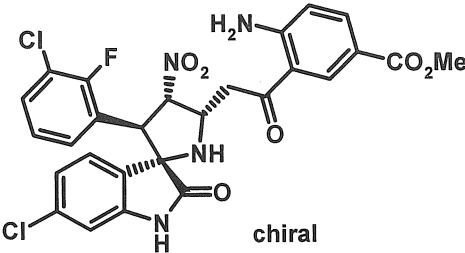
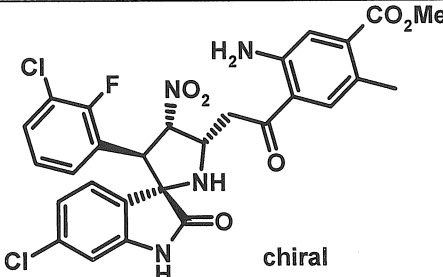
quang của hợp chất trung gian B-20a là cần thiết, thì bước kết tinh bằng các axit không đối xứng, ví dụ như axit (S,S)-(+)-2,3-dibenzoyl-D-tartaric, axit (S,S)-(+)-2,3-p-toluyyl-D-tartaric, axit (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic, axit (1R)-(-)-camphor-10-sulfonic, axit (R)-(-)-mandelic, axit L-pyroglutamic hoặc axit (S,S)-D-(-)-tartaric có thể được xem xét. Sử dụng axit (1R)-(-)-camphor-10-sulfonic là được ưu tiên.

Các hợp chất trung gian B-20 sau (bảng 15-7) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các imin B-19 khác nhau.

Bảng 15-7

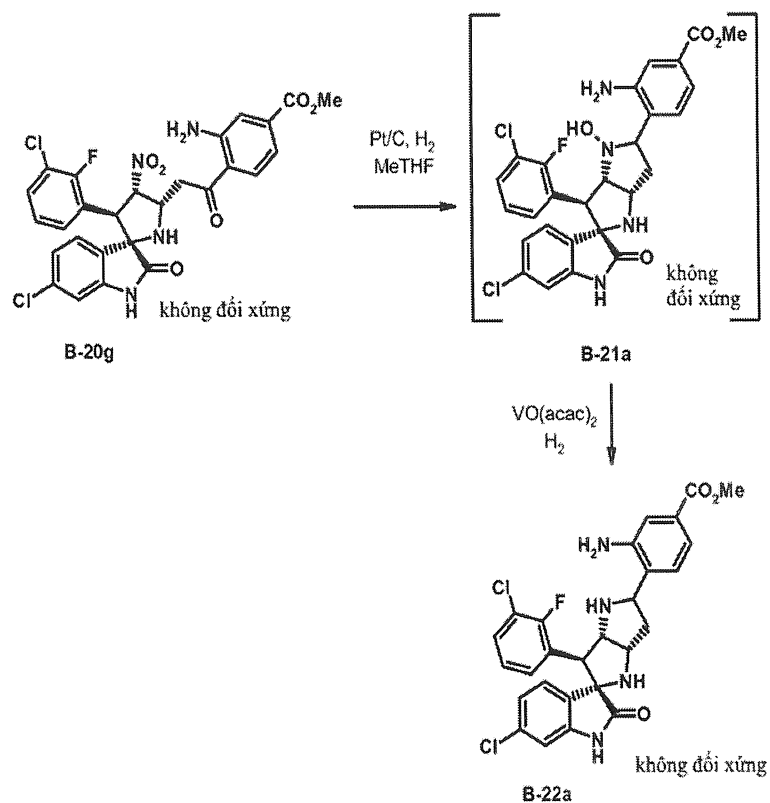
#	Công thức cấu trúc	$[M+H]^+$
B-20a		587
B-20b		601
B-20c		617
B-20d		617
B-20e		587

B-20f	 601
B-20g	 587 chiral
B-20h	 601 chiral
B-20i	 617 chiral
B-20j	 617 chiral

B-20k	 chiral	587
B-20l	 chiral	601

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-22

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-22a



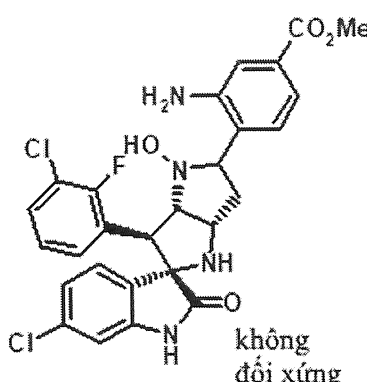
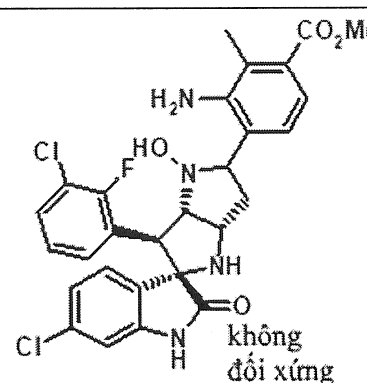
Bổ sung nước và Pt/C (15% trọng lượng) vào dung dịch của B-20g (1 đương lượng) trong MeTHF . Hỗn hợp được hydro hóa trong 3 ngày ở nhiệt độ 30°C trong điều

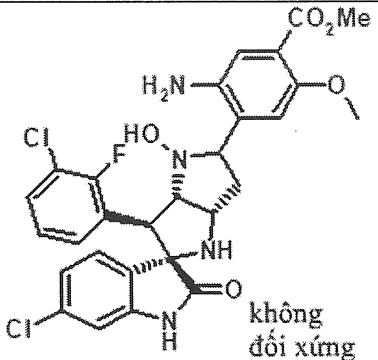
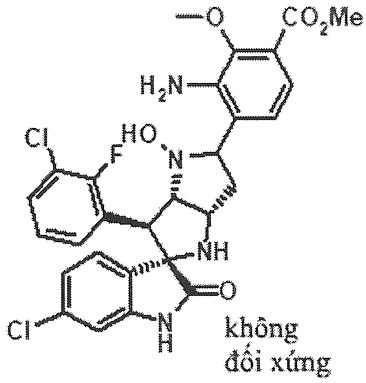
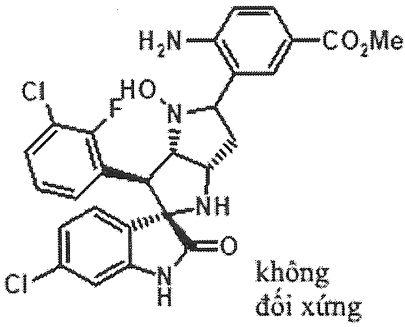
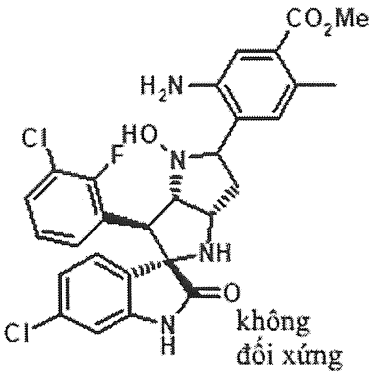
kiện áp suất H_2 70 bar. Sau khi chuyển đổi hoàn toàn thành B-21a, $VO(acac)_2$ (0,11 đương lượng) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được hydro hóa thêm ở nhiệt độ $30^\circ C$ tại áp suất 70 bar trong thời gian 2 ngày. Các chất xúc tác được lọc ra và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm B-22a được hòa tan trong toluen và bằng cách bổ sung 2M H_2SO_4 (1,11 đương lượng), sulfat của B-22a có thể được kết tủa.

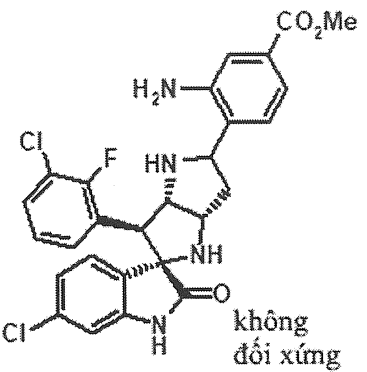
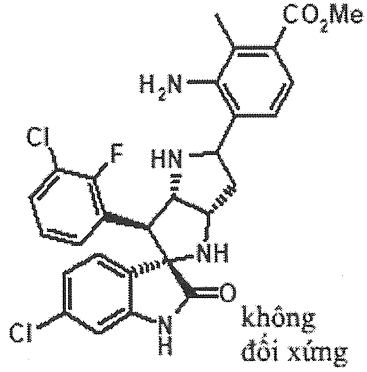
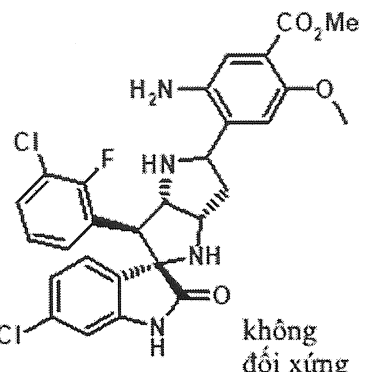
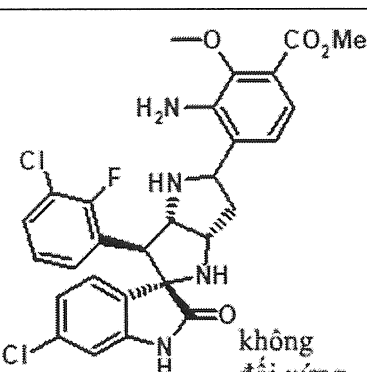
Trình tự phản ứng $B-20 \rightarrow B-21 \rightarrow B-22$ là cũng có thể đối với B-20 triệt quang (nếu như không có bước tách không đối xứng của B-20). Trong trường hợp này, bước tách không đối xứng cũng có thể được thực hiện ở giai đoạn B-22 bằng cách kết tinh bằng các axit không đối xứng, ví dụ như axit (S,S)-(+)-2,3-dibenzoyl-D-tartaric, axit (S,S)-(+)-2,3-p-toluy-D-tartaric, axit (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic, axit (R)-(-)-mandelic, axit L-pyrogutamic, axit (S,S)-D-(-)-tartaric, axit (S)-(-)-L-malic hoặc axit L-(+)-lactic, axit ((S,S)-(+)-2,3-p-toluy-D-tartaric là được ưu tiên).

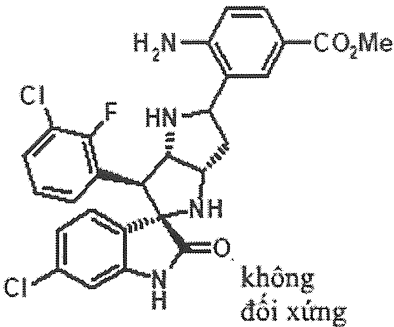
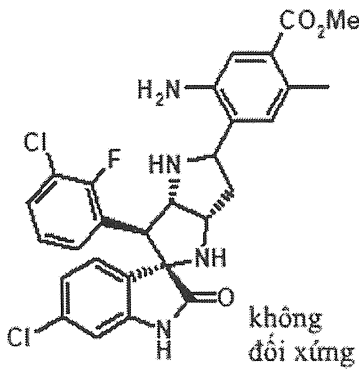
Các hợp chất trung gian B-21 và B-22 sau (bảng 15-8) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian B-20 khác nhau.

Bảng 15-8

#	Công thức cấu trúc	$[M+H]^+$
B-21a		557
B-21b		571

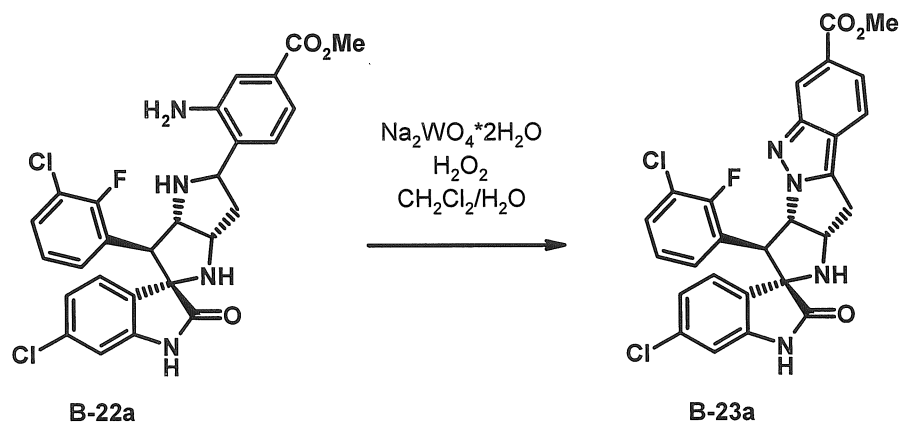
B-21c	 không đối xứng	587
B-21d	 không đối xứng	587
B-21e	 không đối xứng	557
B-21f	 không đối xứng	571

B-22a	 không đối xứng	541
B-22b	 không đối xứng	555
B-22c	 không đối xứng	571
B-22d	 không đối xứng	571

B-22e	 không đối xứng	541
B-22f	 không đối xứng	555

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-23

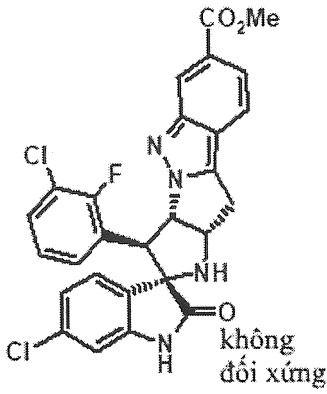
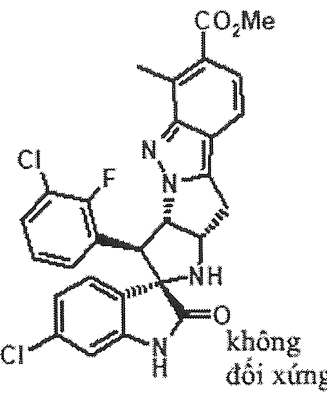
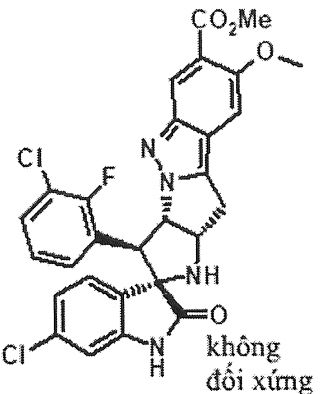
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp B-23a

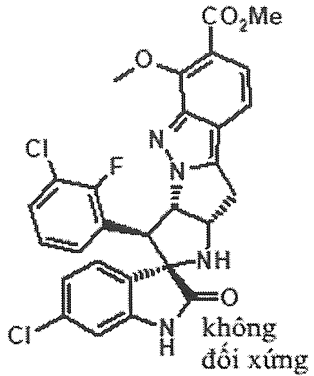
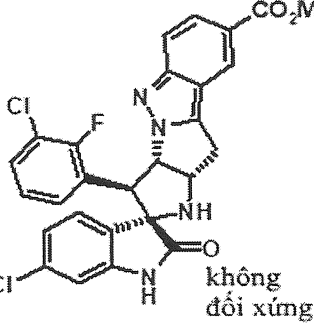
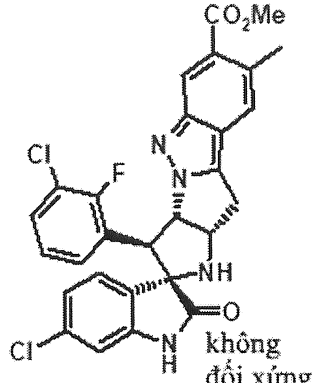


Bổ sung Na_2WO_4 dihydrat (0,01 đương lượng) và dung dịch H_2O_2 (30% trong nước, 2,5 đương lượng) vào huyền phù của B-22a (1 đương lượng) trong CH_2Cl_2 và nước (4:1) và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch của K_2CO_3 (2 đương lượng) trong nước được bổ sung và CH_2Cl_2 được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm rắn B-23a có thể được tinh chế bằng cách tạo huyền phù đặc trong dung môi thích hợp.

Các hợp chất trung gian B-23 sau (bảng 15-10) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian B-22 khác nhau.

Bảng 15-9

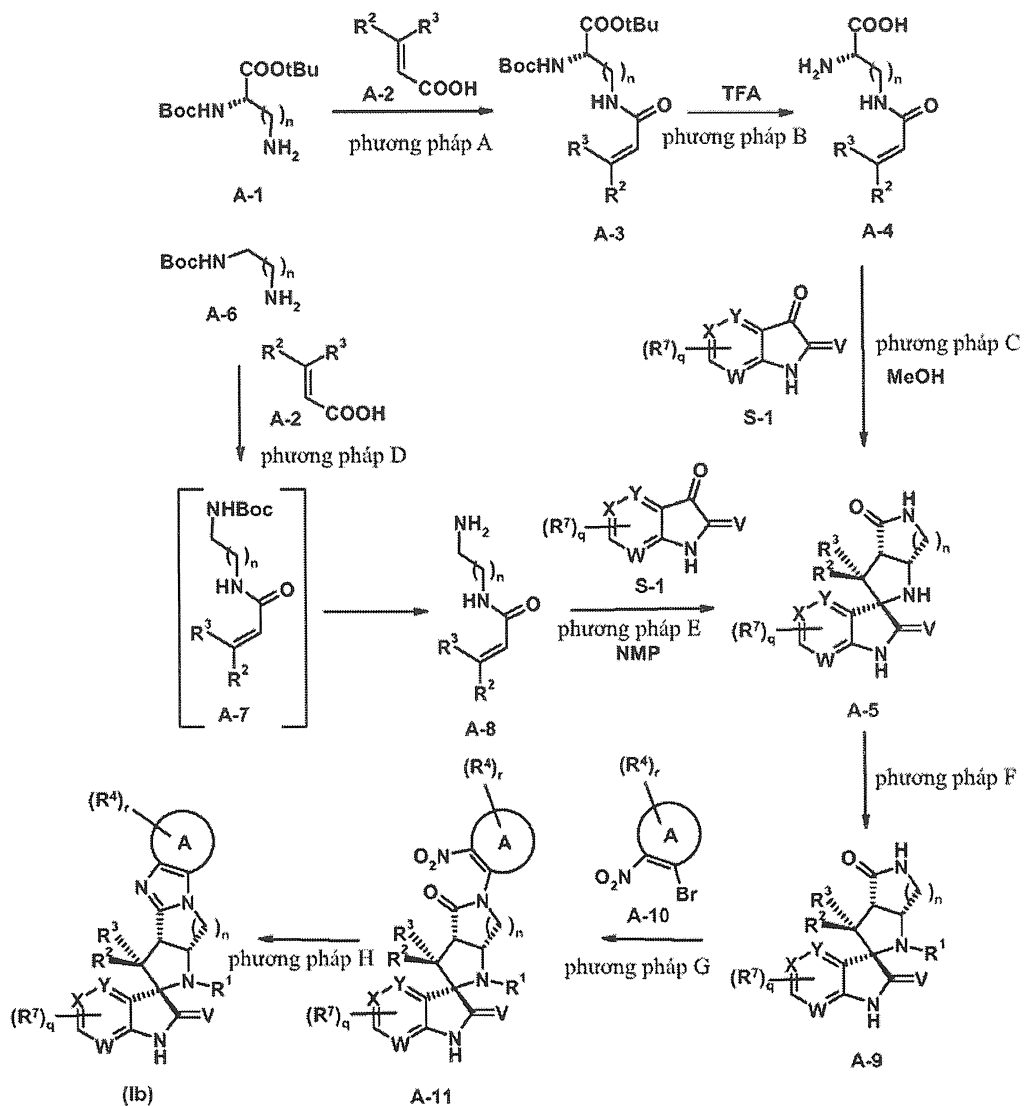
#	Công thức cấu trúc	$[M+H]^+$
B-23a		537
B-23b		551
B-23c		567

B-23d	 không đối xứng	567
B-23e	 không đối xứng	537
B-23f	 không đối xứng	551

Các hợp chất (Ib)

Sơ đồ phản ứng chung và tóm tắt con đường tổng hợp

Sơ đồ 3



Các hợp chất mới có công thức cấu trúc (Ib) có thể được điều chế từng bước theo con đường tổng hợp khởi đầu từ các axit amin được bảo vệ A-1 (sơ đồ 3). Trước tiên, phản ứng axyl hóa sử dụng các dẫn xuất axit acrylic A-2 tạo ra các hợp chất có công thức cấu trúc A-3 (phương pháp A). Các axit acrylic mà không có sẵn trực tiếp có thể thu được ví dụ, bằng phản ứng WITTIG (D-1, D-2, không được mô tả trong sơ đồ 3). Xử lý các hợp chất trung gian A-3 trong điều kiện axit, tốt hơn là bằng axit triflo axetic, tạo ra các dẫn xuất axit amin không no tự do A-4 (phương pháp B). Phản ứng cộng vòng lưỡng cực 1,3 loại nhóm cacboxyl của A-4 và các dẫn xuất isatin S-1 tạo ra các sản phẩm cộng vòng A-5 ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang và xây dựng nên hệ vòng xoắn (phương pháp C). Chất đồng phân không đối quang có thể được tách, ví dụ, bằng

phương pháp HPLC hoặc SFC. Hỗn hợp triệt quang thu được có thể được tách bằng phương pháp tách SFC không đối xứng hoặc ở giai đoạn sau đó bất kỳ trong quá trình tổng hợp. Tương tự, tất cả các phương tiện khác đã biết để tách các chất đồng phân đối ảnh có thể được áp dụng ở đây hoặc sau bước tổng hợp tiếp sau bất kỳ được mô tả ở đây, ví dụ kết tinh, phân giải không đối xứng, HPLC không đối xứng v.v., (cũng xem trong tài liệu *Enantiomers, racemates, and resolutions*, Jean Jacques, André Collet, Samuel H Wilen John Wiley and Sons, NY, 1981).

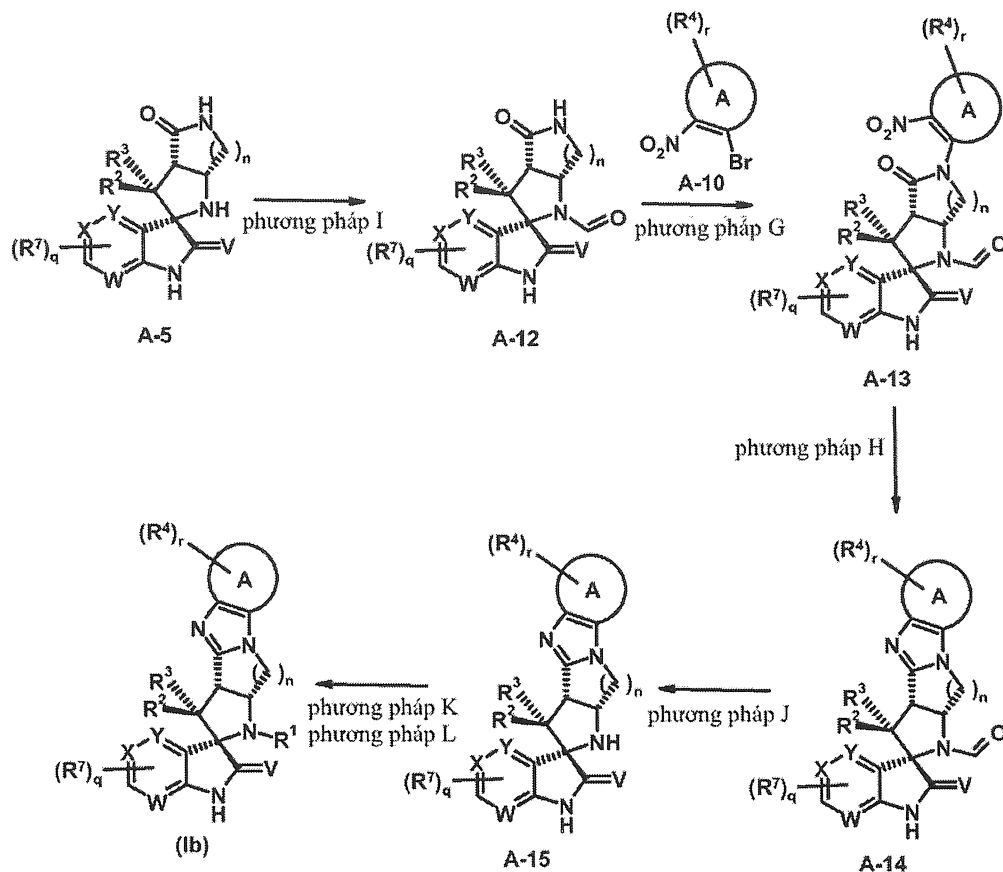
Ngoài ra, sản phẩm cộng vòng A-5 có thể được điều chế bằng phản ứng cộng vòng lưỡng cực 1,3 của amin A-8 và các dẫn xuất isatin S-1 ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (phương pháp E). Các hợp chất trung gian A-8 có thể được điều chế trong một bình từ các amin A-6 bằng phản ứng axyl hóa sử dụng các dẫn xuất axit acrylic A-2 và tách nhóm bảo vệ Boc sau đó bằng cách bổ sung HCl (phương pháp D).

Các hợp chất trung gian A-5 có thể được phản ứng với các aldehyt hoặc keton trong phản ứng amin hóa khử để tạo ra các hợp chất trung gian A-9 (đưa vào R¹, phương pháp F). Theo cách khác, phản ứng alkyl hóa, cộng, axyl hóa hoặc sulfonyl hóa có thể được tiến hành với A-5 thành các hợp chất trung gian bổ sung có công thức A-9. Cho các hợp chất trung gian A-9 tiến hành phản ứng kết hợp chéo có xúc tác kim loại (ví dụ, amit hóa BUCHWALD) với các halogenua nitro (hetero)aryl được thế A-10 tạo ra các hợp chất trung gian A-11 (phương pháp G). Phản ứng khử khép vòng của các hợp chất trung gian A-11 bằng cách xử lý bằng bột sắt trong axit axetic, hoặc các tác nhân khử thay thế tạo ra các hợp chất (Ib).

Các hợp chất (Ib) mà thu được ban đầu có thể được tạo dẫn xuất trong các bước dẫn xuất hóa tùy ý không được mô tả rõ ràng trong các sơ đồ trong tất cả các gốc, đặc biệt là trong R⁴, nếu chúng mang các nhóm chức, mà có thể được cải biến thêm, ví dụ như các nguyên tử halogen, các nhóm amino và hydroxy (bao gồm cả các amin vòng), các nhóm chức axit carboxylic hoặc este, nitril v.v., thành các hợp chất (Ia) bổ sung bằng sự chuyển hóa hóa học hữu cơ xác định như phản ứng kết hợp chéo có xúc tác kim loại, axyl hóa, amit hóa, cộng, khử hoặc alkyl hóa (khử) hoặc tách các nhóm bảo vệ. Các bước bổ sung này không được mô tả trong các sơ đồ chung. Tương tự, cũng có thể bao gồm

các bước bổ sung này trong các con đường tổng hợp được mô tả trong các sơ đồ chung, tức là, để thực hiện các phản ứng dẫn xuất hóa bằng các hợp chất trung gian. Ngoài ra, cũng có thể thiết lập các khối mang nhóm bảo vệ được sử dụng, tức là, các bước bảo vệ thêm là cần thiết.

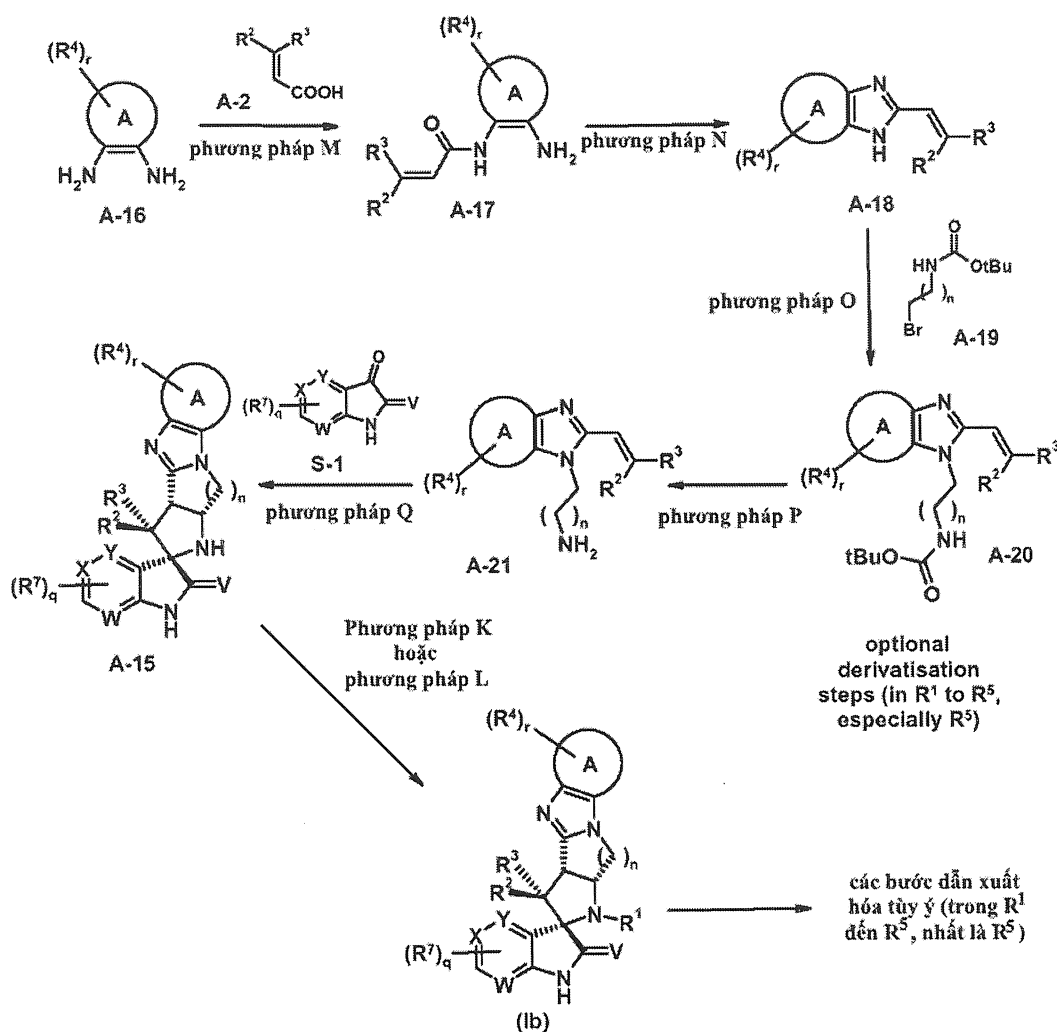
Sơ đồ 4



Theo cách khác, các hợp chất mới có công thức cấu trúc (Ib) có thể được điều chế từng bước theo con đường tổng hợp khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-5 (sơ đồ 4). Các hợp chất trung gian A-5 được xử lý bằng anhydrit axetic trong axit formic để tạo ra các hợp chất trung gian A-12 (phương pháp I). Cho các hợp chất trung gian A-12 tiến hành phản ứng kết hợp chéo có xúc tác kim loại (ví dụ, amit hóa BUCHWALD) với các halogenua nitro (hetero)aryl được thế A-10 tạo ra các hợp chất trung gian A-13 (phương pháp G). Phản ứng khử khép vòng của các hợp chất trung gian A-13 bằng cách xử lý bằng bột sắt trong axit axetic, hoặc các tác nhân khử thay thế, tạo ra các hợp chất trung

gian A-14. Phản ứng loại bỏ formyl qua trung gian bởi axit clohydric trong MeOH tạo ra các hợp chất trung gian A-15 (phương pháp J). Các hợp chất trung gian A-15 có thể được phản ứng với các aldehyt hoặc keton trong phản ứng amin hóa khử để tạo ra các hợp chất (Ib) (đưa vào R¹, các phương pháp K và L). Theo cách khác, phản ứng alkyl hóa, cộng, axyl hóa hoặc sulfonyl hóa có thể được tiến hành với A-15 thành các hợp chất bổ sung có công thức (Ib).

Sơ đồ 5

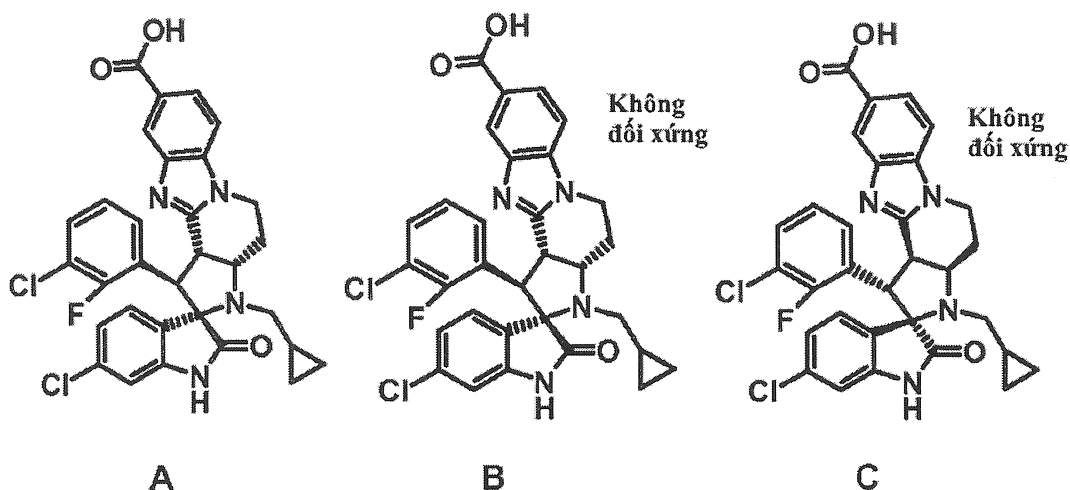


Theo cách khác, các hợp chất mới có công thức cấu trúc (Ib) có thể được điều chế từng bước theo con đường tổng hợp khởi đầu từ diamino (hetero)aryl A-16 (sơ đồ 5). Trước tiên, phản ứng axyl hóa sử dụng các dẫn xuất axit acrylic A-2 tạo ra các hợp chất có công thức cấu trúc A-17 (phương pháp M). Các axit acrylic mà không có sẵn trực tiếp

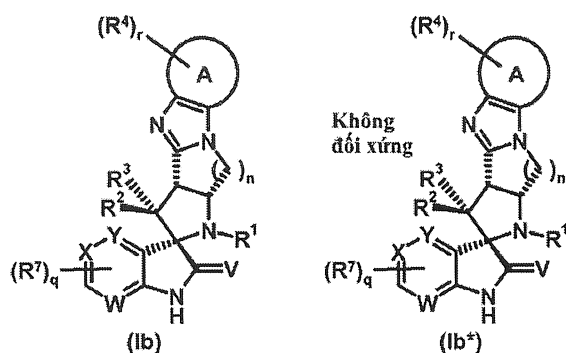
có thể thu được, ví dụ bằng phản ứng WITTIG (D-1, D-2, không được mô tả trong sơ đồ 5). Xử lý các hợp chất trung gian A-17 bằng axit clohydric tạo ra các hợp chất trung gian imidazol ngưng tụ (ví dụ, benzimidazol) A-18 (phương pháp N). Alkyl hóa hợp chất trung gian A-18 với các bromua A-19, hoặc các tác nhân alkyl hóa thay thế, tạo ra các hợp chất trung gian A-20 (phương pháp O). Xử lý các hợp chất trung gian A-20 trong điều kiện axit, tốt hơn là bằng axit triflo axetic, tạo ra các dẫn xuất amin không no tự do A-21 (phương pháp P). Phản ứng cộng vòng lưỡng cực 1,3 của A-21 và các dẫn xuất isatin S-1 tạo ra các sản phẩm cộng vòng A-15 ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang và xây dựng nên hệ vòng xoắn (phương pháp Q). Các hợp chất trung gian A-15, như được mô tả ở trên, có thể được phản ứng với các aldehyt hoặc keton trong phản ứng amin hóa khử để tạo ra các hợp chất (Ib) (đưa vào R^1 , các phương pháp K và L). Theo cách khác, phản ứng alkyl hóa, cộng, axyl hóa hoặc sulfonyl hóa có thể được tiến hành với A-15 thành các hợp chất bổ sung có công thức (Ib).

Các hợp chất (Ib) đã được thử nghiệm về hoạt tính của chúng tác động lên tương tác MDM2-p53 ở dạng triệt quang của chúng hoặc theo cách khác, ở dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh. Mỗi một trong hai chất đồng phân đối ảnh của hỗn hợp triệt quang có thể có hoạt tính chống lại MDM2 thông qua một phương thức liên kết khác. Các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh được đánh dấu bằng nhãn “không đối xứng”. Hợp chất liệt kê trong bảng bất kỳ dưới đây mà được gắn nhãn “không đối xứng” (cả hợp chất trung gian cũng như hợp chất (Ib) theo sáng chế) có thể được tách bằng phương pháp sắc ký SFC không đối xứng từ chất đồng phân đối ảnh của chúng hoặc được tổng hợp từ nguyên liệu khởi đầu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh mà nó được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng.

Ví dụ:



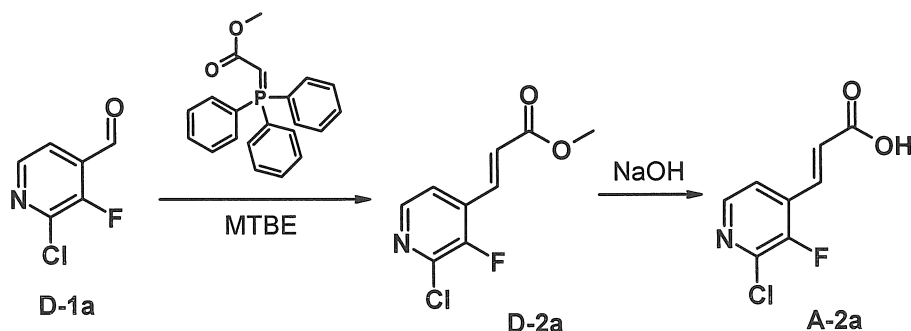
Công thức cấu trúc A xác định hỗn hợp triệt quang của các hợp chất với công thức cấu trúc B và C, tức là công thức cấu trúc A bao gồm cả hai công thức cấu trúc (các hợp chất B và C), trong khi các công thức cấu trúc B và C riêng biệt là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh và chỉ xác định một công thức riêng. Do đó, các công thức (Ib) và (Ib*)



với một tập hợp định nghĩa về các nhóm từ R^1 đến R^4 , R^7 , V, W, X, Y, n, r và q biểu thị hỗn hợp triệt quang của hai chất đồng phân đối ảnh ($\rightarrow$ (Ib); công thức cấu trúc A nêu trên là một ví dụ cụ thể về hỗn hợp triệt quang như vậy) hoặc chất đồng phân đối ảnh đơn ($\rightarrow$ (Ib*); công thức cấu trúc B nêu trên là một chất đồng phân đối ảnh cụ thể), trừ khi có các tâm lập thể bổ sung có mặt ở một hoặc nhiều phần tử thế. Định nghĩa tương tự áp dụng cho các hợp chất trung gian tổng hợp.

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-2

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-2a



Hòa tan 2-clo-3-flo-pyridin-4-cacbaldehyt D-1a (1g, 6,3mmol) trong MTBE khan (10mL) trong điều kiện khí quyển argon. Metyl (triphenylphosphoranylidene)axetat (2,1g, 6,3mmol) được bổ sung theo một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào đó và các pha được tách riêng. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo tạo ra metyl este axit (E)-3-(2-clo-3-flo-pyridin-4-yl)-acrylic tinh khiết D-2a.

D-2a (780mg, 3,6mmol) được hòa tan trong THF (3mL) và 2M NaOH được bổ sung (3,6mL, 7,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ trước khi nó được làm dừng bằng cách bổ sung 2M HCl. Chiết bằng EtOAc và sau đó làm khô pha hữu cơ sử dụng MgSO_4 tạo ra A-2a thô khi loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành sắc ký cột pha đảo tạo ra axit (E)-3-(2-clo-3-flo-pyridin-4-yl)-acrylic tinh khiết A-2a.

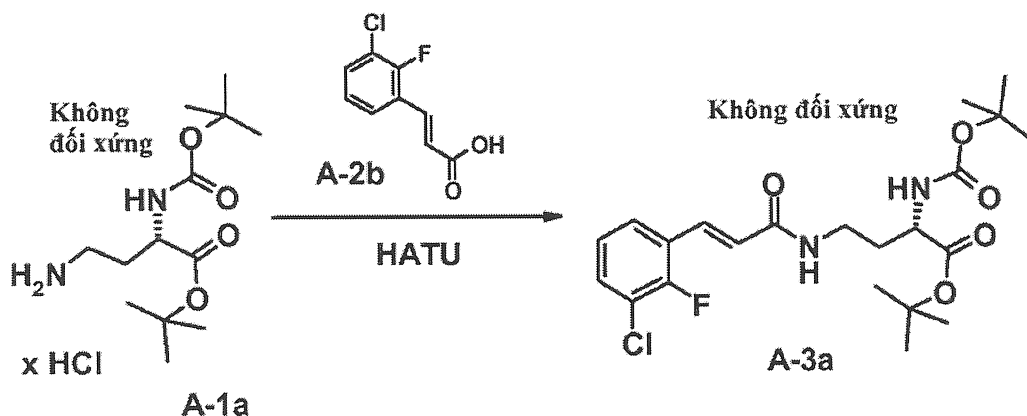
Việc tạo ra tên các khối A-2 có thể đạt được theo cách tương tự khởi đầu từ các cacbaldehyt D-1 khác nhau.

Bảng 16

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Phương pháp HPLC
A-2a		0,0	202	A

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-3 (phương pháp A)

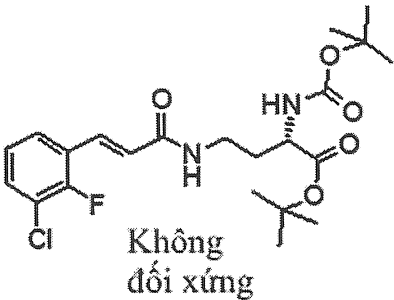
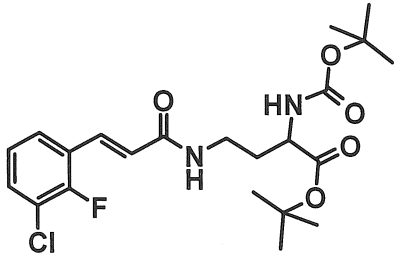
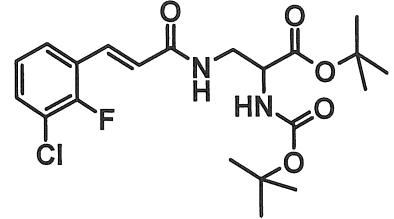
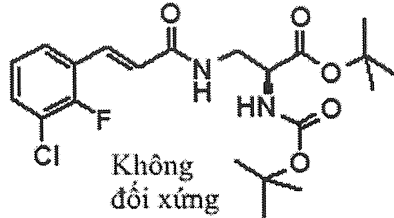
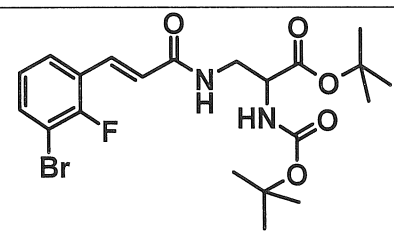
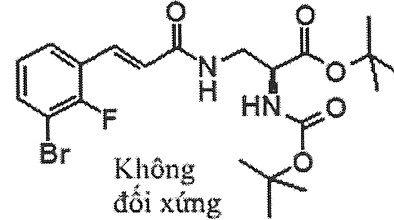
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-3a

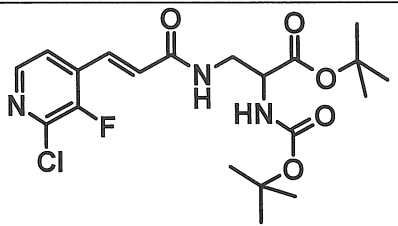
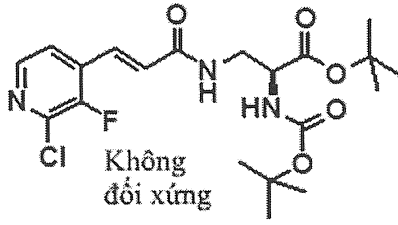
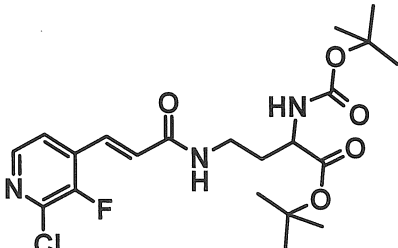
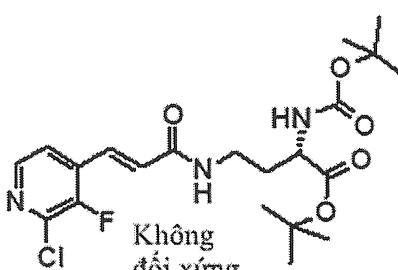


Axit 3-clo-2-flo xinamic A-2b (10,3g, 50,67mmol) được tạo huyền phù trong DMF khan (300mL) ở nhiệt độ 0°C và DIPEA (19,5mL, 120,65mmol) và HATU (20,39g, 53,09mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Dung dịch của tert-butyl este hydroclorua của axit (S)-4-amino-2-tert-butoxycarbonylamino-butyric A-1a (15,0g, 48,26mmol) trong DMF (100mL) được bổ sung từng giọt trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 60 phút nữa và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp. Nước khử ion được bổ sung vào đó và hỗn hợp được chiết bằng hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của EtOAc và xyclohexane. Các lớp được tách riêng và pha hữu cơ được rửa bằng nước khử ion và làm khô bằng MgSO₄. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và tert-butyl este axit (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-[(E)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acryloylamino]-butyric A-3a được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Các hợp chất trung gian A-3 sau (bảng 17) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các axit acrylic A-2 khác nhau và các axit amin được bảo vệ A-1.

