



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



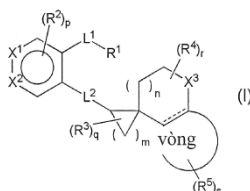
1-0033624

(51)⁷ A61K 31/277; A61P 35/00; A61P 43/00; (13) B
A61K 45/00

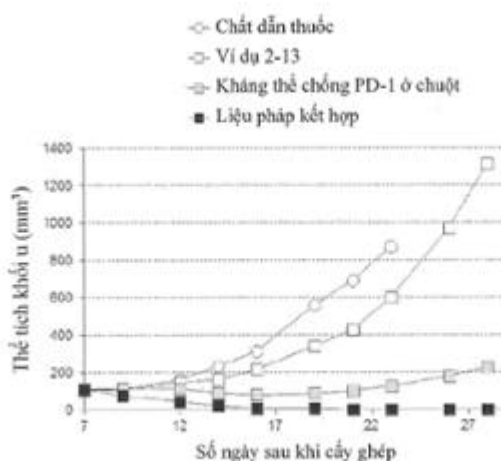
(21) 1-2018-05991 (22) 06/07/2017
(86) PCT/JP2017/024753 06/07/2017 (87) WO2018/008711 11/01/2018
(30) 62/359,504 07/07/2016 US
(45) 25/10/2022 415 (43) 25/06/2019 375A
(73) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526, Japan
(72) YOSHIDA, Takao (JP); SHOYAMA, Akiko (JP); TAKANO, Hirotsugu (JP).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA TỔ HỢP CHẤT ĐỐI KHÁNG EP4 VÀ CHẤT ỨC CHẾ
ĐIỂM KIỂM TRA MIỄN DỊCH

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa tổ hợp của hợp chất được thể hiện bởi công thức (I),



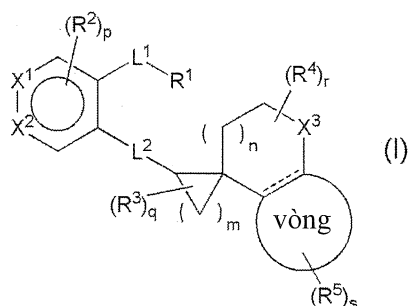
muối của hợp chất này, solvat của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch (như là kháng thể chống PD-1) được tạo ra. Tổ hợp này của sáng chế cho thấy hiệu quả chống khối u mạnh và vì vậy có tác dụng điều trị ung thư.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm bao gồm tổ hợp của hợp chất được thể hiện bởi công thức (I)

Công thức hóa học 1



(trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả dưới đây), muối của hợp chất này, solvat của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Prostaglandin E_2 (PGE_2), chất chuyển hóa đã được biết đến của loạt axit arachidonic, đã được biết đến là có tác dụng bảo vệ tế bào, tác dụng co bóp tử cung, tác dụng làm giảm ngưỡng đau đớn, tác dụng thúc đẩy sự nhu động trong đường tiêu hóa, tác dụng làm tỉnh thức, tác dụng ức chế tiết dịch vị, tác dụng giảm huyết áp, tác dụng lợi tiểu, và tương tự.

Các nghiên cứu gần đây phát hiện ra là có các phân typ của các thụ thể PGE_2 với các vai trò khác nhau. Cho đến nay, bốn phân typ lớn đã được biết đến, và các phân typ này được gọi là EP_1 , EP_2 , EP_3 , và EP_4 (Tài liệu phi sáng chế 1).

Trong số các phân typ này, thụ thể EP_4 được cho là tham gia vào việc ức chế tạo ra MCP-1 từ các đại thực bào, ức chế tạo ra $TNF-\alpha$, $IL-2$, và $IFN-\gamma$ từ các tế bào lympho, chống viêm nhờ việc tạo ra $IL-10$ được tăng cường, sự giãn mạch, sự tạo mạch, việc ức chế tạo thành sợi đàn hồi, và điều hòa sự biểu hiện của MMP-9. Sự tham gia có thể có khác của thụ thể EP_4 bao gồm kiểm soát miễn dịch ở bệnh nhân ung

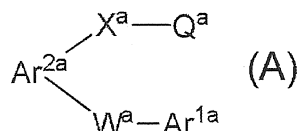
thư thông qua các tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy, các tế bào T điều hòa, và các tế bào tiêu diệt tự nhiên.

Vì vậy, cho rằng các hợp chất mà gắn chặt với thụ thể EP₄ và thể hiện hoạt tính đối kháng hữu ích để điều trị các bệnh gây ra bởi sự kích hoạt thụ thể EP₄, bao gồm, ví dụ, bệnh về xương, ung thư, bệnh khối u hạt toàn thân, bệnh miễn dịch, dị ứng, tạng dị ứng, suyễn, bệnh viêm ổ răng, viêm lợi, viêm quanh răng, bệnh Alzheimer, chứng mất trí, bệnh Kawasaki (viêm các mạch máu trên toàn bộ cơ thể), bong, suy đa cơ quan, đau đầu mạn tính, đau đốn, viêm mạch, hở van tĩnh mạch, bệnh giãn tĩnh mạch, phình động mạch, phình động mạch chủ, rò hậu môn, đái tháo lạt, căng thẳng, bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh lạc màng trong tử cung, ống động mạch ở trẻ sơ sinh, và bệnh sỏi mật (các Tài liệu phi sáng chế từ 2-7).

Tài liệu sáng chế 1 mô tả rằng hợp chất được biểu diễn bởi công thức (A) sau đây được sử dụng làm hợp chất được sử dụng để điều trị các bệnh liên quan đến các thụ thể prostaglandin E, ví dụ, như là đau đốn, viêm, và ung thư.

Công thức (A) như sau:

Công thức hóa học 2

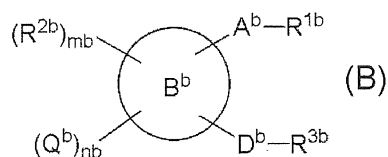


(trong công thức này, Ar^{1a} là nhóm aryl hoặc heteroaryl được tùy chọn thay thế bằng R^{1a} hoặc R^{3a}, trong đó R^{1a} là CN, NO₂, CON(R^{5a})₂, hoặc tương tự; W^a là nhóm nối từ ba đến sáu đỉnh chứa từ 0 đến 2 dị nguyên tử được chọn từ O, N, và S, trong đó nhóm nối này tùy chọn chứa CO, S(O)_{na}, C=C, hoặc nhóm axetylen; Ar^{2a} là nhóm aryl hoặc heteroaryl được tùy chọn thay thế bằng R^{3a}, trong đó R^{3a} là halogen, CN, hoặc tương tự; X^a là cầu nối được gắn với Ar^{2a} ở vị trí ortho so với vị trí liên kết cho W^a; và Q^a là COOH hoặc tương tự (các nhóm này chỉ là một phần của các định nghĩa về các nhóm.))

Tài liệu sáng chế 2 mô tả rằng hợp chất có công thức (B) sau đây gắn với thụ thể PGE₂, cụ thể là EP₃ và/hoặc EP₄, và có hoạt tính đối kháng và nhờ đó, hợp chất này hữu ích để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh như là đau đốn, và ung thư.

Công thức (B) như sau:

Công thức hóa học 3

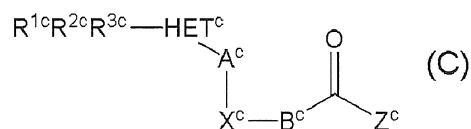


(trong công thức này, R^{1b} là $-\text{COOH}$ hoặc tương tự; A^b là (i) liên kết đơn, (ii) alkylen C1-6, (iii) alkenylen C2-6, (iv) alkynylen C2-6, hoặc tương tự; vòng B^b là vòng cacbon vòng đơn hoặc vòng đôi C3-12 hoặc dị vòng đơn hoặc đôi có ba đến mười hai cạnh; R^{2b} là nitro, xyano, hoặc tương tự; Q^b là alkenyl C2-6, alkynyl C2-6, alkyl C1-6 được thế bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen, xyano, nitro, hoặc tương tự; D^b là mạch nối một hoặc hai thành viên là các nguyên tử được chọn từ nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, trong đó mạch nối có thể chứa liên kết đôi hoặc liên kết ba và có thể được thế bằng một đến bốn R^{40b} , trong đó R^{40b} là oxo, halogen, hoặc tương tự; và R^{3b} là (1) alkyl C1-6 hoặc (2) vòng cacbon vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng ba C3-15 mà được thế bởi một đến năm R^{42b} hoặc không được thế hoặc dị vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng ba từ ba đến mười lăm cạnh, trong đó R^{42b} là alkyl C1-6, alkoxy C1-6, halogen, xyano, $-\text{NR}^{46b}\text{COR}^{47b}$, hoặc Cyc10^b (các nhóm này chỉ là một phần các định nghĩa về các nhóm.))

Tài liệu sáng chế 3 mô tả rằng hợp chất được biểu diễn bởi công thức (C) sau đây được sử dụng là hợp chất được sử dụng để điều trị các bệnh liên quan đến các thụ thể prostaglandin E, ví dụ, như là đau đớn, viêm, và ung thư.

Công thức (C) như sau:

Công thức hóa học 4



(trong công thức này, HET^c là hệ vòng thơm vòng đơn hoặc vòng đôi từ năm đến mười hai cạnh có 0 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ O, $\text{S}(\text{O})_{nc}$, và $\text{N}(\text{O})_{mc}$, trong đó mc là 0 hoặc 1, và nc là 0, 1, hoặc 2; A^c là nhóm chức chứa một hoặc hai nguyên tử và được chọn từ nhóm gồm có $-\text{W}^c-$, $-\text{C}(\text{O})-$, và tương tự, trong đó W^c là O, $\text{S}(\text{O})_{nc}$, hoặc NR^{17c} ; X^c là nhóm aryl hoặc heteroaryl vòng đơn hoặc vòng đôi có năm đến mười cạnh có 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ O, $\text{S}(\text{O})_{nc}$, và $\text{N}(\text{O})_{mc}$, Y^c là O, $\text{S}(\text{O})_{nc}$, NR^{17c} , liên kết,

hoặc tương tự; B^c là $-(C(R^{18c})_2)_{pc}-Y^c-(C(R^{18c})_2)_{qc}-$, trong đó pc và qc độc lập là 0 đến 3; Z^c là OH hoặc tương tự; và R^{1c} , R^{2c} , và R^{3c} độc lập là halogen, $-CO_2R^{9c}$, $-CON(R^{6c})_2$, hoặc tương tự (các nhóm này chỉ là một phần các định nghĩa về các nhóm.))

Không có tài liệu nào trong số các Tài liệu sáng chế từ 1 đến 3 và các Tài liệu phi sáng chế từ 1 đến 7 mô tả hoặc khuyến nghị hợp chất xoắn ba vòng được sử dụng cho sáng chế.

Các phân tử điểm kiểm tra miễn dịch khác nhau mà ngăn chặn phản ứng miễn dịch với ung thư trong các tế bào ung thư hoặc vi môi trường ung thư. Các chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch tạo ra phương pháp trị liệu mới mà làm bất hoạt cơ chế ức chế miễn dịch và kích hoạt phản ứng miễn dịch với ung thư. Kháng thể chống CTLA-4 (tế bào lympho T gây hại cho tế bào-kháng nguyên kết hợp-4), các kháng thể ipilimumab, chống PD-1 (sự chết tế bào được lập trình-1), nivolumab và pembrolizumab, và tương tự đã được cấp phép ở Nhật Bản và bên ngoài Nhật Bản là các chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch, và được sử dụng để điều trị ung thư.

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2000/020371

Tài liệu sáng chế 2: WO2003/016254

Tài liệu sáng chế 3: WO1999/047497

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, Tập 12, tr. 379-391, 1995

Tài liệu phi sáng chế 2: Pharmacological Reviews, Tập 65, tr. 1010-1052, tháng 7 năm 2013

Tài liệu phi sáng chế 3: Bài thuyết trình tại Hội nghị thường niên lần thứ 105 của Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư Hoa Kỳ (AACR), Tóm tắt: LB-265, Tiêu đề bài thuyết trình: ONO-AE3-208 inhibits myeloid derived suppressor cells and glioma growth, ngày thuyết trình: 8 tháng 4 năm 2014

Tài liệu phi sáng chế 4: FEBS Letters, Tập 364, tr. 339-341, 1995

Tài liệu phi sáng chế 5: Cancer Science, Tập 105, tr. 1142-1151, 2014

Tài liệu phi sáng chế 6: Cancer Research, Tập 70, tr. 1606-1615, 2010

Tài liệu phi sáng chế 7: Cancer Research, Tập 62, tr. 28-32, 2002

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục tiêu của sáng chế là tìm ra phương pháp hiệu quả để điều trị ung thư và đề xuất phương pháp dưới dạng thuốc.

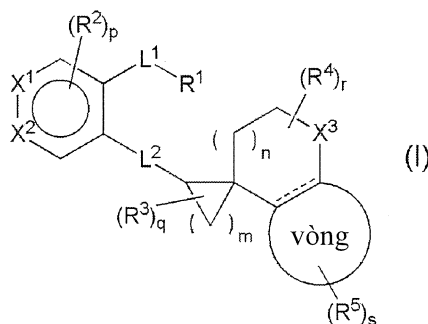
Giải pháp cho vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục tiêu này. Kết quả là, các tác giả đã phát hiện ra rằng hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) dưới đây, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này (sau đây, đôi khi đơn giản được gọi là hợp chất được sử dụng cho sáng chế) đóng vai trò là thụ thể đối kháng EP₄ và rằng tổ hợp của hợp chất được sử dụng cho sáng chế và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch (sau đây, đôi khi đơn giản được gọi là tổ hợp của sáng chế) đạt được mục tiêu của sáng chế. Vì vậy, các tác giả đã hoàn thành sáng chế.

Tức là, sáng chế đề cập đến các đối tượng bảo hộ sau đây.

[1] Dược phẩm bao gồm tổ hợp của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

Công thức hóa học 5



(trong đó R¹ là COOR⁸, tetrazol, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁸⁻¹, CONHSO₂R⁸⁻¹, SO₂NHCOR⁸⁻¹, hoặc axit hydroxamic,

trong đó R⁸ là nguyên tử hydro, alkyl C1-4, hoặc benzyl, và

R⁸⁻¹ là alkyl C1-4, haloalkyl C1-4, vòng cacbon C3-10, hoặc dị vòng ba đến mười cạnh, trong đó vòng cacbon C3-10 và dị vòng ba đến mười cạnh mỗi vòng có thể

được thế bằng alkyl C1-4, haloalkyl C1-4, alkoxy C1-4, -O(haloalkyl C1-4), alkylthio C1-4, -S(haloalkyl C1-4), halogen, hoặc nitril (ở đây và dưới đây, "-CN"),

L^1 là alkylene C1-5, alkenylene C2-5, hoặc alkynylene C2-5,

R^2 là halogen, alkyl C1-4, alkoxy C1-4, alkylthio C1-4, alkenyl C2-4, alkynyl C2-4, -O(haloalkyl C1-4), -S(haloalkyl C1-4), -C(O)(alkyl C1-4), -SO₂(alkyl C1-4), -CONH(alkyl C1-4), -CON(alkyl C1-4)₂, -NHC(O)(alkyl C1-4), -N(alkyl C1-4)C(O)(alkyl C1-4), -NHSO₂(alkyl C1-4), -N(alkyl C1-4)SO₂(alkyl C1-4), -SO₂NH(alkyl C1-4), -SO₂N(alkyl C1-4)₂, -NR¹⁷R¹⁷, nitro, nitril, nhóm hydroxy, aldehyt (ở đây và dưới đây, formyl), hoặc cacboxyl, trong đó các nhóm alkyl C1-4 mỗi nhóm có thể được thế bằng halogen, và

(alkyl C1-4)₂ trong R^2 là hai nhóm alkyl C1-4 độc lập mà có thể giống nhau hoặc khác nhau,

X^1 là CR⁶ hoặc nguyên tử nitơ, trong đó R⁶ là nguyên tử hydro hoặc R²,

X^2 là CR⁷ hoặc nguyên tử nitơ, trong đó R⁷ là nguyên tử hydro, R², hoặc -L³-R⁹, trong đó L³ là metylen, nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh mà có thể bị oxy hóa, và R⁹ là dị vòng bốn đến mười cạnh mà có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, alkyl C1-4, và haloalkyl C1-4,

L^2 là -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂S(O)-, -S(O)CH₂-, -CH₂SO₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -NHCO-, -CONH-, -NHSO₂-, hoặc -SO₂NH-,

R^3 là alkyl C1-4 hoặc halogen,

R^4 là halogen, alkyl C1-4, hoặc haloalkyl C1-4,

X^3 là metylen, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh mà có thể bị oxy hóa, hoặc NR¹⁰, trong đó R¹⁰ là alkyl C1-4, -C(O)(alkyl C1-4), -C(O)O(alkyl C1-4), hoặc -SO₂(alkyl C1-4), trong đó các nhóm alkyl C1-4 mỗi nhóm có thể được thế bằng halogen,

vòng này là vòng benzen hoặc dị vòng thơm đơn vòng năm đến sáu cạnh,

Công thức hóa học 6



là liên kết đơn hoặc liên kết đôi,

R^5 là (1) halogen, (2) alkyl C1-4, (3) cacboxyl, (4) nitril, (5) $-\text{CONHR}^{11}$, (6) $-\text{C(O)R}^{12}$, (7) $-\text{OR}^{14}$, (8) $-\text{S(O)}_t\text{R}^{15}$, (9) $-\text{CH}_2\text{R}^{16}$, (10) $-\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$, (11) $-\text{NHCOR}^{11}$, (12) vòng cacbon C4-10, hoặc (13) dị vòng bốn đến mười cạnh, trong đó vòng cacbon C4-10 hoặc dị vòng bốn đến mười cạnh có thể được thế bằng một đến ba R^{18} , trong đó, khi nhiều R^{18} tồn tại, nhiều R^{18} mỗi nhóm độc lập có thể giống nhau hoặc khác nhau,

R^{11} là alkyl C1-6, xycloalkyl C3-6, phenyl, hoặc dị vòng bốn đến sáu cạnh và có thể được thế bằng một đến ba R^{13} , trong đó, khi nhiều R^{13} tồn tại, nhiều R^{13} mỗi nhóm độc lập có thể giống nhau hoặc khác nhau, và

R^{13} là halogen, alkyl C1-6, xycloalkyl C3-6, alkoxy C1-4, nhóm hydroxy, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, benzen, hoặc dị vòng bốn đến sáu cạnh,

trong đó R^{20} và R^{21} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro hoặc alkyl C1-4,

R^{12} là alkyl C1-6, xycloalkyl C3-6, benzen, hoặc dị vòng bốn đến sáu cạnh, trong đó xycloalkyl C3-6, benzen, và dị vòng bốn đến sáu cạnh mỗi nhóm độc lập có thể được thế bằng halogen, alkyl C1-4, hoặc alkoxy C1-4,

R^{14} là nguyên tử hydro, alkyl C1-6, xycloalkyl C3-6, benzen, hoặc benzyl, trong đó alkyl C1-6 có thể được thế bằng một đến ba R^{19} , trong đó, khi nhiều R^{19} tồn tại, nhiều R^{19} mỗi nhóm độc lập có thể giống nhau hoặc khác nhau, và

R^{19} là alkoxy C1-4, $-\text{CONH}(\text{alkyl C1-4})$, $-\text{CON}(\text{alkyl C1-4})_2$, hoặc dị vòng thom đơn vòng năm hoặc sáu cạnh mà có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có alkyl C1-4 và haloalkyl C1-4,

trong đó $(\text{alkyl C1-4})_2$ trong R^{19} là hai nhóm alkyl C1-4 độc lập mà có thể giống nhau hoặc khác nhau,

R^{15} là alkyl C1-6, xycloalkyl C3-6, benzen, hoặc benzyl,

R^{16} là nhóm hydroxy hoặc alkoxy C1-4,

mỗi nhóm R^{17} độc lập là nguyên tử hydro, alkyl C1-6, hoặc xycloalkyl C3-6, và

R^{18} là halogen, alkyl C1-6, xycloalkyl C3-6, alkoxy C1-4, oxo, nitril, nhóm hydroxy, hydroxymetyl, 1-metyl-1-hydroxyetyl, $(\text{alkyl C1-4})\text{SO}_2-$, dị vòng bốn đến sáu cạnh, $(\text{alkyl C1-4})\text{NH}-$, hoặc $(\text{alkyl C1-4})_2\text{N}-$,

trong đó $(\text{alkyl C1-4})_2$ trong R^{18} là hai nhóm alkyl C1-4 độc lập mà có thể giống nhau hoặc khác nhau,

m là số nguyên từ 1 đến 4,

n là số nguyên từ 0 đến 4,

p là số nguyên từ 0 đến 2,

q là số nguyên từ 0 đến 6,

r là số nguyên từ 0 đến 6,

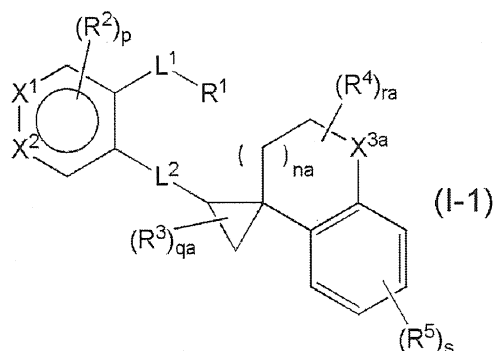
s là số nguyên từ 0 đến 4,

t là số nguyên từ 0 đến 2, và

R^2, R^3, R^4 , và R^5 mỗi nhóm độc lập có thể giống nhau hoặc khác nhau khi p, q, r , và s là mỗi số nguyên từ 2 hoặc lớn hơn.)

[2] Được phẩm theo mục [1], trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-1),

Công thức hóa học 7



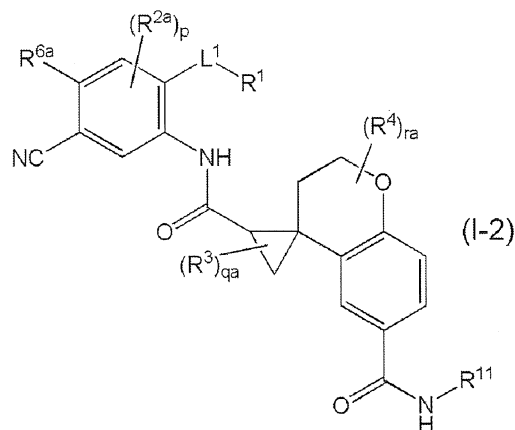
(trong đó na là số nguyên từ 0 hoặc 1, qa là số nguyên từ 0 đến 3, ra là số nguyên từ 0 đến 4, X^{3a} là metylen hoặc nguyên tử oxy, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1].)

[3] Được phẩm theo mục [1] hoặc mục [2], trong đó s là số nguyên từ 1 đến 4, và ít nhất một R^5 là -CONHR^{11} .

[4] Được phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến mục [3], trong đó L^2 là -NHCO- hoặc -CONH-.

[5] Được phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến mục [4], trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-2),

Công thức hóa học 8



(trong đó R^{2a} là halogen, R^{6a} là nguyên tử hydro hoặc halogen, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1] và mục [2].)

[6] được phẩm theo mục [1], trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) là

- (1) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(metylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,
- (2) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(xyclopropylmetyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (3) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metoxymetyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (4) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metyl-2-propanyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (5) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-[(2S)-1-metoxi-2-propanyl]cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,
- (6) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (7) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,
- (8) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,
- (9) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclopentylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,

- (10) axit 4-{2-[(2'R,4S)-6-[(2S)-2-butanylcacbamoyle]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]-4-xyanophenyl}butanoic,
- (11) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)cacbamoyle]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic,
- (12) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(cis-4-hydroxyxyclohexyl)cacbamoyle]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic,
- (13) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(2-pyridinylcacbamoyle)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (14) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(3-pyridazinylcacbamoyle)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (15) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(xyclobutylcacbamoyle)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (16) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-{[1-(2-metyl-2-propanyl)-1H-pyrazol-4-yl]cacbamoyle}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (17) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcacbamoyle)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (18) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(propylcacbamoyle)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (19) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-etoxyetyl)cacbamoyle]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic,
- (20) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(etyl)cacbamoyle]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (21) axit 4-[4-xyano-2-[(1R,2R)-6'-(metyl)cacbamoyle]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (22) axit 4-{4-xyano-2-[(1R,2R)-6'-[(2-metoxyetyl)cacbamoyle]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic,
- (23) axit 4-{4-xyano-2-[(1R,2R)-6'-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)cacbamoyle]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic,
- (24) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-7-floro-6-(metyl)cacbamoyle]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,

(25) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-7-floro-6-[(2-metoxetyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,

(26) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-7-floro-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,

(27) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-7-(methylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,

(28) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-7-[(2-metoxetyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,

(29) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-7-metoxetyl-6-(methylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,

(30) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-7-metoxetyl-6-[(2-metoxetyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,

(31) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,3S)-5-(methylcacbamoyl)-2H-spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,

(32) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,3S)-5-[(2-metoxetyl)cacbamoyl]-2H-spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,

(33) axit 4-[4-xyano-2-[(1S,2R)-6-[(2-metoxetyl)cacbamoyl]-3',3'-dimetyl-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic, hoặc

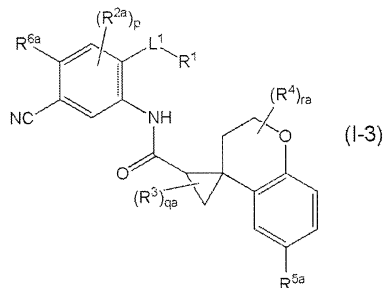
(34) axit 4-[4-xyano-2-[(1S,2R)-3',3'-dimetyl-6-(methylcacbamoyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic]

[7] Được phẩm theo mục [1] hoặc mục [2], trong đó s là số nguyên từ 1 đến 4, và ít nhất một R⁵ là vòng cacbon C4-10 mà có thể được thế bằng một đến ba R¹⁸ hoặc dị vòng bốn đến mười cạnh mà có thể được thế bằng một đến ba R¹⁸, trong đó, khi nhiều R¹⁸ tồn tại, nhiều R¹⁸ mỗi nhóm độc lập có thể giống nhau hoặc khác nhau.

[8] Được phẩm theo mục [7], trong đó L² là -NHCO- hoặc -CONH-.

[9] Được phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục [1], mục [2], mục [7], và mục [8], trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-3),

Công thức hóa học 9



(trong đó R^{5a} là vòng cacbon C4-10 mà có thể được thế bằng một đến ba R^{18} hoặc dị vòng bốn đến mười cạnh mà có thể được thế bằng một đến ba R^{18} , trong đó, khi nhiều R^{18} tồn tại, nhiều R^{18} mỗi nhóm độc lập có thể giống nhau hoặc khác nhau, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1], mục [2], và mục [5].)

[10] Dược phẩm theo mục [1], trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) là

- (1) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,
- (2) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,
- (3) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,
- (4) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,
- (5) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,
- (6) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,
- (7) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-pyridazinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,
- (8) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,
- (9) axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(6-metoxi-3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic,

- (10) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[6-(1H-pyrazol-1-yl)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (11) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[6-(dimethylamino)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (12) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(6-metyl-3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (13) axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[6-(methylamino)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (14) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (15) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (16) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (17) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (18) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(3-pyridazinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic,
- (19) axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,3S)-5-(3-pyridinyl)-2H-spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic, hoặc
- (20) axit 4-[4-xyano-2-[(1S,2R)-3',3'-dimetyl-6'-(3-pyridinyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic]
- [11] Dược phẩm bao gồm tổ hợp của axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.
- [12] Dược phẩm bao gồm tổ hợp của axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metoxyletyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

[13] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến mục [12], trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là chất ức chế của phân tử điểm kiểm tra miễn dịch được chọn từ nhóm gồm có CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM3, BTLA, B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD73, A2aR, KIR, VISTA, IDO1, Arginaza I, TIGIT, và CD115.