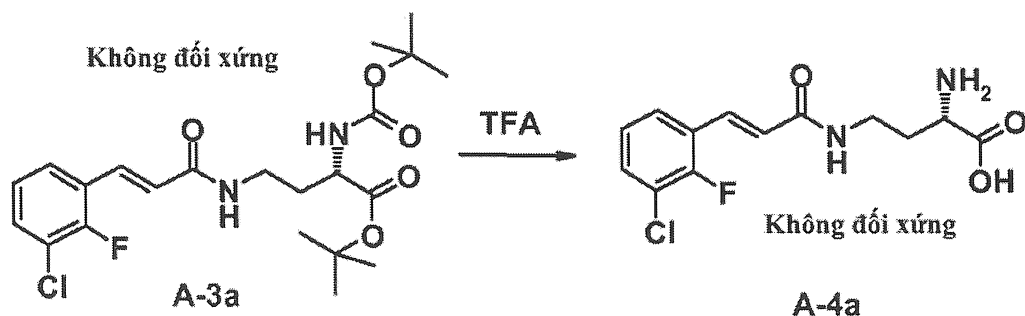
Bảng 17

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-3a	 Không đối xứng	1,56	$[M+H-\text{Boc}]^+$ 357	A
A-3b		1,56	$[M+H-\text{Boc}]^+$ 357	A
A-3c		0,82	443	G
A-3d	 Không đối xứng	0,82	443	G
A-3e		không áp dụng	không áp dụng	
A-3f	 Không đối xứng	không áp dụng	không áp dụng	

A-3g		1,44	466	A
A-3h	 Không đối xứng	1,44	466	A
A-3i		không áp dụng	không áp dụng	
A-3j	 Không đối xứng	không áp dụng	không áp dụng	

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-4 (phương pháp B)

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-4a

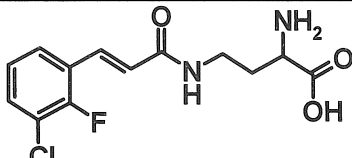
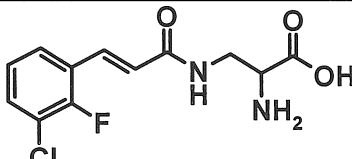
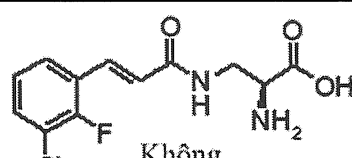
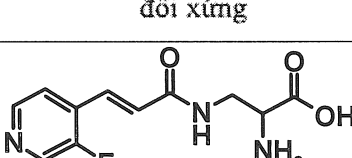
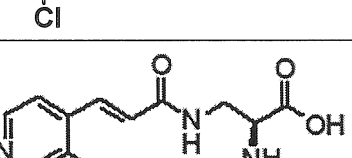
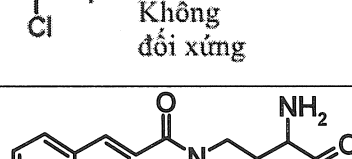
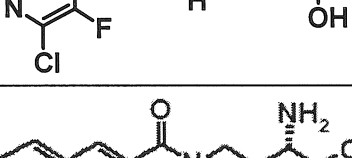


Hòa tan tert-butyl este axit (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-[(E)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acryloylamino]-butyric A-3a (22,4g, 48,9mmol) trong DCM (150mL). TFA (35mL) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ lên tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ. Trước khi hỗn hợp được cô đặc trong chân không, dung dịch nước NaOH (4M) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C cho tới khi đạt tới độ pH = 12. Bổ sung dung dịch nước HCl (2M) dẫn đến sự hình thành chất kết tủa ở độ pH = 6-7, chất kết tủa này được lọc. Phần cặn rắn hydroclorua axit (S)-2-amino-4-[(E)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acryloylamino]-butyric A-4a được rửa bằng nước và axetonitril và làm khô ở nhiệt độ 50°C trong điều kiện áp suất giảm.

Các hợp chất trung gian A-4 sau (bảng 18) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-3 khác nhau.

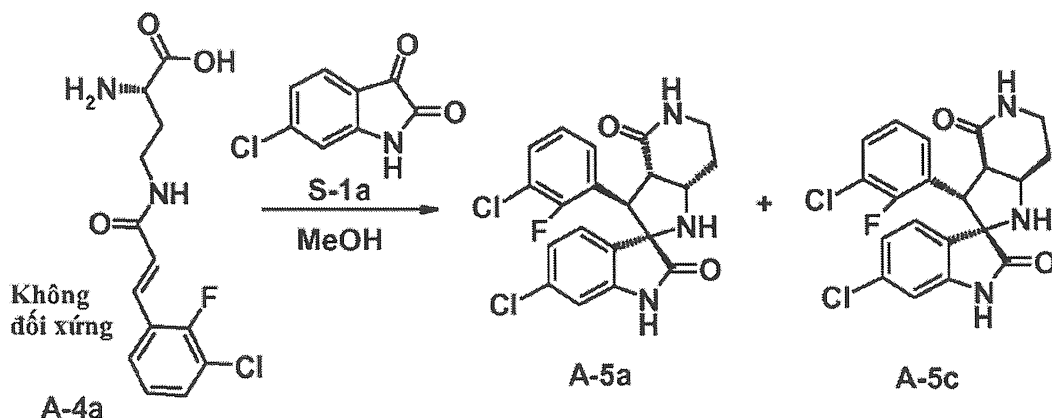
Bảng 18

#	Công thức cấu trúc	t _{ret} [phút]	[M+H] ⁺	Phương pháp HPLC
A-4a	Không đối xứng	0,91	301	A

A-4b		0,91	301	A
A-4c		0,63	287	A
A-4d	 Không đối xứng	0,63	287	A
A-4e		0,21	288	A
A-4f	 Không đối xứng	0,21	288	A
A-4g		1,40	302	M
A-4h	 Không đối xứng	1,40	302	M

Tổng hợp hợp chất trung gian A-5 (phương pháp C)

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-5a và A-5c

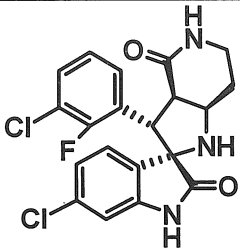
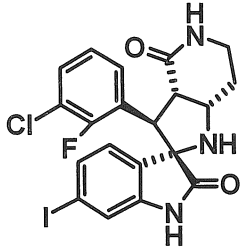
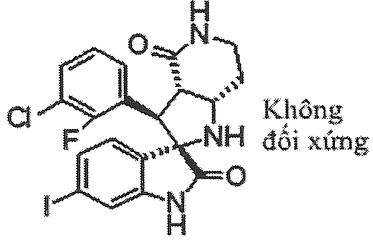
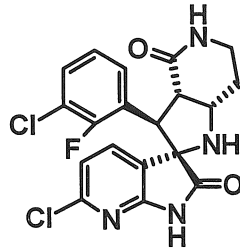
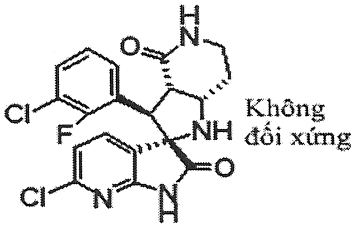
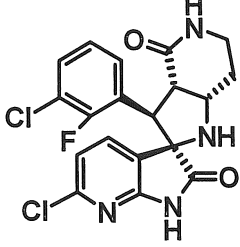


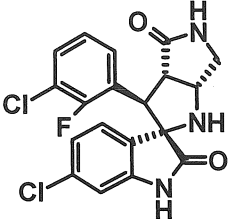
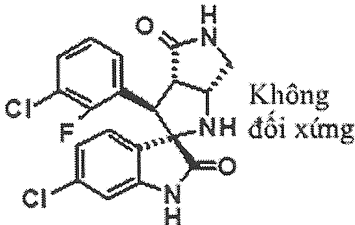
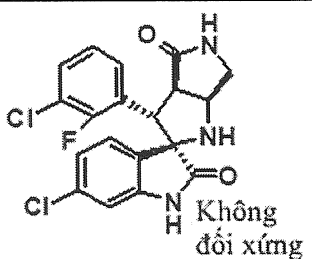
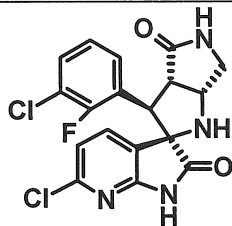
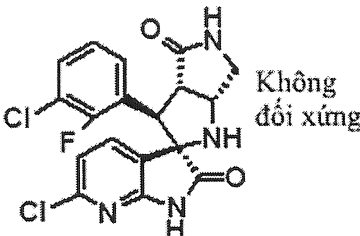
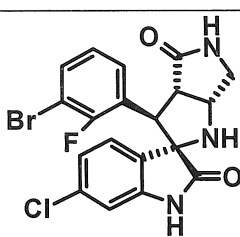
Axit (S)-2-amino-4-[(E)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acryloylamino]-butyric A-4a (0,34g, 1,13mmol), 6-clo-1H-indol-2,3-dion S-1a (2,1g, 1,13mmol) và các rây phân từ nghiền hoạt tính 4 Å được tạo huyền phù trong MeOH khan (15mL) trong một bình vi sóng. Bình phản ứng được đậy kín bằng nắp Teflon và được chiếu xạ trong 30 phút ở nhiệt độ cuối 100°C. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp thô được lọc qua đệm Celite® và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo tạo ra các chất đồng phân không đối quang A-5a và A-5c.

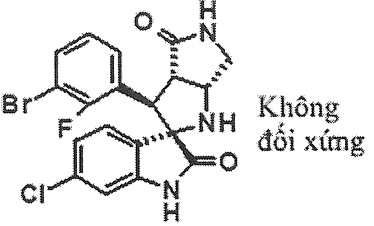
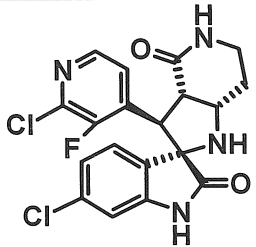
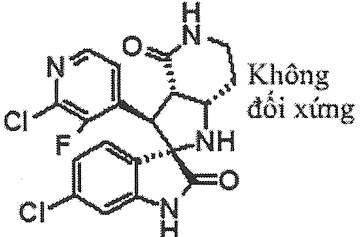
Các hợp chất trung gian A-5 sau (bảng 19) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-4 và S-1 khác nhau.

Bảng 19

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-5a		0,49	420	G
A-5b		0,49	420	G

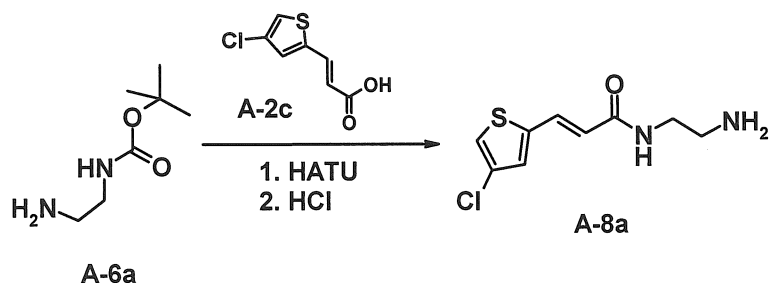
A-5c		0,45	420	G
A-5d		0,53	512	G
A-5e	 Không đối xứng	0,53	512	G
A-5f		0,93	421	A
A-5g	 Không đối xứng	0,93	421	A
A-5h		0,89	421	A

A-5i		0,99	406	A
A-5j		0,99	406	A
A-5k		0,99	406	A
A-5l		0,93	421	A
A-5m		0,93	421	A
A-5n		0,50	451	G

A-5o	 Không đối xứng	0,50	451	G
A-5p		0,91	421	A
A-5q	 Không đối xứng	0,91	421	A

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-8 (phương pháp D)

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-8a

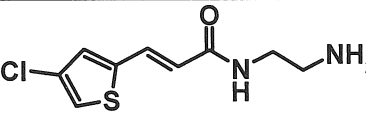
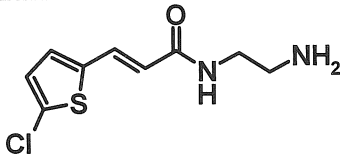
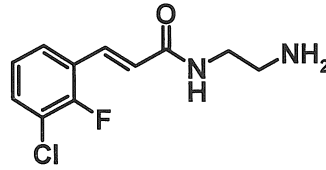
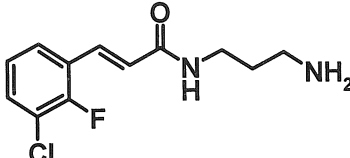


Axit (E)-3-(4-clo-thiophen-2-yl)-acrylic A-2c (554mg, 2,94mmol) được tạo huyền phù trong DMF khan (5mL) ở nhiệt độ 0°C và DIPEA (1,14g, 129,3mmol) và HATU (1,34g, 3,52mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Dung dịch của tert-butyl este axit (2-amino-etyl)carbamic A-6a (470mg, 2,94mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung từng giọt trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 30 phút nữa. HCl đặc (2,89g, 29,37mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 90°C và được khuấy trong

90 phút. Natri hydroxit (8N trong H₂O) được bổ sung cho tới khi đạt tới độ pH = 12 và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các lớp được tách riêng và pha hữu cơ được rửa bằng nước khử ion và làm khô bằng MgSO₄. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo nếu cần thiết để thu được hợp chất trung gian A-8a.

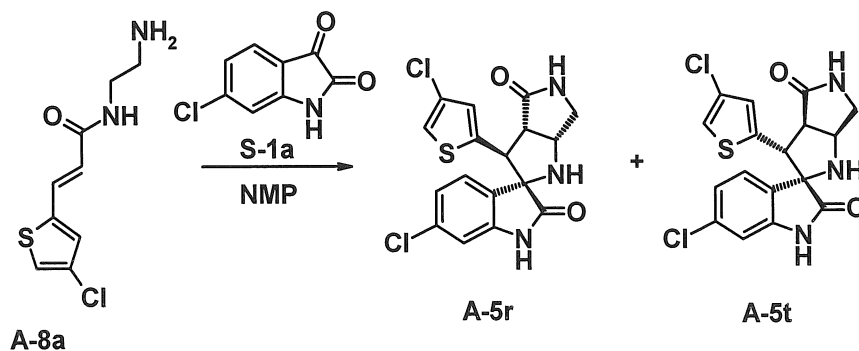
Các hợp chất trung gian A-8 sau (bảng 20) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các axit acrylic A-2 và các amin A-6 khác nhau.

Bảng 20

#	Công thức cấu trúc	t _{ret} [phút]	[M+ H] ⁺	Phương pháp HPLC
A-8a		0,28	231	G
A-8b		0,29	231	G
A-8c		0,86	243	A
A-8d		0,86	257	A

Tổng hợp các hợp chất trung gian bổ sung A-5 (phương pháp E)

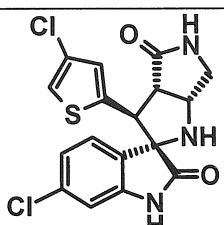
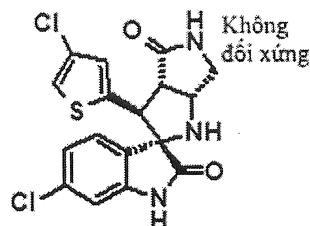
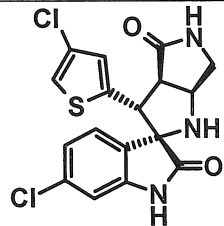
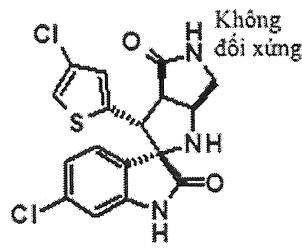
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-5r và A-5t

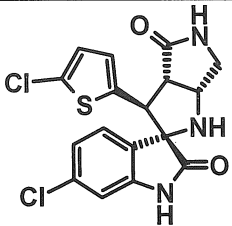
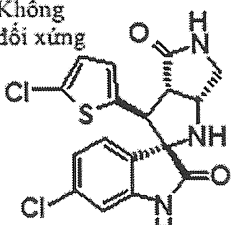
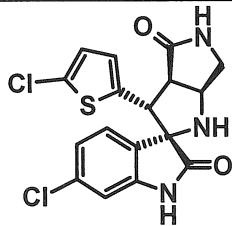
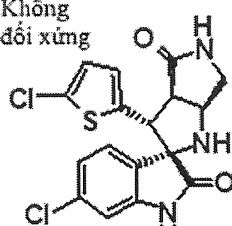
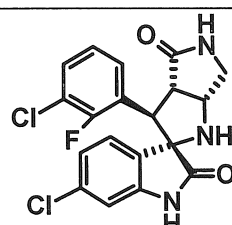
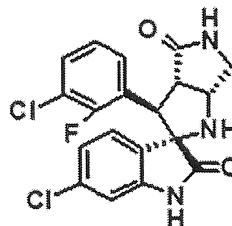
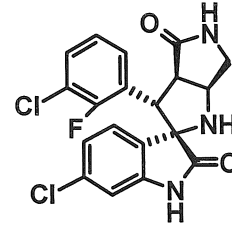


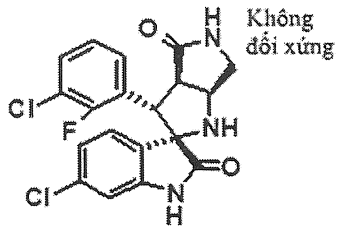
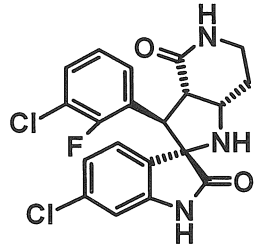
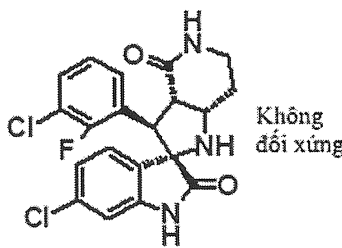
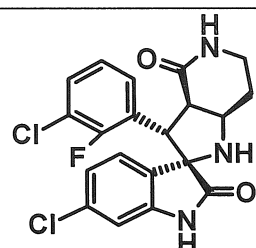
(E)-N-(2-amino-ethyl)-3-(4-clo-thiophen-2-yl)acrylamit A-8a (0,37g, 1,60mmol), 6-clo-1H-indol-2,3-dion S-1a (306mg, 1,60mmol) và triethylamin (162mg, 1,60mmol) được tạo huyền phù trong NMP khan (12mL) trong bình vi sóng. Bình phản ứng được đậy kín bằng nắp Teflon và được chiếu xạ trong 30 phút ở nhiệt độ cuối là 110°C. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được sử dụng thô cho bước tiếp theo hoặc được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra các chất đồng phân không đối quang A-5r và A-5t.

Các hợp chất trung gian A-5 sau (bảng 21) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian S-1 và A-8 khác nhau.

Bảng 21

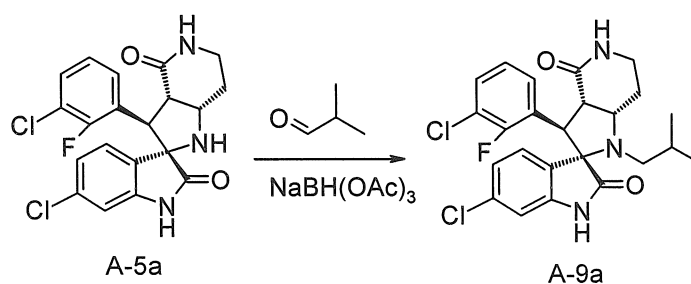
#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-5r		0,47	394	G
A-5s	 Không đối xứng	0,47	394	G
A-5t		0,47	394	G
A-5u	 Không đối xứng	0,47	394	G

A-5v		0,39	394	A
A-5w	Không đối xứng 	0,39	394	A
A-5x		0,39	394	A
A-5y	Không đối xứng 	0,39	394	A
A-5z		0,99	406	A
A-5aa	 Không đối xứng	0,99	406	A
A-5ab		0,80	406	K

A-5ac		0,80	406	K
A-5ad		0,49	420	G
A-5ae		0,49	420	G
A-5af		0,45	420	G

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-9 (phương pháp F)

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-9a

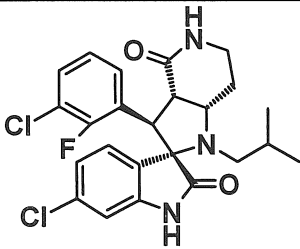
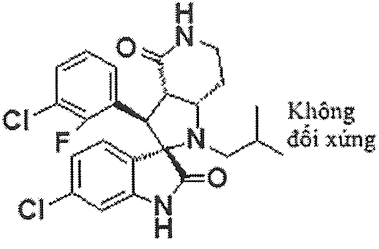
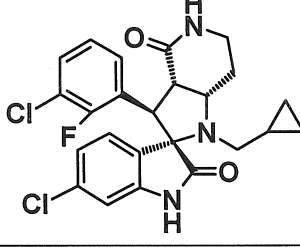
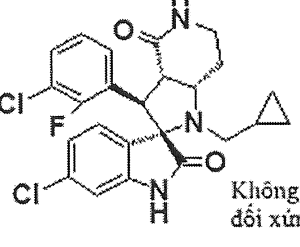


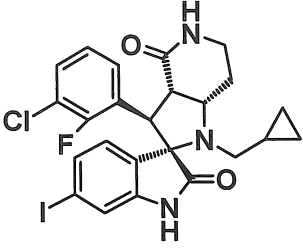
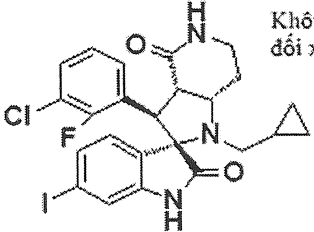
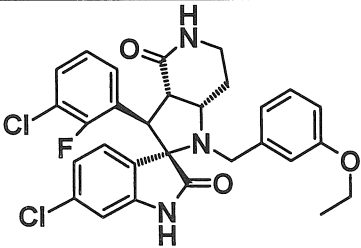
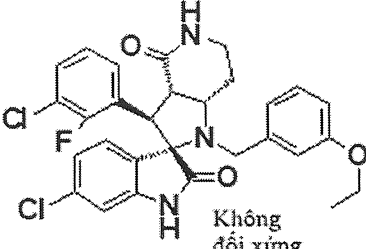
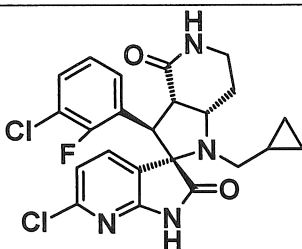
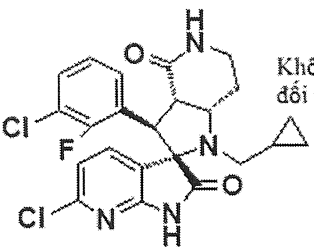
Hợp chất A-5a (120mg, 0,29mmol) và isobutyraldehyt (62mL, 0,86mmol) được hòa tan trong AcOH (5mL), và natri triaxetoxybohýdrua (0,30g, 1,43mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và phần natri triaxetoxybohýdrua khác (0,30g, 1,43mmol) được bổ sung và thao tác khuấy

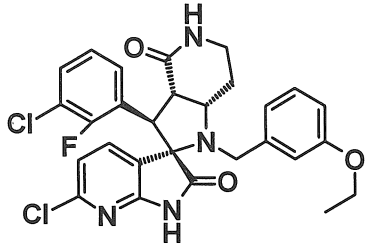
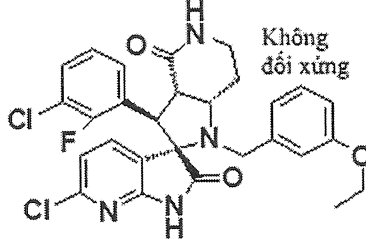
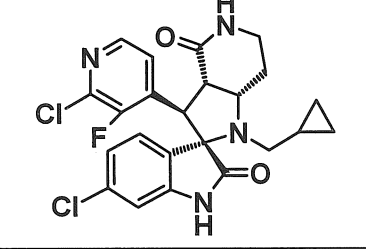
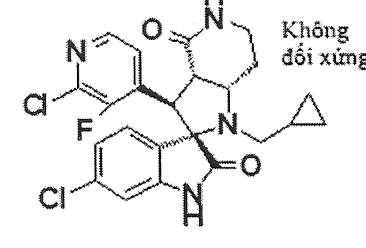
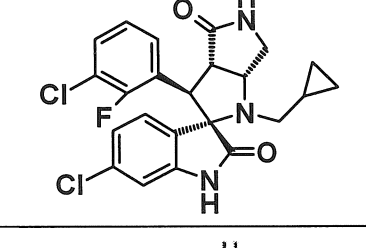
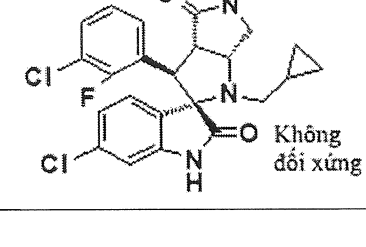
được tiếp tục trong thời gian 30 phút nữa trước khi bổ sung nước khử ion. EtOAc được bổ sung vào đó và các pha được tách riêng. Sau khi rửa bằng nước, pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Nếu cần thiết, sản phẩm được tinh chế sử dụng phương pháp HPLC pha đảo dẫn đến A-9a tinh khiết.

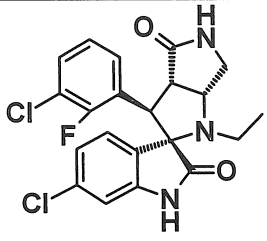
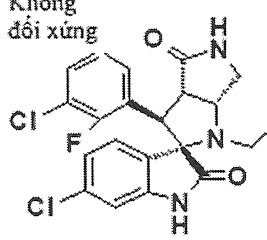
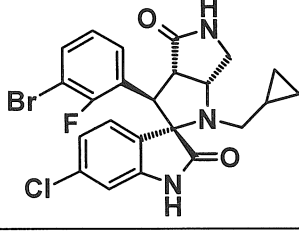
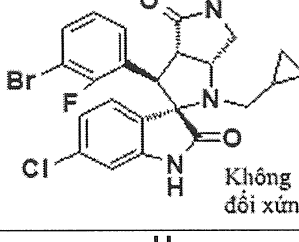
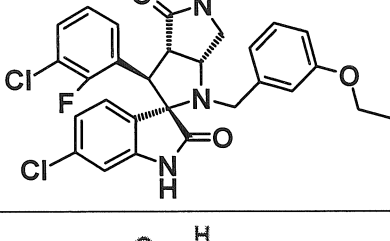
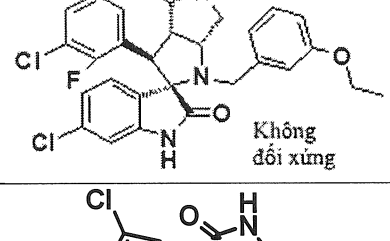
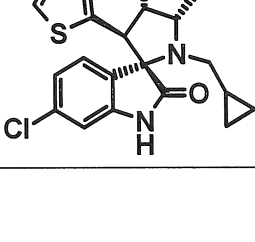
Các hợp chất trung gian A-9 sau (bảng 22) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-5 khác nhau.

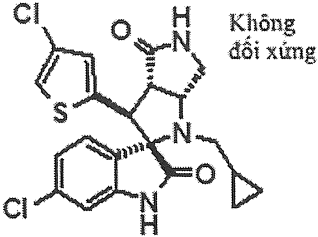
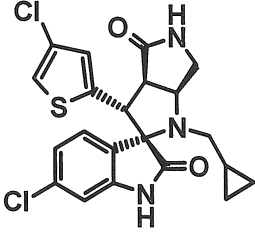
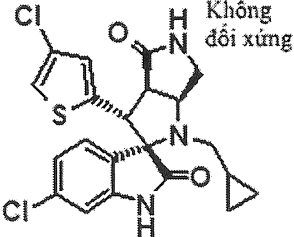
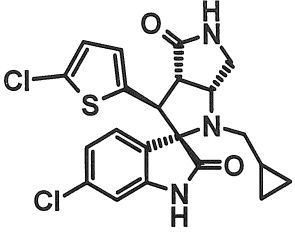
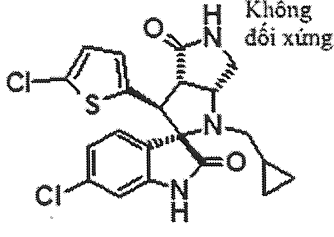
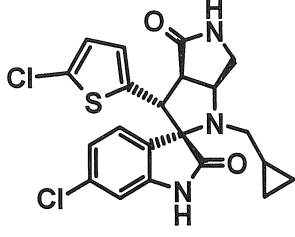
Bảng 22

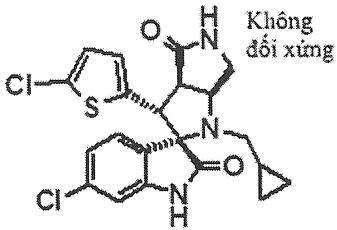
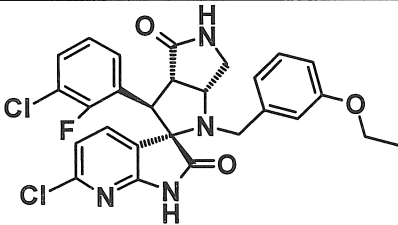
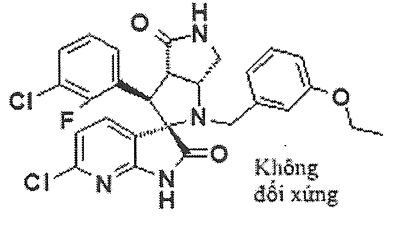
#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Phương pháp HPLC
A-9a		0,74	476	G
A-9b		0,74	476	G
A-9c		1,29	474	A
A-9d		1,29	474	A

A-9e		0,73	566	G
A-9f	 Không đối xứng	không áp dụng	không áp dụng	
A-9g		1,38	554	A
A-9h	 Không đối xứng	1,38	554	A
A-9i		1,19	475	A
A-9j	 Không đối xứng	1,19	475	A

A-9k		1,28	555	A
A-9l		1,28	555	A
A-9m		1,20	475	A
A-9n		1,20	475	A
A-9o		1,24	460	A
A-9p		1,23	460	A

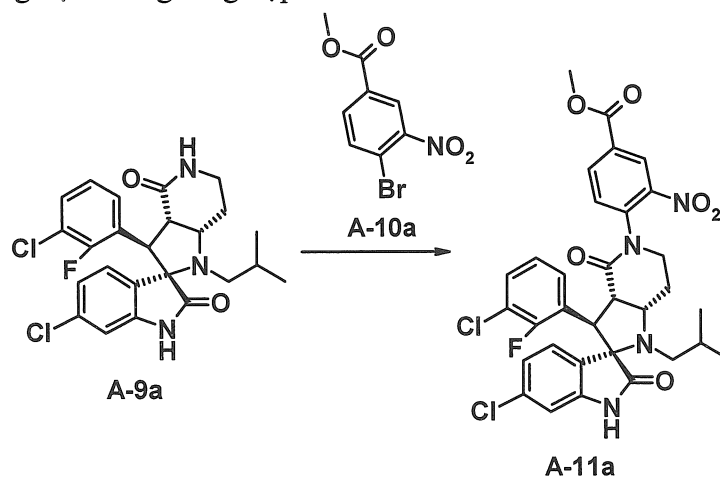
A-9q		0,62	434	G
A-9r	Không đối xứng 	0,62	434	G
A-9s		1,21	504	A
A-9t	 Không đối xứng	1,21	504	A
A-9u		1,47	540	A
A-9v	 Không đối xứng	1,47	540	A
A-9w		1,19	448	A

A-9x		1,19	448	A
A-9y		1,14	448	A
A-9z		1,14	448	A
A-9aa		1,19	448	A
A-9ab		1,19	448	A
A-9ac		1,14	448	A

A-9ad	 Không đối xứng	1,14	448	A
A-9ae		1,25	541	A
A-9af	 Không đối xứng	1,25	541	A

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-11 (phương pháp G)

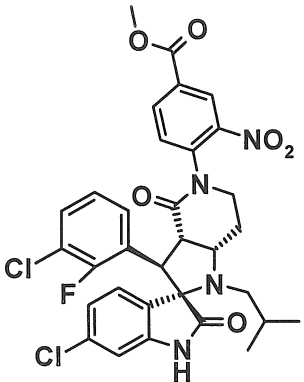
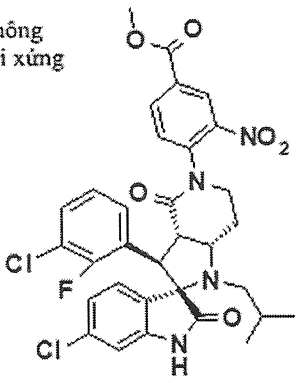
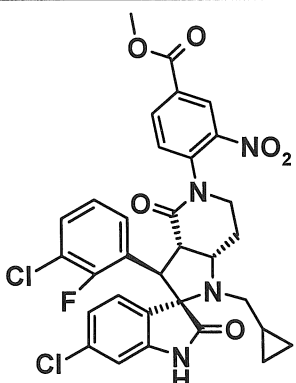
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-11a

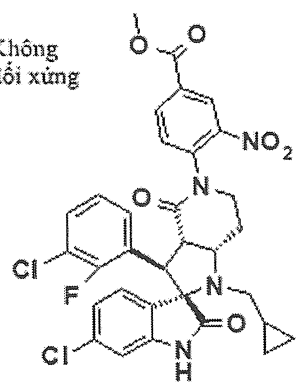
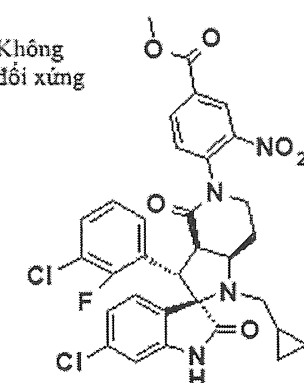
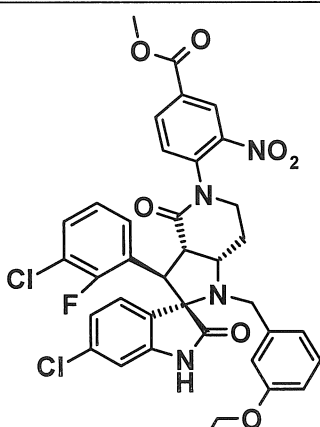
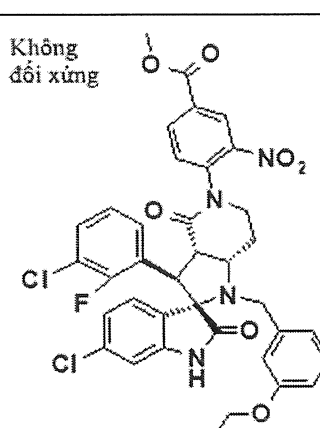


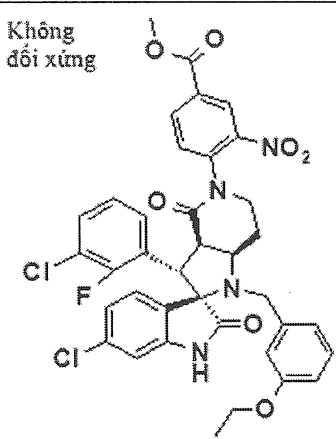
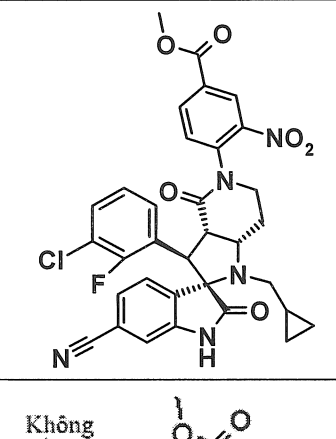
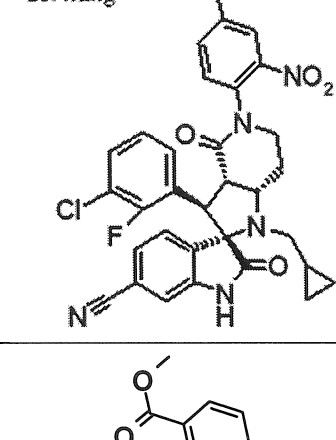
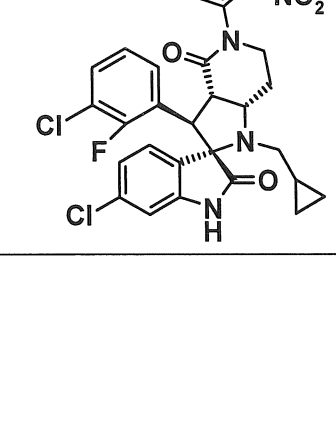
Hợp chất trung gian A-9a (400mg, 0,84mmol), metyl este axit 4-bromo-3-nitrobenzoic (A-10a, 334mg, 0,1,26 mol), xesi cacbonat (410mg, 1,26mmol), Xantphos (97,2mg, 0,17mmol), và paladi trifloaxetat ($\text{Pd}(\text{TFA})_2$; 28mg, 0,08mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (8mL) trong bình vi sóng. Phản ứng được đậy kín và khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 5 giờ. Sau khi tiêu thụ hết nguyên liệu khởi đầu, phản ứng được pha loãng bằng axetonitril và lọc qua đệm silic oxit. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm tạo ra A-11a thô mà nó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo nếu cần thiết.

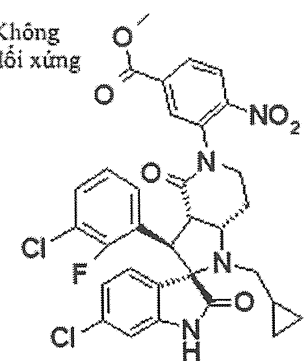
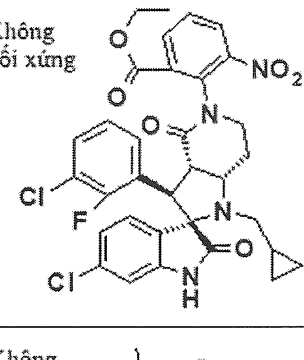
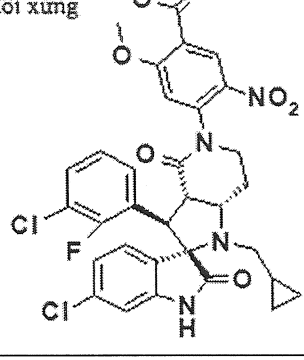
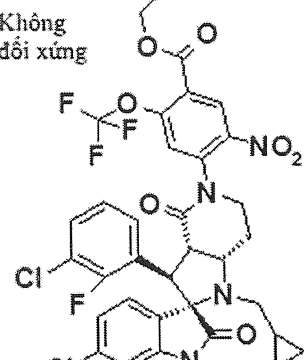
Các hợp chất trung gian A-11 sau (bảng 23) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-9 và A-10 khác nhau.