[14] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến mục [13], trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là kháng thể chống PD-1.

[15] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến mục [13], trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là kháng thể chống CTLA-4.

[16] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến mục [15] để điều trị ung thư.

[17] Dược phẩm theo mục [16], trong đó ung thư là bất kỳ loại nào trong số bệnh bạch cầu, khối u lympho ác tính, đau tủy, hội chứng loạn sản tủy, ung thư cổ và đầu, ung thư thực quản, ung thư tuyến thực quản, ung thư dạ dày, ung thư tá tràng, ung thư kết trực tràng, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư gan, ung thư túi mật/ống mật, ung thư đường dẫn mật, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến giáp, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư cổ tử cung, ung thư thân tử cung, ung thư áo niêm mạc tử cung, ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, ung thư thận, ung thư bể thận/niệu quản, ung thư biểu mô đường niệu, ung thư dương vật, ung thư tuyến tiền liệt, khối u tinh hoàn, khối u xương ác tính/ung thư mô liên kết mô mềm, khối u xương ác tính, ung thư da, khối u tuyến ức, khối u trung biểu mô, và ung thư nguyên phát chưa được biết đến.

[18] Chất trị liệu chống ung thư bao gồm tổ hợp của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) theo mục [1], muối của hợp chất này, solvat của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

[19] Phương pháp điều trị ung thư khác biệt ở chỗ sử dụng các lượng hữu ích của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) theo mục [1], muối của hợp chất này, solvat của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch đối với động vật có vú (tốt hơn là bệnh nhân là người).

[20] Tổ hợp của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) theo mục [1], muối của hợp chất này, solvat của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch để điều trị ung thư.

[21] Tổ hợp của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) theo mục [1], muối của hợp chất này, solvat của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch để sản xuất chất trị liệu chống ung thư.

[22] Dược phẩm để điều trị ung thư khác biệt ở chỗ sử dụng tổ hợp của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) theo mục [1], muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

[23] Dược phẩm để điều trị ung thư khác biệt ở chỗ sử dụng tổ hợp của axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcambamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]carbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

[24] Dược phẩm theo mục [23], trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là chất ức chế của phân tử điểm kiểm tra miễn dịch được chọn từ nhóm gồm có CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM3, BTLA, B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD73, A2aR, KIR, VISTA, IDO1, Arginase I, TIGIT, và CD115.

[25] Dược phẩm theo mục [23] hoặc mục [24], trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là kháng thể chống PD-1.

[26] Dược phẩm theo mục [23] hoặc mục [24], trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là kháng thể chống CTLA-4.

[27] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [23] đến [26], trong đó ung thư là ung thư dạ dày, ung thư kết trực tràng, ung thư phổi, ung thư thận, hoặc khối u melanin ác tính.

[28] Chất trị liệu chống ung thư chứa hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) theo mục [1], muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này là thành phần hoạt tính khác biệt ở chỗ được sử dụng trong tổ hợp với chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

[29] Chất trị liệu chống ung thư chứa axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này là thành phần hoạt tính khác biệt ở chỗ được sử dụng trong tổ hợp với chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

[30] Chất theo mục [29], trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là chất ức chế của phân tử điểm kiểm tra miễn dịch được chọn từ nhóm gồm có CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM3, BTLA, B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD73, A2aR, KIR, VISTA, IDO1, Arginaza I, TIGIT, và CD115.

[31] Chất theo mục [29] hoặc mục [30], trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là kháng thể chống PD-1.

[32] Chất theo mục [29] hoặc mục [30], trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là kháng thể chống CTLA-4.

[33] Chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [29] đến [32], trong đó ung thư là ung thư dạ dày, ung thư kết trực tràng, ung thư phổi, ung thư thận, hoặc khối u melanin ác tính.

[34] Thuốc trị liệu chống ung thư chứa chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là thành phần hoạt tính khác biệt ở chỗ được sử dụng trong tổ hợp với hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) theo mục [1], muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

[35] Chất trị liệu chống ung thư chứa chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là thành phần hoạt tính khác biệt ở chỗ được sử dụng trong tổ hợp với axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

[36] Chất theo mục [35], trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là chất ức chế của phân tử điểm kiểm tra miễn dịch được chọn từ nhóm gồm có CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM3, BTLA, B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD73, A2aR, KIR, VISTA, IDO1, Arginaza I, TIGIT, và CD115.

[37] Chất theo mục [35] hoặc mục [36], trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là kháng thể chống PD-1.

[38] Chất theo mục [35] hoặc mục [36], trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là kháng thể chống CTLA-4.

[39] Chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [35] đến [38], trong đó ung thư là ung thư dạ dày, ung thư kết trực tràng, ung thư phổi, ung thư thận, hoặc khối u melanin ác tính.

[40] Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này để điều trị ung thư khác biệt ở chỗ được sử dụng trong tổ hợp với chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

[41] Phương pháp điều trị ung thư khác biệt ở chỗ sử dụng lượng hiệu dụng của axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này trong tổ hợp với chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch đối với động vật có vú (tốt hơn là bệnh nhân là người) cần điều trị ung thư.

[42] Chất trị liệu chống ung thư khác biệt ở chỗ sử dụng tổ hợp của axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

[43] Chất trị liệu chống ung thư chứa axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này là thành phần hoạt tính khác biệt ở chỗ được sử dụng cho bệnh nhân mà chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch được sử dụng.

[44] Chất trị liệu chống ung thư chứa chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là thành phần hoạt tính khác biệt ở chỗ được sử dụng cho bệnh nhân mà axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này được sử dụng.

[45] Việc sử dụng tổ hợp của axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch để sản xuất ra được phẩm để điều trị ung thư.

[46] Việc sử dụng axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này để sản xuất ra chất trị liệu chống ung thư khác biệt ở chỗ được sử dụng trong tổ hợp với chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

[47] Việc sử dụng chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch để sản xuất ra chất trị liệu chống ung thư khác biệt ở chỗ được sử dụng trong tổ hợp với axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

[48] Phương pháp điều trị ung thư khác biệt ở chỗ sử dụng liều lượng hiệu dụng của axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này cho bệnh nhân, trong đó bệnh nhân được điều trị thêm bằng chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

[49] Phương pháp điều trị ung thư khác biệt ở chỗ sử dụng liều lượng hiệu dụng của chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch cho bệnh nhân, trong đó bệnh nhân được điều trị thêm bằng axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Tổ hợp này của sáng chế có tác dụng điều trị ung thư.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào ung thư kết trực tràng ở chuột MC38. Trên hình này, liệu pháp kết hợp chỉ ra nhóm của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột.

Fig.2 thể hiện tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-2 và kháng thể chống PD-1 ở chuột trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào ung thư kết trực tràng ở chuột MC38. Trên hình này, liệu pháp kết hợp chỉ ra nhóm của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-2 và kháng thể chống PD-1 ở chuột.

Fig.3 thể hiện tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống CTLA-4 ở chuột trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào ung thư kết trực tràng ở chuột MC38. Trên hình, liệu pháp kết hợp chỉ ra nhóm của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống CTLA-4 ở chuột.

Fig.4 thể hiện tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào sarcoma xơ ở chuột Sa1N. Trên hình này, liệu pháp kết hợp chỉ ra nhóm của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột.

Fig.5 thể hiện tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào ung thư kết trực tràng ở chuột CT26. Trên hình này, liệu pháp kết hợp chỉ ra nhóm của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết dưới đây.

Theo sáng chế, "alkyl C1-4" là, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, hoặc isobutyl.

Theo sáng chế, "alkyl C1-3" là, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, hoặc isopropyl.

Theo sáng chế, "alkylen C1-5" là, ví dụ, metylen, etylen, propylen, butylen, hoặc pentylen.

Theo sáng chế, "alkenylen C2-5" là, ví dụ, ethenylen, 1-propenylen, 2-propenylen, 1-butenylen, 2-butenylen, 3-butenylen, 1-pentenylen, 2-pentenylen, 3-pentenylen, 4-pentenylen, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "alkynylen C2-5" là, ví dụ, ethynylen, 1-propynylen, 2-propynylen, 1-butynylen, 2-butynylen, 3-butynylen, 1-pentynylen, 2-pentynylen, 3-pentynylen, 4-pentynylen, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "halogen" là flo, chlorin, bromin, hoặc iot.

Theo sáng chế, "alkoxy C1-4" là, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, 1-metylpropoxy, tert-butoxy, isobutoxy, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "alkylthio C1-4" là, ví dụ, metylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, 1-metylpropylthio, tert-butylthio, isobutylthio, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "alkenyl C2-4" là, ví dụ, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "alkynyl C2-4" là, ví dụ, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "haloalkyl C1-4" là alkyl C1-4 được thế bằng halogen và là, ví dụ, monoflorometyl, diflorometyl, triflorometyl, 2-floroetyl, 1-floroetyl, 2,2-difloroetyl, 1,2-difloroetyl, 1,1-difloroetyl, 2,2,2-trifloroetyl, 1,2,2-trifloroetyl, 1,1,2-trifloroetyl, 1,2,2,2-tetrafloroetyl, 1,1,2,2-tetrafloroetyl, pentafloroetyl, 1,2-dibromo-1,2,2-trifloroetyl, 1-cloro-1,2,2,2-tetrafloroetyl, 3-floropropyl, 3-cloropropyl, 2-floropropyl, 2-cloropropyl, 1-floropropyl, 1-cloropropyl, 3,3-difloropropyl, 2,3-difloropropyl, 1,3-difloropropyl, 1,2-difloropropyl, 2,2-difloropropyl, 1,1-difloropropyl, 3,3,3-trifloropropyl, 2,3,3-trifloropropyl, 1,3,3-trifloropropyl, 1,2,2-trifloropropyl, 1,1,2-trifloropropyl, 1,1,3-trifloropropyl, 1,1,2,2-tetrafloropropyl, 2,2,3,3,3-pentafloropropyl, 4-florobutyl, 4-clorobutyl, 3-florobutyl, 3-clorobutyl, 2-florobutyl, 2-clorobutyl, 1-florobutyl, 1-clorobutyl, 3,3-diflorobutyl, 2,3-diflorobutyl, 1,3-diflorobutyl, 1,2-diflorobutyl, 2,2-diflorobutyl, 1,1-diflorobutyl, 3,3,3-triflorobutyl, 2,3,3-triflorobutyl, 1,3,3-triflorobutyl, 1,2,2-triflorobutyl, 1,1,2-

triflorobutyl, 1,1,3-triflorobutyl, 1,1,2,2-tetraflorobutyl, 2,2,3,3,3-pentaflorobutyl, hoặc trong tự.

Theo sáng chế, "nguyên tử lưu huỳnh mà có thể bị oxy hóa" là lưu huỳnh (S), lưu huỳnh oxit (S(O)), hoặc sulfon (SO₂).

Theo sáng chế, "dị vòng bốn đến mười cạnh" nghĩa là dị vòng đơn hoặc đôi có từ bốn đến mười cạnh chứa từ 1 đến 5 dị nguyên tử được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, và nguyên tử lưu huỳnh và là, ví dụ, vòng oxetan, azetidin, pyrrolidin, pyrrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, piperidin, piperazin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, azepin, diazepin, furan, pyran, oxepin, thiophen, thiopyran, thiepin, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, oxazin, oxadiazin, oxazepin, oxadiazepin, thiadiazol, thiazin, thiadiazin, thiazepin, thiadiazepin, indole, isoindol, indolizin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, indazol, quinolin, isoquinolin, quinolizin, purin, phtalazin, pteridin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, xinolin, benzooxazol, benzothiazol, benzoimidazol, benzodioxol, benzooxathiol, cromen, benzofurazan, benzothiadiazol, benzotriazol, pyrolin, pyrrolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol (oxazolidin), dihydroisooxazol, tetrahydroisooxazol (isoxazolidin), dihydrothiazol, tetrahydrothiazol (thiazolidin), dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol (isothiazolidin), dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol (oxadiazolidin), dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol (thiadiazolidin), dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin,

tetrahydrothiadiazin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin, tetrahydrotriazolopyrazin, morpholin, thiomorpholin, oxathian, indolin, isoindolin, dihydrobenzofuran, perhydrobenzofuran, dihydroisobenzofuran, perhydroisobenzofuran, dihydrobenzothiophen, perhydrobenzothiophen, dihydroisobenzothiophen, perhydroisobenzothiophen, dihydroindazol, perhydroindazol, dihydroquinolin, tetrahydroquinolin, perhydroquinolin, dihydroisoquinolin, tetrahydroisoquinolin, perhydroisoquinolin, dihydrophtalazin, tetrahydrophtalazin, perhydrophtalazin, dihydronaphththyridin, tetrahydronaphththyridin, perhydronaphththyridin, dihydroquinoxalin, tetrahydroquinoxalin, perhydroquinoxalin, dihydroquinazolin, tetrahydroquinazolin, perhydroquinazolin, dihydroxinolin, tetrahydroxinolin, perhydroxinolin, benzooxathian, dihydrobenzooxazin, dihydrobenzothiazin, pyrazinomorpholin, dihydrobenzooxazol, perhydrobenzooxazol, dihydrobenzothiazol, perhydrobenzothiazol, dihydrobenzoimidazol, perhydrobenzoimidazol, dioxolan, dioxan, dioxaindan, benzodioxan, thiocroman, dihydrobenzodioxin, dihydrobenzoxathiin, croman, pyrazolopyrimidin, imidazopyridazin, imidazopyridin, imidazopyrimidin, pyrolopyridin, pyrolopyrimidin, pyrolopyridazin, imidazopyrazin, pyrazolopyridin, pyrazolopyrimidin, triazolopyridin, hoặc dihydropyridooxazin, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "dị vòng ba đến mười cạnh" nghĩa là dị vòng đơn hoặc đôi có từ ba đến mười cạnh chứa từ 1 đến 5 dị nguyên tử được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nito, và nguyên tử lưu huỳnh và là, ví dụ, aziridin, oxiran, thiiran, bất kỳ vòng nào trong số các dị vòng được lấy làm ví dụ ở trên về "dị vòng bốn đến mười cạnh", hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "dị vòng thơm năm đến mười cạnh" nghĩa là dị vòng thơm đơn hoặc đôi có từ năm đến mười cạnh chứa từ 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nito, và nguyên tử lưu huỳnh và là, ví dụ, vòng pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, furan, thiophen, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indole, isoindol, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, indazol, purin, benzooxazol, benzothiazol, benzoimidazol, benzofurazan, benzothiadiazol,

benzotriazol, quinolin, isoquinolin, phtalazin, pteridin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, hoặc xinolin, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "dị vòng thơm đơn năm đến sáu cạnh" là, ví dụ, vòng pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, furan, thiophen, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, hoặc thiadiazol, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "vòng cacbon C4-10" nghĩa là vòng cacbon đơn hoặc đôi từ C4 đến 10 và là, ví dụ, vòng xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, xyclononan, xyclodecan, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, xycloocten, xyclopentadien, xyclohexadien, xycloheptadien, xyclooctadien, benzen, pentalen, perhydropentalen, azulen, perhydroazulen, inden, perhydroinden, indan, naphtalen, dihydronaphtalen, tetrahydronaphtalen, hoặc perhydronaphtalen, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "vòng cacbon C3-10" nghĩa là vòng cacbon đơn hoặc đôi từ C3 đến 10 và là, ví dụ, xyclopropan, bất kỳ vòng cacbon nào trong số các vòng cacbon được lấy làm ví dụ ở trên về "vòng cacbon C4-10", hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "alkyl C1-6" là, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, hexyl, 1-metypentyl, 2-metypentyl, 3-metypentyl, 4-metypentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 1-metyl-1-etylpropyl, 2-metyl-2-etylpropyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, "xycloalkyl C3-6" là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Theo sáng chế, "dị vòng bốn đến sáu cạnh" nghĩa là vòng cacbon dị vòng đơn có từ bốn đến sáu cạnh chứa từ 1 đến 4 các dị nguyên tử được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nito, và nguyên tử lưu huỳnh và là, ví dụ, vòng oxetan, azetidin, pyrrolidin, piperidin, pyrazin, pyran, thiopyran, oxazin, oxadiazin, thiazin, thiadiazin, pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrimidin, pyridazin, furan, thiophen, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, hoặc thiadiazol, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, R^1 tốt hơn là COOR^8 .

Theo sáng chế, R^8 tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc alkyl C1-4, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

Theo sáng chế, R^{8-1} tốt hơn là alkyl C1-4, benzen, hoặc pyridin. benzen và pyridin có thể được thế bằng alkyl C1-4, haloalkyl C1-4, alkoxy C1-4, -O(haloalkyl C1-4), alkylthio C1-4, -S(haloalkyl C1-4), halogen, hoặc nitril. Theo sáng chế, L^1 tốt hơn là alkylen C1-5 hoặc alkenylen C2-5, tốt hơn nữa là alkylen C1-5, cụ thể tốt hơn là propylen.

Theo sáng chế, R^2 tốt hơn là flo.

Theo sáng chế, X^1 tốt hơn là CR^6 .

Theo sáng chế, R^6 tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc flo, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

Theo sáng chế, X^2 tốt hơn là CR^7 .

Theo sáng chế, R^7 tốt hơn là flo, nitril, $-\text{CH}_2\text{R}^9$, hoặc $-\text{OR}^9$, tốt hơn nữa là nitril.

Theo sáng chế, R^9 tốt hơn là dị vòng bốn đến mười cạnh mà có thể được thế bằng metyl hoặc triflorometyl. Dị vòng bốn đến mười cạnh tốt hơn là dị vòng thom năm đến mười cạnh, tốt hơn nữa là dị vòng thom chứa nito có từ năm đến mười cạnh (ví dụ, pyrazol, imidazol, triazol, pyrolopyridin, pyrolopyrimidin, pyrolopyridazin, imidazopyridazin, imidazopyridin, imidazopyrimidin, imidazopyrazin, pyrazolopyridin, pyrazolopyrimidin, hoặc tương tự).

Theo sáng chế, L^2 tốt hơn là $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NH}\text{SO}_2-$, hoặc $-\text{SO}_2\text{NH}-$, tốt hơn nữa là $-\text{NHCO}-$ hoặc $-\text{CONH}-$, cụ thể tốt hơn là $-\text{NHCO}-$.

Theo sáng chế, R^3 tốt hơn là flo.

Theo sáng chế, R^4 tốt hơn là metyl, etyl, hoặc triflorometyl, tốt hơn nữa là metyl.

Theo sáng chế, X^3 tốt hơn là metylen hoặc nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là nguyên tử oxy.

Theo sáng chế, R^{10} tốt hơn là metyl, etyl, metylcacbonyl, etylcacbonyl, metylsulfonyl, etylsulfonyl, hoặc tert-butoxycacbonyl.

Theo sáng chế, vòng này tốt hơn là benzen, thiophen, hoặc vòng pyrazol, tốt hơn nữa là vòng benzen.

Theo sáng chế, R^5 tốt hơn là $-\text{CONHR}^{11}$, flo, metoxy, vòng benzen, hoặc dị vòng bốn đến mười cạnh. Dị vòng bốn đến mười cạnh tốt hơn là vòng azetidin, pyrrolidin, piperidin, oxazolidin, oxadiazol, triazol, thiophen, furan, pyrazol, thiazol, oxazol, imidazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin, pyrazolopyrimidin, pyrolopyrimidin, pyrazolopyridin, pyrolopyridin, hoặc dihydropyridooxazin.

Theo sáng chế, R^{11} tốt hơn là alkyl C1-6, xycloalkyl C3-6, hoặc vòng pyran, pyrrolidin, piperidin, pyrazol, thiazol, oxazol, isooxazol, pyridin, pyridazin, hoặc pyrimidin, tốt hơn nữa là alkyl C1-6.

Theo sáng chế, R^{13} tốt hơn là halogen, alkyl C1-6, xycloalkyl C3-6, alkoxy C1-4, nhóm hydroxy, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, hoặc vòng benzen, oxetan, pyridin, pyrazol, hoặc oxazol, tốt hơn nữa là flo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, isobutyl, xyclopentyl, xyclobutyl, oxetan, nhóm hydroxy, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, dimetylamino, hoặc vòng benzen, pyridin, pyrazol, hoặc oxazol.

Theo sáng chế, R^{20} tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc metyl.

Theo sáng chế, R^{21} tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc metyl.

Theo sáng chế, R^{12} tốt hơn là alkyl C1-3, xycloalkyl C3-6, benzen, hoặc dị vòng bốn đến sáu cạnh. Dị vòng bốn đến sáu cạnh tốt hơn là oxetan, azetidin, pyrrolidin, piperidin, pyrazin, pyran, thiopyran, oxazin, oxadiazin, thiazin, thiadiazin, pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, furan, thiophen, oxazol, isooxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, hoặc vòng thiadiazol. Dị vòng bốn đến sáu cạnh có thể được thế bằng alkoxy C1-4.

Theo sáng chế, R^{14} tốt hơn là nguyên tử hydro, metyl, etyl, benzen, hoặc benzyl.

Theo sáng chế, R^{19} tốt hơn là metoxy, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, hoặc vòng oxazol, thiazol, pyrazol, hoặc pyridin.

Theo sáng chế, R^{15} tốt hơn là metyl, xyclopropyl, hoặc benzen.

Theo sáng chế, R^{16} tốt hơn là nhóm hydroxy.

Theo sáng chế, R^{17} tốt hơn là metyl, etyl, hoặc xyclopropyl, tốt hơn nữa là metyl.

Theo sáng chế, R^{18} tốt hơn là flo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, isobutyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, oxo, nitril, nhóm hydroxy, hydroxymetyl, 1-metyl-1-hydroxyetyl, metylsulfonyl, pyridin, hoặc dimethylamino.

Theo sáng chế, m tốt hơn là số nguyên 1 hoặc 2, tốt hơn nữa là 1.

Theo sáng chế, n tốt hơn là số nguyên 0 hoặc 1, tốt hơn nữa là 1.

Theo sáng chế, p tốt hơn là 0.

Theo sáng chế, q tốt hơn là 0.

Theo sáng chế, r tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 4, tốt hơn nữa là số nguyên từ 0 đến 2.

Theo sáng chế, s tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 2, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2.

Theo sáng chế, t tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 2.

Theo sáng chế, X^{3a} tốt hơn là nguyên tử oxy.

Theo sáng chế, na tốt hơn là số nguyên 0 hoặc 1, tốt hơn nữa là 1.

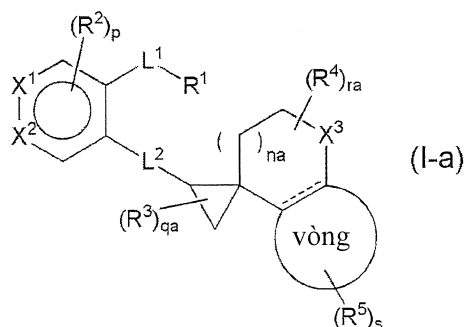
Theo sáng chế, qa tốt hơn là 0.

Theo sáng chế, ra tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 2.

Theo sáng chế, công thức (I) tốt hơn là tổ hợp của các định nghĩa được ưu tiên lần lượt của vòng này, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{8-1} , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , L^1 , L^2 , L^3 , X^1 , X^2 , X^3 , m, n, p, q, r, s, và t.

Theo sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) tốt hơn là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-a), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

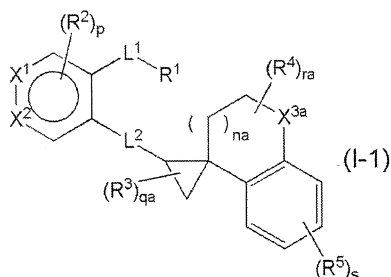
Công thức hóa học 10



(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1] và [2] ở trên.) Được ưu tiên hơn là hợp chất được biểu

diễn bởi công thức (I-1), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

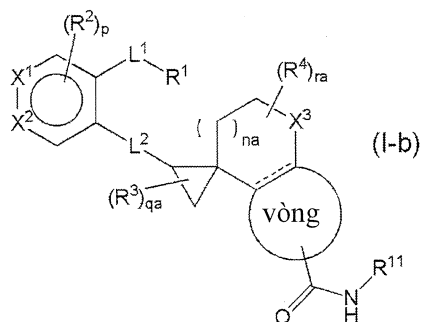
Công thức hóa học 11



(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1] và [2] ở trên.)

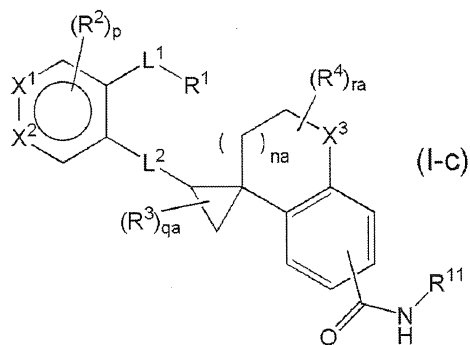
Theo sáng chế, khía cạnh được ưu tiên hơn của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-b), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Công thức hóa học 12



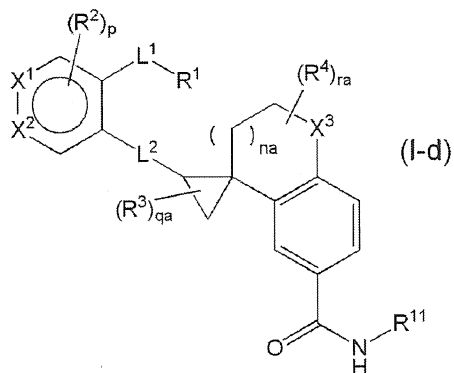
(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1] và [2] ở trên.) Thậm chí được ưu tiên hơn là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-c), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Công thức hóa học 13



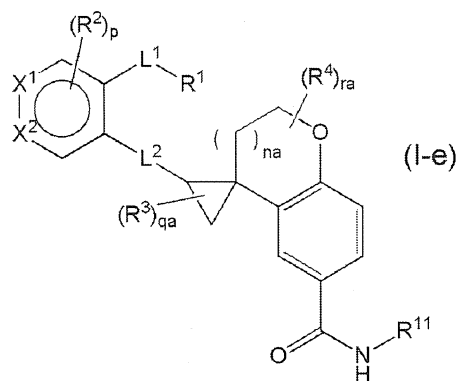
(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1] và [2] ở trên.) Được ưu tiên là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-d), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Công thức hóa học 14



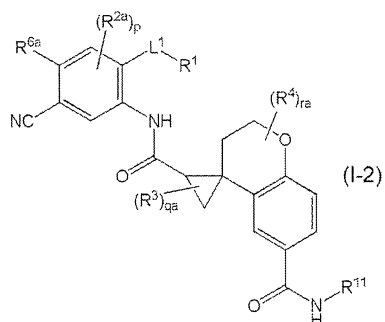
(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1] và [2] ở trên.) Được ưu tiên hơn nữa là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-e), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Công thức hóa học 15



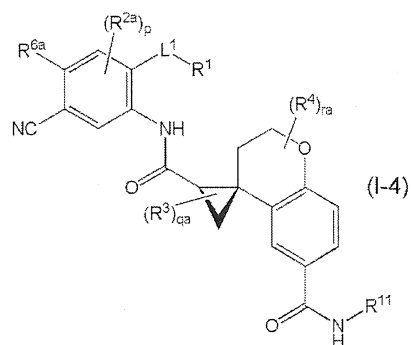
(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1] và [2] ở trên.) Đặc biệt được ưu tiên là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-2), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Công thức hóa học 16



(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1], [2], và [5] ở trên.) Được ưu tiên nhất là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-4), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

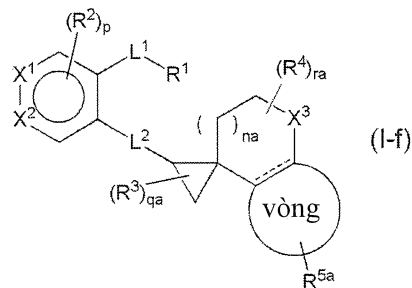
Công thức hóa học 17



(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1], [2], và [5] ở trên.)