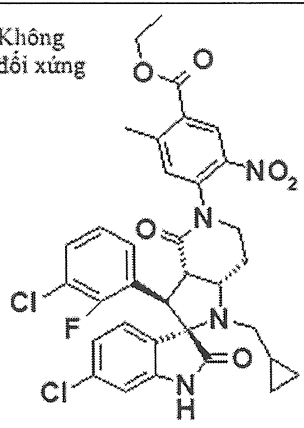
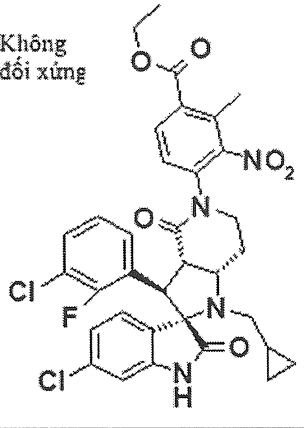
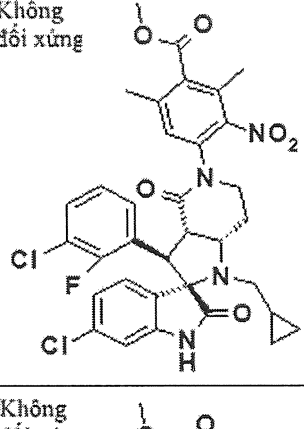
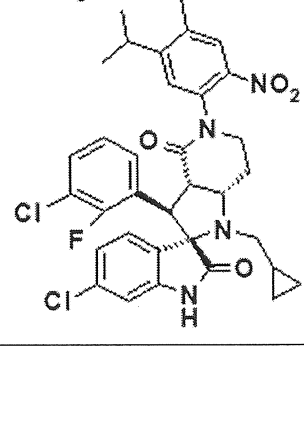
Bảng 23

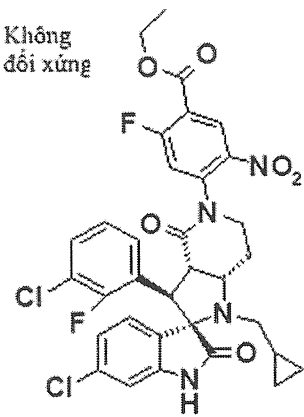
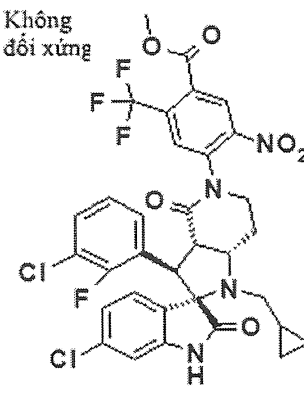
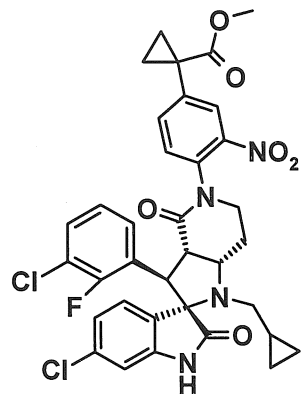
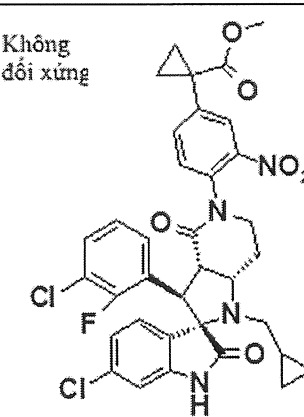
#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-11a		1,00	655	G
A-11b	Không đối xứng 	0,93	655	D
A-11c		0,88	653	G

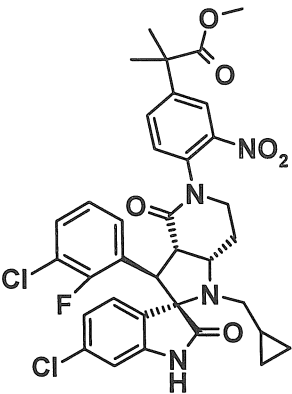
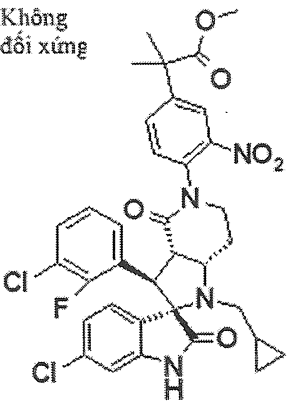
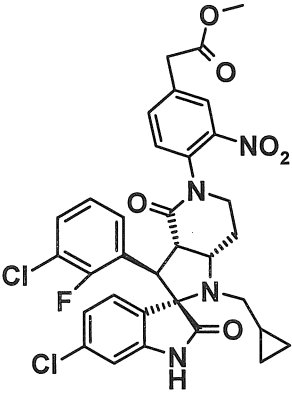
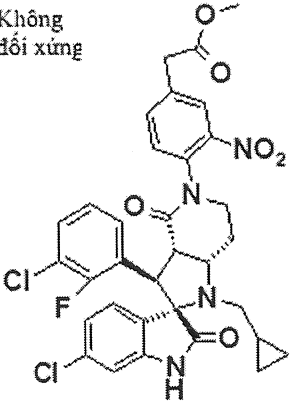
A-11d	Không đối xứng 	0,90	653	D
A-11e	Không đối xứng 	0,90	653	D
A-11f		0,91	733	G
A-11g	Không đối xứng 	0,91	733	G

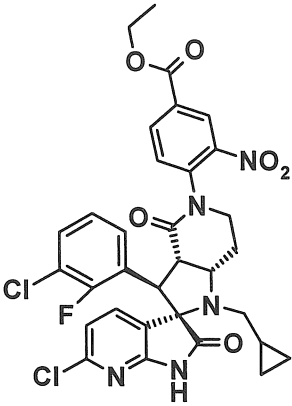
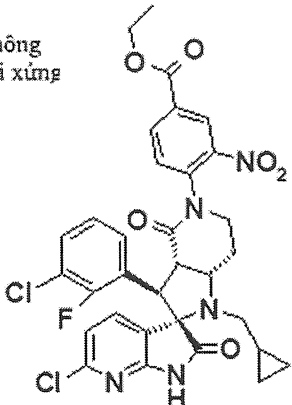
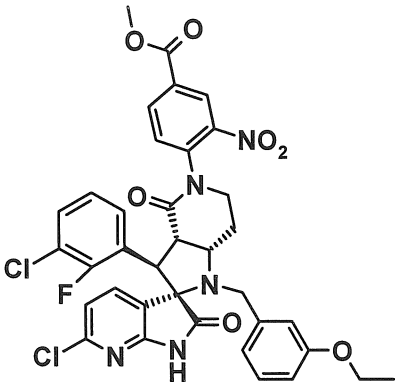
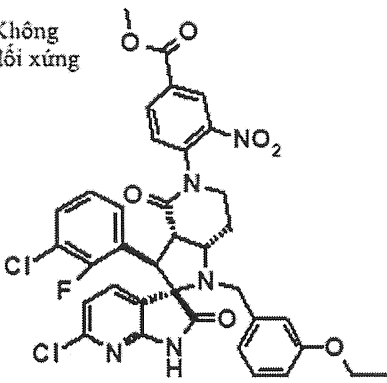
A-11h	Không đối xứng 	0,91	733	G
A-11i		0,80	644	G
A-11j	Không đối xứng 	0,80	644	G
A-11k		1,53	653	A

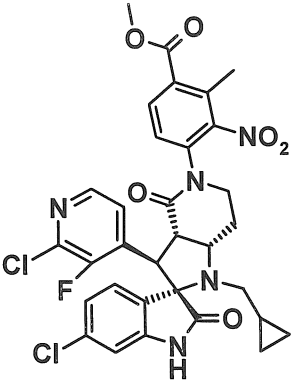
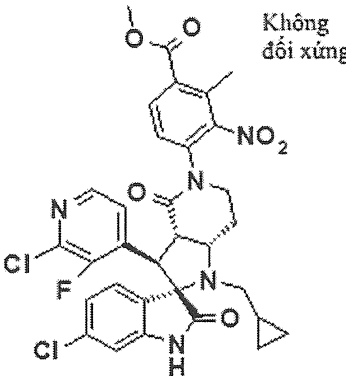
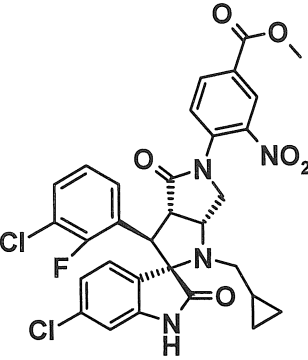
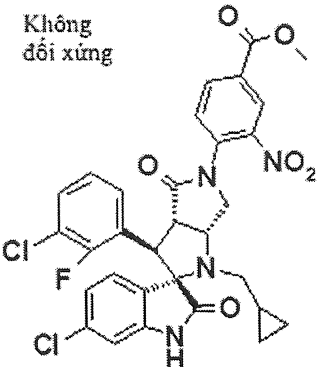
A-11l	Không đối xứng 	1,53	653	A
A-11m	Không đối xứng 	0,95	667	D
A-11n	Không đối xứng 	0,85	683	G
A-11o	Không đối xứng 	0,97	751	G

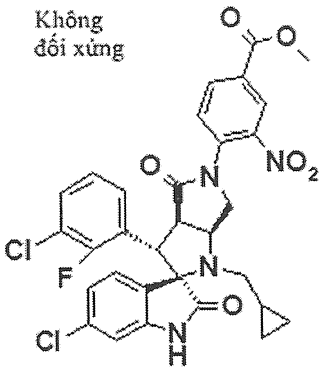
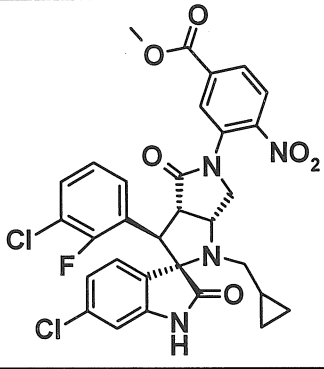
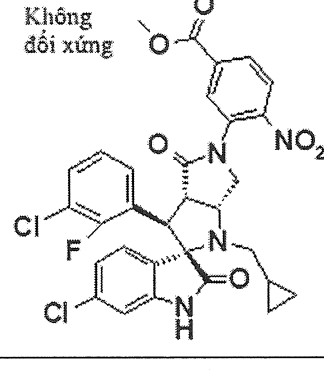
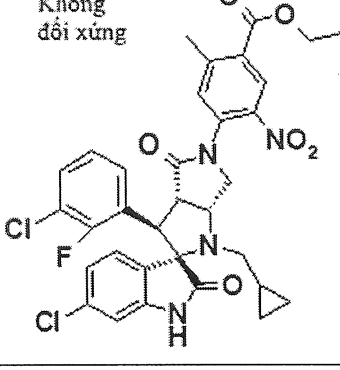
A-11p	Không đối xứng 	0,97	681	D
A-11q	Không đối xứng 	0,90	667	G
A-11r	Không đối xứng 	0,91	681	G
A-11s	Không đối xứng 	0,96	695	G

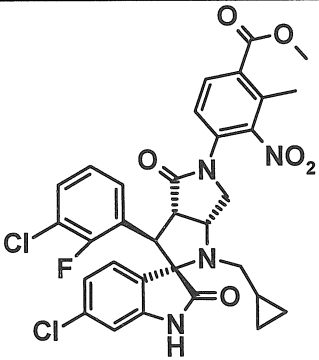
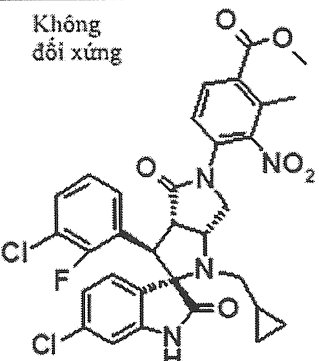
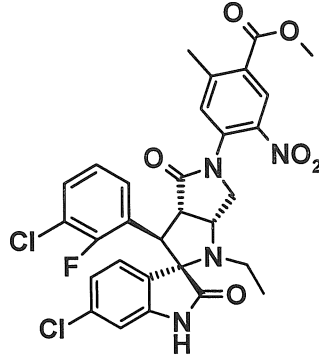
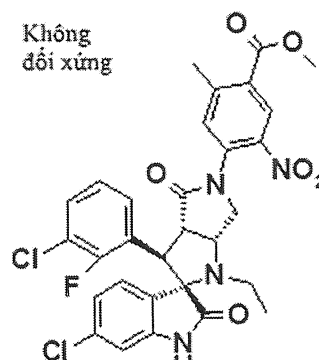
A-11t	Không đối xứng 	0,96	685	D
A-11u	Không đối xứng 	0,92	721	G
A-11v		0,89	693	G
A-11w	Không đối xứng 	0,89	693	G

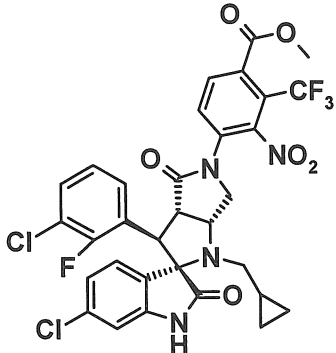
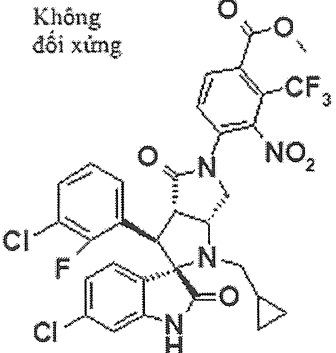
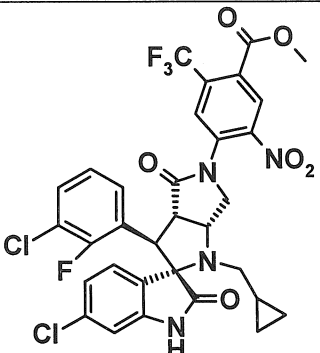
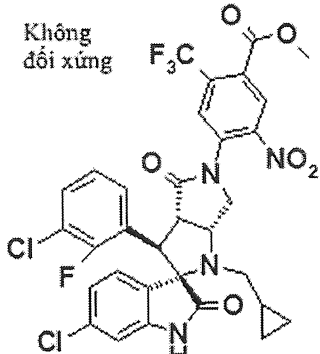
A-11x		0,91	695	G
A-11y	Không đối xứng 	0,91	695	G
A-11z		0,85	667	G
A-11aa	Không đối xứng 	0,85	667	G

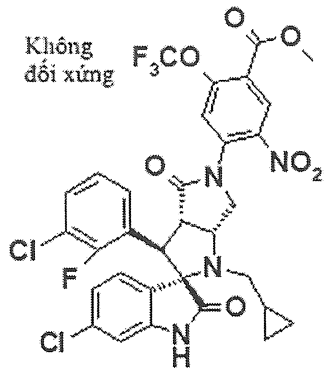
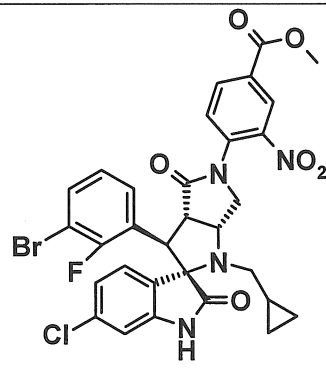
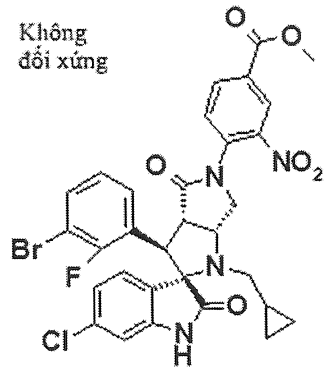
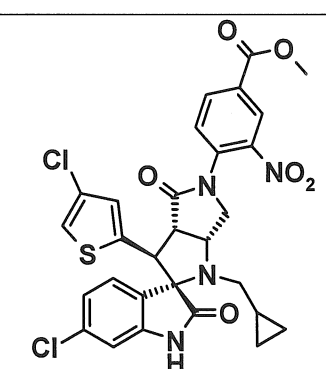
A-11ab		0,55	640	E
A-11ac	Không đối xứng 	0,55	640	E
A-11ad		0,89	734	F
A-11ae	Không đối xứng 	0,89	734	F

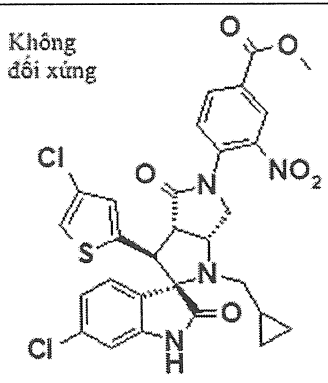
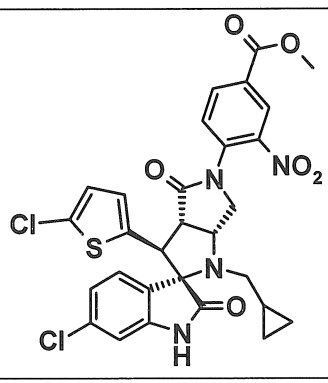
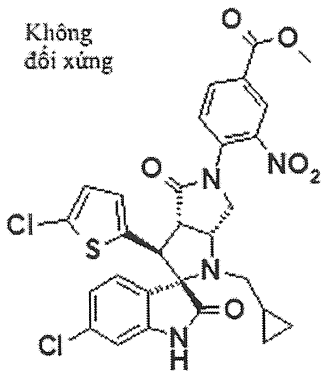
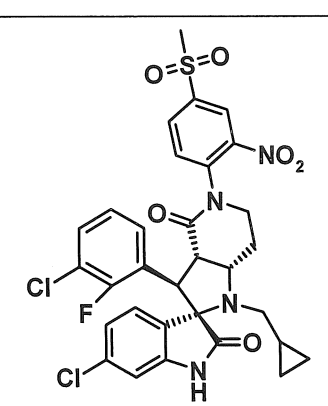
A-11af		0,86	668	G
A-11ag	 Không đối xứng	0,86	668	G
A-11ah		0,87	639	G
A-11ai	 Không đối xứng	0,88	639	G

A-11aj	Không đối xứng 	0,88	639	G
A-11ak		0,89	639	F
A-11al	Không đối xứng 	0,89	639	F
A-11am	Không đối xứng 	0,93	677	G

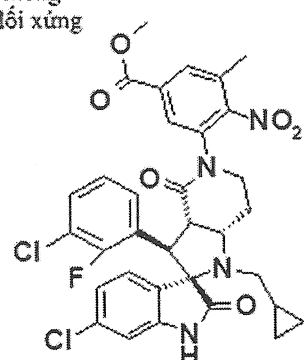
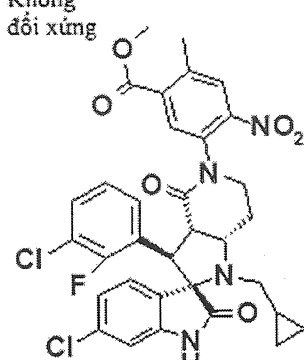
A-11an		0,89	653	G
A-11ao	Không đối xứng 	0,89	653	G
A-11ap		0,87	627	G
A-11aq	Không đối xứng 	0,87	627	G

A-11ar		0,92	707	G
A-11as	Không đối xứng 	0,92	707	G
A-11at		0,92	707	G
A-11au	Không đối xứng 	0,92	707	G

A-11av	Không đối xứng 	0,96	737	G
A-11aw		0,89	683	G
A-11ax	Không đối xứng 	0,89	683	G
A-11ay		0,87	627	G

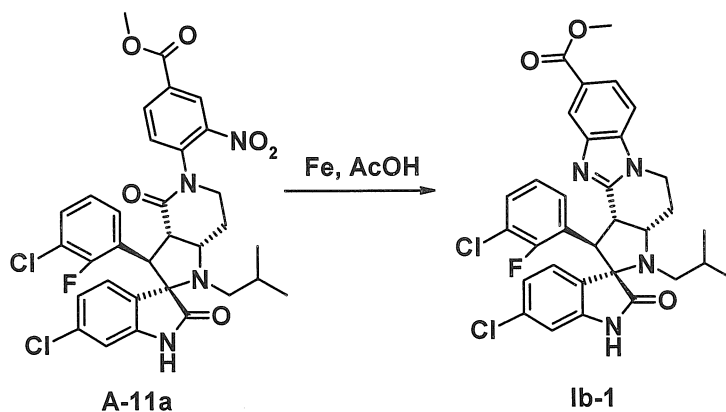
A-11az	Không đối xứng 	0,87	627	G
A-11ba		0,88	627	G
A-11bb	Không đối xứng 	0,88	627	G
A-11bc		0,80	673	G

A-11bd	Không đối xứng	0,81	673	G
A-11be		1,50	640	A
A-11bf	Không đối xứng	1,50	640	A
A-11bg	Không đối xứng	0,91	667	E

A-11bh	Không đối xứng 	0,93	667	E
A-11bi	Không đối xứng 	0,92	667	E

Tổng hợp các hợp chất (Ib) theo sáng chế (phương pháp H)

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ib-1

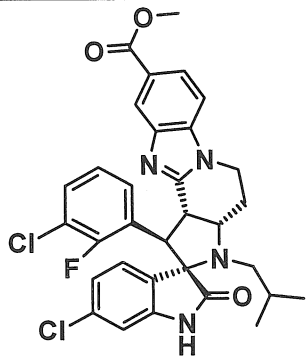
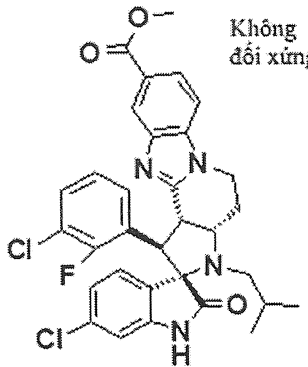
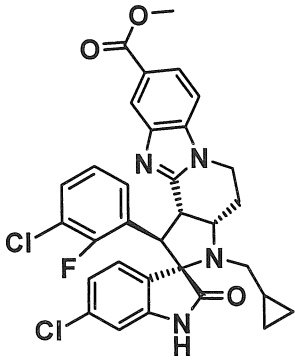


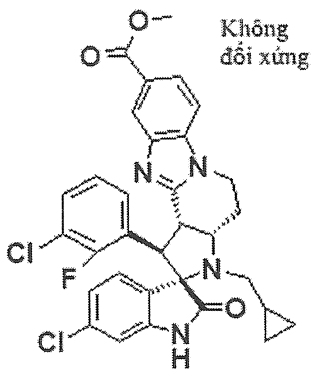
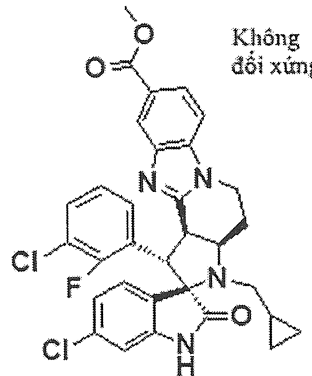
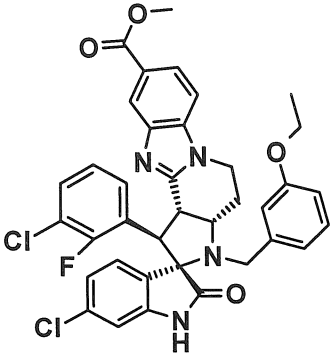
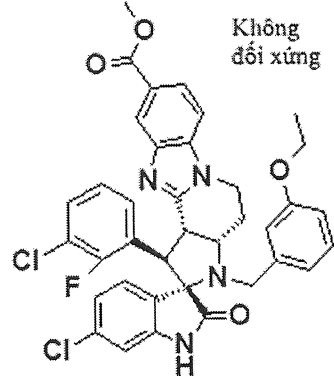
Hợp chất A-11a (533mg, 0,8mmol) được hòa tan trong axit axetic (10mL) và bột sắt (469mg, 8,4mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Huyền phù được gia nhiệt tới nhiệt độ 130°C qua đêm. Sau khi bổ sung EtOAc và dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa, các pha được tách riêng và pha hữu cơ được làm khô bằng cách bổ sung MgSO₄. Loại bỏ dung

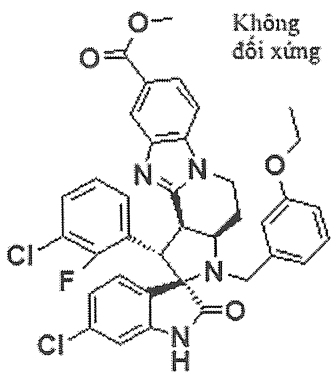
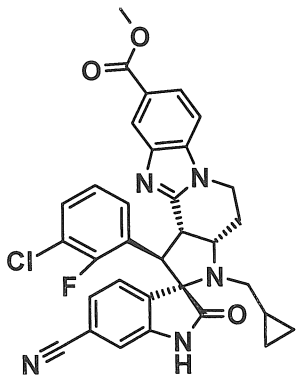
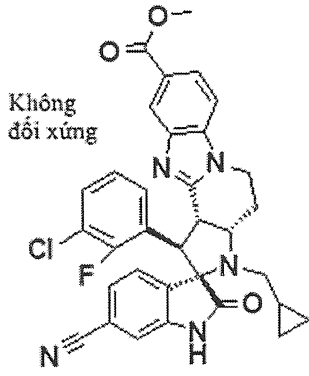
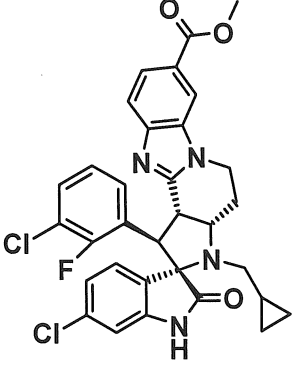
môi thu được Ib-1 thô, hợp chất này đủ tinh khiết cho bước dẫn xuất khác hoặc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo.

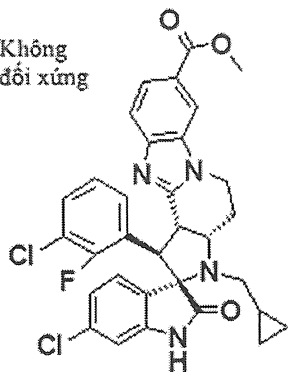
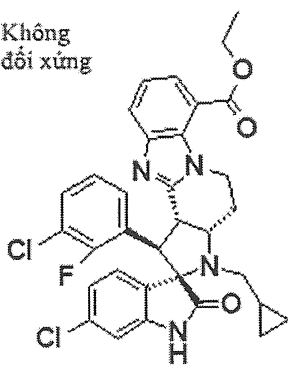
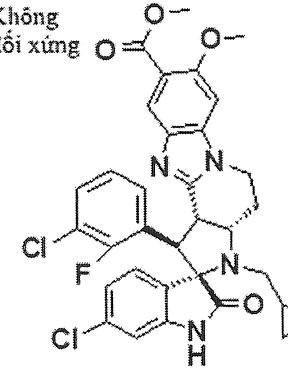
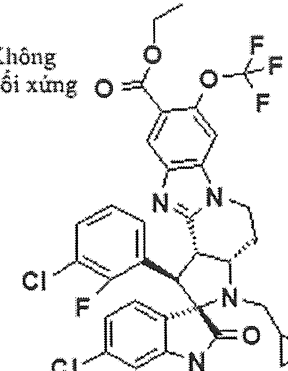
Các hợp chất (Ib) sau theo sáng chế (bảng 24) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-11 khác nhau.

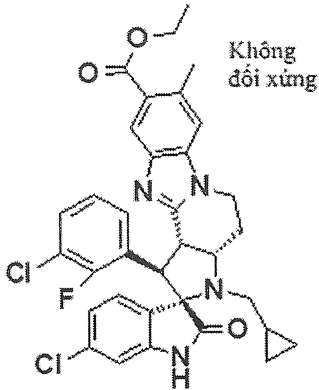
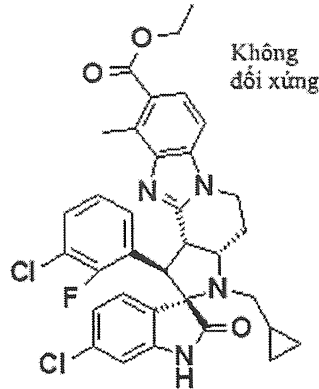
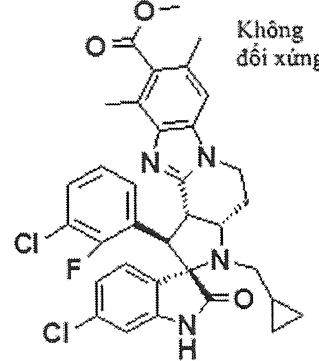
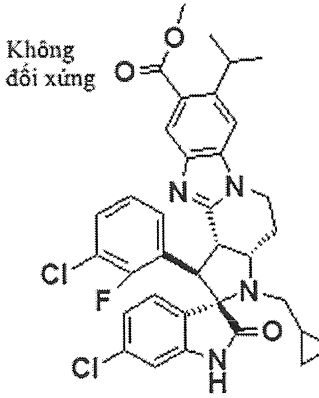
Bảng 24

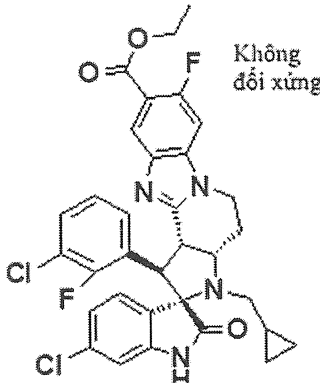
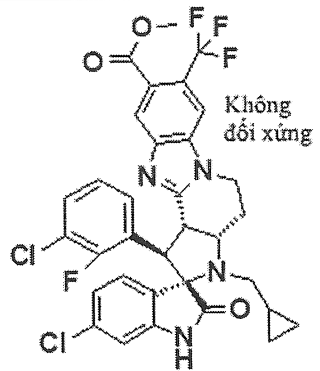
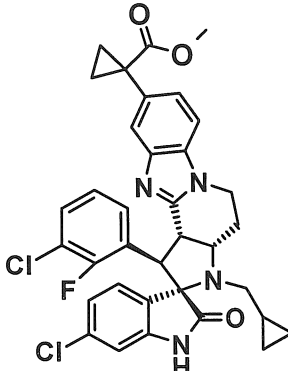
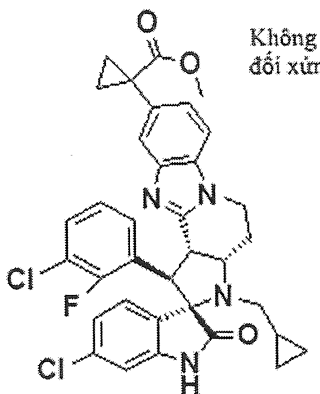
#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
Ib-1		0,86	607	G
Ib-2	 Không đối xứng	0,92	607	B
Ib-3		1,52	605	A

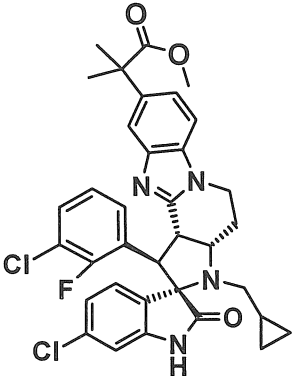
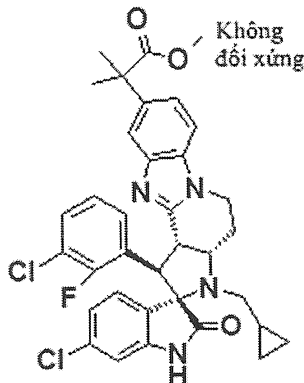
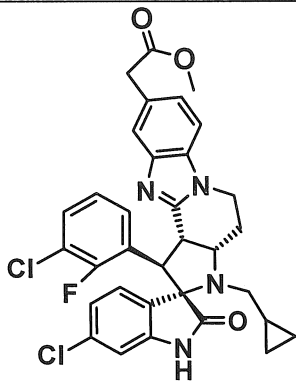
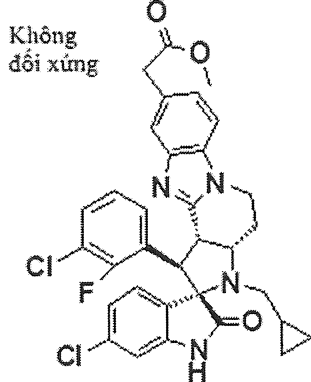
Ib-4	 Không đối xứng	1,52	605	A
Ib-5	 Không đối xứng	1,52	605	A
Ib-6	 Không đối xứng	0,54	685	D
Ib-7	 Không đối xứng	0,54	685	D

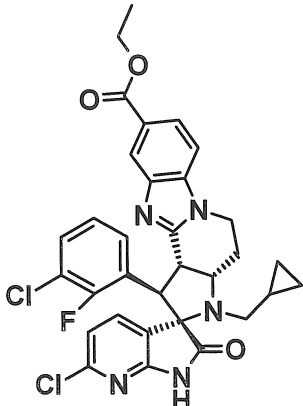
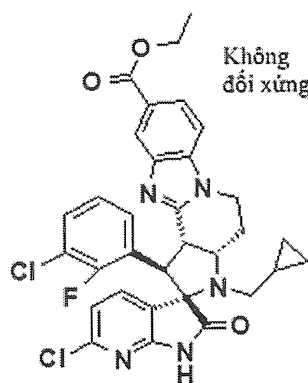
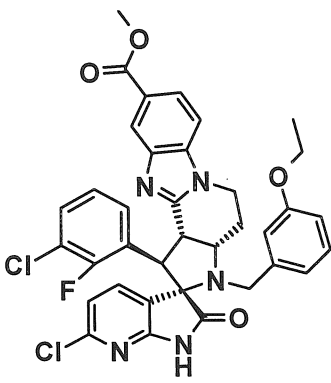
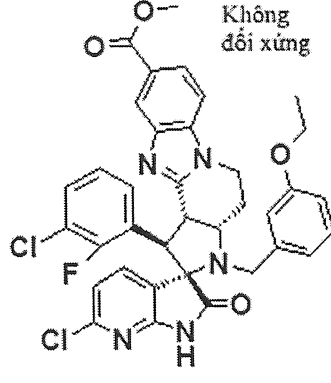
Ib-8	 Không đối xứng	0,54	685	D
Ib-9		0,74	596	G
Ib-10	 Không đối xứng	0,74	596	G
Ib-11		0,81	605	G

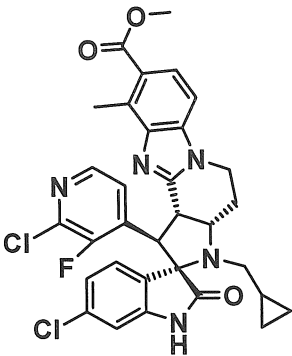
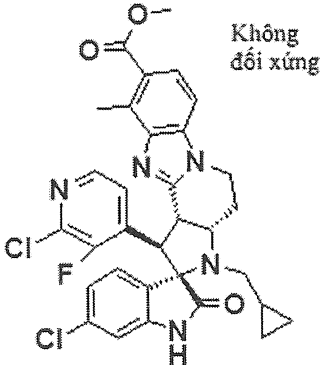
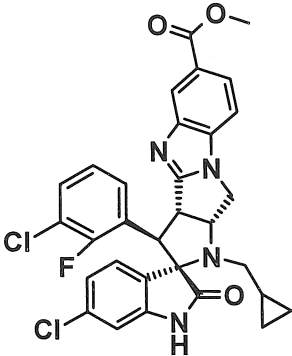
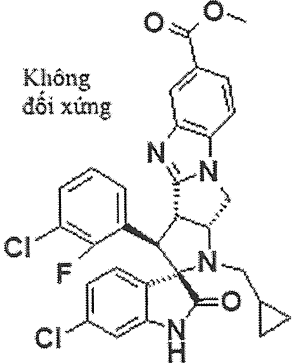
Ib-12	Không đối xứng 	0,81	605	G
Ib-13	Không đối xứng 	0,97	619	D
Ib-14	Không đối xứng 	0,73	635	G
Ib-15	Không đối xứng 	0,97	703	G

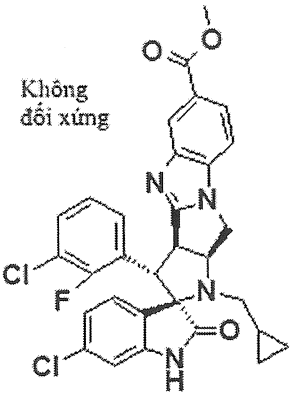
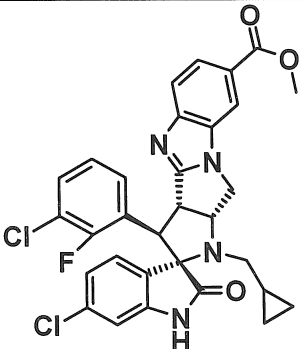
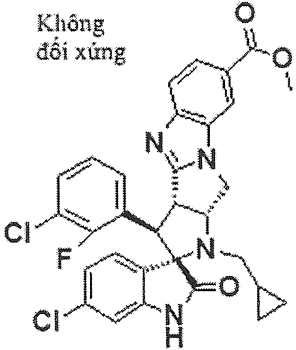
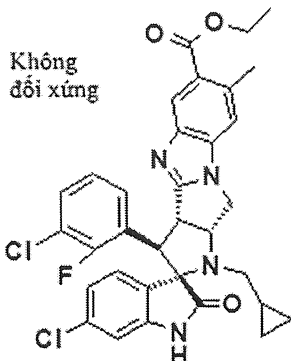
Ib-16	 Không đối xứng	0,87	633	G
Ib-17	 Không đối xứng	0,85	619	G
Ib-18	 Không đối xứng	0,83	633	G
Ib-19	 Không đối xứng	0,89	647	G

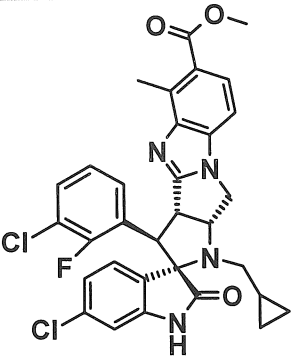
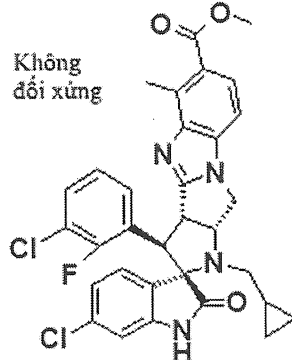
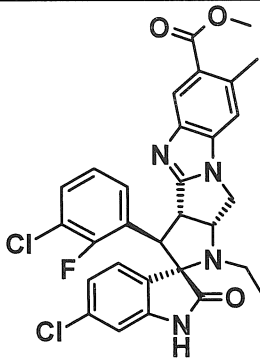
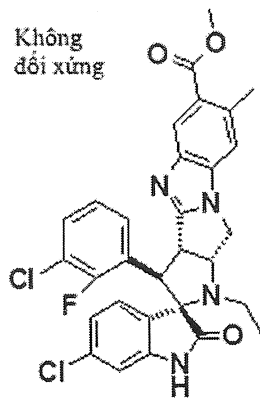
Ib-20	 Không đối xứng	0,96	685	D
Ib-21	 Không đối xứng	0,92	673	G
Ib-22		0,81	645	G
Ib-23	 Không đối xứng	0,81	645	G

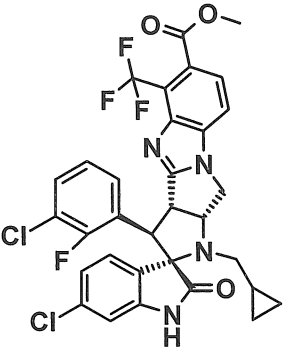
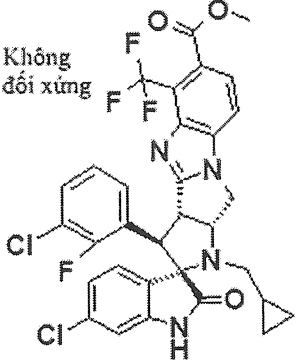
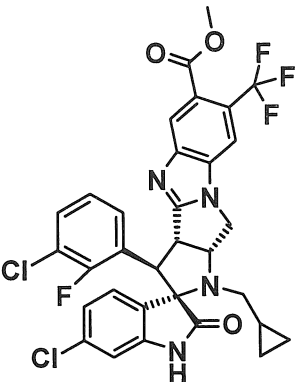
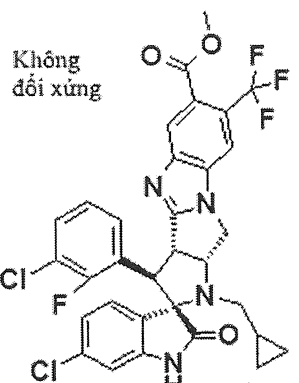
Ib-24		0,80	647	G
Ib-25		0,80	647	G
Ib-26		0,73	619	G
Ib-27		0,73	619	G

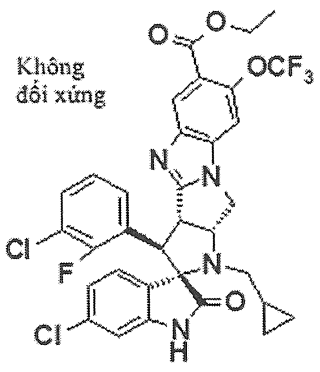
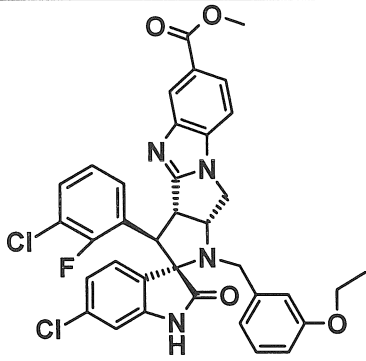
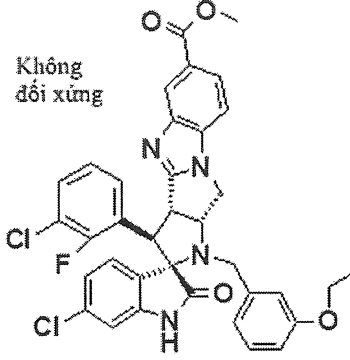
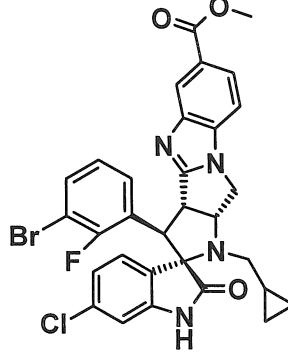
Ib-28		không áp dụng	không áp dụng	không áp dụng
Ib-29		không áp dụng	không áp dụng	không áp dụng
Ib-30		không áp dụng	không áp dụng	không áp dụng
Ib-31		không áp dụng	không áp dụng	không áp dụng

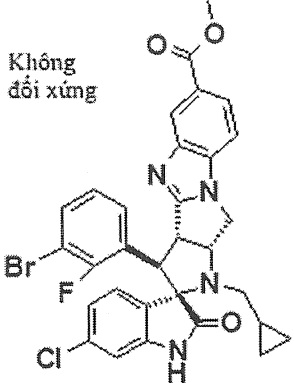
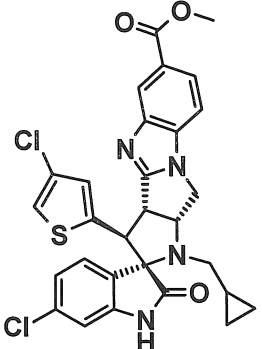
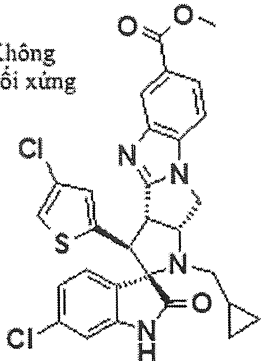
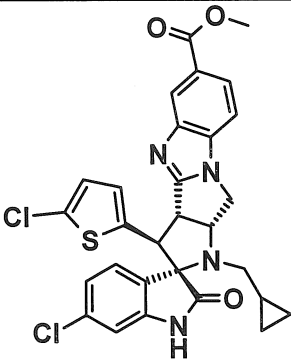
Ib-32		0,84	620	G
Ib-33	 Không đối xứng	0,84	620	G
Ib-34		0,84	591	G
Ib-35	 Không đối xứng	0,84	591	G

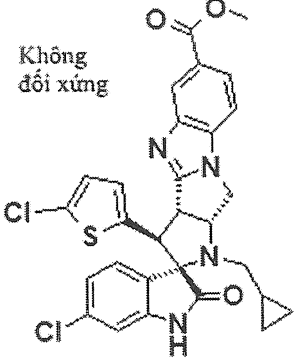
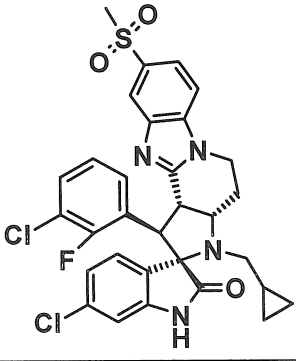
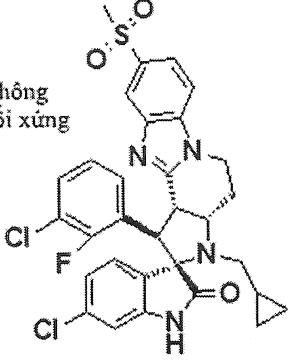
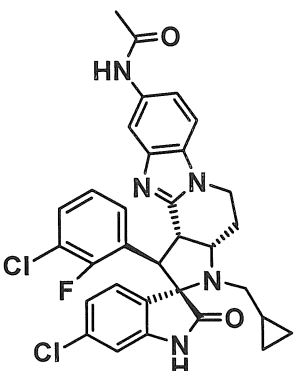
Ib-36	Không đối xứng 	0,84	591	G
Ib-37		0,89	591	E
Ib-38	Không đối xứng 	0,89	591	E
Ib-39	Không đối xứng 	0,90	619	G

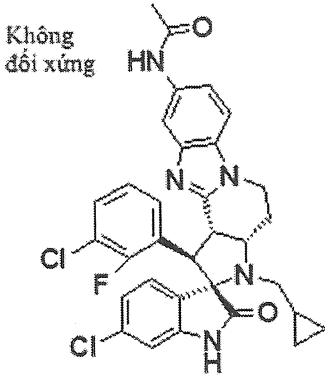
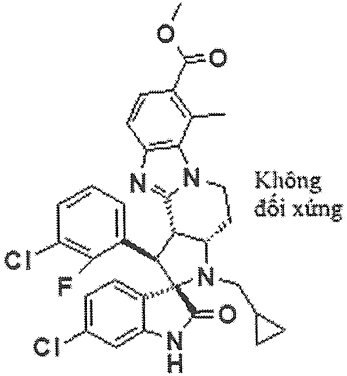
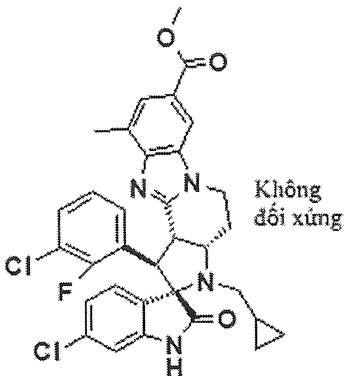
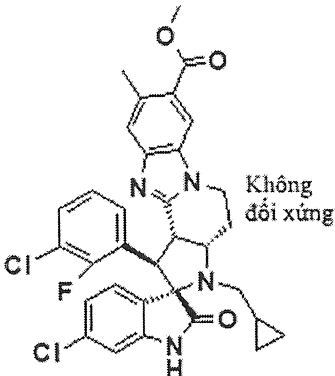
Ib-40		0,87	605	G
Ib-41	Không đối xứng 	0,87	605	G
Ib-42		0,83	579	G
Ib-43	Không đối xứng 	0,83	579	G

Ib-44		0,92	659	G
Ib-45	Không đối xứng 	0,92	659	G
Ib-46		0,90	659	G
Ib-47	Không đối xứng 	0,90	659	G

Ib-48	Không đối xứng 	0,97	689	G
Ib-49		1,60	671	A
Ib-50	Không đối xứng 	1,60	671	A
Ib-51		0,87	637	G

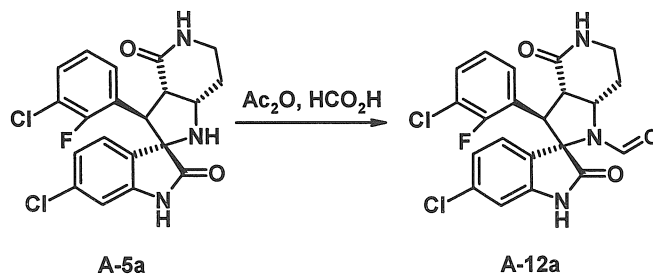
Ib-52	Không đối xứng 	0,87	637	G
Ib-53		0,84	579	G
Ib-54	Không đối xứng 	0,84	579	G
Ib-55		0,85	579	G

Ib-56	Không đối xứng 	0,85	579	G
Ib-57		1,40	625	A
Ib-58	Không đối xứng 	1,40	625	A
Ib-59		1,33	604	A

Ib-60	Không đối xứng 	1,33	604	A
Ib-61	 Không đối xứng	0,90	619	E
Ib-62	 Không đối xứng	0,93	619	E
Ib-63	 Không đối xứng	0,92	619	E

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-12 (phương pháp I)

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-12a

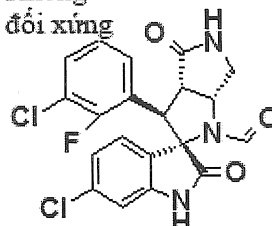


Hợp chất trung gian A-5a (2,0g, 4,8mmol) được hòa tan trong axit formic (10mL) và anhydrit axetic được bổ sung (3,5mL, 38,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ và sau đó làm dừng bằng cách bổ sung nước. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo tạo ra hợp chất trung gian A-12a.