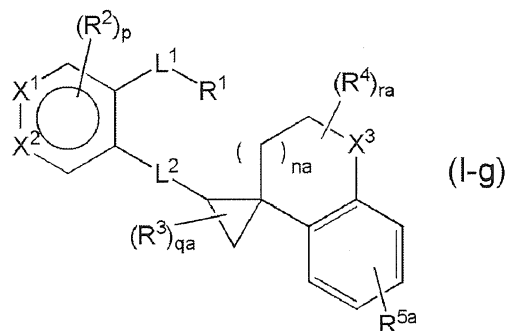
Theo sáng chế, được ưu tiên hơn nữa khía cạnh của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-f), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Công thức hóa học 18



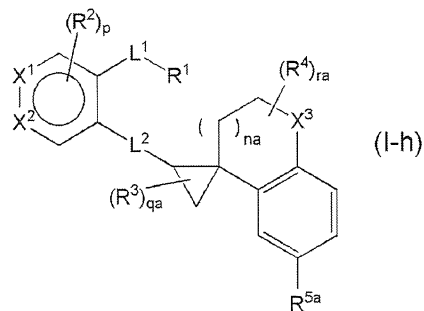
(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1], [2], và [9] ở trên.) Được ưu tiên hơn nữa là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-g), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Công thức hóa học 19



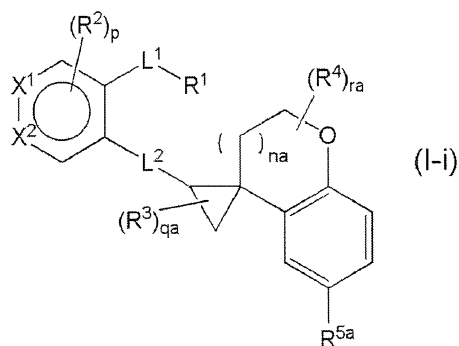
(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1], [2], và [9] ở trên.) Được ưu tiên là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-h), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Công thức hóa học 20



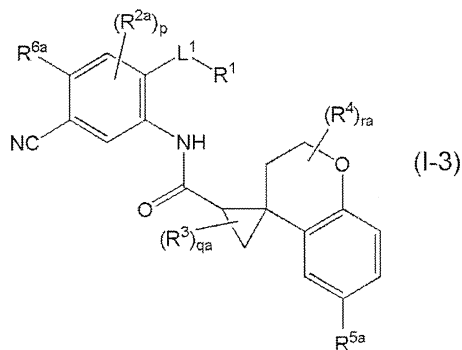
(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1], [2], và [9] ở trên.) Được ưu tiên hơn nữa là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-i), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Công thức hóa học 21



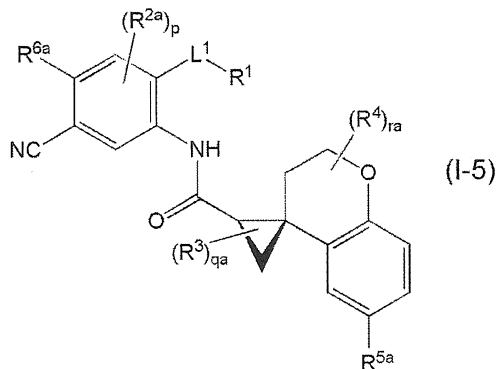
(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1], [2], và [9] ở trên.) Đặc biệt được ưu tiên là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-3), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Công thức hóa học 22



(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1], [2], và [9] ở trên.) Được ưu tiên nhất là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I-5), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Công thức hóa học 23



(Trong công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1], [2], và [9] ở trên.)

Theo sáng chế, L^1 độc lập tốt hơn là propylen, và L^2 độc lập tốt hơn là -CH=CH-, -NHCO-, -CONH-, -NH₂SO₂-, hoặc -SO₂NH- trong công thức được chọn từ nhóm của công thức (I-a), công thức (I-b), công thức (I-c), công thức (I-d), công thức (I-e), công thức (I-f), công thức (I-g), công thức (I-h), công thức (I-i), và công thức (I-1) ở trên. Tốt hơn nữa là, L^1 là propylen, và L^2 là -NHCO- hoặc -CONH-. Tốt hơn nữa là, L^1 là propylen, và L^2 là -NHCO-.

Theo sáng chế, L^1 độc lập tốt hơn là propylen trong công thức được chọn từ nhóm của công thức (I-2), công thức (I-3), công thức (I-4), và công thức (I-5) ở trên.

Theo sáng chế, khía cạnh được ưu tiên nhất của công thức (I) là hợp chất bất kỳ của Ví dụ 1, các hợp chất của Ví dụ 2-1 đến Ví dụ 2-47, hợp chất của Ví dụ 3, các hợp chất của Ví dụ 4-1 đến Ví dụ 4-3, các hợp chất của các Ví dụ 5 và 6, các hợp chất của Ví dụ 7-1 đến Ví dụ 7-28, các hợp chất của các Ví dụ 8 và 9, các hợp chất của Ví dụ 10-1 đến Ví dụ 10-12, hợp chất của Ví dụ 11, các hợp chất của Ví dụ 12-1 đến Ví dụ 12-3, các hợp chất của các Ví dụ 13 đến 17, các hợp chất của Ví dụ 18-1 đến Ví dụ 18-3, hợp chất của Ví dụ 19, các hợp chất của Ví dụ 20-1 đến Ví dụ 20-5, các hợp chất của các Ví dụ 21 và 22, các hợp chất của Ví dụ 23-1 và Ví dụ 23-2, các hợp chất của các Ví dụ 24 đến 27, các hợp chất của Ví dụ 28-1 và Ví dụ 28-2, các hợp chất của các

Ví dụ 29 và 30, các hợp chất của Ví dụ 31-1 và Ví dụ 31-2, hợp chất của Ví dụ 32, các hợp chất của Ví dụ 33-1 đến Ví dụ 33-5, các hợp chất của các Ví dụ 34 đến 36, các hợp chất của Ví dụ 37-1 và Ví dụ 37-2, các hợp chất của Ví dụ 38-1 và Ví dụ 38-2, và hợp chất của Ví dụ 39, muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, solvat của hợp chất này, hoặc tiền thuốc của các chất này.

Tất cả các đồng phân nằm trong phạm vi của sáng chế, trừ khi được chỉ định khác. Ví dụ, các nhóm alkyl, các nhóm alkoxy, các nhóm alkylen, và tương tự bao gồm các nhóm mạch thẳng và mạch nhánh. Sáng chế cũng bao gồm tất cả các đồng phân do có liên kết đôi, vòng, và vòng kết hợp (các đồng phân E, Z, cis và trans), các đồng phân do sự có mặt của cacbon bất đối hoặc tương tự (R và S các đồng phân, α và β các đồng phân, các đồng phân đối hình, và các đồng phân phi đối hình), các đồng phân quang học tham gia vào quay quang học (D, L, d, và l các đồng phân), các hợp chất phân cực được phân tách bằng sắc ký (các hợp chất có độ phân cực cao và độ phân cực thấp), các hợp chất cân bằng, các đồng phân quay, hỗn hợp ở bất kỳ tỉ lệ nào của các hợp chất này, và các hỗn hợp raxemic. Sáng chế cũng bao gồm tất cả các đồng phân do hiện tượng hồ biến.

Như rõ ràng đối với người có trình độ trong lĩnh vực, các ký hiệu sau đây trong sáng chế có các ý nghĩa sau đây, trừ khi được chỉ định khác.

Công thức hóa học 24.



là liên kết đi vào mặt phẳng của tờ giấy (tức là, cấu hình α).

Công thức hóa học 25.



là liên kết đi ra khỏi mặt phẳng của tờ giấy (tức là, cấu hình β).

Công thức hóa học 26.



là hỗn hợp bất kỳ của cấu hình α và cấu hình β .

Muối

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) được chuyển đổi thành muối sử dụng phương pháp đã biết.

Muối này tốt hơn là muối được dụng.

Tốt hơn là, muối này tan trong nước.

Các ví dụ về muối được dụng này bao gồm các muối thêm axit, các muối của kim loại kiềm, các muối của kim loại kiềm thổ, các muối amoni, các muối của amin, và tương tự.

Các ví dụ về các muối thêm axit bao gồm các muối của axit vô cơ như là hydrolorua, hydrobromat, hydroiodua, sulfat, phosphat, và nitrat, hoặc các muối của axit hữu cơ như là axetat, lactat, tartrat, benzoat, citrat, metansulfonat, etansulfonat, trifloroaxetat, benzensulfonat, toluensulfonat, isethionat, glucuronat, và gluconat.

Các ví dụ về các muối của kim loại kiềm bao gồm các muối có kali, natri, và tương tự.

Các ví dụ về các muối của kim loại kiềm thổ bao gồm các muối có canxi, magiê, và tương tự.

Các ví dụ về các muối amoni bao gồm các muối có tetrametylamoni và tương tự.

Các ví dụ về các muối của amin bao gồm các muối có trietylamin, metylamin, dimetylamin, xyclopentylamin, benzylamin, phentylamin, piperidin, monoetanolamin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan, lysin, arginin, N-metyl-D-glucamin, và tương tự.

Hợp chất được sử dụng cho sáng chế có thể được chuyển đổi thành N-oxit sử dụng phương pháp bất kỳ. Các N-oxit chỉ các hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) có các nguyên tử nitơ đã oxy hóa.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) và muối của hợp chất này có thể được chuyển đổi thành sonvat.

Tốt hơn là, solvat không độc và tan trong nước. Các Ví dụ về solvat thích hợp bao gồm solvat sử dụng nước và solvat sử dụng các dung môi rượu (ví dụ, etanol và tương tự). Solvat tốt hơn là hydrat.

Tiền thuốc

Tiền thuốc của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) chỉ hợp chất mà được chuyển đổi thành hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong cơ thể thông qua phản ứng với enzym, dịch vị, hoặc tương tự. Sau đây là ví dụ về các tiền thuốc của các

hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I): hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) có nhóm amino mà được axyl hóa, alkyl hóa, hoặc phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) có nhóm amino mà được eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa, axetoxymetyl hóa, hoặc tert-butyl hóa, và tương tự); hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) có nhóm hydroxy mà được axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa, hoặc borat hóa (ví dụ, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) có nhóm hydroxy mà được axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, suxinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa, hoặc dimethylaminomethylcarbonyl hóa, và tương tự); hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) có nhóm cacboxyl mà được este hóa hoặc amit hóa (ví dụ, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) có nhóm cacboxyl mà được etyleste hóa, phenyleste hóa, cacboxylmetylestes hóa, dimethylaminometylestes hóa, pivaloyloxymetylestes hóa, 1-{(etoxycarbonyl)oxy}etylestes hóa, phtalidylestes hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metylestes hóa, 1-[(xyclohexyloxy)carbonyl]oxy}etylestes hóa, hoặc methylamit hóa, và tương tự); và tương tự. Các hợp chất này có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết. Tiền thuốc của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) có thể là hydrat hoặc phi hydrat. Tiền thuốc của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) có thể là hợp chất mà chuyển đổi thành hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong các điều kiện sinh lý, như được mô tả trong Pharmaceutical research and development, Tập 7, Molecular Design, tr. 163 - 198, 1990, Nhà xuất bản Hirokawa.

Các nguyên tử cấu thành nên các hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) có thể được thay thế bằng các đồng vị của chúng (ví dụ, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{77}Br , ^{125}I , và tương tự) hoặc tương tự.

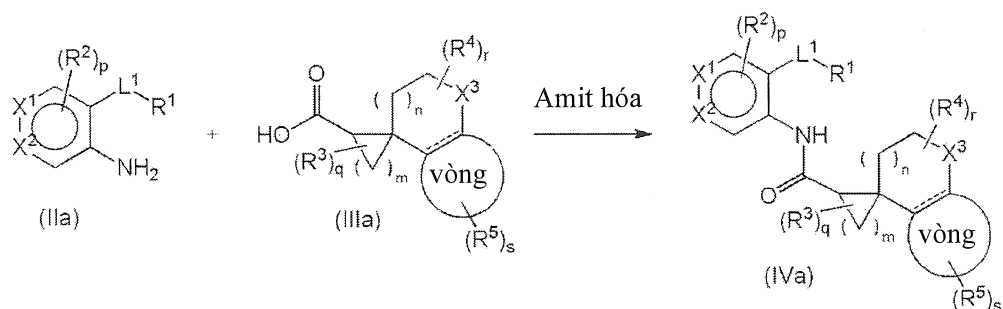
Phương pháp tạo ra các hợp chất được sử dụng cho sáng chế

Các hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng các phương pháp được mô tả dưới đây, các phương pháp tương đương với chúng, hoặc các phương pháp được mô tả trong các Ví dụ. Trong các phương pháp tạo ra dưới đây, hợp chất nguyên liệu thô có thể là ở dạng muối. Muối này có thể là muối bất kỳ trong số các muối được dụng được lấy làm ví dụ về các hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I).

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-NHCO-$ (hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVa)) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-CONH-$ (hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVb)) có thể được tạo ra bằng các phương pháp được biểu diễn lần lượt bởi sơ đồ phản ứng (Ia) và sơ đồ phản ứng (Ib) sau đây.