Các hợp chất trung gian A-12 sau (bảng 25) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-5 khác nhau.

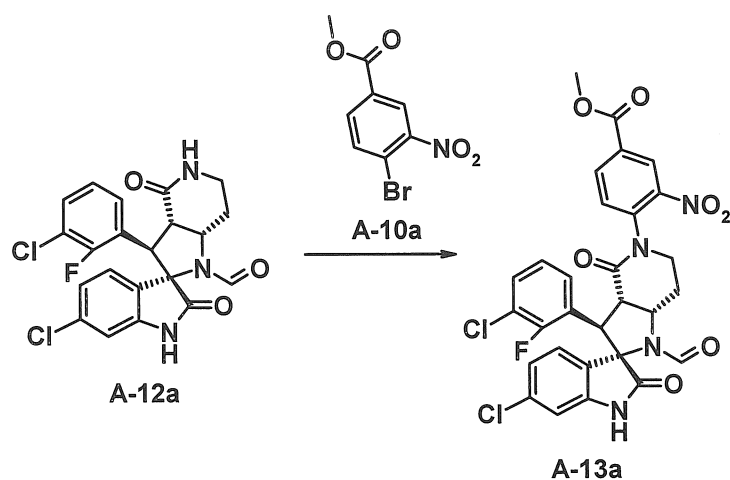
Bảng 25

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-12a		0,99	448	A
A-12b	Không đối xứng 	0,99	448	A
A-12c		0,49	434	G

A-12d	Không đối xứng 	0,49	434	G
-------	---	------	-----	---

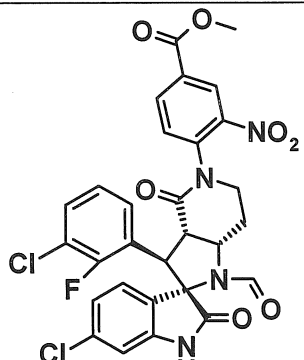
Tổng hợp các hợp chất trung gian A-13 (phương pháp G)

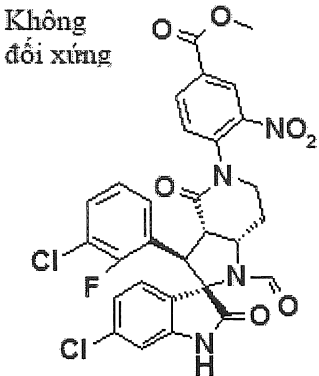
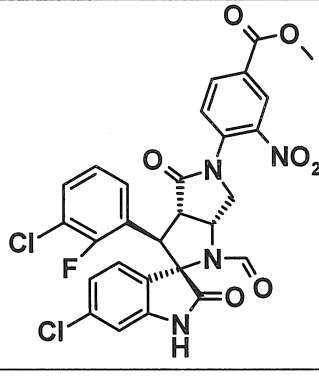
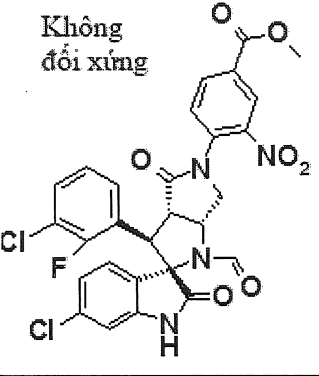
Tổng hợp A-13a



Hợp chất trung gian A-13 có thể được tổng hợp từ hợp chất trung gian A-12 theo cách tương tự như tổng hợp hợp chất trung gian A-11 từ hợp chất trung gian A-9 (phương pháp G, xem ở trên).

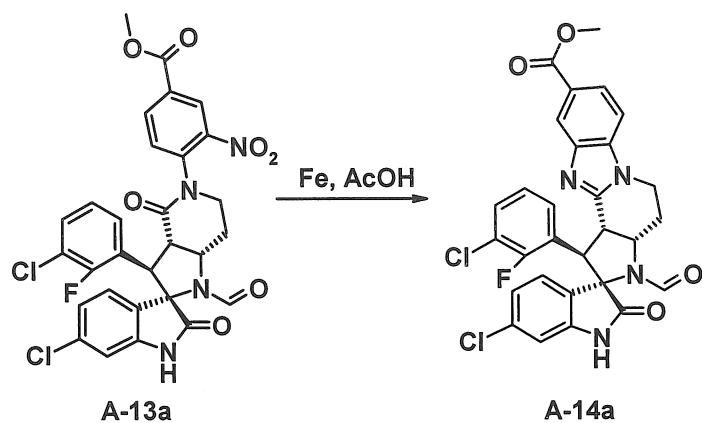
Bảng 26

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-13a		0,70	627	G

A-13b	Không đối xứng 	0,70	627	G
A-13c		0,70	613	G
A-13d	Không đối xứng 	0,70	613	G

Tổng hợp hợp chất trung gian A-14 (phương pháp H)

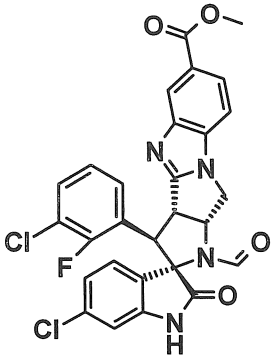
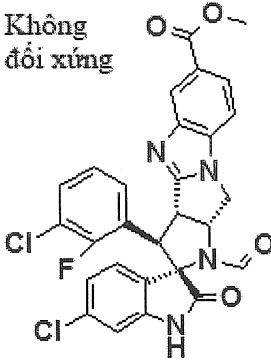
Tổng hợp A-14a



Hợp chất trung gian A-14 có thể được tổng hợp từ hợp chất trung gian A-13 theo cách tương tự như tổng hợp các hợp chất (Ib) theo sáng chế từ hợp chất trung gian A-11 (phương pháp H, xem ở trên).

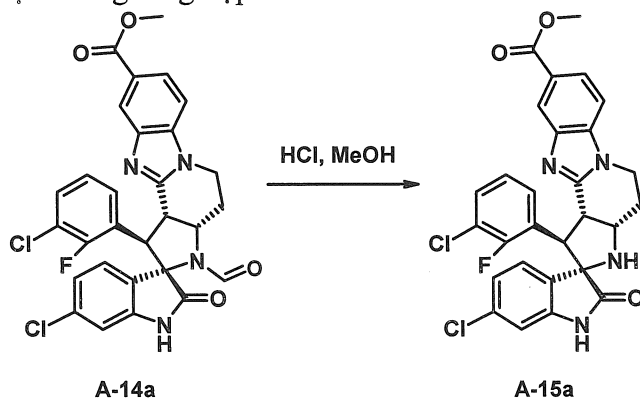
Bảng 27

#	Công thức cấu trúc	t _{ret} [phút]	[M+H] +	Phương pháp HPLC
A-14a		0,65	579	G
A-14b	Không đối xứng 	0,65	579	G

A-14c		0,66	565	G
A-14d	Không đối xứng 	0,66	565	G

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-15 (phương pháp J)

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-15a

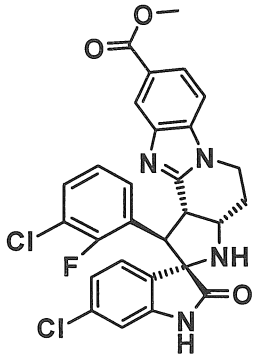
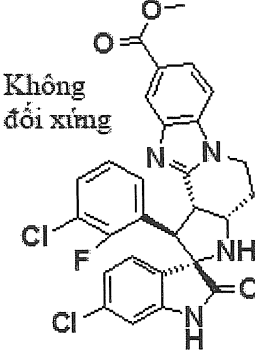
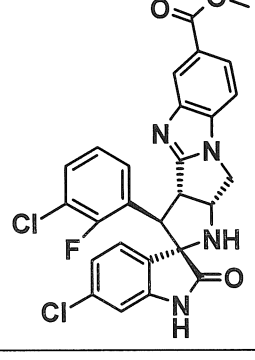
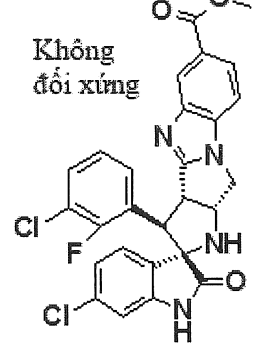


Hợp chất A-14a (840mg, 1,45mmol) được hòa tan trong MeOH (2mL) và HCl đặc (37%, 500 μ L) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 100°C trong 30 phút. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và tiếp theo, được chiết bằng EtOAc. Các pha được tách riêng và pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành sắc ký cột pha đảo thu được hợp chất A-15a tinh khiết.

Các hợp chất A-15 sau (bảng 28) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ

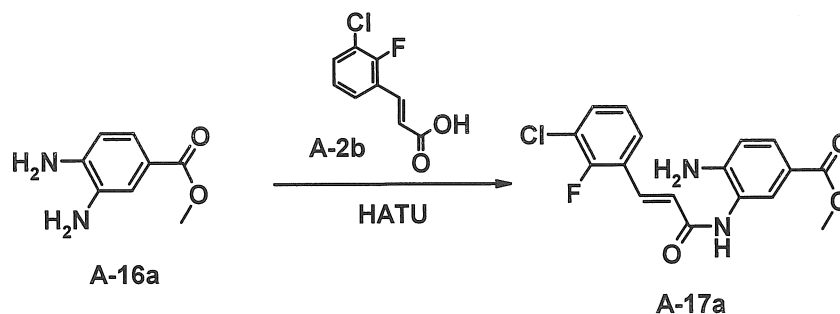
các hợp chất A-14 khác nhau.

Bảng 28

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-15a		0,67	551	G
A-15b		0,67	551	G
A-15c		0,68	537	G
A-15d		0,68	537	G

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-17 (phương pháp M)

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-17a



Axit 3-clo-2-flo xinamic A-2b (3,0g, 14,81mmol) được tạo huyền phù trong DMF khan (25mL) ở nhiệt độ 0°C và DIPEA (3,6mL, 22,21mmol) và HATU (5,6g, 14,73mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Dung dịch của metyl este axit 3,4-diamino-benzoic A-16a (2,95g, 17,77mmol) trong DMF (5mL) được bổ sung từng giọt trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 3 giờ nữa và dung dịch nước K₂CO₃ (8mL, 2N) được bổ sung vào hỗn hợp. Nước khử ion được bổ sung vào đó và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Các lớp được tách riêng và pha hữu cơ được rửa bằng nước khử ion và làm khô bằng MgSO₄. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hỗn hợp được sử dụng không cần tinh chế thêm hoặc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để tạo ra A-17a.

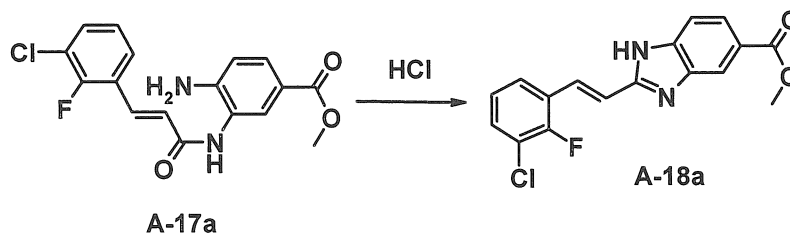
Các hợp chất trung gian A-17 sau (bảng 29) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-2 và A-16 khác nhau.

Bảng 29

#	Công thức cấu trúc	t _{ret} [phút]	[M+H] ⁺	Phương pháp HPLC
A-17a		1,16	349	A

Tổng hợp hợp chất trung gian A-18 (phương pháp N)

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-18a



Hợp chất trung gian A-17a (839mg, 2,4mmol) được hòa tan trong dioxan (5mL) và HCl đặc (1,76 g) và MeOH (24mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch nước NaOH (4N) được bổ sung cho tới khi đạt tới độ pH = 10. HCl đặc được bổ sung vào đó và chất rắn tạo ra được tập hợp bằng cách lọc. Hợp chất trung gian A-18a được sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

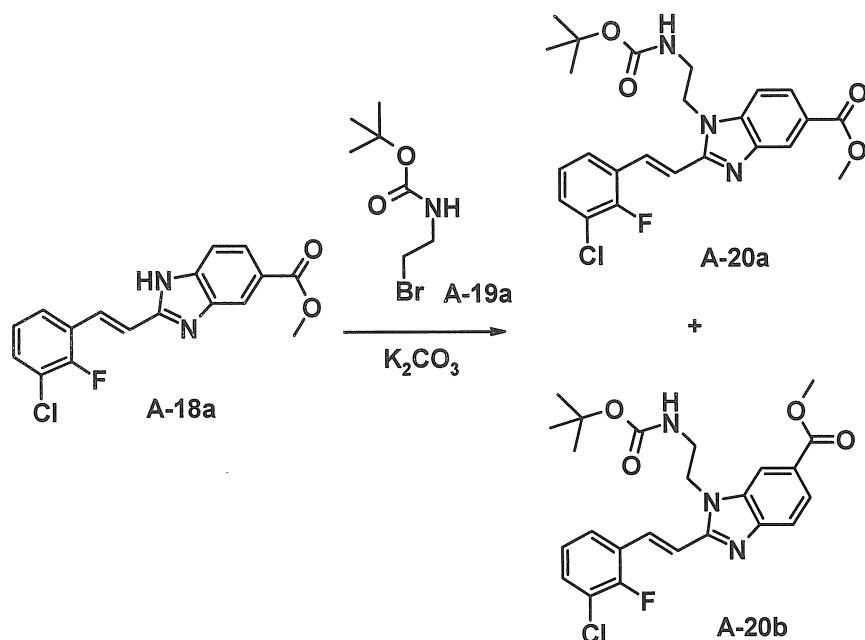
Các hợp chất trung gian A-18 sau (bảng 30) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-17 khác nhau.

Bảng 30

#	Công thức cấu trúc	t _{ret} [phút]	[M+H] ⁺	Phương pháp HPLC
A-18a		1,22	331	A

Tổng hợp hợp chất trung gian A-20 (phương pháp O)

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-20a và A-20b

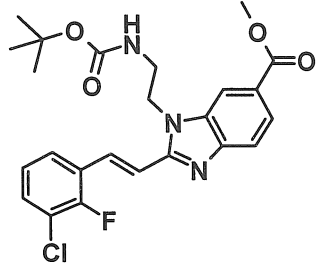


Hợp chất trung gian A-18a (100mg, 0,30mmol) được hòa tan trong NMP (3mL) và NaH (38mg, 1,51mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 5 phút và A-19a được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 15 giờ. Nước khử ion được bổ sung vào đó và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các lớp được tách riêng và pha hữu cơ được rửa bằng nước khử ion và làm khô bằng $MgSO_4$. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hỗn hợp được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để tạo ra A-20a và A-20b.

Các hợp chất trung gian A-20 sau (bảng 31) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-18 và/hoặc A-19 khác nhau.

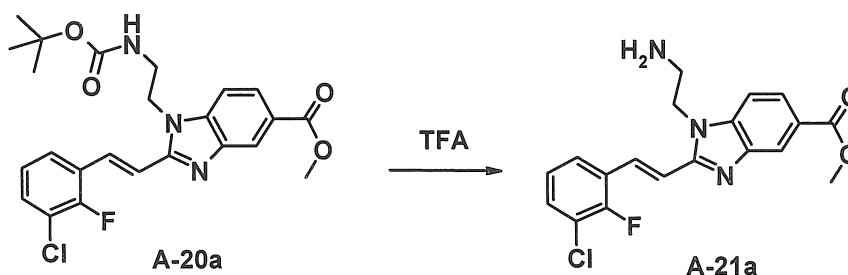
Bảng 31

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-20a		1,38	474	A

A-20b		1,38	474	A
-------	---	------	-----	---

Tổng hợp hợp chất trung gian A-21 (phương pháp P)

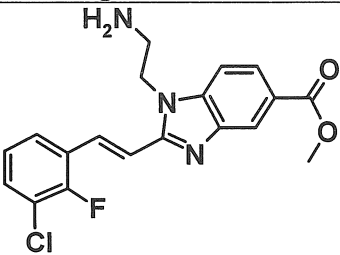
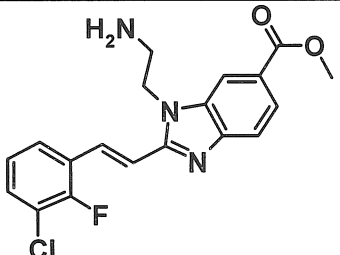
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-21a



Hợp chất trung gian A-20a (50mg, 0,05mmol) được hòa tan trong DCM (1mL). TFA (40μL) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ lên tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc và nước và dung dịch nước NaOH (4 M) được bổ sung vào đó cho tới khi đạt tới độ = 12. Các lớp được tách riêng và pha nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO₄. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hỗn hợp được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để tạo ra A-21a.

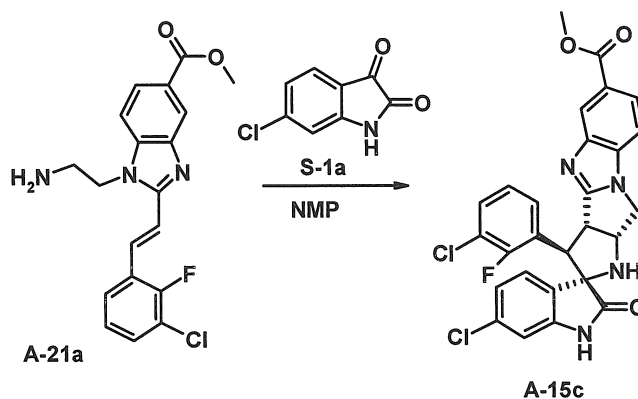
Các hợp chất trung gian A-21 sau (bảng 32) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-20 khác nhau.

Bảng 32

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-21a		1,14	374	A
A-21b		1,14	374	A

Tổng hợp các hợp chất trung gian bổ sung A-15 (phương pháp Q)

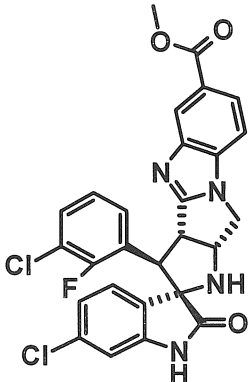
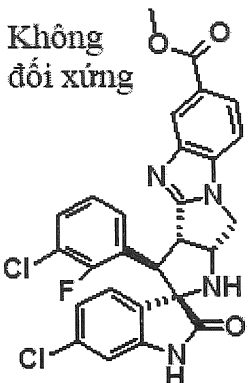
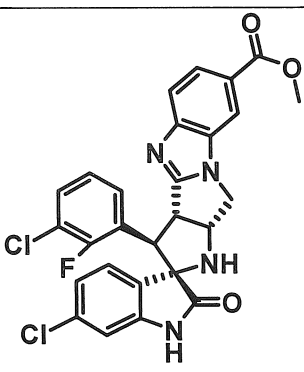
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp A-15c (phương pháp tổng hợp thay thế, cũng xem trong phương pháp J)

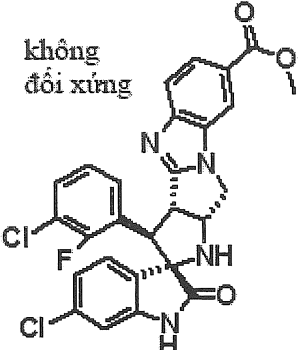


Hợp chất trung gian A-21a (20mg, 0,027mmol), 6-clo-1H-indol-2,3-dion S-1a (5mg, 0,027mmol) và triethylamin (17 μ L, 0,13mmol) được tạo huyền phù trong NMP khan (500 μ L) trong bình vi sóng. Bình phản ứng được đậy kín bằng nắp Teflon và được chiếu xạ trong 45 phút ở nhiệt độ cuối là 100°C. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để thu được hợp chất trung gian A-15c.

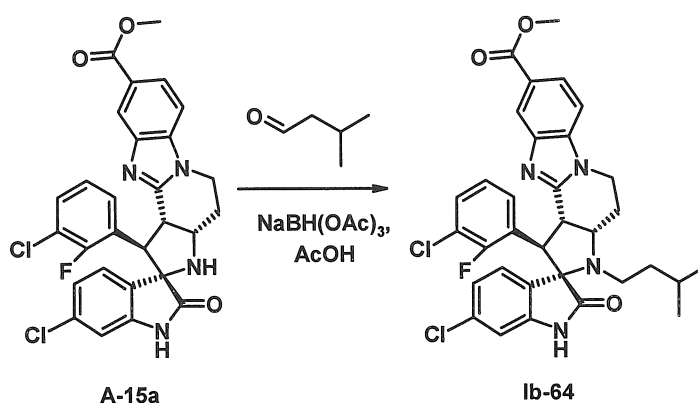
Các hợp chất trung gian A-15 sau (bảng 33) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-21 và/hoặc S-1 khác nhau.

Bảng 33

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-15c		1,26	537	A
A-15d	Không đối xứng 	1,26	537	A
A-15e		1,26	537	A

A-15f		1,26	537	A
-------	---	------	-----	---

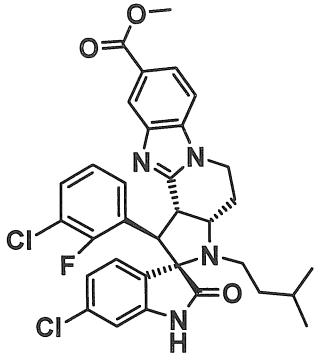
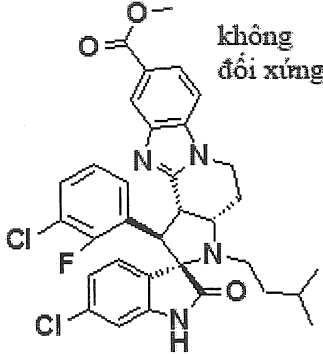
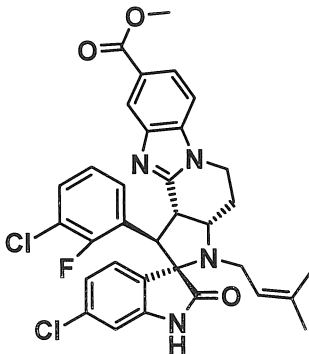
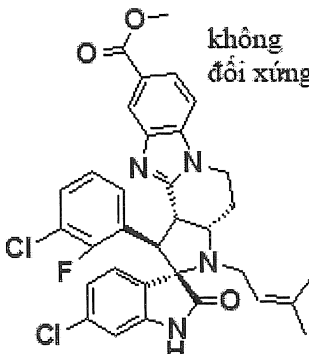
Tổng hợp các hợp chất (Ib) khác theo sáng chế (phương pháp K)

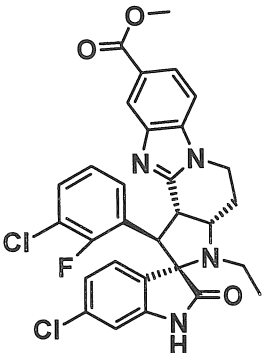
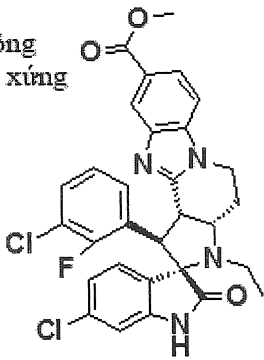
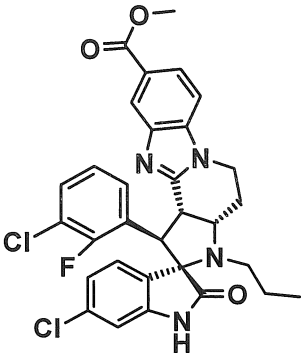
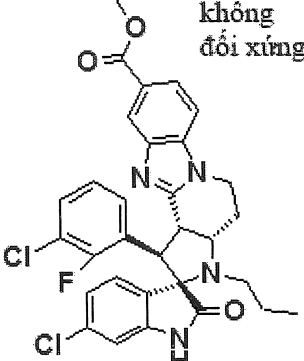


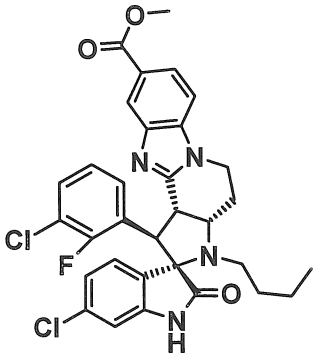
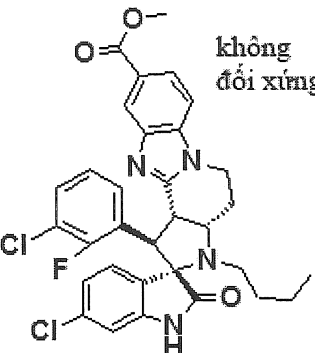
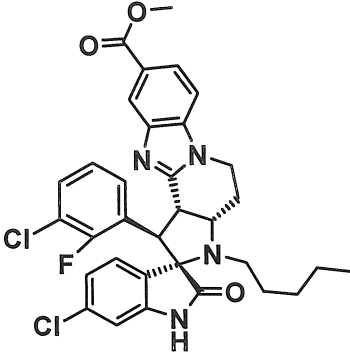
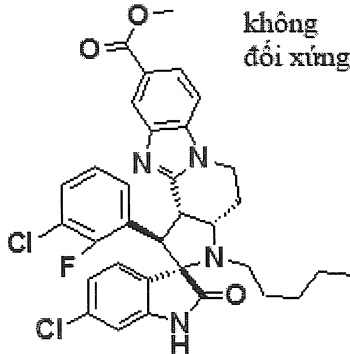
Hợp chất A-15a (0,030g, 0,054mmol) và 3-metyl-butyraldehyt (0,14mg, 0,163mmol) được hòa tan trong axit axetic (1mL) và natri triaxetoxybohydrua (0,06g, 0,272mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ trước khi nó được làm dừng bằng cách bổ sung từ từ dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa ở nhiệt độ 0°C . Nước khử ion và EtOAc được bổ sung vào đó và các pha được tách riêng. Sau khi rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước, pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành sắc ký cột pha đảo thu được Ib-64 tinh khiết.

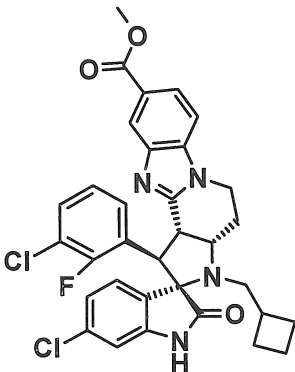
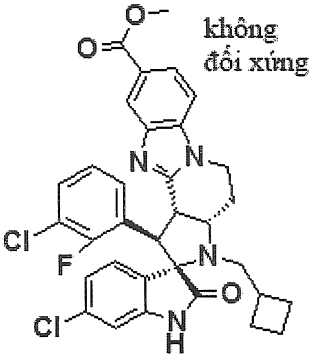
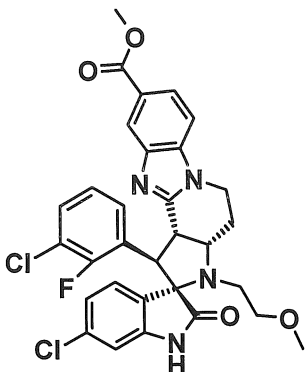
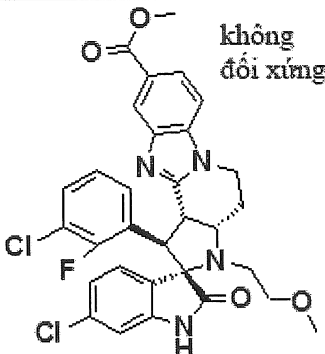
Các hợp chất (Ib) sau (bảng 34) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-15 khác nhau.

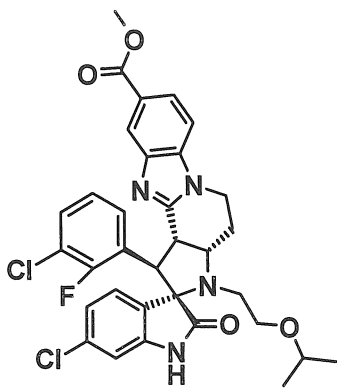
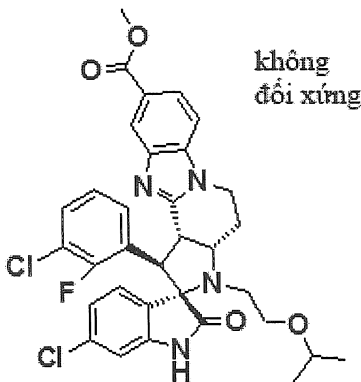
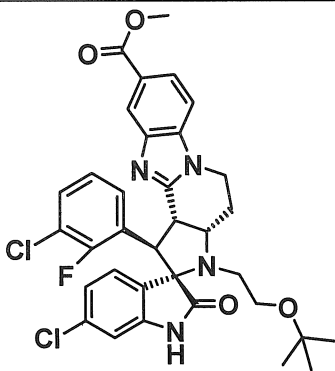
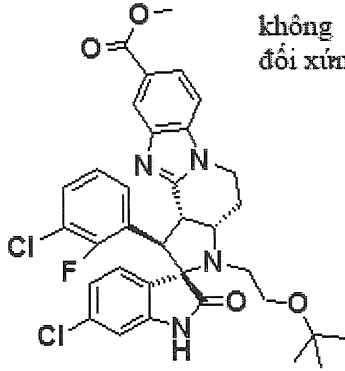
Bảng 34

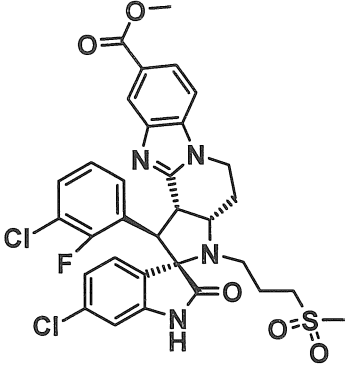
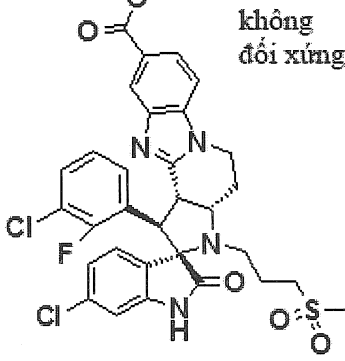
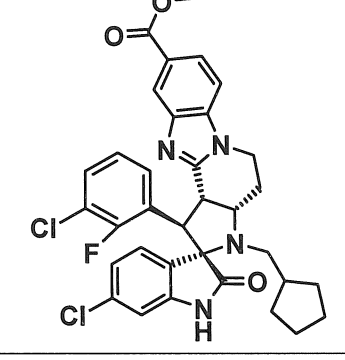
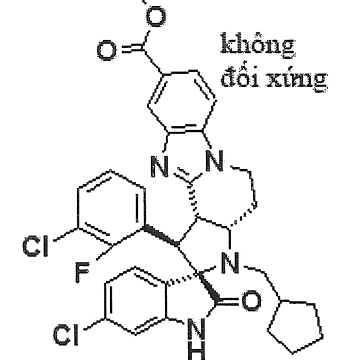
#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
Ib-64		0,90	621	G
Ib-65	 không đối xứng	0,90	621	G
Ib-66		1,55	619	A
Ib-67	 không đối xứng	1,55	619	A

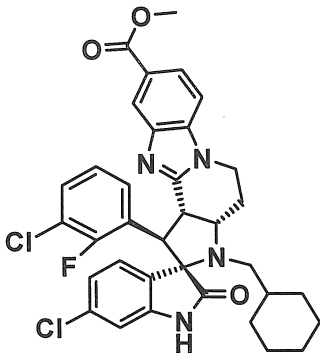
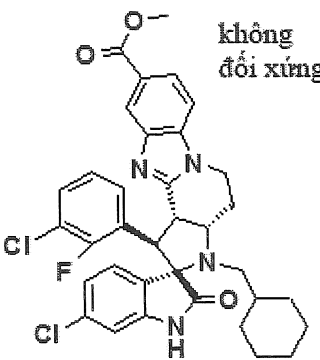
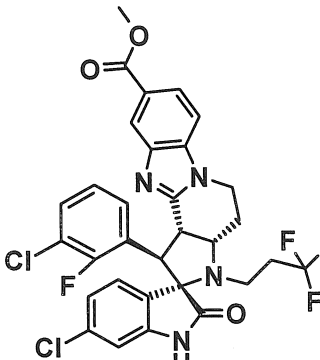
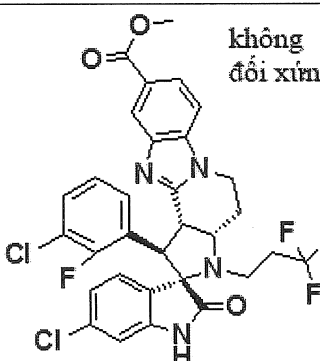
Ib-68		0,78	579	G
Ib-69	không đối xứng 	0,78	579	G
Ib-70		0,83	593	G
Ib-71	không đối xứng 	0,83	593	G

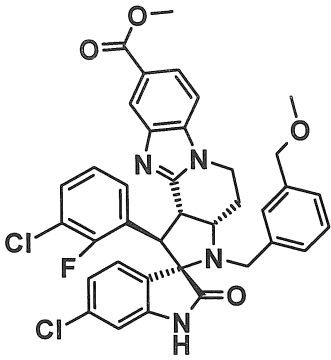
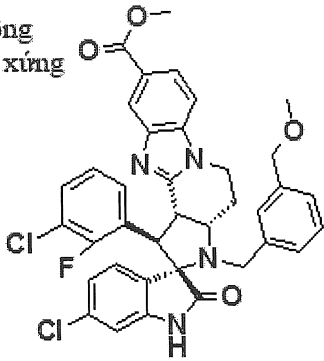
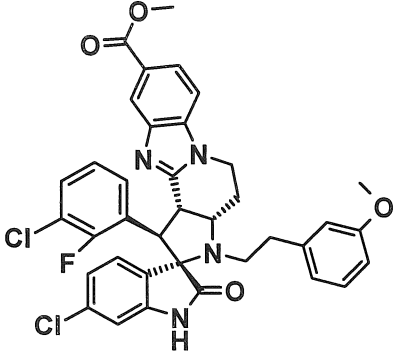
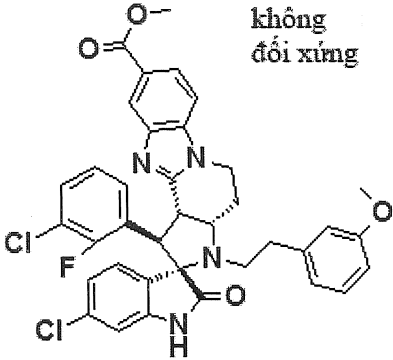
Ib-72		0,87	607	G
Ib-73		0,87	607	G
Ib-74		0,90	621	G
Ib-75		0,90	621	G

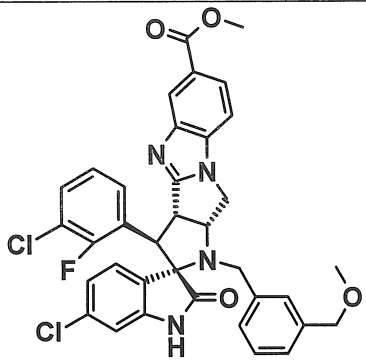
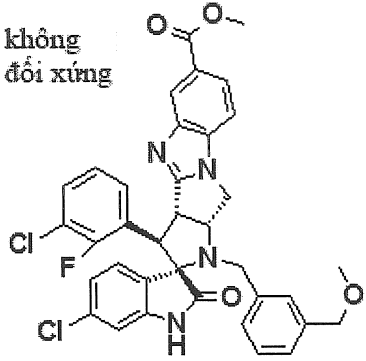
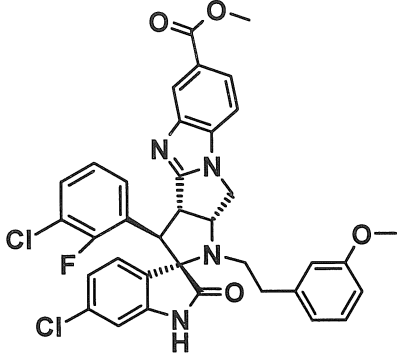
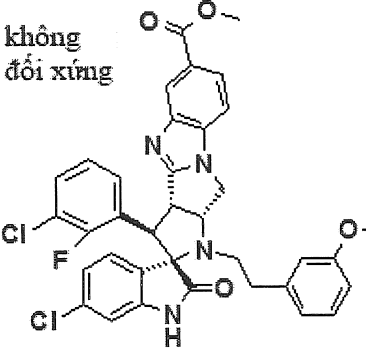
Ib-76		0,88	619	G
Ib-77		0,88	619	G
Ib-78		không áp dụng	không áp dụng	không áp dụng
Ib-79		không áp dụng	không áp dụng	không áp dụng

Ib-80		0,81	637	G
Ib-81		0,81	637	G
Ib-82		0,88	651	G
Ib-83		0,88	651	G

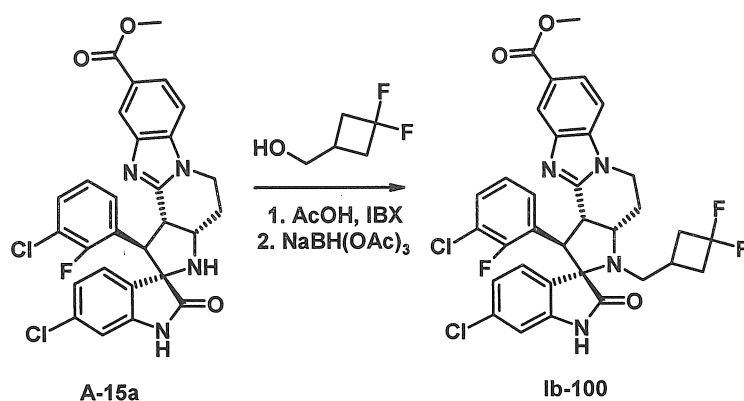
Ib-84		0,67	671	G
Ib-85		0,67	671	G
Ib-86		0,93	633	G
Ib-87		0,93	633	G

Ib-88		0,95	647	G
Ib-89		0,95	647	G
Ib-90		0,81	647	G
Ib-91		0,81	647	G

Ib-92		0,88	685	D
Ib-93	không đối xứng 	0,88	685	D
Ib-94		0,87	685	G
Ib-95	không đối xứng 	0,87	685	G

Ib-96		1,11	671	K
Ib-97		1,11	671	K
Ib-98		1,13	671	K
Ib-99		1,13	671	K

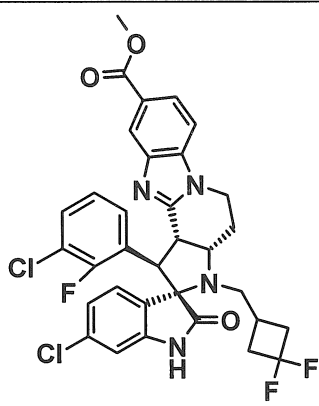
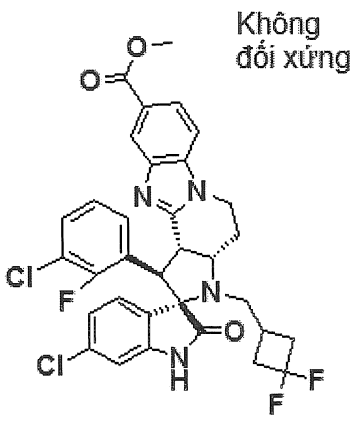
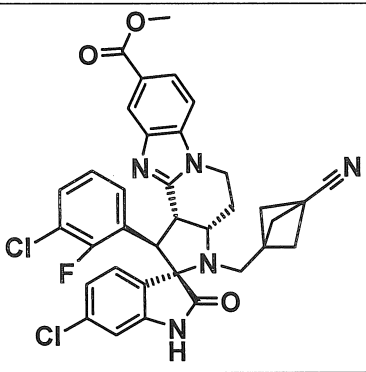
Tổng hợp thêm các hợp chất (Ib) theo sáng chế (phương pháp L)

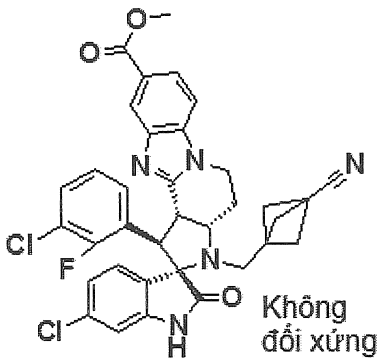
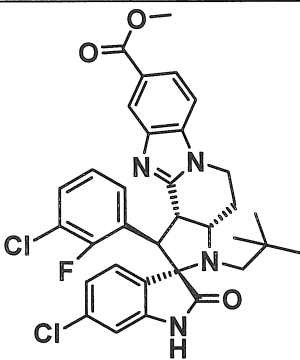
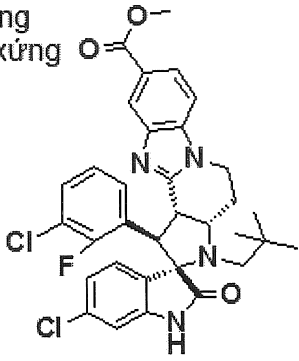


(3,3-difloxyclobutyl)metanol (100mg, 0,819mmol) được hòa tan trong axit axetic (500 μ L) và IBX (298mg, 1,065mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ trước khi được lọc qua đệm Celite®. Bổ sung dung dịch của A-15a (30mg, 0,054mmol) trong axit axetic (500 μ L) vào phần dịch lọc ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua (58mg, 0,272mmol) được bổ sung theo một phần vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi được làm dừng bằng cách bổ sung từ từ dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa ở nhiệt độ 0°C. Nước khử ion và EtOAc được bổ sung vào đó và các pha được tách riêng. Sau khi rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước, pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành sắc ký cột pha đảo thu được Ib-100 tinh khiết.

Các hợp chất (Ib) sau (bảng 35) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian A-15 khác nhau và/hoặc các rượu khác nhau.