Công thức hóa học 27

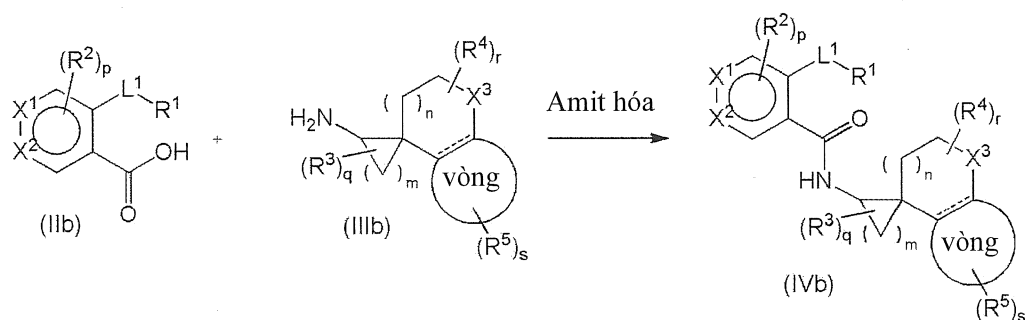
Sơ đồ phản ứng (Ia)



(Trong các công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1] ở trên.)

Công thức hóa học 28

Sơ đồ phản ứng (Ib)



(Trong các công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1] ở trên.)

Cụ thể là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVa) có thể được tạo ra bằng phản ứng amit hóa của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIa) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIa). Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVb) có thể được tạo ra bằng phản ứng amit hóa của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIb) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIb).

Phản ứng amit hóa đã được biết đến và có thể là, ví dụ,

- (1) phương pháp sử dụng axit halogenua,
- (2) phương pháp sử dụng hỗn hợp axit anhydrit,
- (3) phương pháp sử dụng chất làm ngưng tụ, hoặc tương tự.

Sau đây sẽ mô tả chi tiết các phương pháp này.

(1) Trong phương pháp sử dụng axit halogenua, ví dụ, axit cacbonxylic được cho phản ứng với chất axit halogenua (oxalyl clorua, thionyl clorua, hoặc tương tự) ở khoảng -20°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (clorofom, diclorometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, hoặc tương tự) hoặc không có dung môi. Axit halogenua thu được sau đó được cho phản ứng với amin trong dung môi hữu cơ (clorofom, diclorometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, hoặc tương tự) ở khoảng 0 đến 40°C với sự có mặt của kiềm (pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin, hoặc tương tự). Cách khác là, axit halogenua thu được có thể được cho phản ứng với amin ở khoảng 0 đến 40°C trong dung môi hữu cơ (dioxan, tetrahydrofuran, hoặc tương tự), sử dụng dung dịch kiềm trong nước (nước natri bicacbonat, dung dịch natri hydroxit, hoặc tương tự).

(2) Trong phương pháp sử dụng hỗn hợp axit anhydrit, ví dụ, axit cacbonxylic được cho phản ứng với axit halogenua (pivaloyl clorua, tosyl clorua, mesyl clorua, hoặc tương tự) hoặc với dẫn xuất của axit (etyl clorofomat, isobutyl clorofomat, hoặc tương tự) ở khoảng 0 đến 40°C trong dung môi hữu cơ (clorofom, diclorometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, hoặc tương tự) hoặc không có dung môi, với sự có mặt của kiềm (pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin, hoặc tương tự). Hỗn hợp axit anhydrit thu được sau đó được cho phản ứng với amin ở khoảng 0 đến 40°C trong dung môi hữu cơ (clorofom, diclorometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, hoặc tương tự).

(3) Trong phương pháp sử dụng chất làm ngưng tụ, ví dụ, axit cacbonxylic được cho phản ứng với amin ở khoảng 0°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (clorofom, diclorometan, dimetylformamit, dimetylaxetoamit, dietyl ete, tetrahydrofuran, hoặc tương tự) hoặc không có dung môi với sự có mặt hoặc sự vắng mặt của kiềm (pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, hoặc tương tự), sử dụng chất làm ngưng tụ (1,3-dixyclohexylcacbodiimit (DCC), 1-etyl-3-[3-

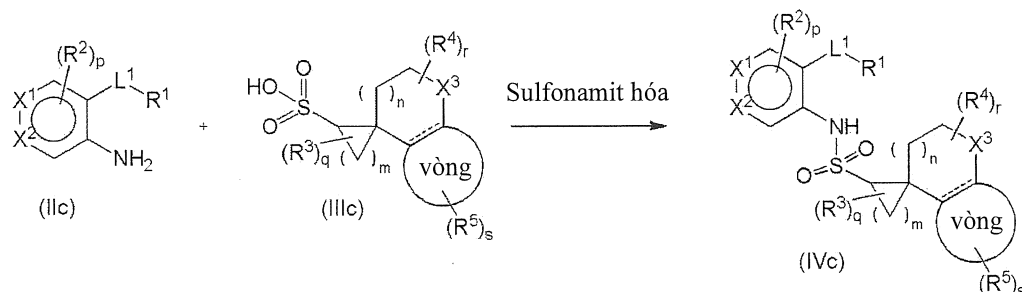
(dimethylamino)propyl]carbodiimide (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), 2-chloro-1-methylpyridinium salt, hoặc anhydrit vòng của axit 1-propylphosphonic (anhydrit vòng của axit 1-propanphosphonic (T3P) hoặc tương tự)), có hoặc không có 1-hydroxybenzotriazole (HOBt).

Mong muốn là, tất cả các phản ứng (1), (2), và (3) đều được thực hiện trong các điều kiện khan trong môi trường khí trơ (argon, nitơ, hoặc tương tự).

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-NHSO_2-$ (hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVc)) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-SO_2NH-$ (hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVd)) có thể được tạo ra bằng các phương pháp được biểu diễn lần lượt bởi sơ đồ phản ứng (Ic) và sơ đồ phản ứng (Id) sau đây.

Công thức hóa học 29

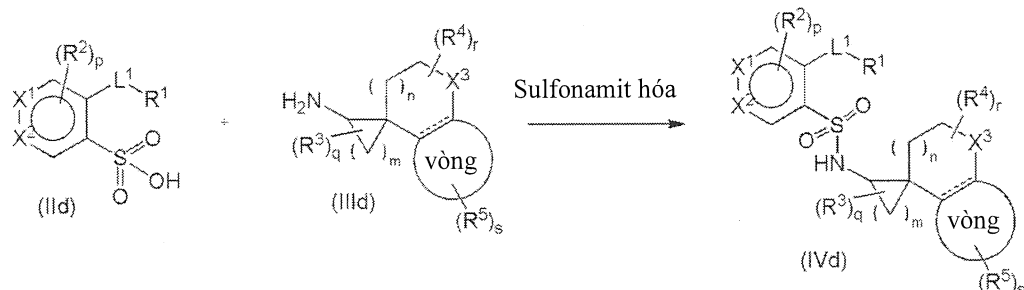
Sơ đồ phản ứng (Ic)



(Trong các công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1] ở trên.)

Công thức hóa học 30

Sơ đồ phản ứng (Id)



(Trong các công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1] ở trên.)

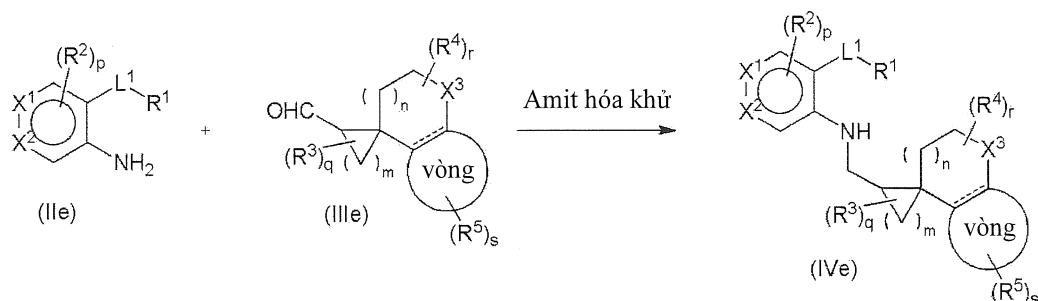
Cụ thể là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVc) có thể được tạo ra bằng phản ứng sulfonamid hóa của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIc) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIc). Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVd) có thể được tạo ra bằng phản ứng sulfonamid hóa của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IId) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIId).

Phản ứng sulfonamid hóa đã được biết đến. Ví dụ, axit sulfonic được cho phản ứng với axit halogenua (oxalyl clorua, thionyl clorua, phosphorous pentaclorua, phosphorous triclорua, hoặc tương tự) ở -20°C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi hữu cơ (clorofom, diclorometan, dicloroetan, dietyl ete, tetrahydrofuran, metyl t-butyl ete, hoặc tương tự) hoặc không có dung môi. Sulfonyl halogenua thu được sau đó được cho phản ứng với amin ở khoảng 0 đến 40°C trong dung môi hữu cơ (clorofom, diclorometan, dicloroetan, dietyl ete, tetrahydrofuran, hoặc tương tự) với sự có mặt của kiềm (diisopropyletylamin, pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, hoặc tương tự).

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-\text{NHCH}_2-$ (hợp chất được sử dụng cho sáng chế được biểu diễn bởi công thức (IVe)) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-\text{CH}_2\text{NH}-$ (hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVf)) có thể được tạo ra bằng các phương pháp được biểu diễn lần lượt bởi sơ đồ phản ứng (Ie) và sơ đồ phản ứng (If) sau đây.

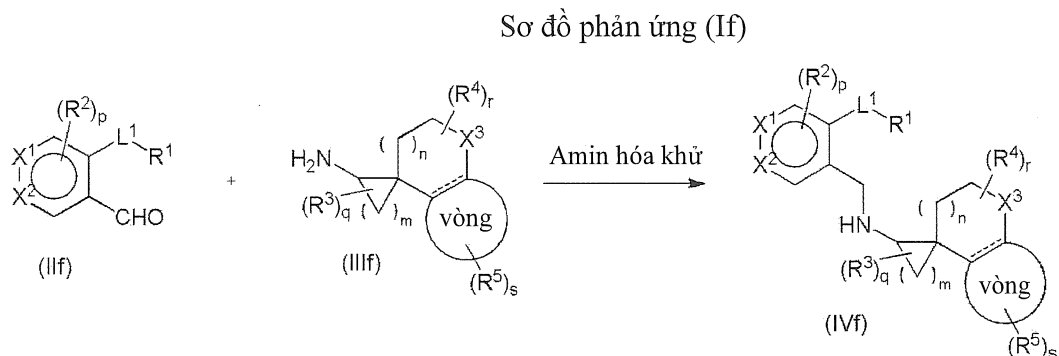
Công thức hóa học 31

Sơ đồ phản ứng (Ie)



(Trong các công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1] ở trên.)

Công thức hóa học 32



(Trong các công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1] ở trên.)

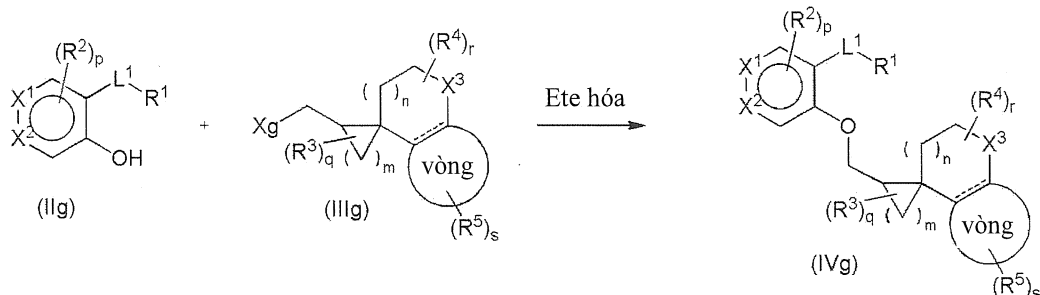
Cụ thể là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVe) có thể được tạo ra bằng phản ứng amin hóa khử của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIe) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIe). Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVf) có thể được tạo ra bằng phản ứng amin hóa khử của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIf) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIIf).

Phản ứng amin hóa khử đã được biết đến. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ (dicloroetan, diclorometan, dimetylformamit, axit axetic, hỗn hợp của các chất này, hoặc tương tự) ở khoảng 0 đến 40°C với sự có mặt của chất khử (natri triaxetoxymorohyđrua, natri xyanoborohyđrua, natri borohyđrua, hoặc tương tự).

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-OCH_2-$ (hợp chất được sử dụng cho sáng chế được biểu diễn bởi công thức (IVg)) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-CH_2O-$ (hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVh)) có thể được tạo ra bằng các phương pháp được biểu diễn lần lượt bởi sơ đồ phản ứng (Ig) và sơ đồ phản ứng (Ih) sau đây.

Công thức hóa học 33

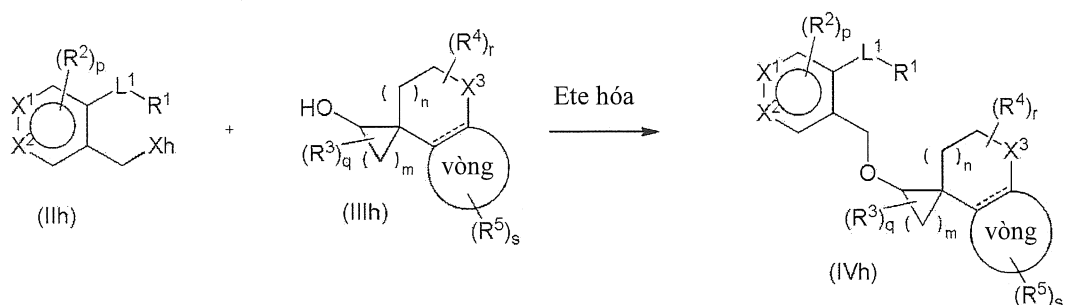
Sơ đồ phản ứng (Ig)



(Trong các công thức này, Xg là halogen, tosylat, hoặc mesylat, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1] ở trên.)

Công thức hóa học 34

Sơ đồ phản ứng (Ih)



(Trong các công thức này, Xh là halogen, tosylat, hoặc mesylat, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1] ở trên.)