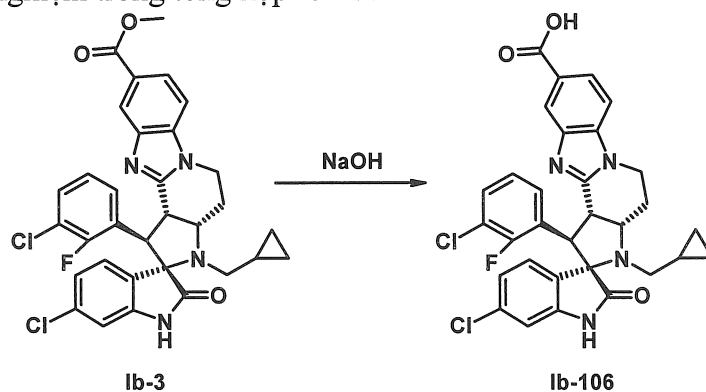
Bảng 35

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
Ib-100		0,82	655	G
Ib-101	 Không đối xứng	0,82	655	G
Ib-102		0,78	656	G

Ib-103	 Không đối xứng	0,78	656	G
Ib-104		0,96	621	D
Ib-105	Không đối xứng 	0,96	621	D

Tổng hợp thêm các hợp chất (Ib) bằng phương pháp xà phòng hóa este

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ib-106

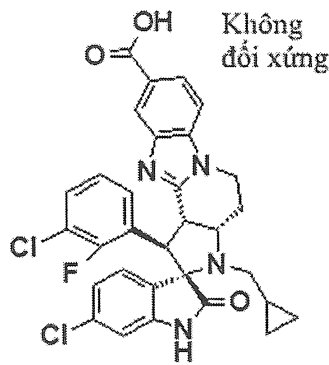
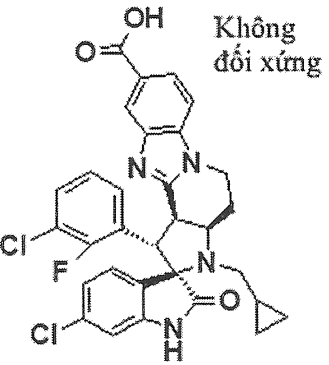
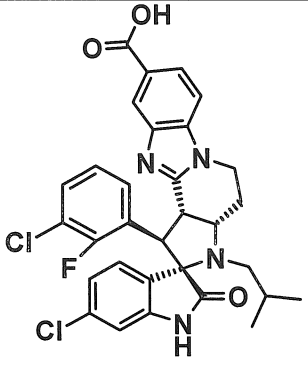
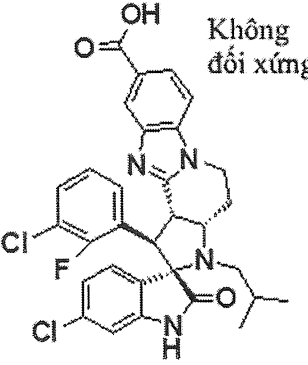


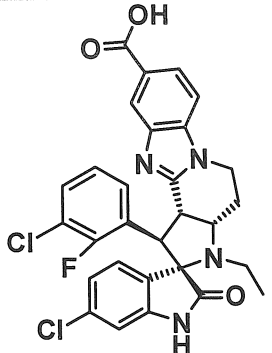
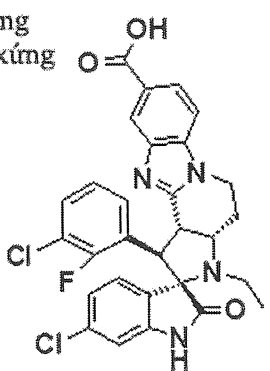
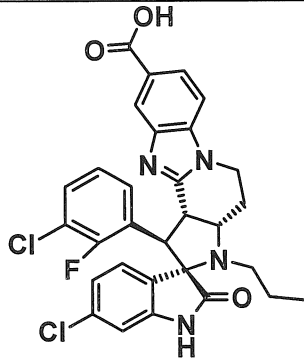
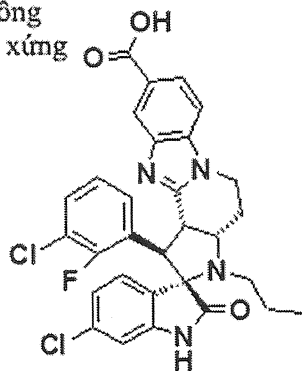
Ib-3 (484mg, 0,8mmol) được hòa tan trong MeOH (10mL) và dung dịch nước NaOH (2mL, 4 M) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi axit hóa bằng 2M dung dịch nước HCl và chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄. Tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo dẫn tới Ib-106 tinh khiết.

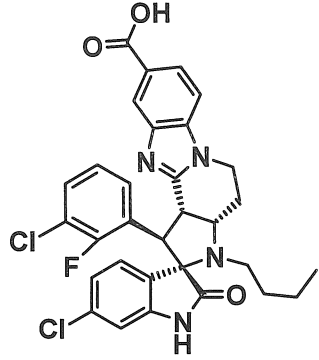
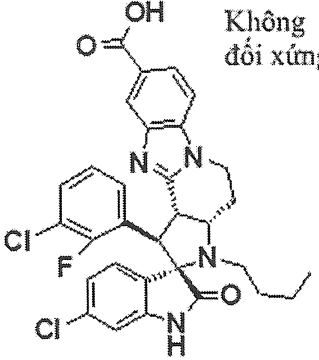
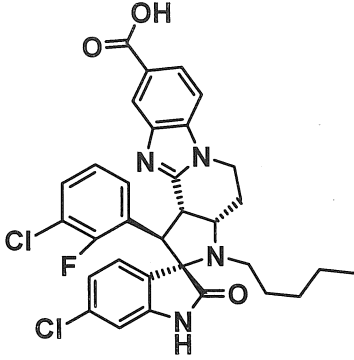
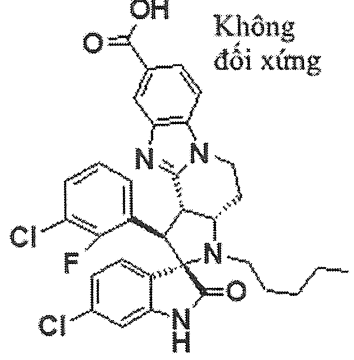
Các hợp chất (Ib) sau (bảng 36) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất (Ib) thu được ban đầu.

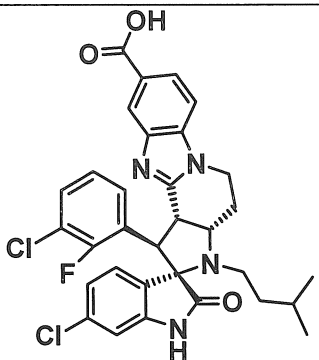
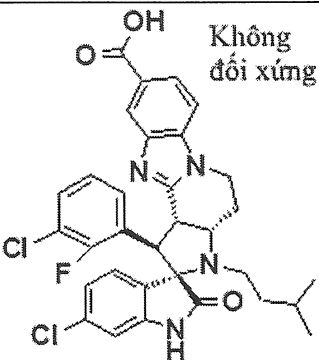
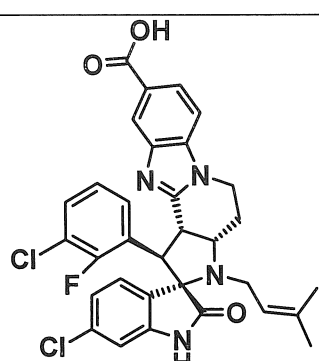
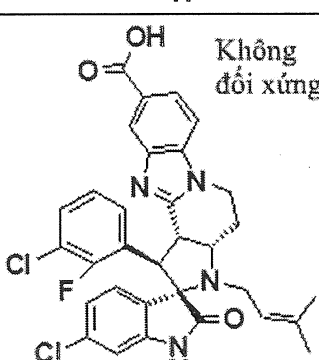
Bảng 36

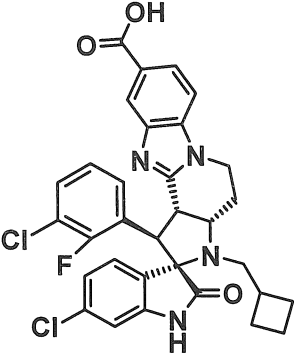
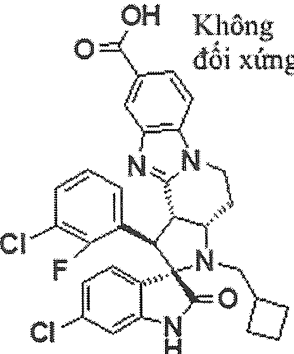
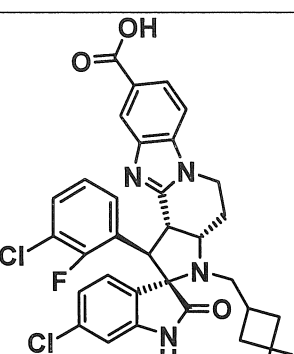
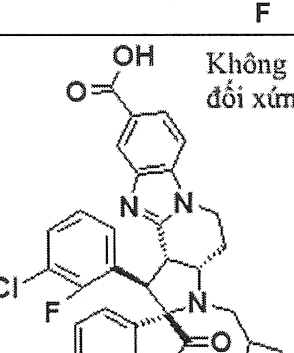
#	Công thức cấu trúc	t _{ret} [phút]	[M+H] +	Phương pháp HPLC
Ib-106		1,21	591	A

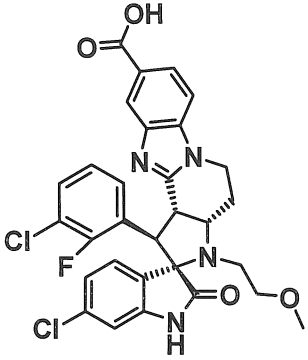
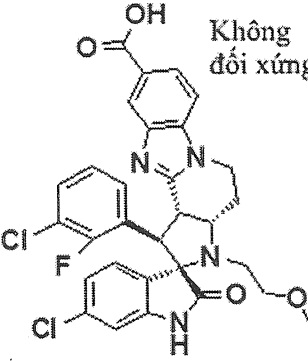
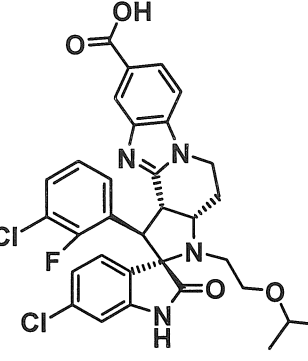
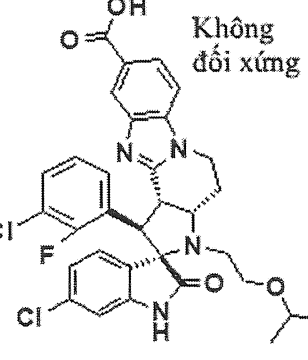
Ib-107	 Không đối xứng	1,03	591	A
Ib-108	 Không đối xứng	1,03	591	A
Ib-109		1,12	593	A
Ib-110	 Không đối xứng	1,08	593	A

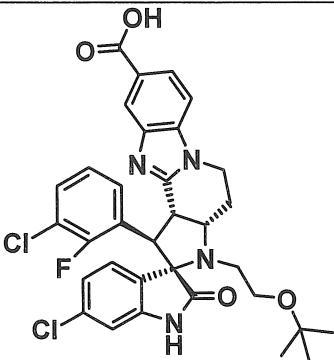
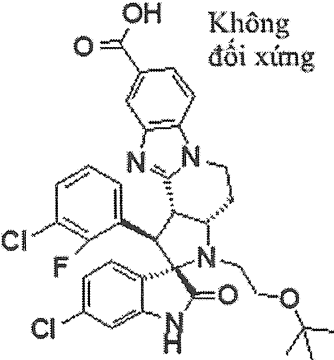
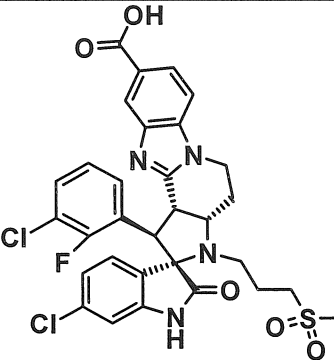
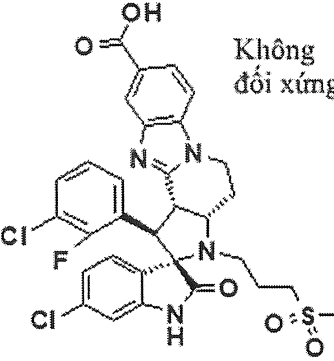
Ib-111		1,01	565	A
Ib-112	Không đối xứng 	1,01	565	A
Ib-113		1,09	579	A
Ib-114	Không đối xứng 	1,09	579	A

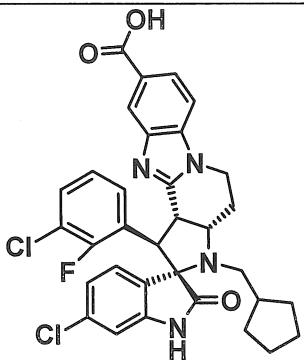
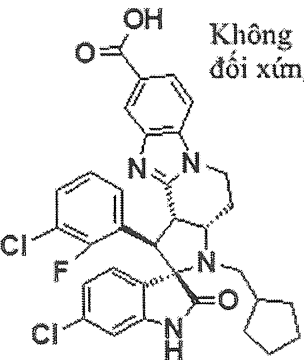
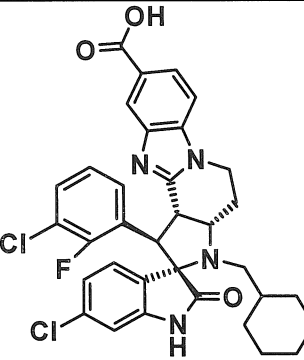
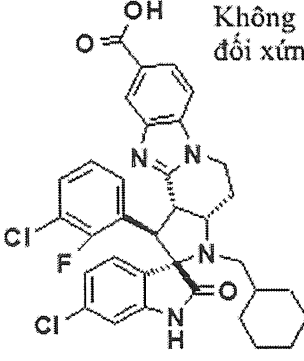
Ib-115		1,11	593	A
Ib-116		1,11	593	A
Ib-117		1,14	607	A
Ib-118		1,14	607	A

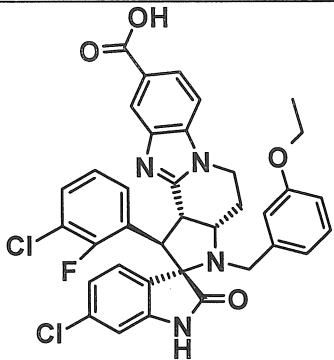
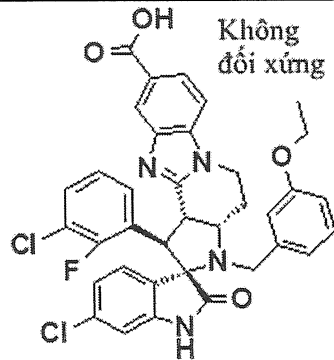
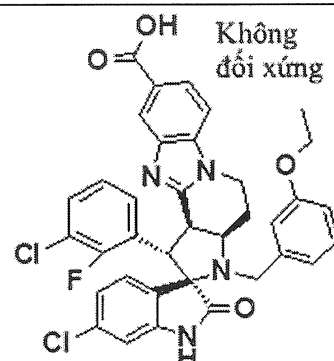
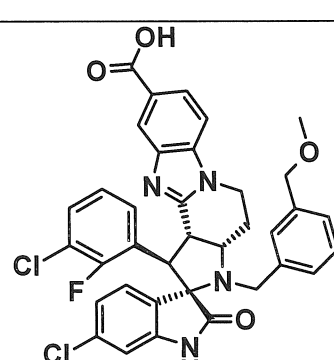
Ib-119		1,13	607	A
Ib-120	 Không đối xứng	1,13	607	A
Ib-121		1,10	605	A
Ib-122	 Không đối xứng	1,10	605	A

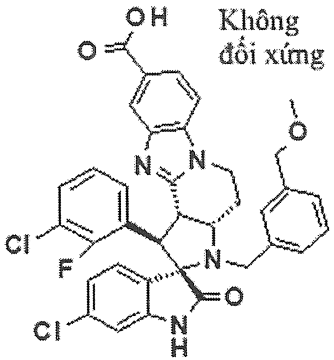
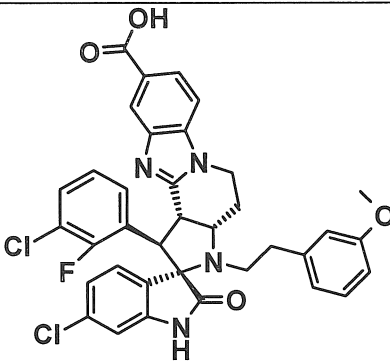
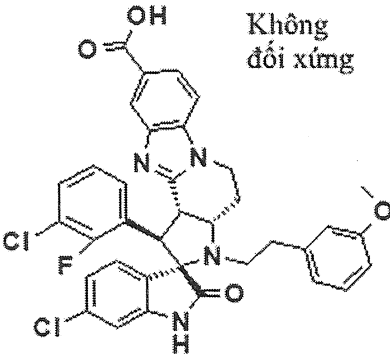
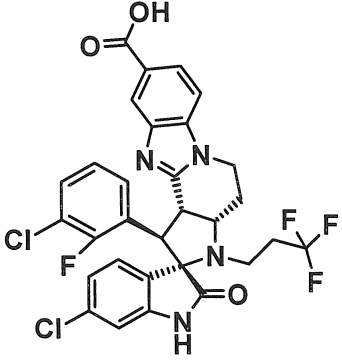
Ib-123		1,11	605	A
Ib-124	 Không đối xứng	1,11	605	A
Ib-125		1,06	641	A
Ib-126	 Không đối xứng	1,06	641	A

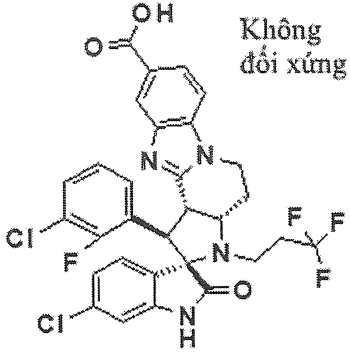
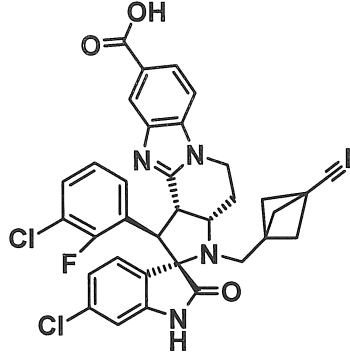
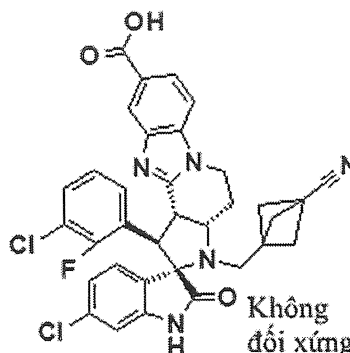
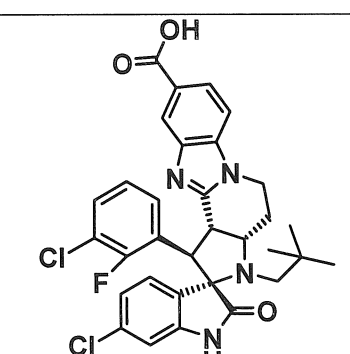
Ib-127		0,95	595	A
Ib-128	 Không đối xứng	0,95	595	A
Ib-129		1,05	623	A
Ib-130	 Không đối xứng	1,05	623	A

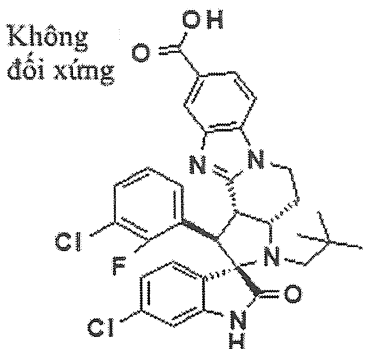
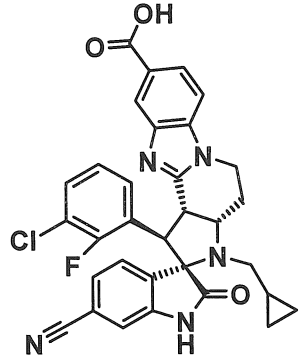
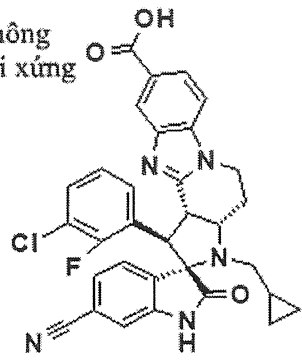
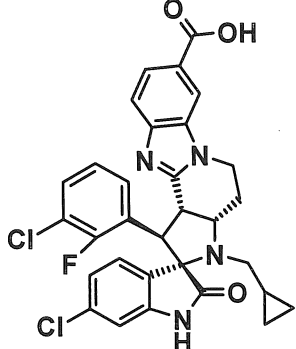
Ib-131		1,09	637	A
Ib-132	 Không đối xứng	1,09	637	A
Ib-133		0,86	657	A
Ib-134	 Không đối xứng	0,86	657	A

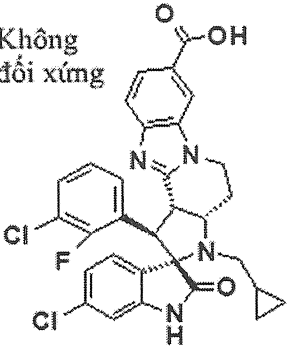
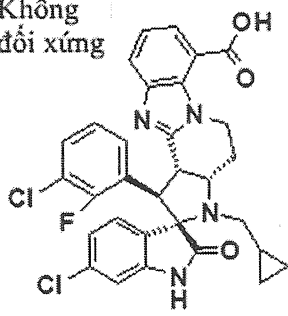
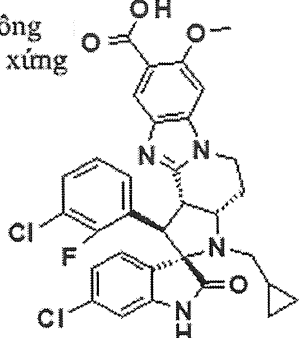
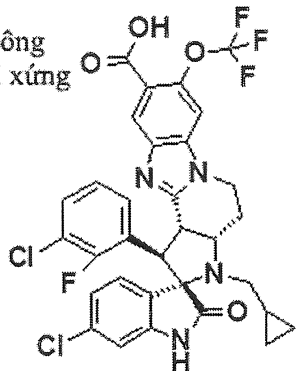
Ib-135		1,14	619	A
Ib-136	 Không đối xứng	1,14	619	A
Ib-137		1,19	633	A
Ib-138	 Không đối xứng	1,19	633	A

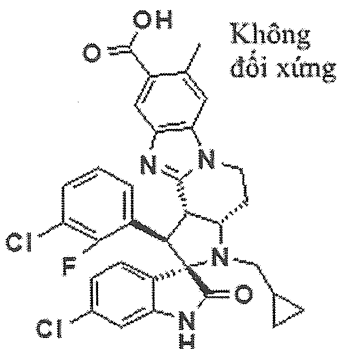
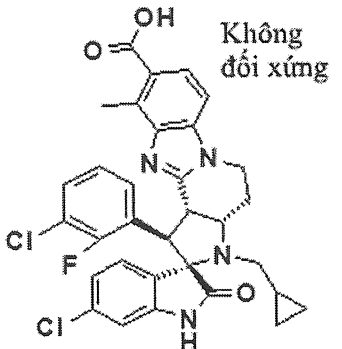
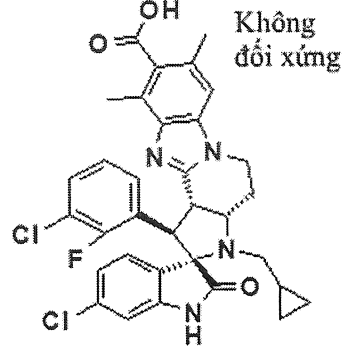
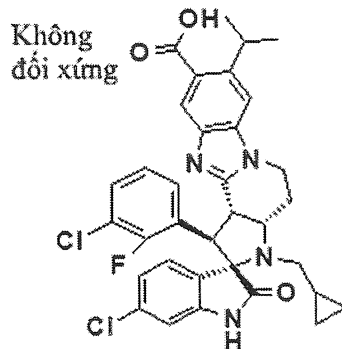
Ib-139		1,09	671	A
Ib-140		1,09	671	A
Ib-141		1,09	671	A
Ib-142		1,08	671	A

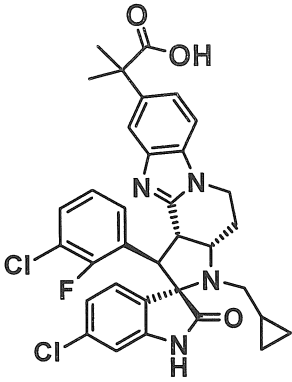
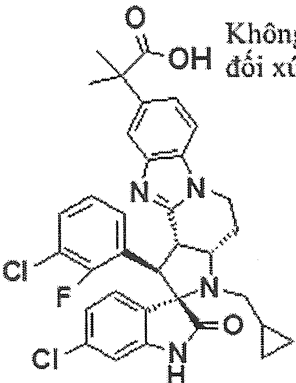
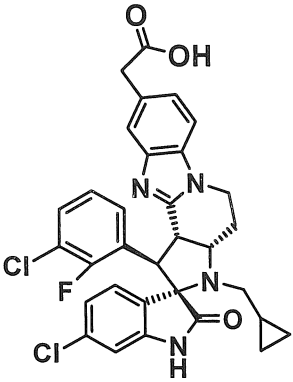
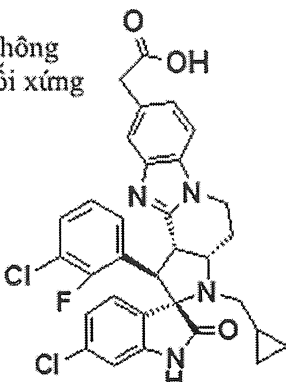
Ib-143	 Không đối xứng	1,08	671	A
Ib-144		1,12	671	A
Ib-145	 Không đối xứng	1,12	671	A
Ib-146		1,09	633	A

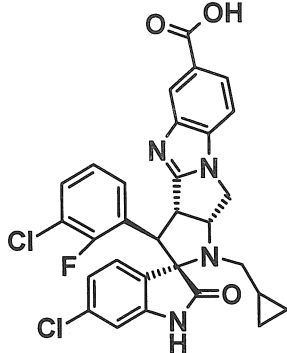
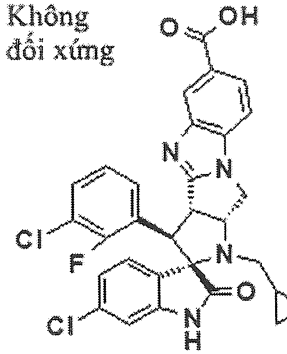
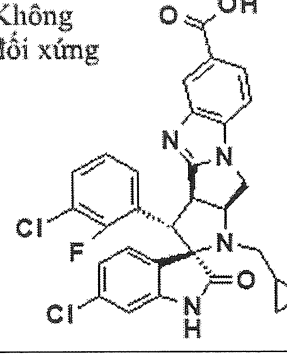
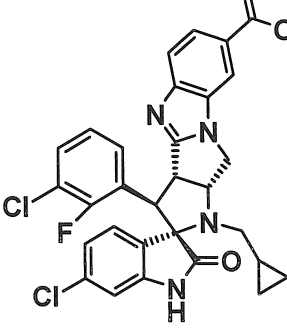
Ib-147	 Không đối xứng	1,09	633	A
Ib-148		1,03	642	A
Ib-149	 Không đối xứng	1,03	642	A
Ib-150		1,15	607	A

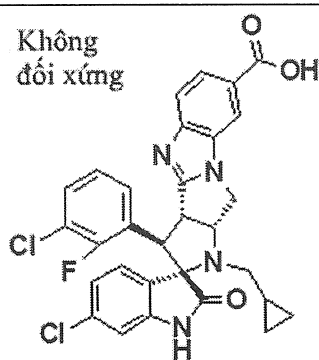
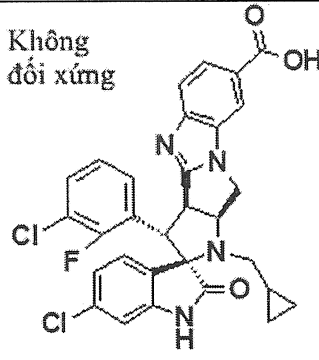
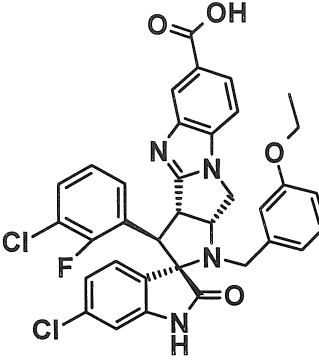
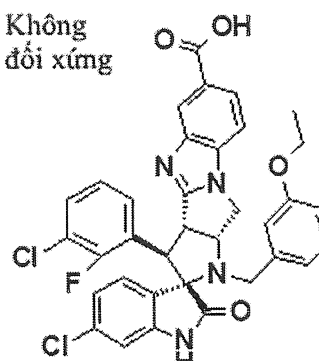
Ib-151	Không đối xứng 	1,15	607	A
Ib-152		0,97	582	A
Ib-153	Không đối xứng 	0,97	582	A
Ib-154		1,03	591	A

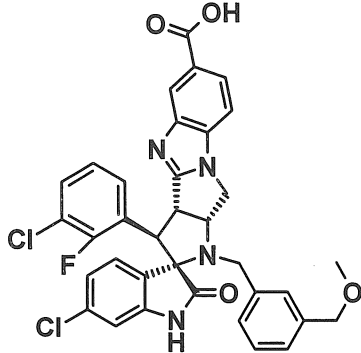
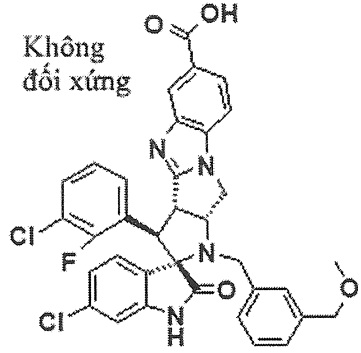
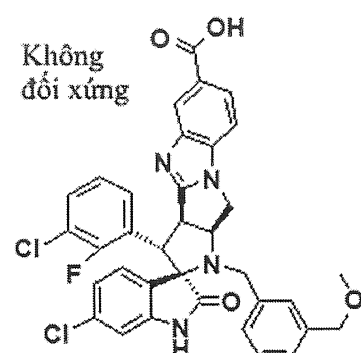
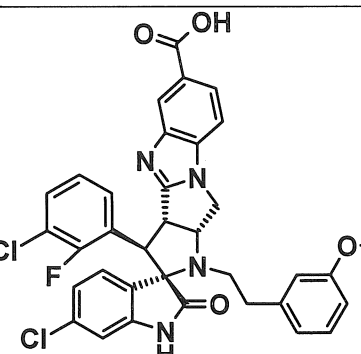
Ib-155	Không đối xứng 	1,05	591	A
Ib-156	Không đối xứng 	0,97	591	A
Ib-157	Không đối xứng 	1,09	621	A
Ib-158	Không đối xứng 	1,16	675	A

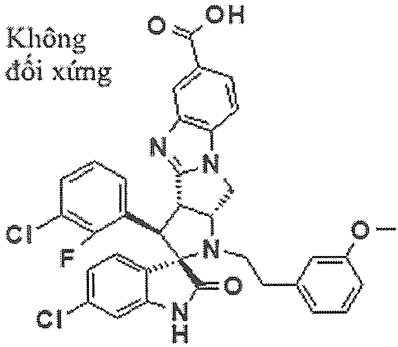
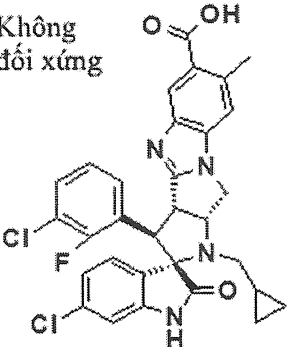
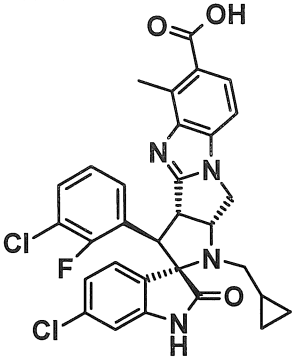
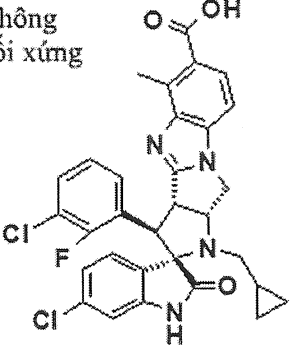
Ib-159	 Không đối xứng	1,08	605	A
Ib-160	 Không đối xứng	1,05	605	A
Ib-161	 Không đối xứng	1,08	619	A
Ib-162	 Không đối xứng	1,14	633	A

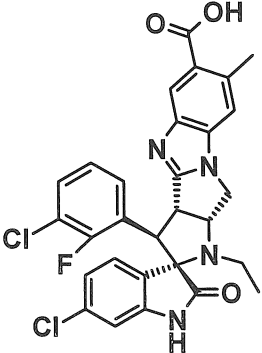
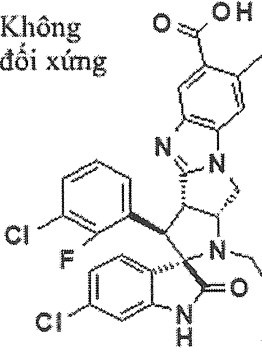
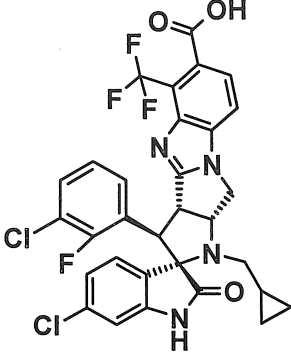
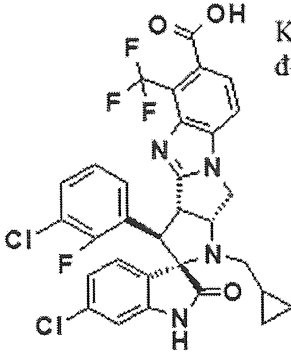
Ib-167		1,11	633	A
Ib-168	Không đối xứng 	1,11	633	A
Ib-169		1,05	605	A
Ib-170	Không đối xứng 	1,05	605	A

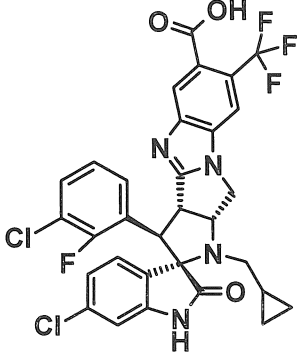
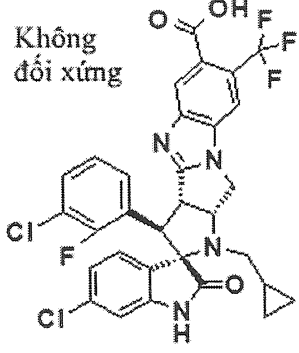
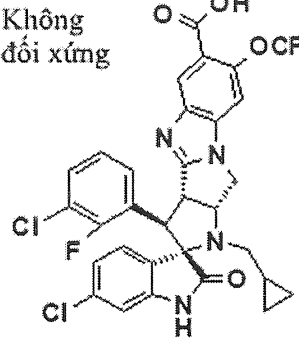
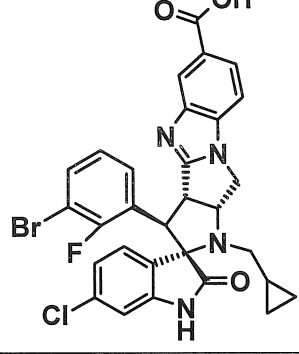
Ib-175		1,08	577	A
Ib-176	Không đối xứng 	1,01	577	A
Ib-177	Không đối xứng 	1,01	577	A
Ib-178		0,99	577	A

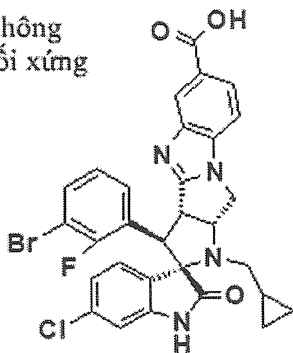
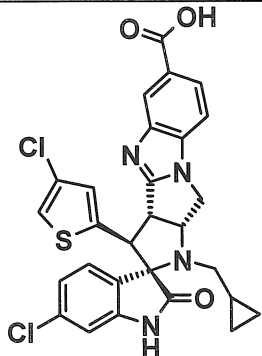
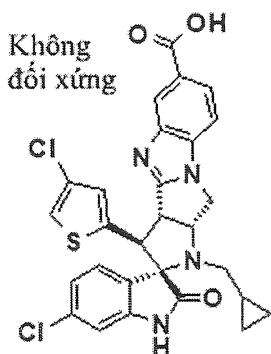
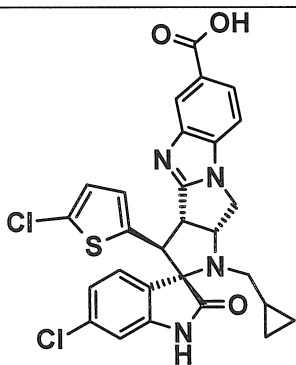
Ib-179	Không đối xứng 	0,99	577	A
Ib-180	Không đối xứng 	0,99	577	A
Ib-181		1,13	657	A
Ib-182	Không đối xứng 	1,13	657	A

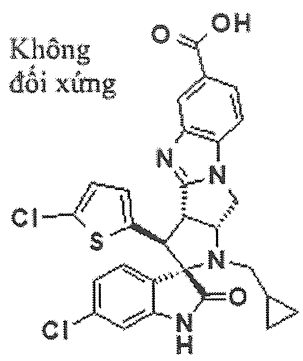
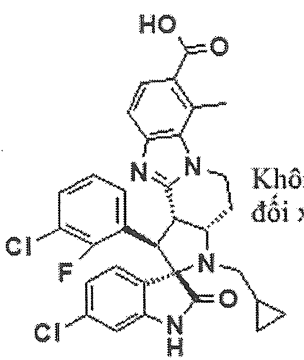
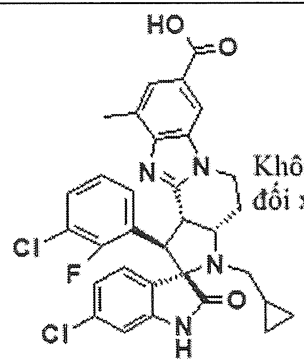
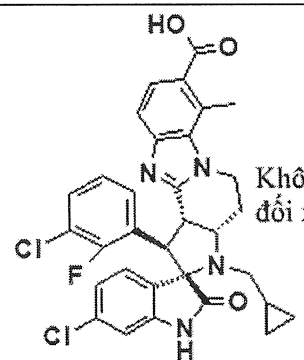
Ib-183		1,05	657	A
Ib-184	Không đối xứng 	1,05	657	A
Ib-185	Không đối xứng 	1,05	657	A
Ib-186		1,08	657	A

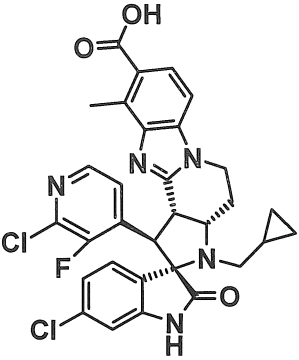
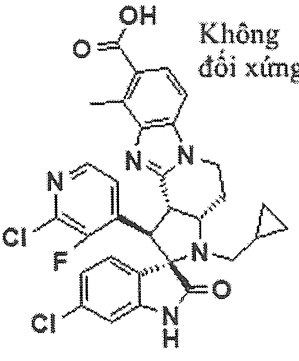
Ib-187	Không đối xứng 	1,08	657	A
Ib-188	Không đối xứng 	1,05	591	A
Ib-189		1,01	591	A
Ib-190	Không đối xứng 	1,02	591	A

Ib-191		0,99	565	A
Ib-192	Không đối xứng 	0,99	565	A
Ib-193		1,03	645	A
Ib-194	Không đối xứng 	1,03	645	A

Ib-195		1,08	645	A
Ib-196		1,08	645	A
Ib-197		1,10	661	A
Ib-198		1,06	621	A

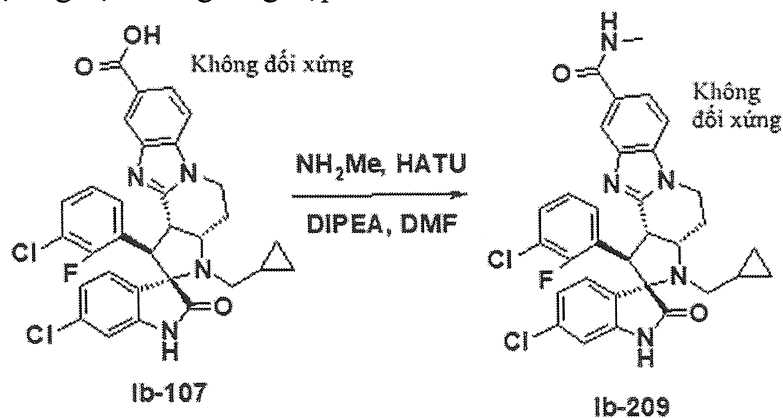
Ib-199	Không đối xứng 	1,06	621	A
Ib-200		1,01	565	A
Ib-201	Không đối xứng 	1,01	565	A
Ib-202		1,03	565	A

Ib-203	Không đối xứng 	1,03	565	A
Ib-204	 Không đối xứng	1,01	605	A
Ib-205	 Không đối xứng	1,02	605	A
Ib-206	 Không đối xứng	1,01	605	A

Ib-207		1,03	606	A
Ib-208		1,03	606	A

Tổng hợp các hợp chất (Ib) khác bằng cách amit hóa

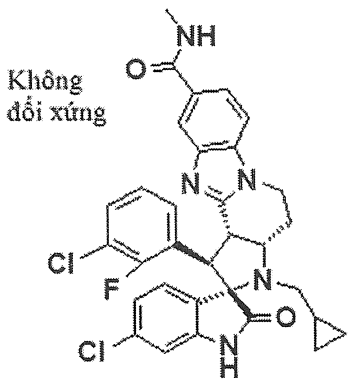
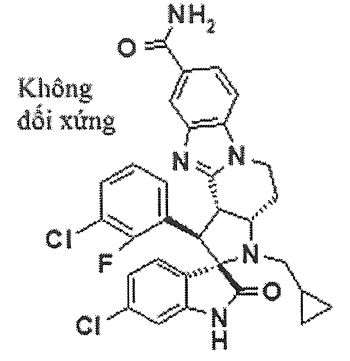
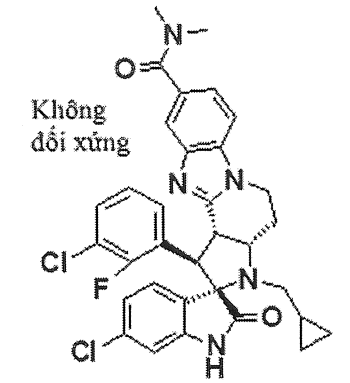
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ib-209



Hợp chất Ib-107 (52mg, 0,09mmol) được hòa tan trong DMF khan (1mL) và HATU (40mg, 0,11mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung DIPEA (44,7μL, 0,26mmol) hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Metyl amin (2M trong THF, 52,6μL, 0,11mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng thô được cho tiến hành sắc ký cột pha đảo tạo ra Ib-209 tinh khiết.

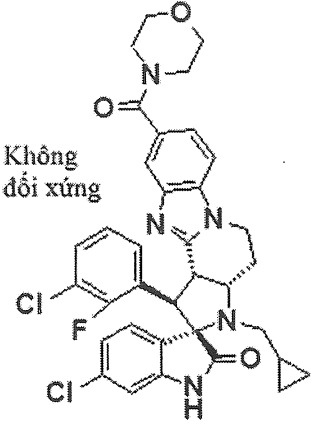
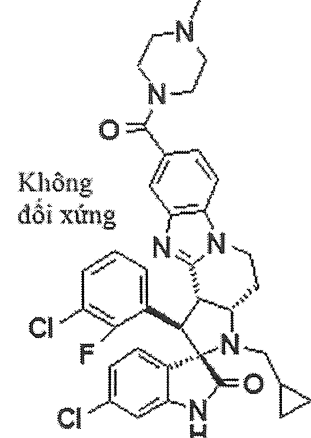
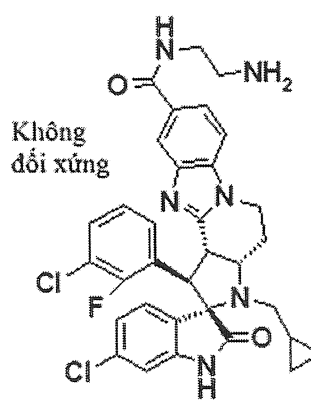
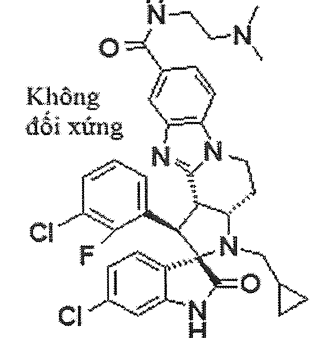
Các hợp chất (Ib) sau (bảng 37) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất (Ib) thu được ban đầu.

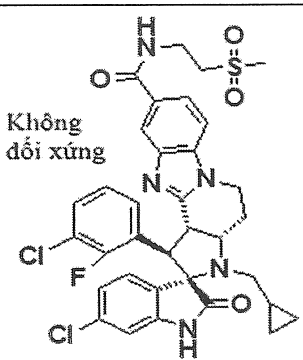
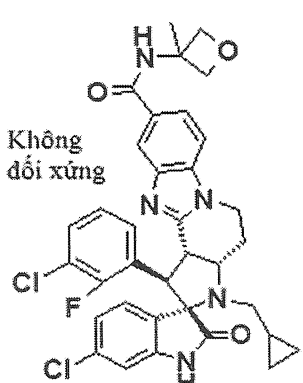
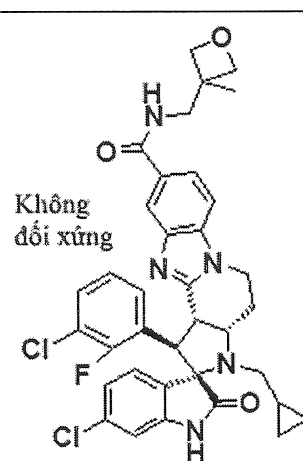
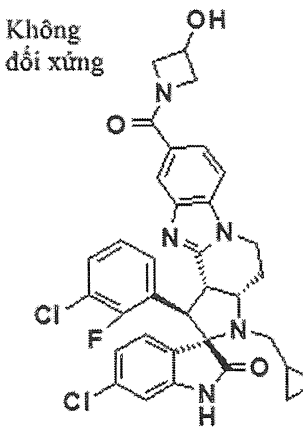
Bảng 37

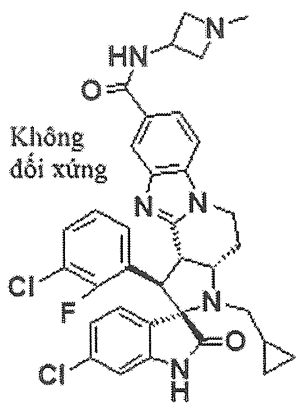
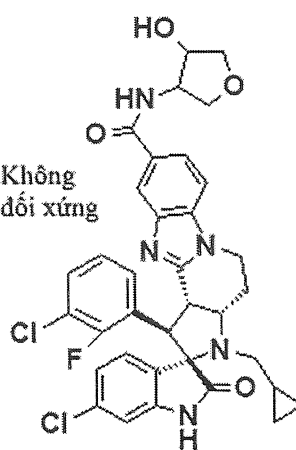
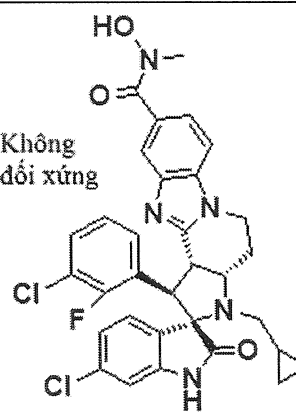
#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
Ib-209	Không đối xứng 	1,34	604	A
Ib-210	Không đối xứng 	1,29	590	A
Ib-211	Không đối xứng 	1,39	618	A

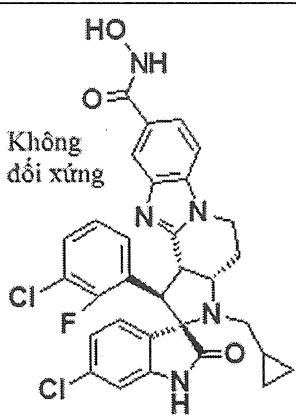
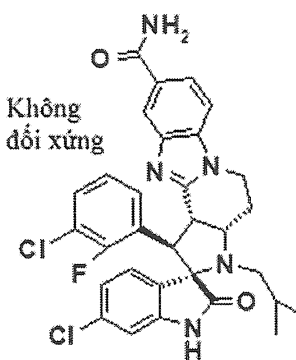
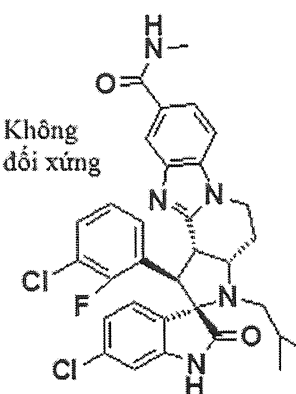
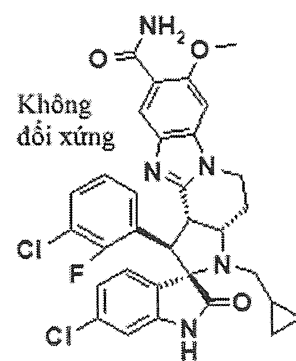
Ib-212	Không đối xứng	1,36	630	A
Ib-213	Không đối xứng	1,32	662	A
Ib-214	Không đối xứng	1,22	664	A
Ib-215	Không đối xứng	1,25	634	A

Ib-216	Không đối xứng	1,34	648	A
Ib-217	Không đối xứng	1,38	692	A
Ib-218	Không đối xứng	1,23	694	A
Ib-219	Không đối xứng	1,37	692	A

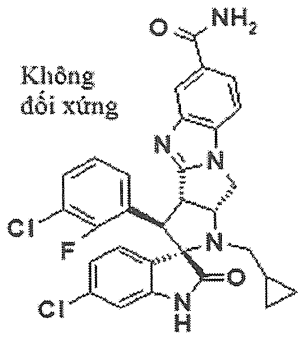
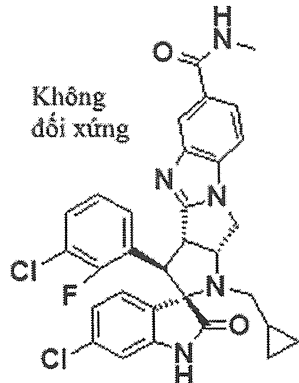
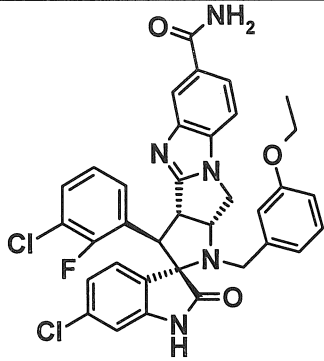
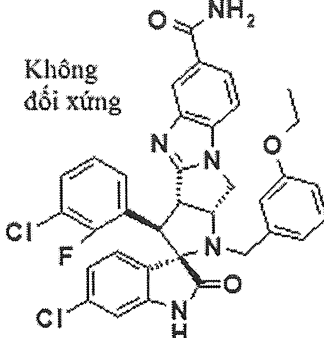
Ib-220	Không đối xứng 	1,35	660	A
Ib-221	Không đối xứng 	1,34	673	A
Ib-222	Không đối xứng 	1,35	633	A
Ib-223	Không đối xứng 	1,37	661	A

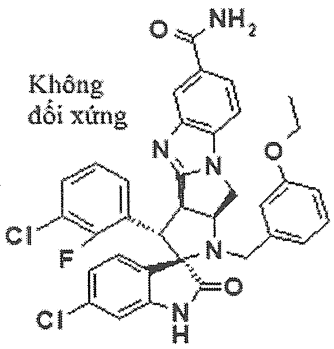
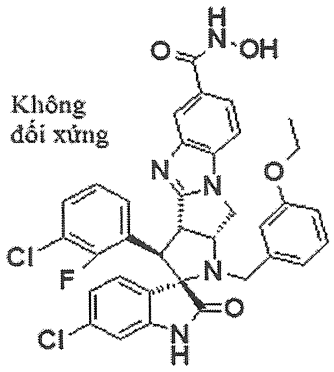
Ib-224	Không đối xứng 	1,29	596	A
Ib-225	Không đối xứng 	1,34	660	A
Ib-226	Không đối xứng 	1,34	674	A
Ib-227	Không đối xứng 	1,26	646	A

Ib-228	Không đối xứng 	1,33	659	A
Ib-229	Không đối xứng 	1,27	676	A
Ib-230	Không đối xứng 	1,34	620	A

Ib-231	Không đối xứng 	1,28	606	A
Ib-232	Không đối xứng 	1,32	592	A
Ib-233	Không đối xứng 	1,36	606	A
Ib-234	Không đối xứng 	1,34	620	A

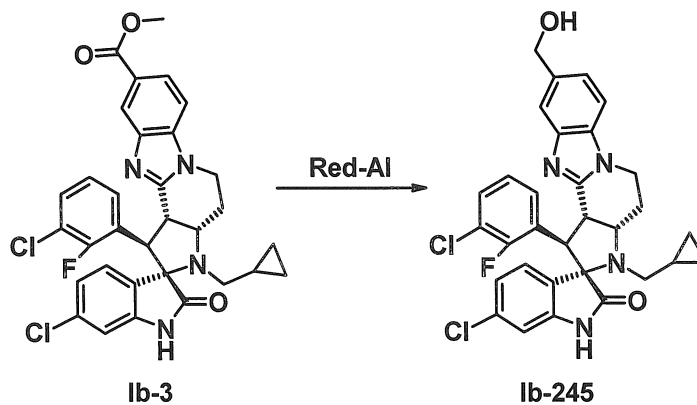
Ib-235	Không đối xứng	1,38	634	A
Ib-236	Không đối xứng	1,40	648	A
Ib-237	Không đối xứng	1,34	618	A
Ib-238	Không đối xứng	1,27	590	A

Ib-239	Không đối xứng 	1,25	576	A
Ib-240	Không đối xứng 	1,29	590	A
Ib-241		1,36	656	A
Ib-242	Không đối xứng 	1,36	656	A

Ib-243		1,36	656	A
Ib-244		1,33	672	A

Tổng hợp các hợp chất (Ib) khác bằng phản ứng khử este

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ib-245



Hợp chất Ib-3 (30mg, 0,05mmol) được hòa tan trong toluen khan (1mL) và dung dịch của Red-Al® (60% trong toluen, 48μL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Sau thời gian này, phần Red-Al® khác (24μL) được bổ sung vào đó và tiếp tục gia nhiệt trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành sắc ký cột pha đảo thu được Ib-245 tinh khiết.

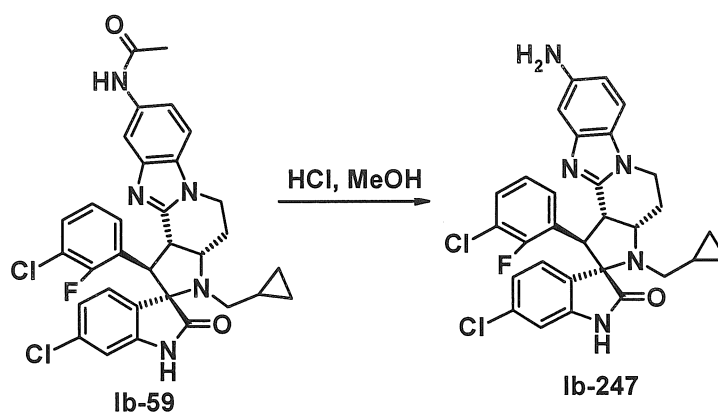
Các hợp chất (Ib) sau (bảng 38) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất (Ib) thu được ban đầu.

Bảng 38

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
Ib-245		1,38	577	A
Ib-246	Không đối xứng 	1,38	577	A

Tổng hợp các hợp chất (Ib) khác bằng phản ứng khử axyl hóa

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ib-247

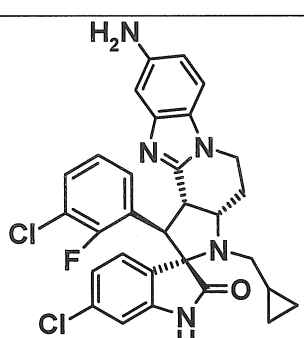
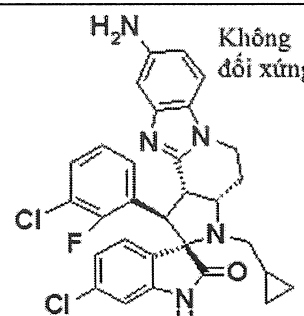


Hợp chất Ib-59 (55mg, 0,09mmol) được hòa tan trong MeOH (500μL) và dung dịch nước HCl đặc (37%, 40μL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được gia

nhệt tới nhiệt độ 65°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 4M NaOH và EtOAc. Các pha được tách riêng và pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄. Sau khi loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, tiến hành sắc ký cột pha đảo thu được Ib-247.

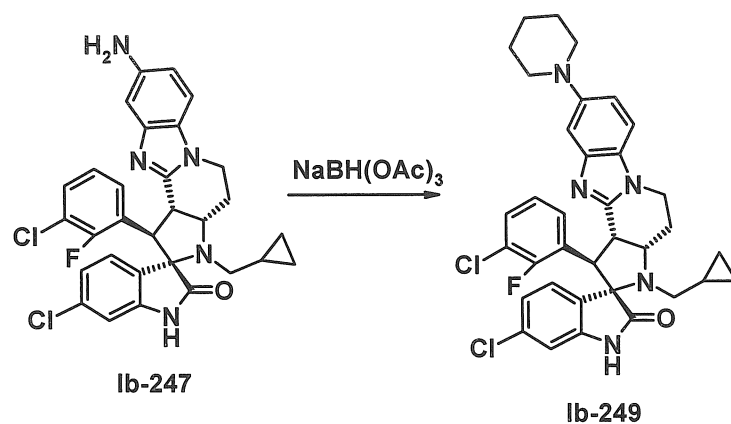
Các hợp chất (Ib) sau (bảng 39) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất (Ib) thu được ban đầu.

Bảng 39

#	Công thức cấu trúc	t _{ret} [phút]	[M+H] +	Phương pháp HPLC
I-247		1,35	562	A
I-248		1,35	562	A

Tổng hợp các hợp chất (Ib) khác bằng quá trình amin hóa khử

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ib-249

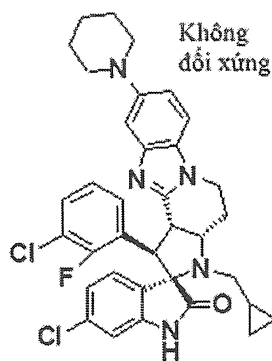
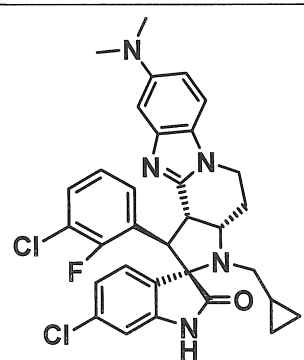
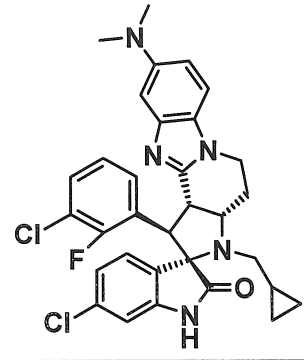


Glutyraldehyd (25% trong nước, 20 μ L, 0,055mmol) được hòa tan trong DMF (600 μ L) và Ib-247 (10mg, 0,018mmol) được bổ sung ở dạng dung dịch trong DMF (400 μ L). Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng AcOH (5,1 μ L, 0,05mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Sau giai đoạn thời gian đó, natri triaxetoxibohydrua (11,3mg, 0,05mmol) được bổ sung theo một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước, lọc qua nút lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để tạo ra Ib-249.

Các hợp chất (Ib) sau (bảng 40) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất (Ib) khác nhau.

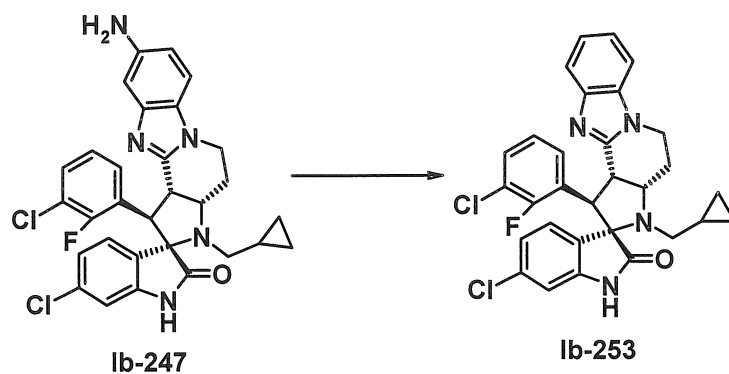
Bảng 40

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
Ib-249		1,64	630	A

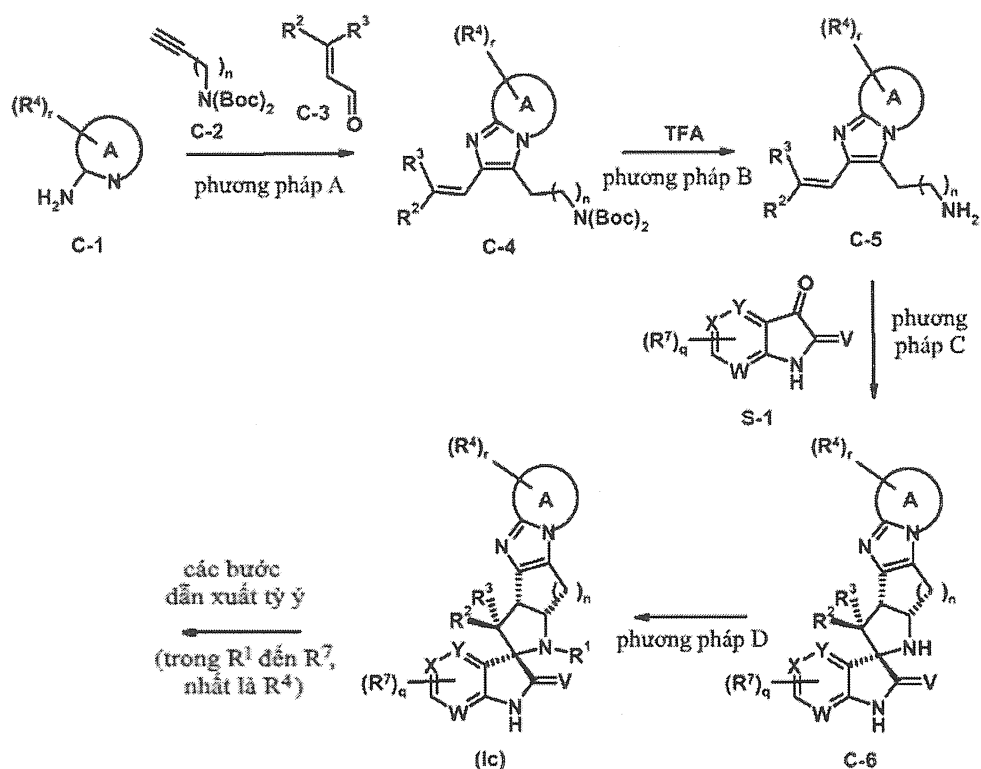
Ib-250		1,64	630	A
Ib-251		1,35	562	A
Ib-252		1,35	562	A

Tổng hợp các hợp chất (Ib) khác bằng cách tách amin

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ib-253



Hợp chất Ib-247 (12mg, 0,021mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của axit hypophosphorơ (50% trong nước, 300 μ L, 2,7mmol), axit sulfuric (15 μ L, 0,26mmol), và



Các hợp chất mới có công thức cấu trúc (Ic) có thể được điều chế từng bước bằng con đường tổng hợp được mô tả trong sơ đồ 6 khởi đầu từ các (hetero)aryl amin C-1 thông qua phản ứng kết hợp 3 thành phần có xúc tác đồng với các alkynylamin được bảo vệ C-2 (ví dụ, được bảo vệ bằng hai nhóm hoặc một nhóm Boc) và α,β - aldehyt không no C-3 để tạo ra các hệ vòng imidazo (ví dụ, imidazopyrimidyl) C-4 (Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 2743). (Các) nhóm bảo vệ trên C-4 có thể được loại bỏ bằng phương pháp thích hợp. Trong trường hợp bảo vệ bằng một hoặc hai nhóm Boc, các điều kiện axit như TFA trong dioxan có thể được sử dụng để tạo ra hợp chất trung gian C-5. Các hợp chất trung gian C-6 có thể thu được từ các hợp chất trung gian C-5 và các dẫn xuất isatin S-1 thông qua phản ứng cộng vòng lưỡng cực 1,3 để thiết lập các hệ xoắn ở dạng hỗn hợp triệt quang có khả năng cùng với các chất đồng phân vị trí và/hoặc các chất đồng phân không đối quang của C-6. Các chất đồng phân đối ảnh của C-6 có thể được tách ở giai đoạn này bằng phương pháp SFC không đối xứng hoặc theo cách khác, hỗn hợp triệt quang có thể được tách ở giai đoạn tổng hợp tiếp sau bất kỳ. Tương tự, tất cả các phương tiện khác đã biết để tách các chất đồng phân đối ảnh có thể được áp dụng ở đây hoặc sau bước tổng hợp tiếp sau bất kỳ được mô tả ở đây, ví dụ kết tinh, phân giải không đối xứng,

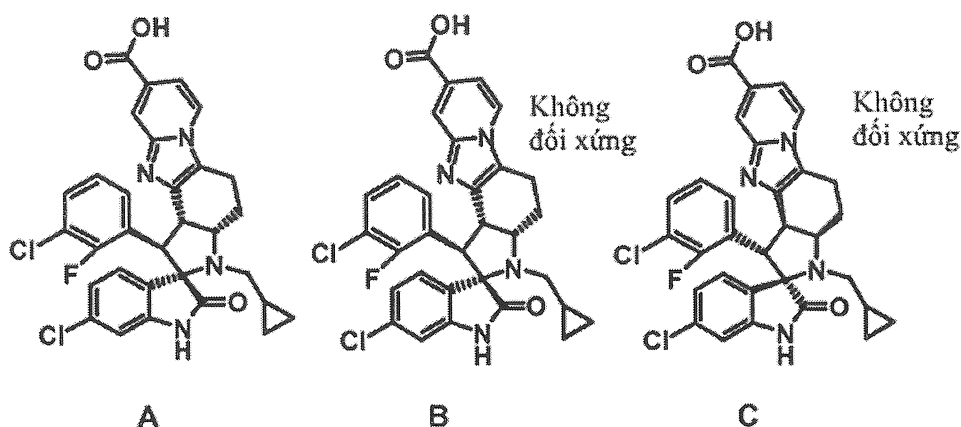
HPLC không đối xứng v.v., (cũng xem trong tài liệu *Enantiomers, racemates, and resolutions*, Jean Jacques, André Collet, Samuel H Wilen John Wiley and Sons, NY, 1981).

Hợp chất C-6 có thể được phản ứng với các aldehyt hoặc keton trong phản ứng amin hóa khử để tạo ra các hợp chất (Ic). Theo cách khác, phản ứng alkyl hóa, cộng, axyl hóa hoặc sulfonyl hóa có thể được tiến hành với C-6 để thu được các hợp chất bổ sung (Ic).

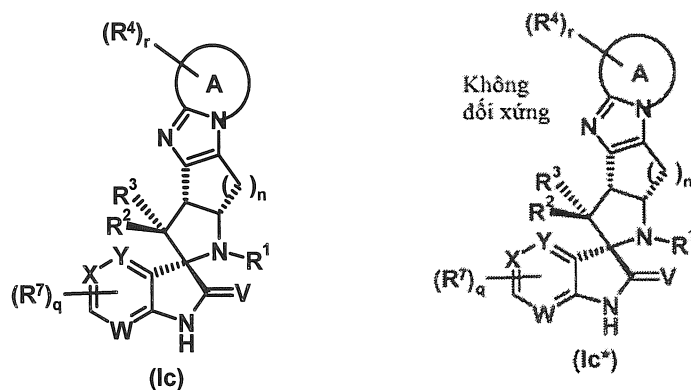
Các hợp chất (Ic) mà ban đầu thu được từ C-6 có thể được tạo dẫn xuất trong các bước dẫn xuất hóa tùy ý không được mô tả rõ ràng trong các sơ đồ trong tất cả các gốc, đặc biệt là trong R^4 , nếu chúng mang các nhóm chức, mà có thể được cải biến thêm, ví dụ như các nguyên tử halogen, các nhóm amino và hydroxy (bao gồm cả các amin vòng), các nhóm chức axit carboxylic hoặc este, nitril v.v., thành các hợp chất (Ic) khác bằng sự chuyển hóa hóa học hữu cơ xác định như phản ứng kết hợp chéo có xúc tác kim loại, axyl hóa, amit hóa, cộng, khử hoặc alkyl hóa (khử) hoặc tách các nhóm bảo vệ. Các bước bổ sung này không được mô tả trong các sơ đồ chung. Tương tự, cũng có thể bao gồm các bước bổ sung này trong các con đường tổng hợp được mô tả trong các sơ đồ chung, tức là, để thực hiện các phản ứng dẫn xuất hóa bằng các hợp chất trung gian. Ngoài ra, cũng có thể thiết lập các khối mang nhóm bảo vệ được sử dụng, tức là, các bước bảo vệ thêm là cần thiết.

Các hợp chất (Ic) đã được thử nghiệm về hoạt tính của chúng để tác động lên tương tác MDM2-p53 ở dạng triệt quang của chúng hoặc theo cách khác, ở dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh. Mỗi một trong hai chất đồng phân đối ảnh của hỗn hợp triệt quang có thể có hoạt tính chống lại MDM2 mặc dù với phương thức liên kết khác. Các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh được đánh dấu bằng nhãn “Không đối xứng”. Các hợp chất liệt kê trong bảng bất kỳ dưới đây mà được đánh dấu “Không đối xứng” (cả các hợp chất trung gian cũng như các hợp chất (Ic) theo sáng chế) có thể được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng sắc ký từ chất đồng phân đối ảnh của chúng hoặc được tổng hợp từ nguyên liệu khởi đầu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh mà nó được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng.

Ví dụ:



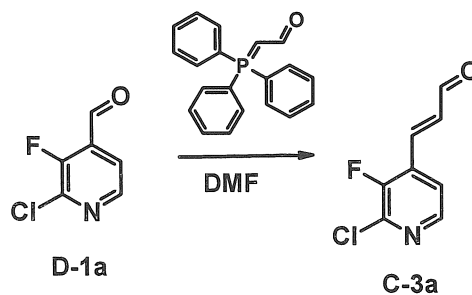
Công thức cấu trúc A xác định hỗn hợp triệt quang của các hợp chất có công thức cấu trúc B và C, tức là, công thức cấu trúc A bao gồm hai công thức cấu trúc (các hợp chất B và C), trong khi đó các công thức cấu trúc B và C tương ứng là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh và chỉ xác định một hợp chất cụ thể. Do đó, các công thức (Ic) và (Ic*)



với một tập hợp định nghĩa về các nhóm R^1 đến R^7 , A, V, W, X, Y, n, r và q là hỗn hợp triệt quang của hai chất đồng phân đối ảnh ($\rightarrow$ (Ic); công thức cấu trúc A nêu trên là một ví dụ cụ thể của hỗn hợp triệt quang như vậy) hoặc chất đồng phân đối ảnh đơn ($\rightarrow$ (Ic*); công thức cấu trúc B nêu trên là một chất đồng phân đối ảnh cụ thể), trừ khi có các tâm lập thể bổ sung có mặt ở một hoặc nhiều phần tử thế. Định nghĩa tương tự áp dụng cho các hợp chất trung gian tổng hợp.

Tổng hợp các hợp chất trung gian C-3

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp C-3a



2-Clo-3-flo-pyridin-4-cacbaldehyt D-1a (1,00g, 6,27mmol) và (triphenylphosphoranylidene)axetaldehyt (1,91g, 6,27mmol) được hòa tan trong DMF và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá và phần kết tủa được lọc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để cung cấp hợp chất trung gian C-3a.

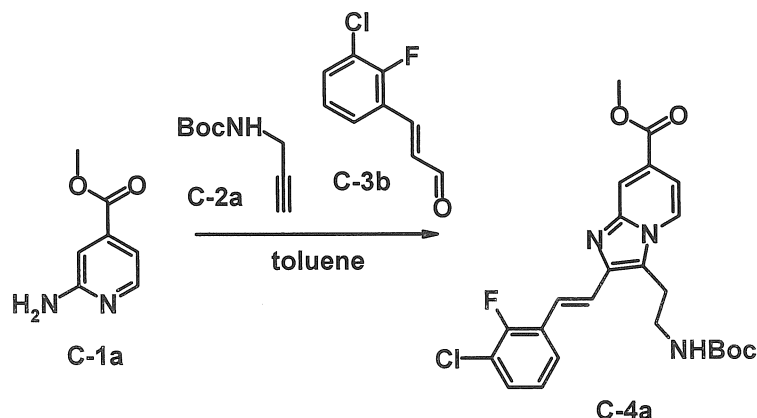
Các hợp chất trung gian C-3a sau (bảng 42) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các aldehyt D-1 khác nhau.

Bảng 42

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
C-3a		0,45	185	C

Tổng hợp các hợp chất trung gian C-4

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp C-4a (phương pháp A)



Metyl este axit 2-amino-isonicotinic C-1a (1,00g, 6,572mmol), N-Boc prop-2-ynylamin C-2a (1,12g, 7,230mmol), E-3-(3-clo-2-flophenyl) propenal C-3b (1,34g, 7,23mmol), Cu(OTf)₂ (0,24g, 0,66mmol) và CuCl (0,06g, 0,07mmol) được hòa tan trong toluen trong môi trường khí argon và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 20 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để cung cấp hợp chất trung gian C-4a.

Các hợp chất trung gian C-4 sau (bảng 43) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian C-1, C-2 và C-3 khác nhau.

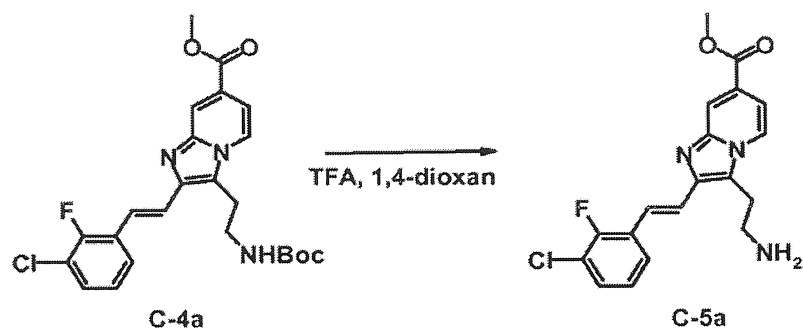
Bảng 43

#	Công thức cấu trúc	t _{ret} [phút]	[M+H] ⁺	Phương pháp HPLC
C-4a		1,41	474	A
C-4b		1,52	488	A

C-4c		0,87	589	C
C-4d		0,89	575	C
C-4e		không áp dụng	không áp dụng	không áp dụng

Tổng hợp các hợp chất trung gian C-5

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp C-5a (phương pháp B)

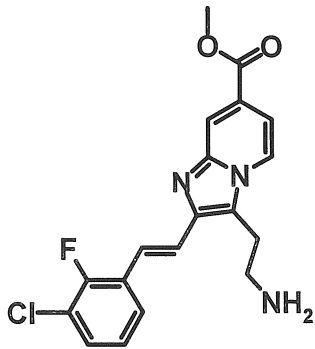
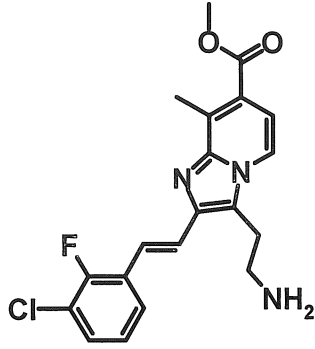
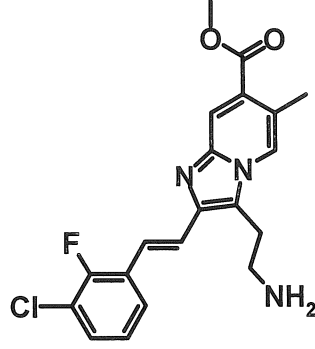


Hợp chất trung gian C-4a (1,00g, 1,372mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan và

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết để cung cấp hợp chất trung gian C-5a.

Các hợp chất trung gian C-5 sau (bảng 44) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian C-4 khác nhau.

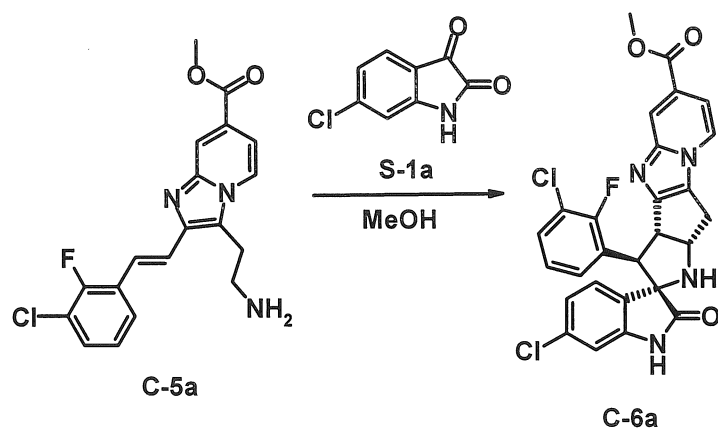
Bảng 44

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
C-5a		1,16	374	A
C-5b		1,29	388	A
C-5c		0,46	388	C

C-5d		1,01	375	A
C-5e		1,12	389	A
C-5f		1,06	389	A

Tổng hợp các hợp chất trung gian C-6

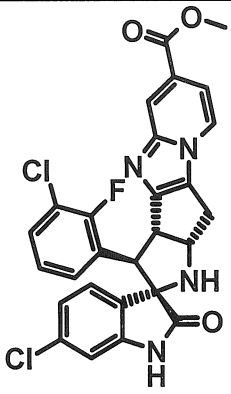
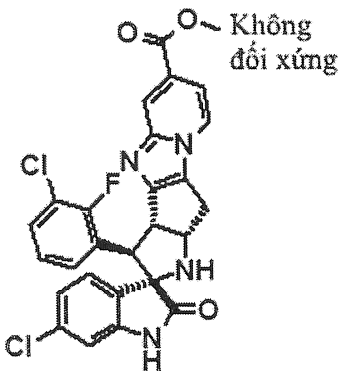
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp C-6a (phương pháp C)

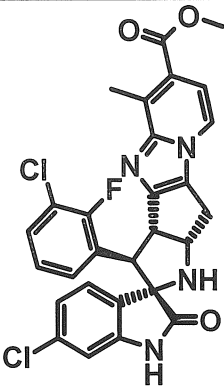
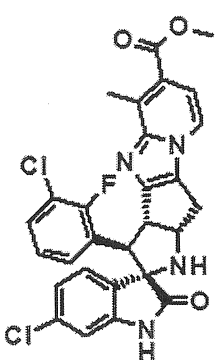
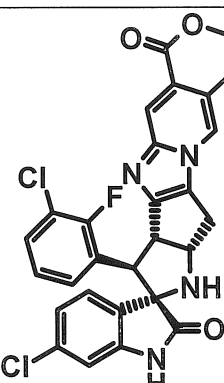
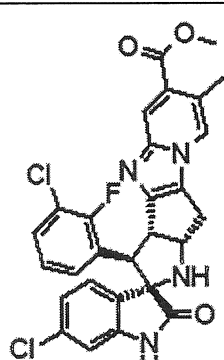


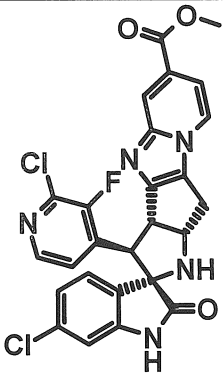
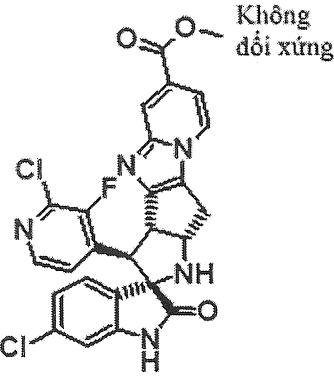
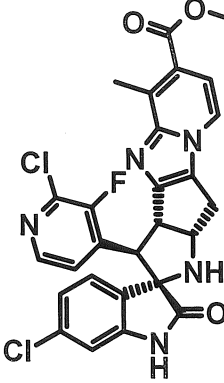
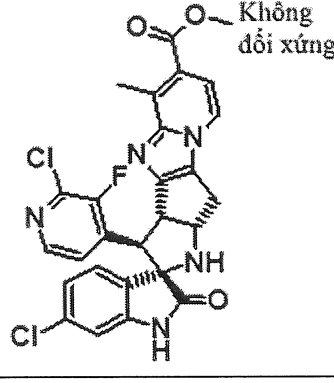
Dung dịch của hợp chất trung gian C-5a (735mg, 1,792mmol), 6-cloisatin S-1a (813mg, 4,479mmol) và N-metylpyrrolidin (763mg, 8,958mmol) trong MeOH (30mL) được gia nhiệt trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được chiết bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách và dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không và sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký và phương pháp HPLC pha đảo để cung cấp hợp chất trung gian C-6a.

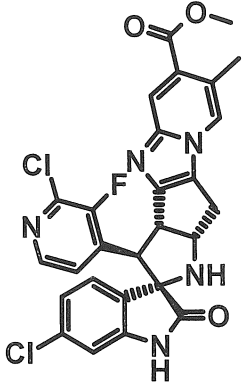
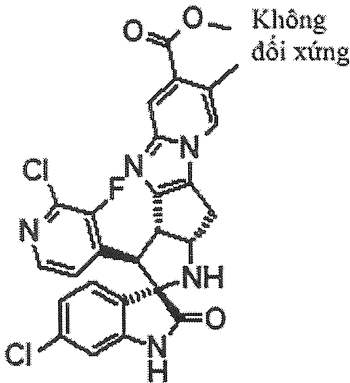
Các hợp chất trung gian C-6 sau (bảng 45) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian C-5 và S-1 khác nhau.

Bảng 45

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
C-6a		0,677	537	C
C-6b		0,677	537	C

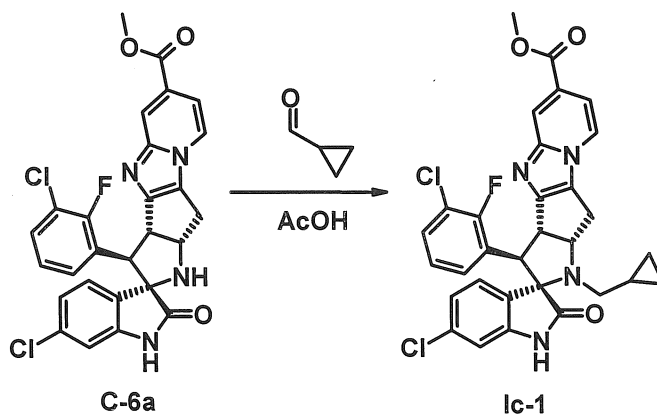
C-6c		không áp dụng	không áp dụng	-
C-6d	 Không đối xứng	không áp dụng	không áp dụng	-
C-6e		không áp dụng	không áp dụng	-
C-6f	 Không đối xứng	không áp dụng	không áp dụng	-

C-6g		1,17	538	A
C-6h		1,17	538	A
C-6i		1,23	552	A
C-6j		1,23	552	A

C-6k		1,23	552	A
C-6l	 Không đối xứng	1,23	552	A

Tổng hợp các hợp chất (Ic) theo sáng chế

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ic-1 (phương pháp D)

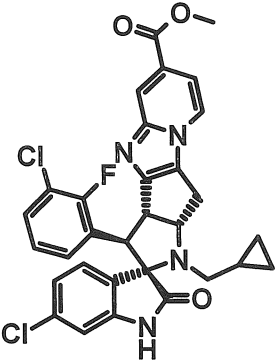
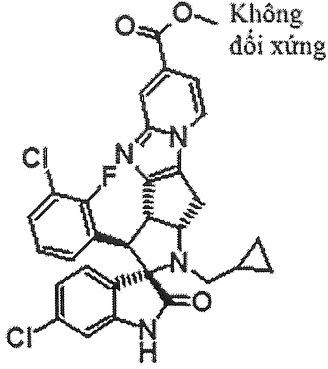
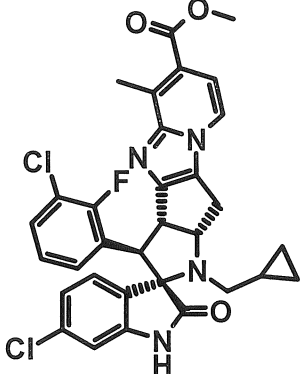


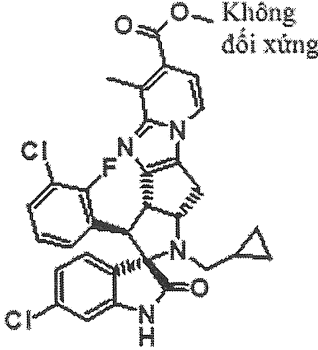
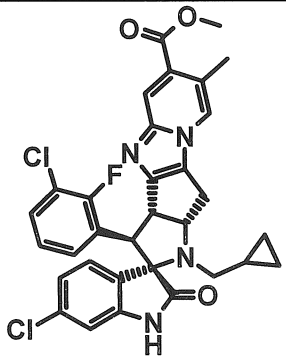
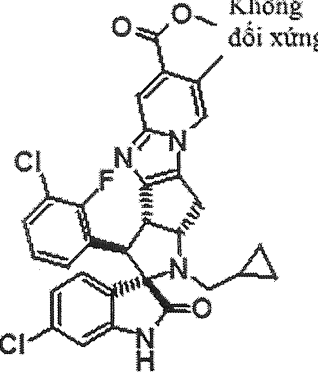
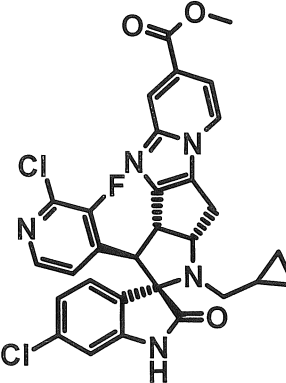
Bổ sung hợp chất trung gian C-6a (18mg, 0,033mmol) vào dung dịch của xyclopropanacbaldehyt (2,7mg, 0,039mmol) trong AcOH (1mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 phút. Natri triaxetoxibohydrua (14,2g, 0,065mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ kết hợp được làm khô

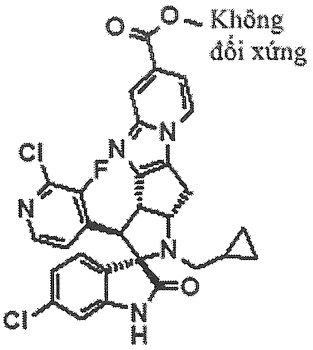
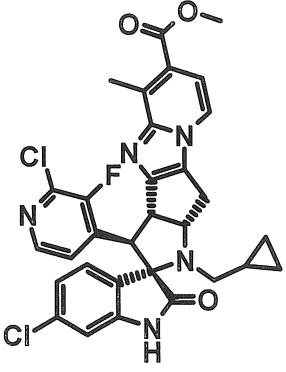
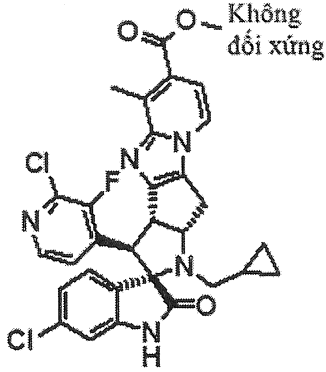
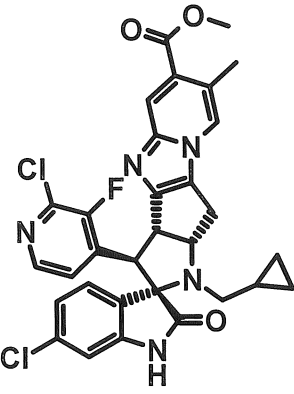
(MgSO₄), lọc, cô đặc trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất Ic-1.