Cụ thể là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVg) có thể được tạo ra bằng phản ứng ete hóa của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIg) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIg). Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVh) có thể được tạo ra bằng phản ứng ete hóa của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIh) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIh).

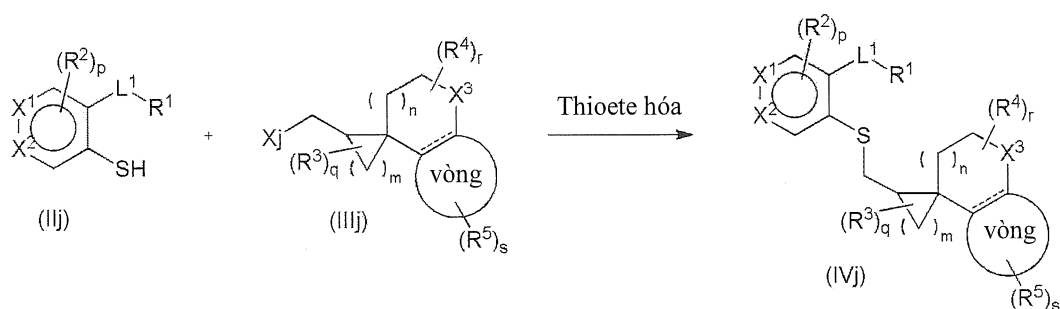
Phản ứng ete hóa đã được biết đến. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ (dimetylformamit, dimetylurua huỳnh oxit, clorofom, diclorometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, metyl t-butyl ete, hoặc tương tự) ở khoảng 0 đến 100°C với sự có mặt của hydroxit của kim loại kiềm (natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, hoặc tương tự), hydroxit của kim loại kiềm thổ (bari hydroxit, canxi hydroxit, hoặc tương

tự), cacbonat (natri cacbonat, kali cacbonat, hoặc tương tự), dung dịch trong nước của các hydroxit này, hoặc hỗn hợp của các chất này.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-SCH_2-$ (hợp chất được sử dụng cho sáng chế được biểu diễn bởi công thức (IVj)) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-CH_2S-$ (hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVk)) có thể được tạo ra bằng các phương pháp được biểu diễn lần lượt bởi sơ đồ phản ứng (Ij) và sơ đồ phản ứng (Ik) sau đây.

Công thức hóa học 35

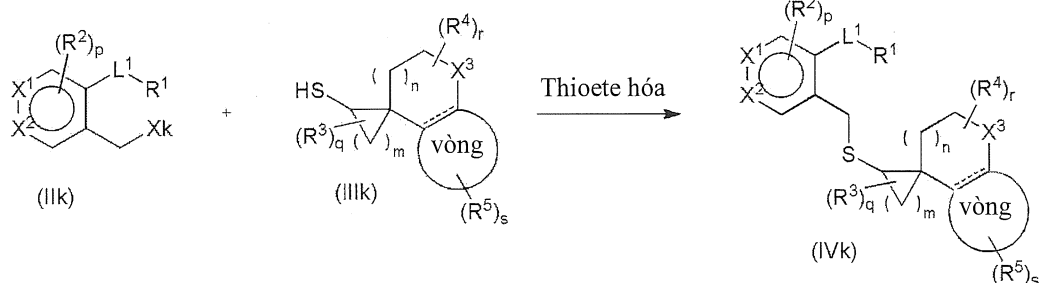
Sơ đồ phản ứng (Ij)



(Trong các công thức này, X_j là halogen, tosylat, hoặc mesylat, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1] ở trên.)

Công thức hóa học 36

Sơ đồ phản ứng (Ik)



(Trong các công thức này, X_k là halogen, tosylat, hoặc mesylat, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1] ở trên.)

Cụ thể là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVj) có thể được tạo ra bằng phản ứng thioete hóa của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIj) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIj). Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVk) có thể

được tạo ra bằng phản ứng thioete hóa của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIk) và hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIk).

Phản ứng thioete hóa đã được biết đến. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ (dimetylformamit, dimetylsulfoxit, clorofom, diclorometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, metyl t-butyl ete, hoặc tương tự) ở 0 đến 100°C với sự có mặt của hydroxit của kim loại kiềm (natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, hoặc tương tự), hydroxit của kim loại kiềm thổ (bari hydroxit, canxi hydroxit, hoặc tương tự), cacbonat (natri cacbonat, kali cacbonat, hoặc tương tự), dung dịch trong nước của các chất này, hoặc hỗn hợp của các chất này.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-S(O)CH_2-$ hoặc $-SO_2CH_2-$ có thể được tạo ra bằng cách đưa nguyên tử lưu huỳnh của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVj) ở trên vào phản ứng oxy hóa một cách phù hợp.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-CH_2S(O)-$ hoặc $-CH_2SO_2-$ có thể được tạo ra bằng cách đưa nguyên tử lưu huỳnh của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVk) ở trên vào phản ứng oxy hóa một cách phù hợp.

Phản ứng oxy hóa (phản ứng sulfoxit hóa: $-SCH_2- \rightarrow -S(O)CH_2-$, hoặc $-CH_2S- \rightarrow -CH_2S(O)-$) đã được biết đến. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ (diclorometan, clorofom, benzen, hexan, metanol, rượu t-butyl, axeton, axetonitril, tetrahydrofuran, axit axetic, N,N-dimetylformamit, hoặc tương tự), trong nước, hoặc trong hỗn hợp các dung môi này ở khoảng -40 đến 0°C với sự có mặt của 1 đến 1,2 đương lượng của chất oxy hóa (hydro peroxit, natri periodat, axyl nitrit, natri perborat, natri hypoclorit, peraxit (3-cloroperbenzoic axit, peraxit axetic, hoặc tương tự), Oxone (tên thương mại, dưới đây, đơn giản được gọi là Oxone; kali peroxymonosulfat), kali permanganat, axit cromic, dimetyldioxolan, hoặc tương tự).

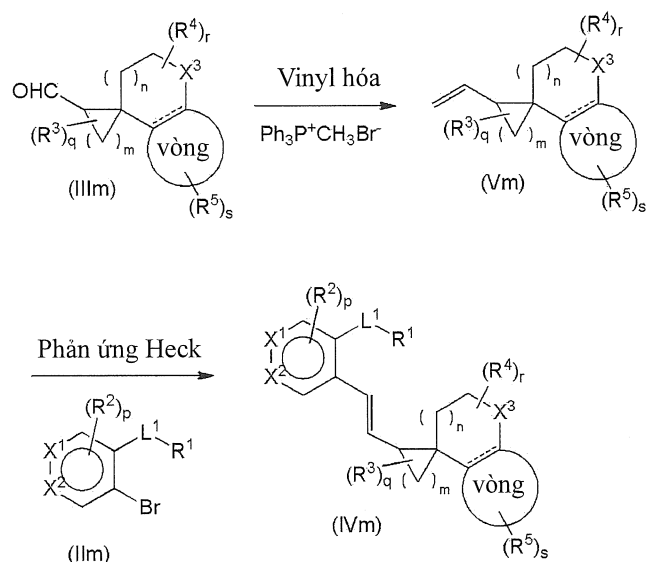
Phản ứng oxy hóa (phản ứng sulfonat hóa: $-SCH_2- \rightarrow -SO_2CH_2-$, hoặc $-CH_2S- \rightarrow -CH_2SO_2-$) đã được biết đến. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ thích hợp (diclorometan, clorofom, benzen, hexan, metanol, t-butyl alcohol, axeton, axetonitril, tetrahydrofuran, axit axetic, N,N-dimetylformamit, hoặc tương tự), trong nước, hoặc trong hỗn hợp các dung môi này ở khoảng 20 đến 60°C với sự có mặt của chất oxy hóa dư (hydro peroxit, natri periodat, axyl nitrit, natri perborat, natri hypoclorit, peraxit (axit 3-cloroperbenzoic, peraxit axetic, hoặc tương tự), Oxone (tên

thương mại; kali peroxymonosulfat), kali permanganat, axit cromic, dimetyldioxolan, hoặc tương tự).

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-\text{CH}=\text{CH}-$ (hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVm)) có thể được tạo ra bằng phương pháp được biểu diễn bởi sơ đồ phản ứng sau đây (Im).

Công thức hóa học 37

Sơ đồ phản ứng (Im)



(Trong các công thức này, tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong mục [1] ở trên.)

Cụ thể là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVm) có thể được tạo ra bằng phản ứng Heck của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIm) với hợp chất được biểu diễn bởi công thức (Vm) được tạo ra bởi phản ứng vinyl hóa của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIIm).

Phản ứng vinyl hóa đã được biết đến. Ví dụ, phản ứng được thực hiện sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIIm) và metyltriphenylphosphonium bromit trong dung môi hữu cơ (ví dụ, axetonitril, metylen clorua, tetrahydrofuran, toluen, benzen, hỗn hợp thích hợp của các dung môi hữu cơ này, hoặc tương tự) ở khoảng 0°C đến 120°C với sự có mặt của kiềm (ví dụ, kali cacbonat, natri hydrua, kali hydrua, n-butylliti, kali tert-butoxit, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en trietylamin (DBU), hoặc tương tự).

Phản ứng Heck đã được biết đến. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ (ví dụ, toluen, dietyl ete, benzen, diclorobenzen, dimetylformamit, hỗn hợp thích hợp của các dung môi hữu cơ này, hoặc tương tự) ở khoảng 0°C đến 120°C với sự có mặt của kiềm (ví dụ, trikali phosphat, natri bicacbonat, trietylamin, hoặc tương tự) và chất xúc tác (ví dụ, chất xúc tác paladi (ví dụ, paladi clorua, paladi axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), hoặc tương tự), chất xúc tác niken (ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)niken, bis(triphenylphosphin)niken(II), hoặc tương tự), chất xúc tác coban (ví dụ, coban clorua, hoặc tương tự), chất xúc tác đồng (ví dụ, đồng clorua, hoặc tương tự), chất xúc tác kẽm (ví dụ, kẽm hoặc tương tự), hỗn hợp thích hợp của các chất xúc tác này, hoặc tương tự), với sự có mặt hoặc vắng mặt của photpho (ví dụ, 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (dppp), $\text{Ph}_2\text{P}-(\text{CH}_2)_6-\text{PPh}_2$, hoặc tương tự).

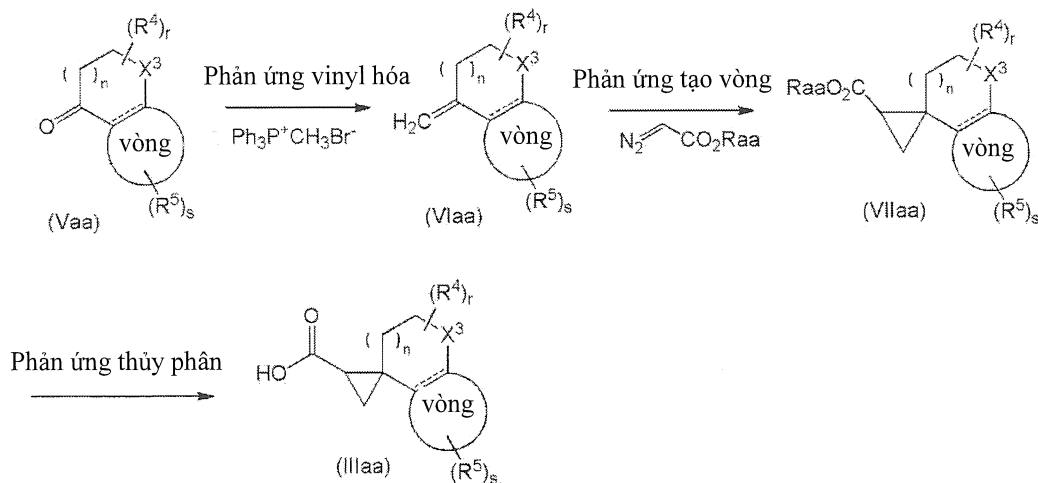
Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) trong đó L^2 là $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ có thể được tạo ra bằng cách đưa $-\text{CH}=\text{CH}-$ của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVm) ở trên vào phản ứng khử.

Phản ứng khử đã được biết đến. Ví dụ, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, dietyl ete, metanol, etanol, benzen, toluen, axeton, metyl etyl keton, axetonitril, dimetylformamit, nước, etyl axetat, axit axetic, hỗn hợp thích hợp của các dung môi hữu cơ này, hoặc tương tự) trong môi trường khí hydro trong điều kiện thường hoặc áp suất nén, với sự có mặt của amoni fomat hoặc với sự có mặt của hydrazin ở khoảng 0 đến 200°C, với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa (paladi-cacbon, paladi đen, paladi, paladi hydroxit, platin dioxit, platin-cacbon, niken, Raney niken, ruteni clorua, hoặc tương tự), với sự có mặt hoặc sự vắng mặt của axit (axit hydrochloric, axit sulfuric, axit hypoclorơ, axit boric, axit tetrafloroboric, axit axetic, p-toluenaxit sulfonic, axit oxalic, axit trifloroaxetic, axit trifloroaxetic, hoặc tương tự).

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIa) trong sơ đồ phản ứng (Ia) trong đó q là 0 và trong đó m là 1 (hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIaa)) có thể được tạo ra bằng phương pháp được biểu diễn bởi sơ đồ phản ứng sau đây (Iaa).

Công thức hóa học 38

Sơ đồ phản ứng (Iaa)



(Trong các công thức này, Raa là alkyl C1-4, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được định nghĩa trong các mục [1] và [2] ở trên.)

Cụ thể là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIaa) có thể được tạo ra bằng đưa hợp chất được biểu diễn bởi công thức (VIaa) được tạo ra bằng phản ứng vinyl hóa của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (Vaa) vào phản ứng tạo vòng và sau đó là phản ứng thủy phân.