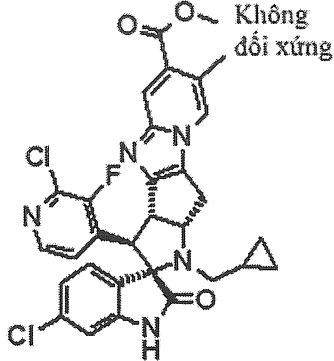
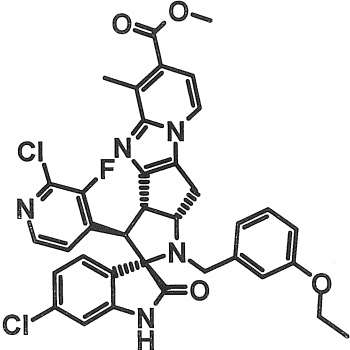
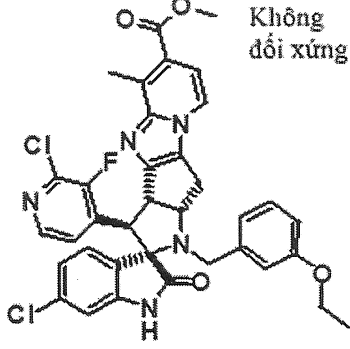
Các hợp chất (Ic) sau (bảng 46) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian C-6 khác nhau và các aldehyt khác nhau.

Bảng 46

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
Ic-1		1,50	1,50	A
Ic-2	 Không đối xứng	1,50	1,50	A
Ic-3		không áp dụng	không áp dụng	-

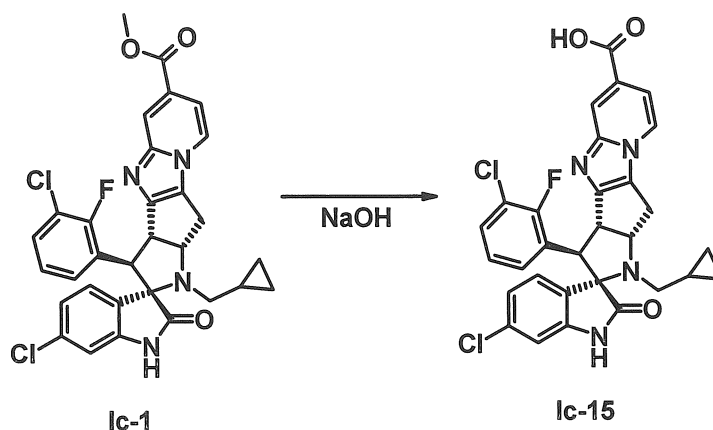
Ic-4		không áp dụng	không áp dụng	-
Ic-5		không áp dụng	không áp dụng	-
Ic-6		không áp dụng	không áp dụng	-
Ic-7		1,44.	592	A

Ic-8		1,44	592	A
Ic-9		1,44	592	A
Ic-10		1,44	592	A
Ic-11		không áp dụng	không áp dụng	-

Ic-12		không áp dụng	không áp dụng	-
Ic-13		1,57	686	A
Ic-14		1,57	686	A

Tổng hợp thêm các hợp chất (Ic) bằng quá trình xà phòng hóa este

Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ic-15 (phương pháp E)

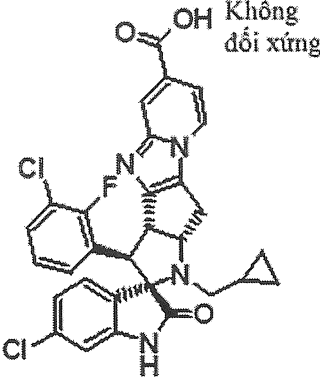
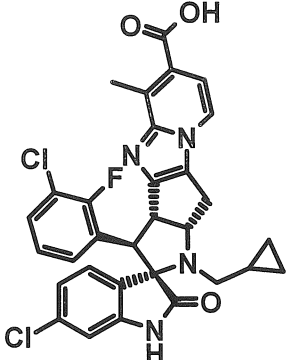
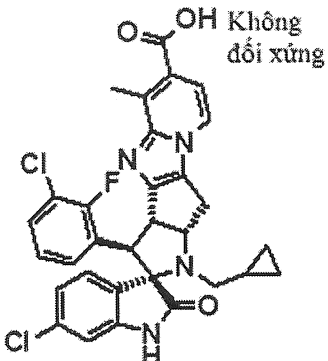
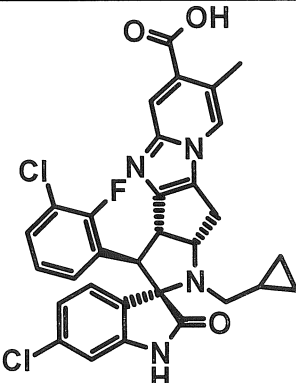


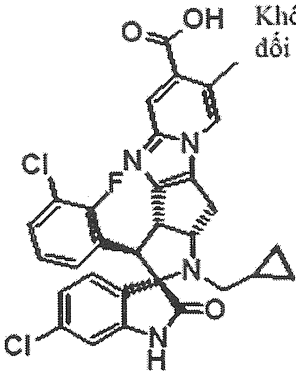
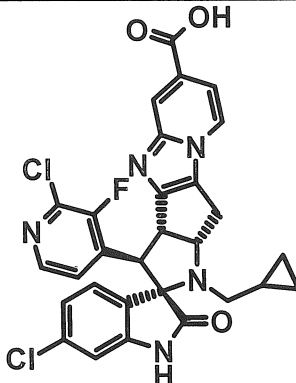
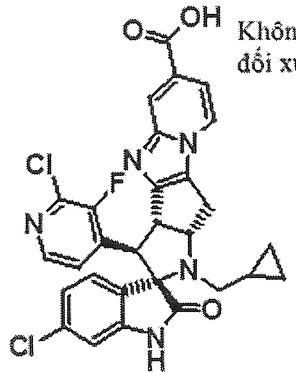
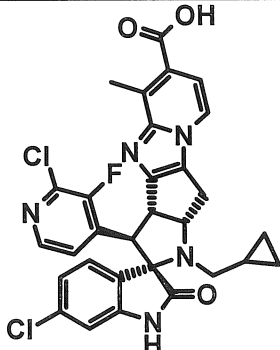
Hợp chất Ic-1 (12mg, 0,022mmol) được hòa tan trong THF (0,5mL) và nước (1mL) và NaOH (25mg, 0,45mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 8 giờ. Sau khi axit hóa bằng 2M dung dịch nước HCl và chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄. Tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo dẫn tới Ic-15 tinh khiết.

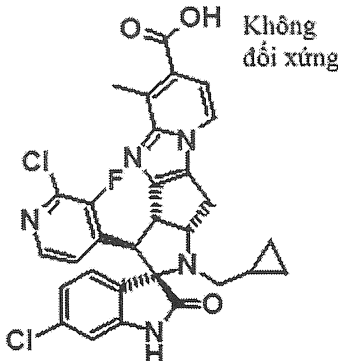
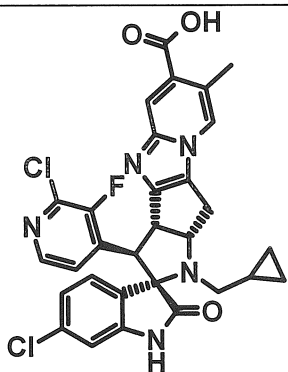
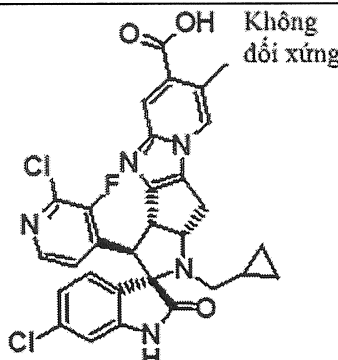
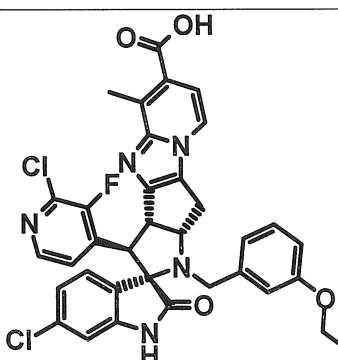
Các hợp chất (Ic) sau (bảng 47) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất (Ic) thu được ban đầu.

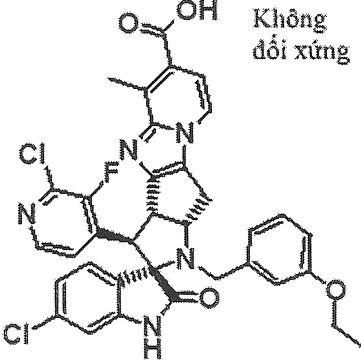
Bảng 47

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
Ic-15		577	1,05	A

Ic-16	 Không đối xứng	577	1,05	A
Ic-17		không áp dụng	không áp dụng	-
Ic-18	 Không đối xứng	không áp dụng	không áp dụng	-
Ic-19		không áp dụng	không áp dụng	-

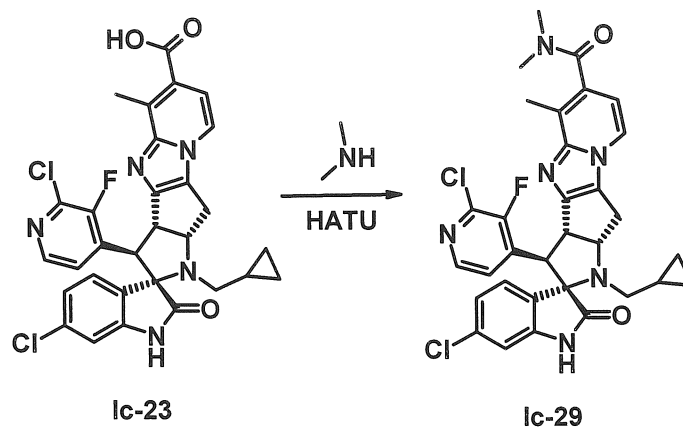
Ic-20	 Không đối xứng	không áp dụng	không áp dụng	-
Ic-21		không áp dụng	không áp dụng	-
Ic-22	 Không đối xứng	không áp dụng	không áp dụng	-
Ic-23		0,99	592	A

Ic-24	 Không đối xứng	0,99	592	A
Ic-25		không áp dụng	không áp dụng	-
Ic-26	 Không đối xứng	không áp dụng	không áp dụng	-
Ic-27		1,06	672	A

Ic-28	 Không đối xứng	1,06	672	A
-------	---	------	-----	---

Tổng hợp thêm các hợp chất (Ic) bằng quá trình amit hóa

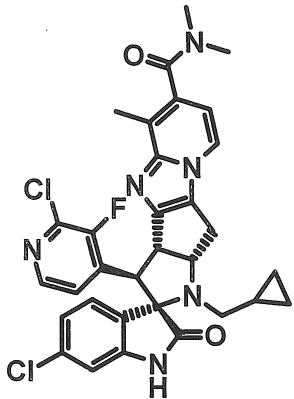
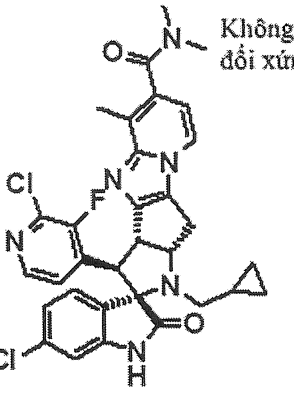
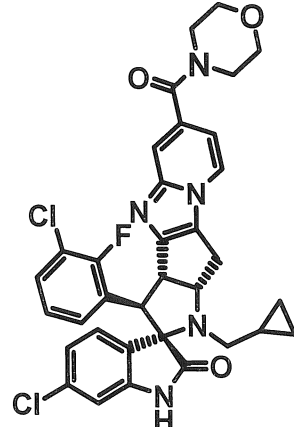
Quy trình thực nghiệm trong tổng hợp Ic-29 (phương pháp F)

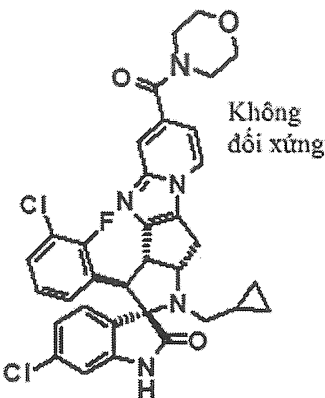
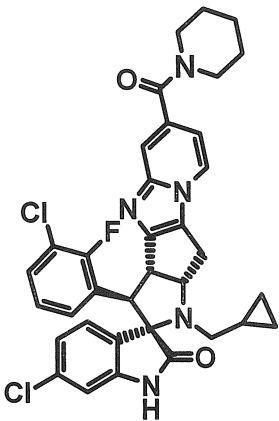
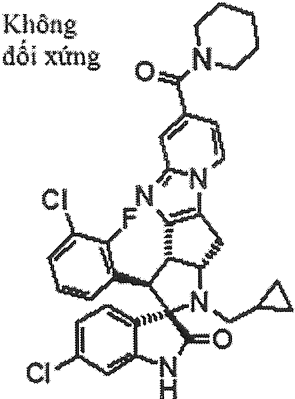
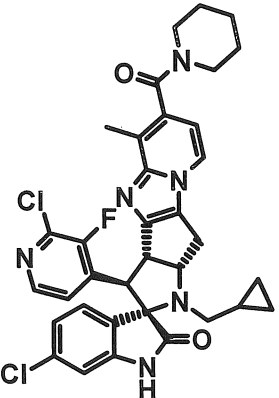


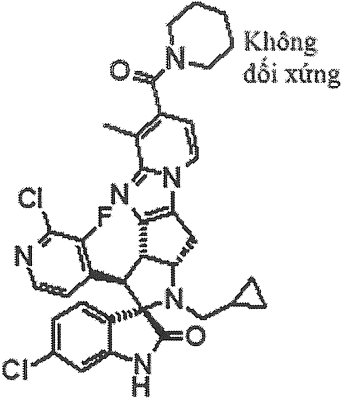
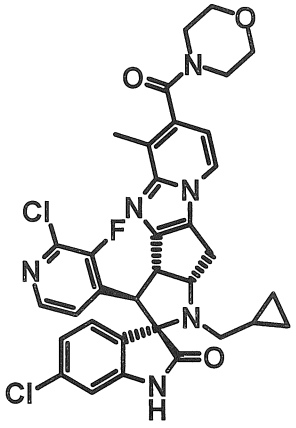
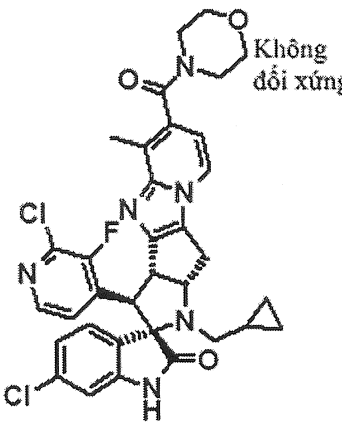
Hợp chất Ic-23 (7mg, 0,012mmol) được hòa tan trong THF khan (1mL) và HATU (5mg, 0,05mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung DIPEA (5mg, 0,05mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Dimetylamin (4mg, 0,035mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy thêm trong 60 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng thô được cho tiến hành sắc ký cột pha đảo tạo ra hợp chất Ic-29 tinh khiết.

Các hợp chất (Ic) sau (bảng 48) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất (Ic) thu được ban đầu.

Bảng 48

#	Công thức cấu trúc	t_{ret} [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
Ic-29		1,30	619	A
Ic-30		1,30	619	A
Ic-31		0,63	646	C

Ic-32	 Không đối xứng	0,63	646	C
Ic-33		0,70	644	C
Ic-34	 Không đối xứng	0,70	644	C
Ic-35		1,45	659	A

Ic-36		1,45	659	A
Ic-37		1,29	661	A
Ic-38		1,29	661	A

Các ví dụ sau mô tả hoạt tính sinh học của hợp chất theo sáng chế, mà không giới hạn sáng chế ở các ví dụ này.

Các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) và (Ic*) đặc trưng bởi nhiều ứng dụng có thể của chúng trong lĩnh vực điều trị. Cần phải kể đến các ứng dụng cụ thể, trong đó tác dụng ức chế lên sự tăng sinh của các tế bào khối u người cấy ghép nhưng cũng cả lên sự tăng sinh của các tế bào khác, ví dụ như tế bào nội mô, có liên quan.

Thử nghiệm AlphaScreen về sự ức chế MDM2-p53

Thử nghiệm này được sử dụng để xác định xem các hợp chất có ức chế tương tác p53-MDM2 hay không và như vậy, sẽ phục hồi chức năng p53.

15 μ L hợp chất trong 20% DMSO (loạt dung dịch pha loãng của hợp chất được tiến hành trong 100% DMSO) được định lượng vào các lỗ của đĩa chuẩn độ màu trắng OptiPlate-96 (PerkinElmer). Hỗn hợp bao gồm 20nM GST-MDM2 protein (aa 23-117) và 20nM peptit p53 wt biotinyl hóa (bao gồm aa 16-27 của wt p53 người, trình tự axit amin QETFSDLWKLLP-Ttds-Lys-Biotin, trọng lượng phân tử 2132,56g/mol) được điều chế trong dung dịch thử nghiệm (50mM Tris/HCl pH 7,2; 120mM NaCl; 0,1% albumin huyết thanh bò (BSA); 5mM dithiothreitol (DTT); 1mM axit etylenđiamintetraaxetic (EDTA); 0,01% Tween 20). 30 μ L hỗn hợp được bổ sung vào các dung dịch pha loãng hợp chất và được ủ trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng trong khi lắc nhẹ đĩa với tốc độ 300 vòng/phút (rpm). Sau đó, 15 μ L hạt tiếp nhận Glutathione AlphaLISA và hạt cho Streptavidin AlphaScreen trộn sẵn từ PerkinElmer (trong dung dịch thử nghiệm ở nồng độ 10 μ g/mL mỗi loại) được bổ sung và các mẫu được ủ trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối (lắc tốc độ 300 vòng/phút). Sau đó, tín hiệu được đo trong thiết bị đọc PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader sử dụng phương thức AlphaScreen từ PerkinElmer.

Mỗi một đĩa chứa các đối chứng âm, trong đó p53-peptit biotinyl hóa và GST-MDM2 được loại bỏ và được thay thế bằng dung dịch thử nghiệm. Các giá trị đối chứng âm được đưa vào làm giá trị cơ sở thấp khi sử dụng phần mềm GraphPad Prism để tính toán. Ngoài ra, đối chứng dương (5% DMSO thay cho hợp chất thử nghiệm; với hỗn hợp protein/peptit) được chuẩn độ. Việc xác định các giá trị IC₅₀ được thực hiện sử dụng phần mềm GraphPad Prism 3.03 (hoặc các phiên bản cập nhật của phần mềm này).

Bảng 49 đưa ra các giá trị IC₅₀ của các hợp chất ví dụ được xác định nhờ sử dụng thử nghiệm phân tích nêu trên.

Bảng 49

#	IC ₅₀ MDM2 [nM]
Ia-20	23
Ia-25	2
Ia-26	4
Ia-27	2
Ia-29	2
Ia-30	2
Ia-31	3
Ia-32	2
Ia-33	3
Ia-34	2
Ia-35	2
Ia-36	5
Ia-38	2
Ia-39	4
Ia-40	2
Ia-41	3
Ia-43	2
Ia-46	8
Ia-47	9
Ia-48	10
Ia-49	6
Ia-50	4
Ia-51	7
Ia-52	69
Ia-53	7
Ia-54	13
Ia-55	6

Ia-56	5
Ia-57	13
Ib-49	5
Ib-57	12
Ib-58	7
Ib-59	15
Ib-66	166
Ib-106	3
Ib-107	2
Ib-108	79
Ib-109	8
Ib-110	3
Ib-111	7
Ib-113	4
Ib-115	7
Ib-117	8
Ib-119	12
Ib-121	11
Ib-123	4
Ib-125	14
Ib-127	11
Ib-129	10
Ib-131	22
Ib-133	58
Ib-135	15
Ib-137	34
Ib-139	4
Ib-140	2
Ib-141	48

Ib-142	3
Ib-144	8
Ib-146	11
Ib-148	21
Ib-150	20
Ib-152	7
Ib-154	3
Ib-155	2
Ib-156	5
Ib-157	2
Ib-158	3
Ib-159	7
Ib-160	4
Ib-161	11
Ib-162	6
Ib-163	2
Ib-164	3
Ib-165	28
Ib-167	22
Ib-169	7
Ib-171	10
Ib-173	7
Ib-175	3
Ib-176	2
Ib-177	53
Ib-178	4
Ib-179	2
Ib-180	83
Ib-183	3

Ib-184	2
Ib-185	14
Ib-186	4
Ib-188	3
Ib-189	3
Ib-190	2
Ib-191	6
Ib-193	3
Ib-195	6
Ib-197	2
Ib-198	4
Ib-200	3
Ib-202	7
Ib-204	2
Ib-205	3
Ib-206	4
Ib-207	8
Ib-209	3
Ib-210	4
Ib-211	11
Ib-212	5
Ib-213	7
Ib-214	3
Ib-215	4
Ib-216	7
Ib-217	4
Ib-218	6
Ib-219	5
Ib-220	10

Ib-221	10
Ib-222	9
Ib-223	5
Ib-224	4
Ib-225	5
Ib-226	5
Ib-227	4
Ib-228	5
Ib-229	4
Ib-230	10
Ib-231	4
Ib-232	3
Ib-233	4
Ib-234	2
Ib-235	3
Ib-236	5
Ib-237	10

Ib-238	6
Ib-239	3
Ib-240	3
Ib-241	4
Ib-242	2
Ib-243	99
Ib-244	3
Ib-245	20
Ib-247	27
Ib-249	240
Ib-251	68
Ib-253	72
Ic-23	6
Ic-27	13
Ic-29	10
Ic-35	10
Ic-37	10

Thử nghiệm tăng sinh tế bào

Thử nghiệm Cell Titer Glo, ví dụ đối với các tế bào SJSA-1, SKOV-3, RS4-11 và KG-1:

Các tế bào SJSA-1 (sacôm xương, p53 kiểu hoang dại, ATCC CRL-2098TM) được cấy theo hai mẫu giống nhau ở ngày 1 vào trong các đĩa vi giếng đáy dẹt 96 giếng (đĩa Packard View Plate 96 giếng màu trắng Cat. No. 6005181) trong 90µL môi trường RPMI, 10% huyết thanh thai bò (FCS, ví dụ từ JRH Biosciences #12103-500M, Lot.: 3N0207) với mật độ 2500 tế bào/giếng. Bất kỳ định dạng đĩa tương thích phát quang khác bất kỳ đều có thể được sử dụng.

Tương tự, các tế bào SKOV-3 đột biến p53 (ung thư biểu mô tuyến buồng trứng,

ATCC HTB-77™) được cấy theo hai mẫu giống nhau vào trong các đĩa vi giếng đáy dẹt 96 giếng trong 90µL môi trường McCoy, 10% FCS với mật độ 3000 tế bào/giếng.

Vào ngày 2, 5µL dung dịch pha loãng của các hợp chất thử nghiệm bao gồm khoảng nồng độ từ 0,6 đến 50000nM được bổ sung vào các tế bào. Tế bào được ủ trong thời gian 3 ngày trong tủ ủ được kiểm soát độ ẩm, CO₂ ở nhiệt độ 37°C.

các tế bào RS4-11 chứa p53 kiểu hoang dại (bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, ATCC CRL-1873™):

Ngày 1: Các tế bào RS4-11 được cấy vào trong các đĩa vi giếng đáy dẹt 96 giếng (đĩa Packard View Plate 96 giếng màu trắng Cat. No. 6005181) trong 90µL môi trường RPMI, 10% huyết thanh thai bò (FCS, ví dụ từ JRH Biosciences #12103-500M, Lot.: 3N0207) với mật độ 5000 tế bào/giếng. Bất kỳ định dạng đĩa tương thích phát quang khác bất kỳ đều có thể được sử dụng.

Ngày 2: 5µL dung dịch pha loãng của các hợp chất thử nghiệm bao gồm khoảng nồng độ từ 0,3 đến 25000nM (các kiểu pha loãng khác là có thể) được bổ sung vào các tế bào. Tế bào được ủ trong thời gian ba ngày trong tủ ủ được kiểm soát độ ẩm, CO₂ ở nhiệt độ 37°C. Nồng độ DMSO cuối là 0,5%.

Các tế bào KG-1 đột biến p53 (bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, ATCC CCL-246):

Ngày 1: Các tế bào KG-1 chứa đột biến p53 tại vị trí ghép nối - cho exon 6/intron 6 được cấy vào trong các đĩa vi giếng đáy dẹt 96 giếng (đĩa Packard View Plate 96 giếng màu trắng Cat. No. 6005181) trong 90µL môi trường IMDM, 10% FCS (JRH Biosciences #12103-500M, Lot.: 3N0207) với mật độ 10000 tế bào/giếng. Bất kỳ định dạng đĩa tương thích phát quang khác bất kỳ đều có thể được sử dụng.

Ngày 2: 5µL dung dịch pha loãng của các hợp chất thử nghiệm bao gồm khoảng nồng độ từ 0,3 đến 25000nM (các kiểu pha loãng khác là có thể) được bổ sung vào các tế bào. Tế bào được ủ trong thời gian ba ngày trong tủ ủ được kiểm soát độ ẩm, CO₂ ở nhiệt độ 37°C. Nồng độ DMSO cuối là 0,5%.

Tiến hành đánh giá tất cả các thử nghiệm Cell Titer Glo vào ngày 5 sau khi cấy.

Vào ngày 5, 95 μ L tác nhân phản ứng Cell Titer Glo (Cell titer Glo Luminescent Cat. No. G7571, Promega) được bổ sung vào mỗi một giếng và được ủ thêm trong 10 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng (kết hợp khuấy). Sự phát quang được xác định trên thiết bị Wallac Victor sử dụng phương thức đọc phát quang chuẩn. Các giá trị IC₅₀ được tính toán sử dụng toán thuật Levenburg Marquard chuẩn (GraphPad Prism).

Ngoài ra, nhiều dòng tế bào ung thư khác từ các nguyên ủy mô khác nhau cũng nhạy với các hợp chất (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) và (Ic*). Các ví dụ bao gồm NCI-H460 (phổi), Molp-8 (u tủy xương) và MV4-11 (AML).

Trên cơ sở các đặc tính sinh học của chúng, các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) theo sáng chế, các chất hỗ biến, cắt triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chúng và các muối của tất cả các dạng nêu trên đều thích hợp để điều trị các bệnh đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường.

Các bệnh như vậy bao gồm, ví dụ: nhiễm trùng virus (ví dụ, HIV và sarcoma Kaposi); các bệnh viêm và tự miễn (ví dụ, viêm kết mạc, viêm khớp, bệnh Alzheimer, viêm thận tiểu cầu và chữa lành vết thương); các nhiễm trùng do vi khuẩn, nấm và/hoặc ký sinh trùng; ung thư bạch cầu, u lympho và các khối u rắn (ví dụ, sarcoma và sarcoma), các bệnh về da (ví dụ, bệnh vẩy nến); các bệnh dựa trên sự tăng sản mà đặc trưng bởi sự gia tăng về số lượng tế bào (ví dụ, nguyên bào sợi, tế bào gan, tế bào xương và tủy xương, các tế bào sụn hoặc cơ trơn hoặc tế bào biểu mô (ví dụ, tăng sản nội mạc tử cung); các bệnh về xương và bệnh tim mạch (ví dụ, tái phát hẹp và phì đại). Các hợp chất này cũng thích hợp để bảo vệ tế bào tăng sinh (ví dụ, các tế bào lông, ruột, máu và tế bào tiền thân) tránh bị tổn thương ADN do điều trị bằng chiếu xạ, điều trị UV và/hoặc điều trị kìm tế bào.

Ví dụ, các bệnh các bệnh ung thư/tăng sinh sau có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế, nhưng không giới hạn bởi:

u não, ví dụ như u dây thần kinh thính giác, u tế bào hình sao như u tế bào hình sao lông, u tế bào hình sao sợi, u tế bào hình sao nguyên sinh, u tế bào hình sao phôi, u tế bào hình sao giảm biệt hóa và u nguyên bào đệm, u thần kinh đệm, u lympho não,

các di căn ở não, khối u tuyến yên như u tế bào tiết prolactin, khối u tạo ra hormone sinh trưởng của người HGH (human growth hormone) và khối u tạo ra hormone hướng vỏ thượng thận ACTH (adrenocorticotrophic hormone), u sọ hầu, u nguyên bào tủy, u mang não và u tế bào thần kinh đệm ít gai; các khối u dây thần kinh (các khối u tân tạo), ví dụ như các khối u của hệ thần kinh thực vật như u nguyên bào thần kinh giao cảm, u hạch thần kinh, u cận hạch (u tủy thượng thận, u tế bào ưa crôm) và các khối u cuộn động mạch cảnh, các khối u trên hệ thần kinh ngoại biên như u thần kinh chân thương, u xơ thần kinh, u rễ thần kinh (u bao dây thần kinh, Schwannoma) và Schwannoma ác tính, cũng như khối u của hệ thần kinh trung ương như khối u não và tủy xương; ung thư ruột ví dụ như ung thư biểu mô trực tràng, ung thư biểu mô ruột kết, ung thư biểu mô đại tràng, ung thư biểu mô hậu môn, ung thư biểu mô ruột già, khối u của ruột non và tá tràng; khối u mí mắt như ung thư biểu mô tế bào đáy; ung thư tuyến tụy hoặc ung thư biểu mô tuyến tụy; ung thư bàng quang hoặc ung thư biểu mô bàng quang và các ung thư đường niệu khác; ung thư phổi (ung thư biểu mô cuống phổi) ví dụ như ung thư biểu mô cuống phổi tế bào nhỏ (ung thư tế bào nhỏ) và ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (non-small cell bronchial carcinomas-NSCLC) như ung thư biểu mô hình đĩa, ung thư biểu mô tuyến ở dạ dày và ung thư phổi tế bào lớn; ung thư vú ví dụ như ung thư biểu mô vú như ung thư biểu mô ống dẫn sữa xâm nhập, ung thư biểu mô dạng keo, ung thư biểu mô tiểu thùy xâm lấn, ung thư biểu mô ống, ung thư biểu mô tuyến thể nang và ung thư biểu mô tế bào dạng nhú, ung thư vú dương tính thụ thể hormone (ung thư vú dương tính thụ thể estrogen, ung thư vú dương tính thụ thể progesterone), ung thư vú dương tính Her2, ung thư vú âm tính ba thụ thể hormone; u lympho không Hodgkin (non-Hodgkin's u lymphos-NHL) ví dụ như u lymphom Burkitt, u lympho không Hodgkin (NHL) ít ác tính và u sùi dạng nấm; ung thư tử cung hoặc ung thư biểu mô nội mạc tử cung hoặc ung thư biểu mô thân tử cung; hội chứng CUP (Cancer of Unknown Primary); ung thư buồng trứng hoặc ung thư biểu mô buồng trứng như ung thư màng nhầy, nội mạc hoặc huyết thanh; ung thư túi mật; ung thư ống

dẫn mật ví dụ như khối u Klatzkin; ung thư tinh hoàn ví dụ như u tinh và u không tinh; u lympho (bệnh sarcom lympho) ví dụ như u lympho ác tính, bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin (NHL) như bệnh bạch cầu nguyên bào mạn tính, bệnh lưới nội mô ung thư bạch cầu, u tế bào miễn dịch, u tương bào, đa u tủy xương (MM), u nguyên bào miễn dịch, u lympho Burkitt, u sùi dạng nấm vùng T, u lympho nguyên bào thoái biến tế bào lớn và u lympho nguyên bào; ung thư thanh quản ví dụ như khối u dây thanh âm, khối u thanh quản trên thanh môn, dưới thanh môn và thanh môn; ung thư xương ví dụ như u sụn xương, u sụn, u nguyên bào sụn, u xơ sụn nhầy, u xương, u xương dạng xương, u nguyên bào xương, u hạt ái toan, khối u tế bào khổng lồ, ung thư mô liên kết sụn, sacôm xương, sacôm Ewing, sacôm tế bào lưới, sacôm mô mềm, sacôm mỡ, u tương bào, loạn sản xơ, nang xương vị thành niên và nang xương phình mạch; u đầu và cổ ví dụ như u môi, lưỡi, sàn miệng, khoang miệng, lợi, vòm miệng, tuyến nước bọt, cổ họng, khoang mũi, xoang mũi, thanh quản và tai giữa; ung thư gan ví dụ như ung thư tế bào gan hoặc ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular carcinoma-HCC); bệnh bạch cầu, ví dụ như bệnh bạch cầu cấp tính như bệnh bạch cầu lympho bào /nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML); bệnh bạch cầu mạn tính như bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tủy mạn tính (chronic myeloid leukaemia-CML); hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS); ung thư dạ dày hoặc ung thư biểu mô dạ dày ví dụ như ung thư biểu mô tuyến dạng nhú, dạng ống và màng nhầy, ung thư biểu mô tế bào nhẵn, ung thư biểu mô tuyến vảy, ung thư biểu mô tế bào nhỏ và ung thư biểu mô không biệt hóa; ung thư tế bào hắc tố ví dụ như ung thư hắc tố lan trên bề mặt da, dạng cục nhỏ, ác tính tại chỗ và ác tính ở ngọn chi; ung thư thận ví dụ như ung thư biểu mô tế bào thận hoặc u ác tính ở thận hoặc u Grawitz; ung thư thực quản hoặc ung thư biểu mô thực quản; ung thư dương vật; ung thư tuyến tiền liệt; (ví dụ, ung thư tiền liệt tuyến kháng cắt tinh hoàn); ung thư cổ họng hoặc ung thư biểu mô họng, ví dụ như ung thư biểu mô mũi họng, ung thư biểu mô vòm họng và ung thư biểu mô dưới hầu; u nguyên

bào vãng mạc, ung thư âm đạo hoặc ung thư biểu mô âm đạo, u trung biểu mô; ung thư biểu mô hình đĩa, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tại chỗ, ung thư tế bào hắc tố ác tính và sarcom; ung thư biểu mô tuyến giáp, ví dụ như ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú, dạng nang và dạng tủy, cũng như ung thư biểu mô giảm biệt hóa; ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô biểu bì và ung thư biểu mô hình đĩa của da; u tuyến ức, ung thư niệu đạo, ung thư cổ tử cung, ung thư biểu mô nang dạng tuyến (AdCC), ung thư tuyến thượng thận và ung thư âm hộ.

Tốt hơn, các bệnh tăng sinh/ung thư cần được điều trị có trạng thái p53 chức năng và/hoặc p53 kiểu hoang dại. p53 chức năng nghĩa là, p53 có khả năng liên kết với ADN và kích hoạt sự phiên mã của các gen đích.

Các hợp chất mới có thể được sử dụng để phòng ngừa, điều trị ngăn hoặc dài ngày các bệnh nêu trên, tùy ý kết hợp với xạ trị hoặc các hợp chất “đã biết” khác, ví dụ như chất kìm tế bào hoặc chất gây độc tế bào, chất ức chế tăng sinh tế bào, chất chống tạo mạch, steroid hoặc kháng thể.

Các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) có thể được sử dụng ở dạng như vậy hoặc kết hợp với các hoạt chất khác theo sáng chế, tùy ý cũng kết hợp với các hoạt chất dược lý khác.

Các tác nhân điều trị (= các hoạt chất kìm tế bào và/hoặc gây độc tế bào) mà có thể được dùng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các hormon, chất tương tự hormon và kháng hormon (ví dụ, tamoxifen, toremifene, raloxifene, fulvestrant, megestrol axetat, flutamide, nilutamide, bicalutamide, aminoglutethimide, cyproterone axetat, finasteride, buserelin axetat, fludrocortisone, fluoxymesterone, medroxyprogesterone, octreotide), các chất ức chế men aromataza (ví dụ, anastrozole, letrozole, liarozole, vorozole, exemestane, atamestane), các chất chủ vận và đối kháng LHRH (ví dụ, goserelin axetat, luprolide), các chất ức chế yếu tố sinh trưởng (yếu tố sinh trưởng, ví dụ như “yếu tố sinh trưởng xuất phát từ tiểu cầu (PDGF)”, “yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGF)”, “yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (VEGF)”,

“yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGF)”, “các yếu tố sinh trưởng giống insuline (IGF)”, “yếu tố sinh trưởng biểu bì người (HER, ví dụ, HER2, HER3, HER4)” và “yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF)”), các chất ức chế là, ví dụ các kháng thể “yếu tố sinh trưởng”, kháng thể “thụ thể yếu tố sinh trưởng” và các chất ức chế tyrosin kinaza, ví dụ như cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib, bosutinib và trastuzumab); các chất kháng chuyển hóa (ví dụ, các kháng folat như methotrexate, raltitrexed, chất tương tự pyrimidine như 5-flouracil (5-FU), capecitabine và gemcitabine, purine và chất tương tự adenosine như mercaptopurine, thioguanine, cladribine và pentostatin, cytarabine (ara C), fludarabine); các kháng sinh kháng khối u (ví dụ, anthracyclins như doxorubicin, doxil (pegylated liposomal doxorubicin hydrochlorua, myocet (non-pegylated liposomal doxorubicin), daunorubicin, epirubicin và idarubicin, mitomycin-C, bleomycin, dactinomycin, plicamycin, streptozocin); các dẫn xuất platin (ví dụ, cisplatin, oxaliplatin, carboplatin); các tác nhân alkyl hóa (ví dụ, estramustin, mecloretamin, melphalan, chlorambucil, busulphan, dacarbazin, xyclophosphamide, ifosfamide, temozolomide, nitrosoureas, ví dụ như carmustin và lomustin, thiotepa); các tác nhân chống phân bào (ví dụ, Vinca alkaloid, ví dụ như vinblastine, vindesin, vinorelbin và vincristine; và các taxan như paclitaxel, docetaxel); các chất ức chế sự hình thành mạch (ví dụ, tasquinimod), các chất ức chế tubuline; các chất ức chế tổng hợp ADN (ví dụ, sapacitabine), các chất ức chế PARP, các chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, epipodophyllotoxins, ví dụ như etoposide và etopophos, teniposide, amsacrin, topotecan, irinotecan, mitoxantrone), các chất ức chế serine/threonine kinaza (ví dụ, các chất ức chế PDK 1, các chất ức chế Raf, các chất ức chế A-Raf, các chất ức chế B-Raf, các chất ức chế C-Raf, các chất ức chế mTOR, các chất ức chế mTORC1/2, các chất ức chế PI3K, các chất ức chế PI3K α , các chất ức chế kép mTOR/PI3K, các chất ức chế STK 33, các chất ức chế AKT, các chất ức chế PLK 1, các chất ức chế CDK, các chất ức chế Aurora kinaza), các chất ức chế tyrosine kinaza (ví dụ, các chất ức chế PTK2/FAK), các chất ức chế tương tác protein protein (ví dụ, chất hoạt hóa IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX), các chất ức chế MEK (ví dụ, pimasertib), các chất ức chế ERK, các chất ức chế FLT3 (ví dụ, quizartinib), các chất ức chế BRD4, các chất ức chế IGF-1R, chất chủ vận TRAILR2, các chất ức chế Bcl-xL, các chất ức chế Bcl-2 (ví dụ, venetoclax), các chất ức chế Bcl-2/Bcl-xL, các chất ức chế

thụ thể ErbB, các chất ức chế BCR-ABL, các chất ức chế ABL, các chất ức chế Src, chất tương tự rapamycin (ví dụ, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus), các chất ức chế tổng hợp androgen (ví dụ, abiraterone, TAK-700), các chất ức chế thụ thể androgen (ví dụ, enzalutamide, ARN-509), liệu pháp miễn dịch trị liệu (ví dụ, sipuleucel-T), các chất ức chế DNMT (ví dụ, SGI 110, temozolomide, vosaroxin), các chất ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat, entinostat, pracinostat, panobinostat), các chất ức chế ANG1/2 (ví dụ, trebananib), các chất ức chế CYP17 (ví dụ, galeterone), các dược phẩm xạ trị (ví dụ, radium-223, alpharadin), các tác nhân miễn dịch trị liệu (ví dụ, vaccin dựa vào poxvirus, ipilimumab, các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch) và các tác nhân hóa trị liệu khác nhau như amifostin, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferon, interferon alpha, leucovorin, rituximab, procabazine, levamisole, mesna, mitotane, pamidronate và porfimer.

Các thành phần kết hợp có thể khác là 2-clodesoxyadenosine, 2-flodesoxycytidine, 2-methoxyoestradiol, 2C4, 3-alethine, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, 16-aza-epothilone B, ABT-199, ABT-263/navitoclax, ABT-737, A 105972, A 204197, aldesleukin, alisertib/MLN8237, alitretinoin, allovectin-7, altretamine, alvocidib, amonafide, anthrapyrazole, AG-2037, AP-5280, apaziquone, apomine, aranose, arglabin, arzoxifene, atamestane, atrasentan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), AMG-232, AMG-511, AMG 2520765, AMG 2112819, ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/ AZD-8330, ATSP-7041, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-1480, AZD-4547, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, AZD-7762, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azacitidine (5-aza), azaepothilone B, azonafide, barasertib/AZD1152, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, BEZ-235/dactolisib, biricodar dicitrate, birinapant, BCX-1777, BKM-120/buparlisib, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992/afatinib, BIBF 1120/nintedanib, BI 836845, BI 2536, BI 6727/volasertib, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BIIB-022, axitinib, bleomycin, bleomycin A, bleomycin B, brivanib, bryostatins, bryostatins-1, bortezomib, brostallicin, busulfan,

BYL-719/alpelisib, CA-4 prodrug, CA-4, cabazitaxel, cabozantinib, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamide, capecitabine, carboxyphthalatoplatin, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixime, ceftazidime, ceftriaxone, celecoxib, celmoleukin, cemadotin, CGM-097, CH4987655/RO-4987655, clotrianisene, cilengitide, ciclosporin, CD20 antibodies, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, clofarabine, colchicin, combretastatin A4, COT các chất ức chế, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 cryptophycin 52, CPI-613, CTP-37, CTLA-4 monoclonal antibodies (ví dụ, ipilimumab), CP-461, crizotinib, CV-247, cyanomorpholinodoxorubicin, cytarabine, D 24851, dasatinib, decitabine, doxorubicin, doxyrubicin, deoxycoformycin, depsipeptide, desoxyepothilone B, dexamethasone, dexrazoxane, diethylstilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatin 10, doranidazole, DS-7423, DS-3032, E7010, E-6201, edatrexat, edotreotide, efaproxiral, eflornithine, EGFR các chất ức chế, EKB-569, EKB-509, enzastaurin, elesclomol, elsamitrucin, epothilone B, epratuzumab, EPZ-004777, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH₃, etynylcytidine, etynylloestradiol, exatecan, exatecan mesylate, exemestane, exisulind, fenretinide, figitumumab, floxuridine, axit folic, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestane, fostamatinib, fotemustine, galarubicin, gallium maltolate, ganetespib, gefinitib, gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, gimatecan, glufosfamide, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT immunogen, GMK, GMX-1778, GPX-100, gp100-peptide vaccines, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-1995010, GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GSK-2636771, GSK-525762A/I-BET-762, GW2016, granisetron, herceptine, hexamethylmelamin, histamine, homoharringtonine, axit hyaluronic, hydroxyurea, hydroxyprogesterone caproate, HDM-201, ibandronate, ibritumomab, ibrutinib/PCI-32765, idasanutlin, idatrexate, idelalisib/CAL-101, idenestrol, IDN-5109, IGF-1R các chất ức chế, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), immunol, indisulam, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, pegylated interferon alpha-2b, interleukin-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, iproplatin, irofulven, isohomohalichondrin-B, isoflavone, isotretinoin, ixabepilone, JRX-2, JSF-

154, JQ-1, J-107088, conjugated oestrogens, kahalid F, ketoconazole, KW-2170, KW-2450, KU-55933, LCL-161, lobaplatin, leflunomide, lenalidomide, lenograstim, leuprolide, leuporelin, lexidronam, LGD-1550, linezolid, lovastatin, lutetium texaphyrin, lometrexol, lonidamine, losoxantrone, LU 223651, lurbinectedin, lurtotecan, LY-S6AKT1, LY-2780301, LY-2109761/galunisertib, mafosfamide, marimastat, masoprocol, mecloetamin, MEK các chất ức chế, MEK-162, methyltestosteron, methylprednisolone, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurin, axit minodronic, mitomycin, mivobulin, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, MLN-0128, MLN-2480, motexafin gadolinium, MS-209, MS-275, MX6, neridronate, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulide, nitroglycerin, nolatrexed, norelin, N-acetylcysteine, NU-7441 06-benzylguanine, oblimersen, omeprazole, olaparib, oncophage, oncoVEX^{GM-CSF}, ormiplatin, ortataxel, OX44 antibodies, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), 4-1BB antibodies, oxantrazole, oestrogen, onapristone, palbociclib/PD-0332991, panitumumab, panobinostat, patupilone, pazopanib, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, các kháng thể PD-1 và PD-L1 (ví dụ, pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, MEDI-4736/durvalumab, RG-7446/atezolizumab), PD-616, PEG-paclitaxel, paclitaxel ổn định bằng albumin, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PF-3758309, PHA-665752, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosine, perillyl alcohol, pertuzumab, pevonedistat, PI3K các chất ức chế, PI3K/mTOR các chất ức chế, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatin, pivaloyloxymethylbutyrate, pixantrone, phenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamycin, axit polyprenic, ponatinib, porfiromycin, posaconazole, prednisone, prednisolone, PRT-062607, quinamed, quinupristin, quizartinib/AC220, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnase, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, rebeccamycin analogues, receptor tyrosine kinase (RTK) các chất ức chế, revimid, RG-7167, RG-7112, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG-7356, RG 7440, RG-7775, rhizoxin, rhu-MAb, rigosertib rinfabate, risedronate, rituximab, robatumumab, rofecoxib, romidepsin, RO-4929097, RO-31-7453, RO-5126766, RO-

5068760, RPR 109881A, rubidazone, rubitecan, R-flurbiprofen, RX-0201, ruxolitinib, S-9788, sabarubicin, SAHA, sapacitabine, SAR-405838, sargramostim, satraplatin, SB-408075, SB-431542, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, selinexor, semustin, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, spiroplatin, squalamin, STF-31, axit suberanilohydroxamic, sutent, T 900607, T 138067, TAE-684, TAK-733, TAS-103, tacedinaline, talaporfin, tanespimycin, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexin, tazarotene, tegafur, temozolamide, tesmilifene, testosterone, testosterone propionate, tesmilifene, tetraplatin, tetrodotoxin, tezacitabine, thalidomide, theralux, therarubicin, thymalfasin, thymectacin, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamine, tocladesine, tomudex, toremofin, tosedostat, trabectedin, TransMID-107, axit transretinic, traszutumab, tremelimumab, tretinoin, triacetyluridine, triapine, triciribine, trimetrexate, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidin, axit valproic, valrubicin, vandetanib, vatalanib, vincristine, vinflunine, virulizin, vismodegib, vosaroxin, WX-UK1, WX-554, vectibix, XAV-939, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, ZSTK-474, zoledronat và zosuquidar.

Đặc biệt được ưu tiên là các phương pháp điều trị và các sử dụng trong y học bao gồm việc sử dụng hợp chất (I) theo sáng chế kết hợp với các tác nhân miễn dịch trị liệu, ví dụ, các chất ức chế điểm kiểm soát bao gồm các tác nhân kháng PD-1 và kháng PD-L1 (ví dụ như pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, MEDI-4736/durvalumab và RG-7446/atezolizumab) và tác nhân kháng LAG3. Do đó, một khía cạnh của sáng chế bộc lộ các phương pháp điều trị và các sử dụng trong y học bao gồm việc sử dụng hợp chất (I) theo sáng chế kết hợp với tác nhân kháng PD-1 hoặc kháng PD-L1 (ví dụ như pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, MEDI-4736/durvalumab và RG-7446/atezolizumab). Khía cạnh khác theo sáng chế mô tả phương pháp điều trị và các sử dụng trong y học bao gồm việc sử dụng hợp chất (I) theo sáng chế kết hợp với tác nhân kháng LAG3. Khía cạnh khác theo sáng chế mô tả phương pháp điều trị và các sử dụng trong y học bao gồm việc sử dụng hợp chất (I) theo sáng chế kết hợp với tác nhân kháng PD-1 và tác nhân kháng LAG3.

Chế phẩm thích hợp bao gồm ví dụ viên nén, viên tròn, viên nang, dạng đạn đặt, viên ngậm, viên ngậm dẹt, dung dịch – đặc biệt là dung dịch tiêm (dưới da, tĩnh mạch, trong cơ) và dịch truyền (có thể tiêm) – cồn ngọt, xi-rô, viên nhện, nhũ tương, bột xông hoặc có thể phân tán được. Lượng (các) hợp chất có hoạt tính được lý cần phải nằm trong khoảng từ 0,1 đến 90% trọng lượng, tốt hơn từ 0,5 đến 50% trọng lượng so với toàn bộ chế phẩm, tức là, với lượng đủ để đạt được khoảng liều lượng xác định dưới đây. Nếu cần, liều lượng đã định có thể được dùng vài lần trong một ngày.

Viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách kết hợp (các) hoạt chất với các thành phần đã biết, ví dụ chất pha loãng trợ như canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc lactoza, các chất phân hủy như tinh bột ngô hoặc axit alginic, các chất kết dính như tinh bột hoặc gelatin, chất làm trơn như magie stearat hoặc bột talc, các tác nhân để làm chậm giải phóng, như carboxymetyl xenluloza, xenluloza axetat phtalat, hoặc polyvinyl axetat, các chất mang, chất phụ gia, chất hoạt diện. Viên nén cũng có thể bao gồm nhiều lớp.

Do đó, viên nén bọc có thể được điều chế bằng cách bọc các lõi được tạo ra theo cách tương tự như viên nén bằng các chất thông thường được sử dụng để bọc viên nén, ví dụ colidon hoặc senlac, gôm arabic, bột talc, titan dioxit hoặc đường. Để đạt được sự giải phóng chậm hoặc ngăn chặn khả năng không tương hợp, lõi cũng có thể bao gồm nhiều lớp. Tương tự, lớp bọc viên nén có thể bao gồm nhiều lớp để đạt được sự giải phóng chậm, có thể sử dụng các tá dược nêu trên đối với viên nén.

Xi-rô hoặc cồn ngọt chứa các hoạt chất hoặc tổ hợp của chúng theo sáng chế có thể chứa thêm chất làm ngọt như sacarin, xyclamate, glyxerol hoặc đường và chất tăng vị, ví dụ, chất tạo vị như vanillin hoặc chất chiết cam. Chúng cũng có thể chứa các chất phụ gia hoặc chất làm đặc huyền phù như natri cacboxymetyl xenluloza, chất tạo ẩm ví dụ như sản phẩm ngưng của các rượu béo với etylen oxit, hoặc chất bảo quản như p-hydroxybenzoat.

Các dung dịch tiêm và truyền được điều chế theo cách thông thường, ví dụ, với việc bổ sung tác nhân đẳng trương, chất bảo quản như p-hydroxybenzoat, hoặc chất làm ổn định như các muối kim loại kiềm của axit etylendiamin tetraaxetic, tùy ý sử dụng các

chất tạo nhũ hóa và/hoặc chất phân tán, trong khi nếu nước được sử dụng làm chất pha loãng, ví dụ, dung môi hữu cơ tùy ý có thể được sử dụng làm các tác nhân solvat hóa hoặc các chất trợ giúp hòa tan, và được chuyển vào trong các lọ tiêm hoặc ống tiêm hoặc chai truyền.

Viên nang chứa một hoặc nhiều hoạt chất hoặc hỗn hợp của các hoạt chất có thể, ví dụ được điều chế bằng cách trộn kết hợp hoạt chất với các chất mang trợ như lactoza hoặc sorbitol và đóng gói chúng thành viên nang gelatin.

Viên đạn đặc thích hợp có thể được tạo ra, ví dụ bằng cách trộn kết hợp với các chất mang được cung cấp cho mục đích này như chất béo trung tính hoặc polyetylen glycol hoặc các dẫn xuất của chúng.

Tá dược mà có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ, nước, các dung môi hữu cơ được dùng như parafin (ví dụ, các phân đoạn dầu mỏ), dầu thực vật (ví dụ, dầu của các loại cây thân củ hoặc dầu vừng), các rượu đơn chức hoặc đa chức (ví dụ, etanol hoặc glyxerol), các chất mang, ví dụ như các bột khoáng tự nhiên (ví dụ, kaolin, đất sét, bột talc, đá phấn), các bột khoáng tổng hợp (ví dụ, axit silicic độ phân tán cao và silicat), đường (ví dụ, đường mía, lactoza và glucoza), các chất nhũ hóa (ví dụ, lignin, nước thải sulphit, metylxenluloza, tinh bột và polyvinylpyrrolidon) và các chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, bột talc, axit stearic và natri lauryl sulphat).

Chế phẩm được dùng bằng các phương pháp thông thường, tốt hơn là qua đường miệng hoặc qua da, tốt nhất là qua đường miệng. Để dùng theo đường miệng, dĩ nhiên viên nén có thể chứa, ngoài các chất mang nêu trên, các chất phụ gia như natri xitrat, canxi cacbonat và dicanxi phosphat cùng với các chất phụ gia khác như tinh bột, tốt hơn là tinh bột khoai tây, gelatin và tương tự. Ngoài ra, các chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulphat và bột talc có thể được sử dụng đồng thời trong quá trình tạo viên nén. Trong trường hợp huyền phù nước, các hoạt chất có thể được kết hợp với các chất điều vị hoặc chất tạo màu khác nhau ngoài các tá dược nêu trên.

Để dùng qua đường ngoài tiêu hóa, có thể sử dụng dung dịch chứa hoạt chất với chất mang lỏng thích hợp.

Khoảng liều lượng của các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*) có thể áp dụng mỗi ngày thông thường nằm trong khoảng từ 1mg đến 2000mg, tốt hơn từ 50 đến 1000mg, tốt hơn nữa từ 100 đến 500mg.

Liều lượng để sử dụng theo đường tĩnh mạch nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg mỗi giờ, tốt hơn từ 5mg và 500mg mỗi giờ.

Tuy nhiên, đôi khi có thể sử dụng vượt ra ngoài khoảng liều lượng đã định, tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, đáp ứng riêng biệt với thuốc, bản chất của chế phẩm của nó và thời gian hoặc khoảng cách mà thuốc được dùng. Do đó, trong một số trường hợp, có thể bảo đảm đầy đủ khi sử dụng lượng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên, trong khi ở những trường hợp khác, cần phải vượt trên giới hạn trên. Khi được dùng với lượng lớn, nên chia chúng thành nhiều liều nhỏ để dùng trong ngày.

Các ví dụ phối chế tiếp theo đây minh họa cho sáng chế không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế (hoạt chất trong tất cả các ví dụ là hợp chất theo các công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia*), (Ib*) hoặc (Ic*)):

Ví dụ về dược phẩm

A)	Viên nén	trong mỗi viên
	hoạt chất	100mg
	lactoza	140mg
	tinh bột ngô	240mg
	polyvinylpyrrolidon	15mg
	magie stearat	5mg
		500mg

Hoạt chất đã nghiền mịn, lactoza và một lượng tinh bột ngô được trộn với nhau. Hỗn hợp này được sàng, tiếp theo, làm ẩm bằng dung dịch chứa polyvinylpyrrolidon trong nước, nhào, tạo hạt ướt và sấy. Các hạt, tinh bột ngô và magie stearat còn lại được sàng và trộn với nhau. Hỗn hợp này được nén để tạo ra viên nén có hình dáng và kích thước thích hợp.

B)	Viên nén	trong mỗi viên
	hoạt chất	80mg
	lactoza	55mg
	tinh bột ngô	190mg
	microcrystalline xenluloza	35mg
	polyvinylpyrrolidon	15mg
	tinh bột natricarboxymetyl	23mg
	magie stearat	2mg
		400mg

Hoạt chất đã nghiền mịn, một lượng tinh bột ngô, lactoza, xenluloza vi tinh thể và polyvinylpyrrolidon được trộn với nhau, hỗn hợp này được sàng và xử lý bằng tinh bột ngô còn lại và nước để tạo ra hạt sẽ được sấy khô và sàng. Tinh bột natricarboxymetyl và magie stearat được bổ sung vào và trộn và hỗn hợp này được nén để tạo ra viên nén có kích thước thích hợp.

C)	Viên nén	trong mỗi viên
	hoạt chất	25mg
	lactoza	50mg
	microcrystalline xenluloza	24mg
	magie stearat	1mg
		100mg

Hoạt chất, lactoza và xenluloza được trộn kết hợp với nhau. Hỗn hợp được sàng, sau đó được tạo ẩm bằng nước, tạo hạt, tạo hạt ướt và sấy khô hoặc tạo hạt khô hoặc trực tiếp hỗn hợp cuối cùng với magie stearat và được ép hành viên nén có hình dạng và kích thước thích hợp. Khi tạo hạt ướt, lactoza hoặc xenluloza thêm và magie stearat được bổ sung và hỗn hợp được ép để tạo ra viên nén có hình dạng và kích thước thích hợp.

D) Dung dịch ống tiêm

hoạt chất	50mg
natri clorua	50mg
nước để tiêm	5mL

Hoạt chất được hòa tan trong nước ở chính độ pH của nó hoặc tùy ý ở độ pH=5,5 đến 6,5 và natri clorua được bổ sung vào để tạo đẳng trương. Dung dịch tạo ra được lọc để không còn chất gây sốt và dịch lọc được chuyển trong điều kiện vô trùng vào ống thuốc tiêm, tiếp theo, tiệt trùng và bịt kín bằng cách gắn kín. Ống thuốc tiêm này chứa 5mg, 25mg và 50mg hoạt chất.

mỗi một R^{e1} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{f1} và/hoặc R^{g1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{f1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{g1}$, $-C(O)OR^{g1}$, $-C(O)NR^{g1}R^{g1}$, $-S(O)_2R^{g1}$, $-S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$, $-NHC(O)R^{g1}$, $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{g1}$ và phần tử thế hóa trị hai $=O$, trong khi $=O$ có thể duy nhất là phần tử thế trong các hệ vòng không thơm;

mỗi một R^{g1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

một trong số các gốc R^2 và R^3 từ nhóm bao gồm là hydro và gốc còn lại được lựa chọn từ phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh, trong đó phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b2} và/hoặc R^{c2} giống hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b2} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c2}$ từ nhóm bao gồm từ nhóm bao gồm

mỗi một R^{c2} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{4-6} xycloalkenyl, phenyl, heteroaryl 5-6 cạnh và heteroxyclyl 3-7 cạnh;

A được lựa chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh nếu F là cacbon hoặc A là heteroaryl 5-6 cạnh chứa nitơ nếu F là nitơ;

mỗi một R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{a4} và R^{b4} ;

mỗi một R^{a4} độc lập với nhau là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b4} và/hoặc R^{c4} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{b4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NH SO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}alkyl)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c4}$;

mỗi một R^{c4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{d4} và/hoặc R^{e4} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, $C_{4-7}xycloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{d4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{e4}$, $-NR^{e4}R^{e4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-C(O)NR^{e4}R^{e4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{e4}$, $-S(O)_2R^{e4}$, $-S(O)_2NR^{e4}R^{e4}$, $-NHC(O)R^{e4}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e4}$;

mỗi một R^{e4} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{f4} và/hoặc R^{g4} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, $C_{4-7}xycloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{f4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{g4}$, $-NR^{g4}R^{g4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{g4}$, $-C(O)OR^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}R^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{g4}$, $-S(O)_2R^{g4}$, $-S(O)_2NR^{g4}R^{g4}$, $-NHC(O)R^{g4}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{g4}$;

mỗi một R^{g4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, $C_{4-7}xycloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

r là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3;

n là số nguyên 1 hoặc 2;

mỗi một R^7 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, $C_{1-4}alkyl$, $-CN$, $C_{1-4}haloalkyl$, $-OC_{1-4}alkyl$ và $-OC_{1-4}haloalkyl$;

q là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3;

W , X và Y là $-CH=$

với điều kiện hydro trong mỗi một $-\text{CH}=\text{}$ có thể được thay thế bằng phần tử thế R^7 nếu có mặt ;

V là oxy hoặc lưu huỳnh;

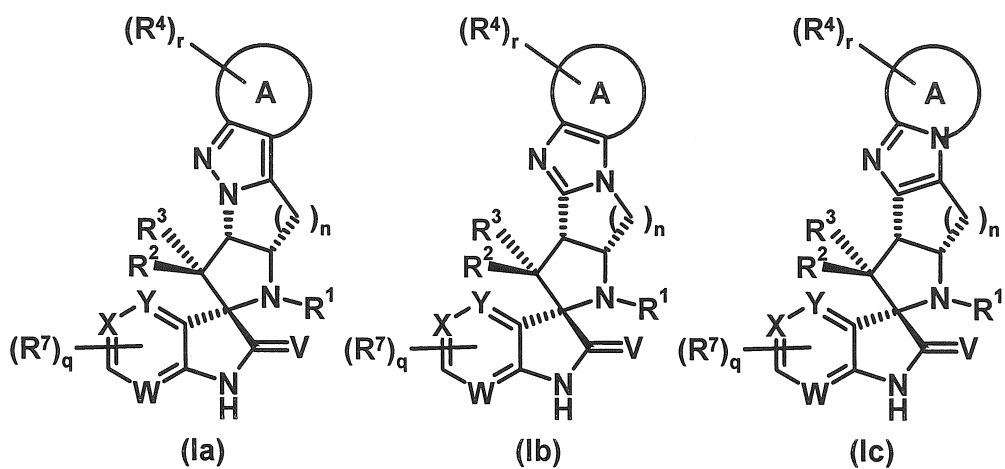
D là nitơ, E là cacbon và F là cacbon; hoặc

D là cacbon, E là nitơ và F là cacbon; hoặc

D là cacbon, E là cacbon và F là nitơ;

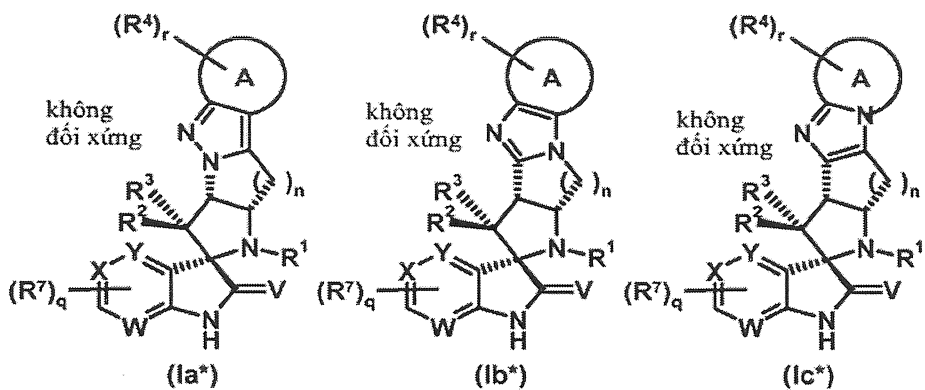
hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc (Ic):



hoặc muối của hợp chất này.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này có công thức (Ia*) hoặc (Ib*) hoặc (Ic*):



hoặc muối của hợp chất này.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

R^1 là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{b1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$,

$-NHC(O)R^{c1}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c1}$;

mỗi một R^{c1} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{d1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$,

$-NHC(O)R^{e1}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e1}$;

mỗi một R^{e1} độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{f1} và/hoặc R^{g1} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{f1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{g1}$, $-C(O)OR^{g1}$, $-C(O)NR^{g1}R^{g1}$, $-S(O)_2R^{g1}$, $-S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$,

$-NHC(O)R^{g1}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{g1}$;

mỗi một R^{g1} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

hoặc muối của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

một trong số R^2 và R^3 là hydro và gốc còn lại được lựa chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh, trong đó phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm bao gồm $-OC_{1-6}alkyl$, halogen, $C_{1-6}alkyl$ và $C_{1-6}haloalkyl$;

hoặc muối của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

R^3 là hydro;

hoặc muối của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

A được lựa chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh nếu F là cacbon hoặc

A là heteroaryl 5-6 cạnh chứa nitơ nếu F là nitơ;

mỗi một R^4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm R^{a4} và R^{b4} ;

mỗi một R^{a4} độc lập với nhau là nhóm, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{b4} và/hoặc R^{c4} giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, $C_{4-7}xycloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

mỗi một R^{b4} được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NHOR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(C_{1-4}alkyl)SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c4}$;

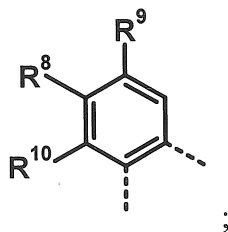
mỗi một R^{c4} độc lập với nhau được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, $C_{4-7}xycloalkenyl$, $C_{6-10}aryl$, heteroaryl 5-10 cạnh và heteroxyclyl 3-10 cạnh;

r là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

A cùng với r phần tử thế R^4 là



R^8 được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, halogen, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_{1-6}$ alkyl, $-C(O)N(C_{1-6}alkyl)_2$ và $-S(O)_2C_{1-6}alkyl$;

R^9 được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, halogen, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_{1-6}$ alkyl, $-C(O)N(C_{1-6}alkyl)_2$ và $-S(O)_2C_{1-6}alkyl$;

R^{10} được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, halogen, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHC_{1-6}$ alkyl, $-C(O)N(C_{1-6}alkyl)_2$ và $-S(O)_2C_{1-6}alkyl$;

với điều kiện ít nhất một trong số R^8 đến R^{10} nhưng không phải tất cả R^8 đến R^{10} là hydro;

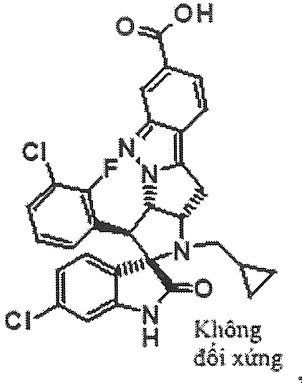
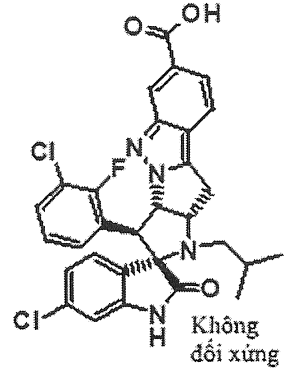
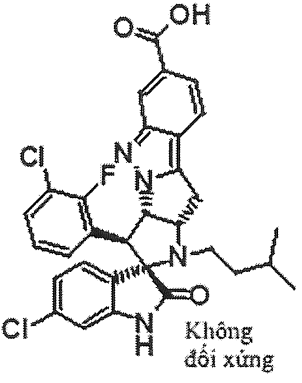
hoặc muối của nó.

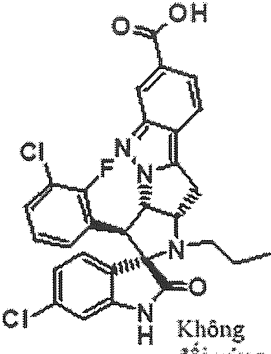
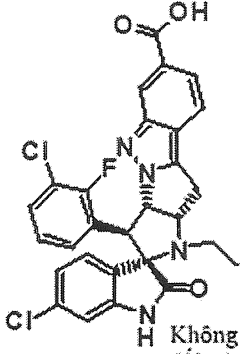
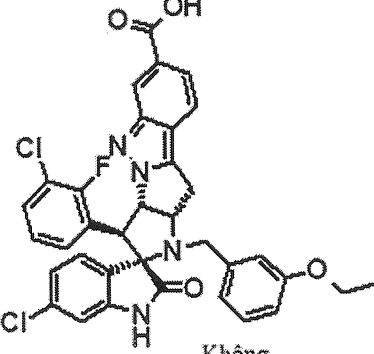
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

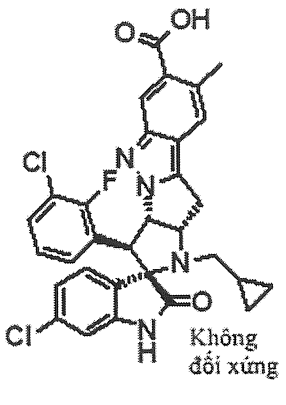
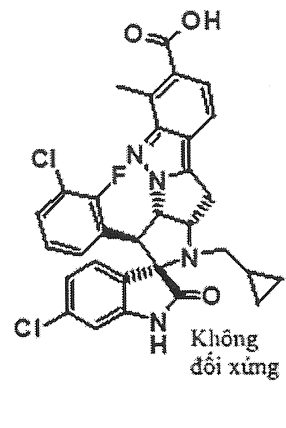
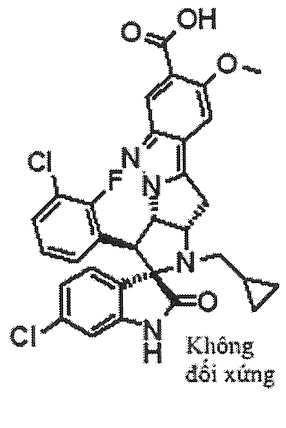
mỗi một R^7 độc lập là halogen hoặc $-CN$ và q là 1 hoặc 2;

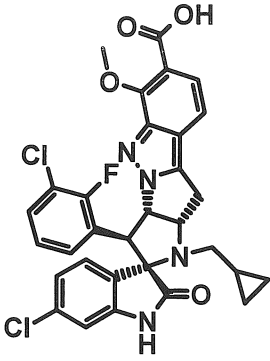
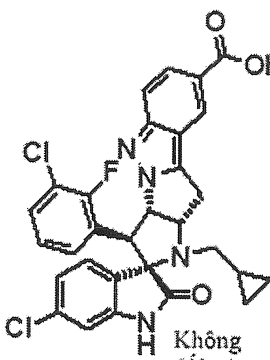
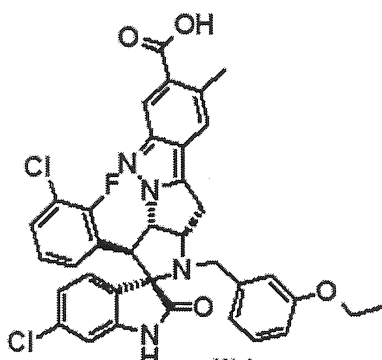
hoặc muối của nó.

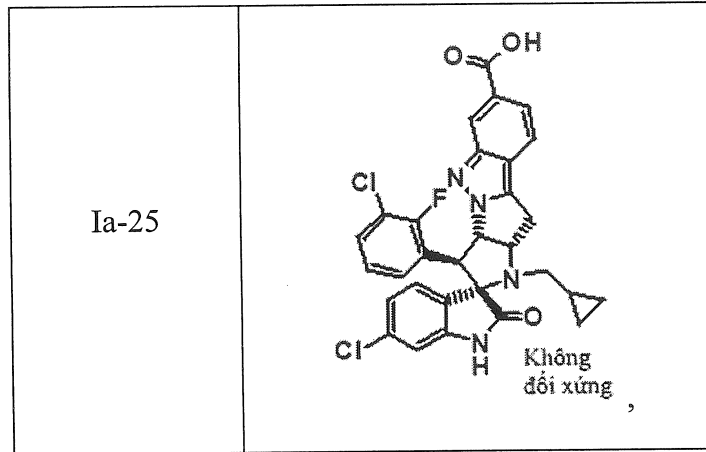
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất này được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

Ia-25	 Không đối xứng
Ia-27	 Không đối xứng
Ia-28	 Không đối xứng

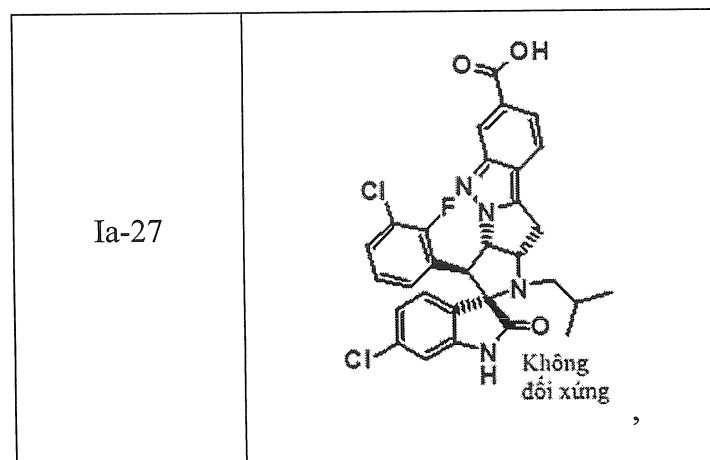
Ia-29	 Không đối xứng
Ia-30	 Không đối xứng
Ia-32	 Không đối xứng

Ia-33	 Không đối xứng
Ia-34	 Không đối xứng
Ia-35	 Không đối xứng

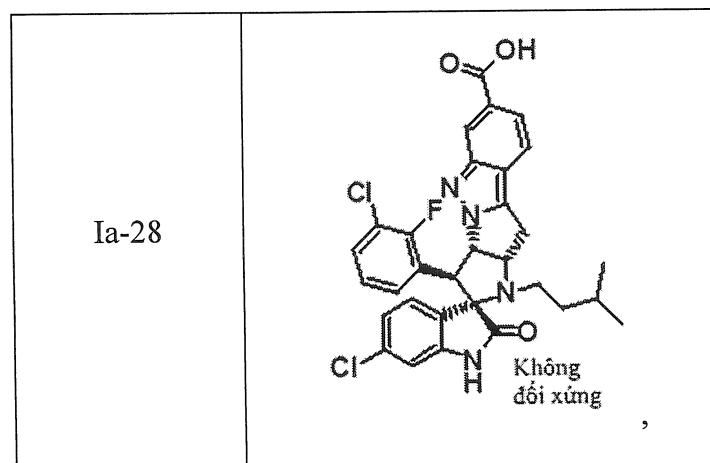
Ia-36	 ,
Ia-38	 Không đối xứng ,
Ia-40	 Không đối xứng ,



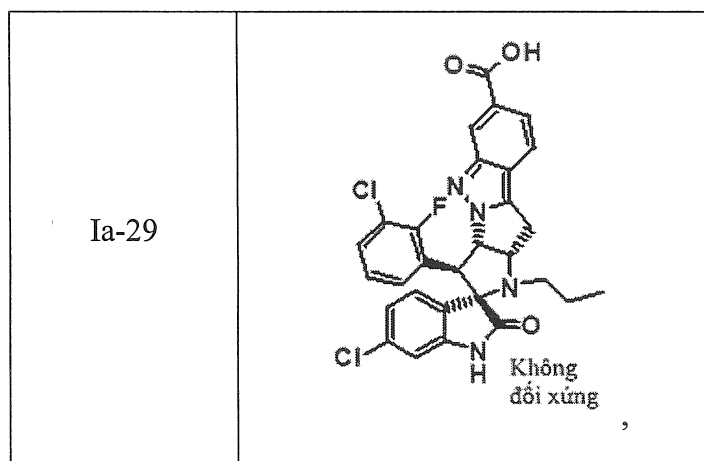
12. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



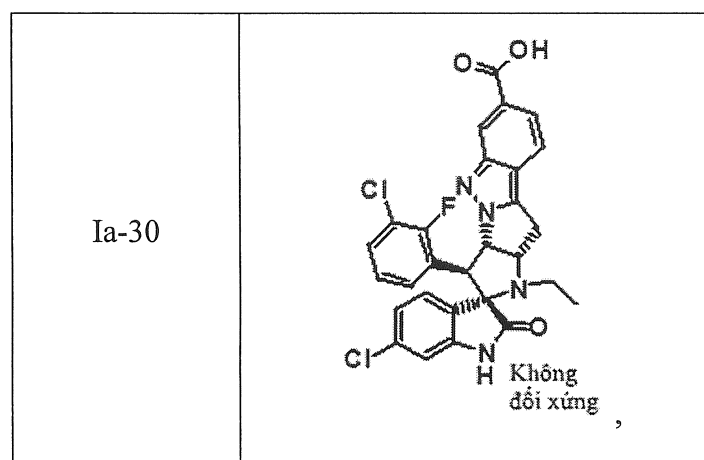
13. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



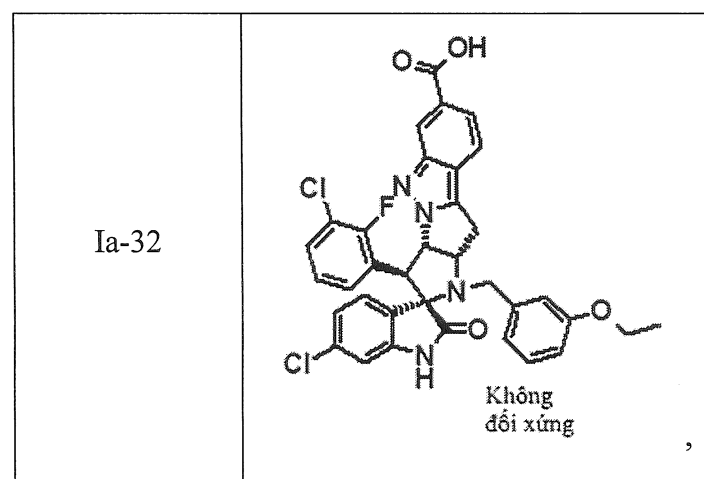
14. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



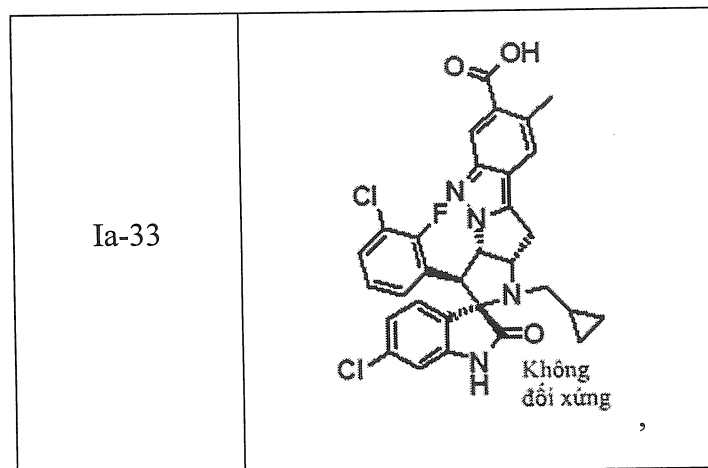
15. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



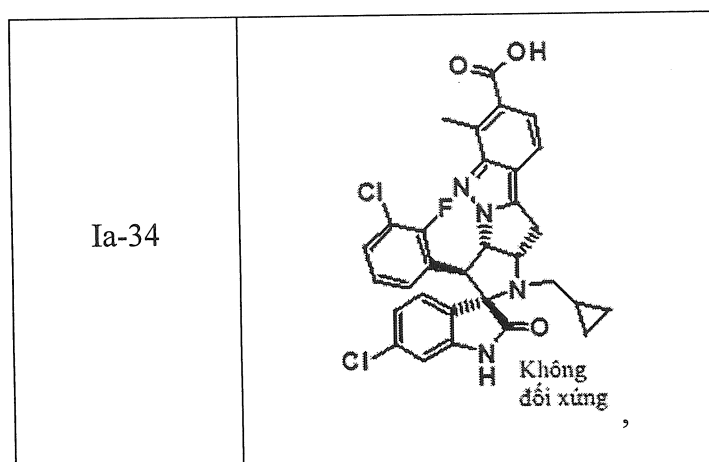
16. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



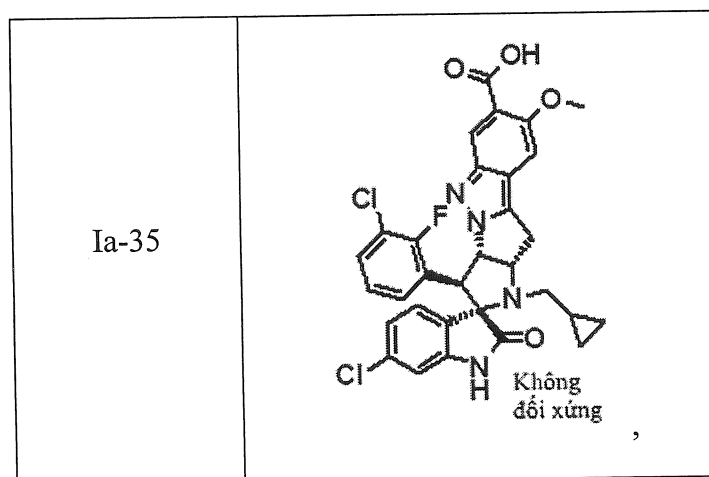
17. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



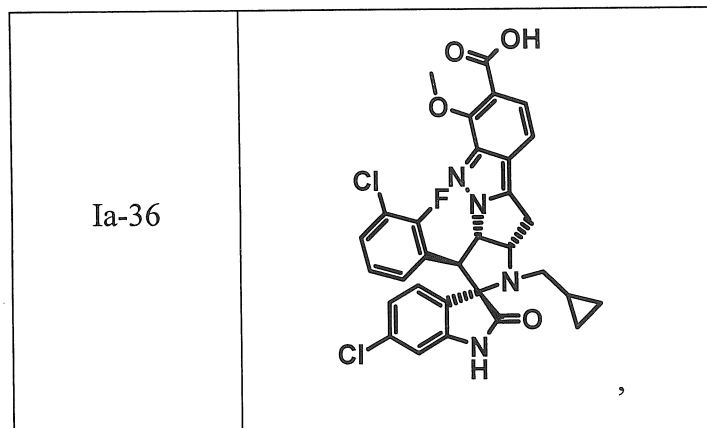
18. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



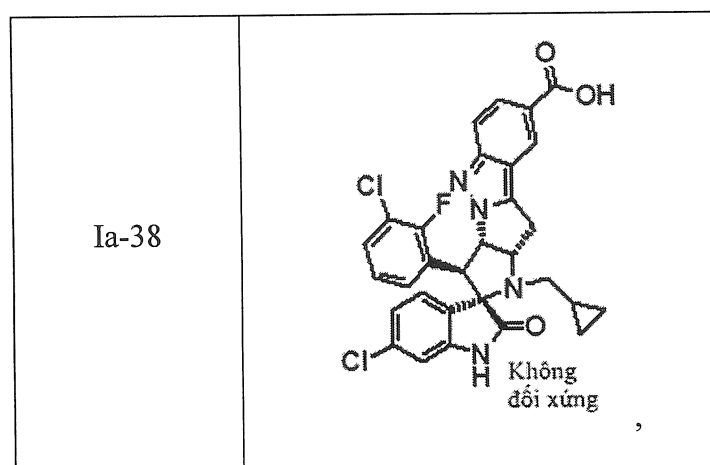
19. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



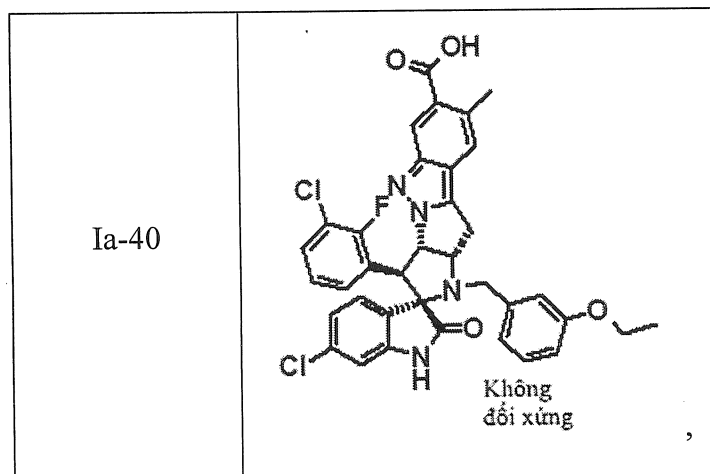
20. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



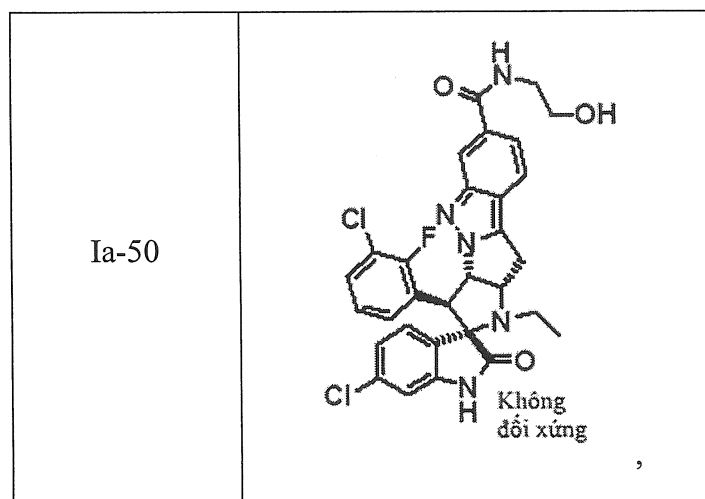
21. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



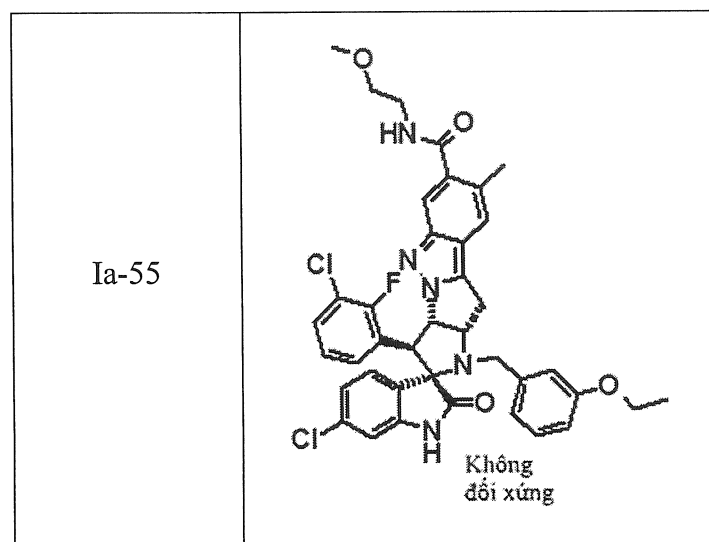
22. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



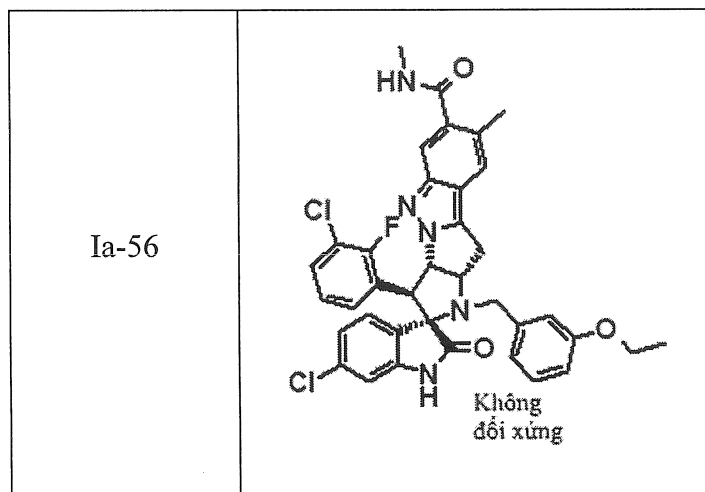
23. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có công thức:



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



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



26. Muối được dụng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 đến 25.
27. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25 hoặc muối được dụng của hợp chất này và chất mang được dụng.
28. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25 hoặc muối được dụng của hợp chất này và ít nhất một chất có hoạt tính kìm tế bào và/hoặc gây độc tế bào khác.