Phản ứng vinyl hóa đã được biết đến. Ví dụ, phản ứng được thực hiện sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức (Vaa) và methyltriphenylphosphonium bromit trong dung môi hữu cơ (ví dụ, axetonitril, metylen clorua, tetrahydrofuran, toluen, benzen, hỗn hợp thích hợp của các dung môi hữu cơ này, hoặc tương tự) ở khoảng $0^\circ C$ đến $120^\circ C$ với sự có mặt của kiềm (ví dụ, kali cacbonat, natri hydrua, kali hydrua, n-butylliti, kali tert-butoxit, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en triethylamin (DBU), hoặc tương tự).

Phản ứng tạo vòng đã được biết đến. Ví dụ, phản ứng được thực hiện sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức (VIaa) và hợp chất diazo trong dung môi hữu cơ (ví dụ, toluen, benzen, metylen clorua, dicloroetan, metanol, etanol, hexan, tetrahydrofuran, nước, hỗn hợp thích hợp của các dung môi hữu cơ này, hoặc tương tự) ở khoảng $-78^\circ C$ đến $120^\circ C$ với sự có mặt của chất xúc tác (chất xúc tác ruthenium (ví dụ,

dicloro(xylen)ruteni dime ($[\text{Ru}(\text{p-xymen})\text{Cl}_2.2]$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RuCl}(\text{Cp})(\text{PPh}_3)_2$, hoặc tương tự), chất xúc tác rođi (ví dụ, $\text{Rh}_2(\text{O-CO-hepty})_4$, $\text{Rh}_2(\text{O-CO-tBu})_4$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{O-Piv})_4$, $\text{Rh}_2((\text{S})\text{-PTTL})_4$, $\text{Rh}_2((\text{S})\text{-DOSP})_4$, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, $\text{Rh}_2((\text{S})\text{-NTTL})_4$, hoặc tương tự), chất xúc tác bạc (ví dụ, bạc(I) tetrafloroborat, hoặc tương tự), chất xúc tác đồng (ví dụ, CuOTf , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$, hoặc tương tự), chất xúc tác thiếc (ví dụ, $\text{Sn}(\text{tpp})(\text{OTf})_2$, hoặc tương tự), chất xúc tác sắt (ví dụ, $[\text{Fe}(\text{Cp})(\text{CO})_2(\text{thf})]\text{BF}_4$, hoặc tương tự), chất xúc tác coban, 2,6-bis(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin, 2,6-bis((S)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin, hoặc 2,6-bis((R)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin). Trong phản ứng tạo vòng, hợp chất spiro ba vòng quang hoạt (đồng phân quang học của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (VIIa)) có thể được tạo ra bằng sử dụng chất xúc tác bất đối quang hoạt đã biết.

Phản ứng thủy phân (phản ứng khử bảo vệ của nhóm cacboxyl) đã được biết đến, và sự thủy phân trong môi trường kiềm hoặc tương tự là ví dụ của phản ứng thủy phân. Ví dụ, phản ứng khử bảo vệ bởi sự thủy phân trong môi trường kiềm được thực hiện trong dung môi hữu cơ (metanol, tetrahydrofuran, dioxan, hoặc tương tự) ở 0 đến 100°C sử dụng hydroxit của kim loại kiềm (natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, hoặc tương tự), hydroxit của kim loại kiềm thổ (bari hydroxit, canxi hydroxit, hoặc tương tự), cacbonat (natri cacbonat, kali cacbonat, hoặc tương tự), dung dịch trong nước của các cacbonat này, hoặc hỗn hợp của các chất này.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIb) trong sơ đồ phản ứng (Ib), hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIId) trong sơ đồ phản ứng (Id), hoặc hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIIf) trong sơ đồ phản ứng (If) trong đó m là 1 có thể được tạo ra từ hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIaa) trong sơ đồ phản ứng (Iaa) ở trên sử dụng phương pháp đã biết, ví dụ, sử dụng phương pháp được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Ấn bản lần thứ 2 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIc) trong sơ đồ phản ứng (Ic) trong đó m là số nguyên từ 1 có thể được tạo ra từ hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIaa) trong sơ đồ phản ứng (Iaa) ở trên sử dụng phương pháp đã biết, ví dụ, sử dụng phương pháp được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to

Functional Group Preparations, Ấn bản lần thứ 2 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIe) trong sơ đồ phản ứng (Ie) hoặc hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIIm) trong sơ đồ phản ứng (Im) trong đó m là 1 có thể được tạo ra từ hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIaa) trong sơ đồ phản ứng (Iaa) ở trên sử dụng phương pháp đã biết, ví dụ, sử dụng phương pháp được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Ấn bản lần thứ 2 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIg) trong sơ đồ phản ứng (Ig) hoặc hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIj) trong sơ đồ phản ứng (Ij) trong đó m là 1 có thể được tạo ra từ hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIaa) trong sơ đồ phản ứng (Iaa) ở trên bằng cách khử axit cacboxylic để tạo ra dẫn xuất rượu bậc 1 và sau đó chuyển đổi dẫn xuất rượu này thành dẫn xuất halogen, dẫn xuất tosylat, hoặc dẫn xuất mesylat, sử dụng phương pháp đã biết, ví dụ, sử dụng phương pháp được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Ấn bản lần thứ 2 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIh) trong sơ đồ phản ứng (Ih) trong đó m là 1 có thể được tạo ra từ hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIaa) trong sơ đồ phản ứng (Iaa) ở trên sử dụng phương pháp đã biết, ví dụ, sử dụng phương pháp được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Ấn bản lần thứ 2 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999) hoặc trong Tetrahedron Letter, Tập 28, tr. 4489-4492, 1987.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIk) trong sơ đồ phản ứng (Ik) trong đó m là 1 có thể được tạo ra bằng cách tạo ra dẫn xuất rượu bậc hai từ hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIaa) trong sơ đồ phản ứng (Iaa) ở trên và sau đó chuyển đổi dẫn xuất rượu này thành dẫn xuất thiol, sử dụng phương pháp đã biết, ví dụ, sử dụng phương pháp được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Ấn bản lần thứ 2 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999) hoặc trong Tetrahedron Letter, Tập 28, tr. 4489-4492, 1987.

Trong số các hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIIa), công thức (IIIb), công thức (IIIc), công thức (IIId), công thức (IIIe), công thức (IIIf), công thức (IIIg),

công thức (IIIh), công thức (IIIj), công thức (IIIk), và công thức (III m) được sử dụng là các nguyên liệu ban đầu trong sơ đồ các phản ứng, các hợp chất với m là 1 và q là số nguyên từ 1 đến 3 hoặc các hợp chất với m là số nguyên từ 2 đến 4 và q là số nguyên từ 1 đến 6 đã được biết đến hoặc có thể được tạo ra với phương pháp dễ sử dụng đã biết, ví dụ, sử dụng phương pháp được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Ấn bản lần thứ 2 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Các hợp chất được biểu diễn bởi các công thức (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (II f), (IIg), (IIh), (IIj), (IIk), (II m), và (Vaa) được sử dụng là các nguyên liệu ban đầu trong sơ đồ các phản ứng đã được biết đến hoặc có thể được tạo ra với phương pháp dễ sử dụng đã biết, ví dụ, sử dụng phương pháp được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Ấn bản lần thứ 2 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Hợp chất được sử dụng cho sáng chế có nhóm amino, nhóm cacboxyl, hoặc nhóm hydroxy có thể được tạo ra mà sử dụng hợp chất mà đã được bảo vệ, như yêu cầu, bởi nhóm bảo vệ thường được sử dụng cho các nhóm như vậy, ví dụ, nhóm bảo vệ được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Ấn bản lần thứ 2 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999), bằng cách thực hiện phản ứng khử bảo vệ đã biết hoặc, ví dụ, phản ứng khử bảo vệ được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Ấn bản lần thứ 2 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999) sau khi hoàn thành phản ứng amit hóa được thể hiện trong sơ đồ phản ứng (Ia) hoặc (Ib) ở trên, phản ứng sulfonamid hóa được thể hiện trong sơ đồ phản ứng (Ic) hoặc (Id) ở trên, phản ứng amin hóa khử được thể hiện trong sơ đồ phản ứng (Ie) hoặc (If) ở trên, phản ứng ete hóa được thể hiện trong sơ đồ phản ứng (Ig) hoặc (Ih) ở trên, phản ứng thioete hóa được thể hiện trong sơ đồ phản ứng (Ij) hoặc (Ik) ở trên, hoặc phản ứng Heck được thể hiện trong sơ đồ phản ứng (Im) ở trên, hoặc sau quá trình phản ứng thích hợp.

Các hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I) mà không phải là các hợp chất được mô tả ở trên có thể được tạo ra bằng cách kết hợp các Ví dụ được mô tả trong bản mô tả này hoặc bằng cách kết hợp các phương pháp đã biết, ví dụ, các phương

pháp được mô tả trong *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Ấn bản lần thứ 2 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

Khi hợp chất được sử dụng cho sáng chế là hợp chất quang hoạt, hợp chất này cũng có thể được tạo ra sử dụng nguyên liệu khơi mào hoặc chất có hoạt tính quang học hoặc được tạo ra bằng cách tách chất trung gian raxemic bằng phương pháp quang và sau đó chuyển đổi thành hợp chất được sử dụng cho sáng chế từ đó hoặc tách dạng raxemic của hợp chất được sử dụng cho sáng chế bằng phương pháp quang.

Phương pháp tách bằng phương pháp quang đã được biết đến. Trong phương pháp ví dụ, muối, phức, hoặc tương tự được tạo ra bằng hợp chất quang hoạt khác, và hợp chất mong muốn được phân tách sau khi tái kết tinh hoặc được tách trực tiếp sử dụng cột chiral hoặc tương tự.

Trong các phản ứng trong bản mô tả này, các phản ứng liên quan đến việc đun nóng có thể được thực hiện sử dụng bể nước, bể dầu, bể cát, hoặc vi sóng, đã rõ ràng với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật.

Trong các phản ứng trong bản mô tả này, chất nâng đỡ pha rắn mà được nâng đỡ trên polyme (ví dụ, polystyren, polyacrylamit, polypropylen, polyetylen glycol, hoặc tương tự) có thể được sử dụng phù hợp.

Trong các phản ứng trong bản mô tả này, các sản phẩm của phản ứng có thể được làm tinh khiết bằng cách sử dụng các phương pháp làm tinh khiết thông thường, ví dụ, như là chưng cất dưới áp suất thường hoặc áp suất giảm, sắc ký lỏng hiệu năng cao sử dụng gel silica hoặc magiê silicat, sắc ký bản mỏng, các phương pháp sử dụng nhựa trao đổi ion hoặc nhựa chống muối, sắc ký cột, rửa, và tái kết tinh. Việc làm tinh khiết có thể được thực hiện sau mỗi phản ứng hoặc sau một vài phản ứng.

Các chế phẩm thường được tạo ra sử dụng hợp chất được sử dụng cho sáng chế và các chất phụ gia khác nhau hoặc các tá dược được dùng như là các dung môi và được sử dụng làm chế phẩm sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa toàn thân hoặc theo bộ phận. Các tá dược được dùng có nghĩa là các nguyên liệu mà thường được sử dụng để điều chế các thuốc ngoại trừ các hoạt chất. Các tá dược được dùng tốt hơn là các tá dược vô hại mà không thể hiện bất kỳ tác dụng dược lý nào ở liều lượng của chế phẩm và không hạn chế tác dụng điều trị của các hoạt chất. Ngoài ra, các tá

được được dụng có thể cũng được sử dụng để nâng cao hiệu quả của các hoạt chất và các chế phẩm, làm cho việc tạo ra các thuốc được dễ dàng, ổn định chất lượng hoặc cải thiện tính khả dụng. Cụ thể là, các nguyên liệu được mô tả trong “Japanese Pharmaceutical Excipients directory 2016” (Yakuji nippon sha, 2016) (biên tập bởi Hội đồng tá dược phẩm Nhật Bản)”, v.v. có thể được chọn phù hợp theo các chủ định.

Các dạng liều lượng để sử dụng bao gồm, ví dụ, các chế phẩm sử dụng qua đường miệng (ví dụ: các viên nén, các viên nang, các hạt nhỏ, các dạng bột, các dung dịch đường uống, các loại sirô, các chất cô đặc dùng qua đường uống, v.v.), các chế phẩm hấp thụ qua màng nhầy ở miệng (ví dụ: các viên nén dùng cho màng nhầy miệng, các dạng xịt dùng cho màng nhầy miệng, các chế phẩm bán rắn dùng cho màng nhầy miệng, nước xúc miệng, v.v.), các chế phẩm để tiêm (ví dụ: các thuốc tiêm, v.v.), các chế phẩm để thẩm tách (ví dụ: các chất thẩm tách, v.v.), các chế phẩm để hít (ví dụ: các chất hít, v.v.), các chế phẩm dùng cho mắt (ví dụ: các chất lỏng và dung dịch dùng cho mắt, các loại thuốc mỡ tra mắt, v.v.), các chế phẩm để dùng qua đường tai (ví dụ: các chế phẩm dùng cho tai, v.v.), các chế phẩm để dùng qua đường mũi (ví dụ: các chế phẩm dùng cho mũi, v.v.), các chế phẩm dùng cho trực tràng (ví dụ: các loại thuốc đạn, các chế phẩm bán rắn để dùng qua đường trực tràng, thuốc thụt để dùng qua đường trực tràng, v.v.), các chế phẩm để dùng qua đường âm đạo (ví dụ: các viên nén dùng qua đường âm đạo, các loại thuốc đạn dùng qua đường âm đạo, v.v.), các chế phẩm để dùng qua da (ví dụ: các chế phẩm rắn để dùng qua da, các chất lỏng và dung dịch để dùng qua da, các dạng xịt, thuốc mỡ, các thuốc dạng kem, các thuốc dạng gel, các thuốc dạng miếng, v.v.), và tương tự.

Liều lượng của hợp chất được sử dụng cho sáng chế khác nhau theo tuổi, trọng lượng cơ thể, triệu chứng, tác dụng trị liệu, liệu trình sử dụng, khoảng thời gian điều trị và tương tự. Thông thường, lượng nằm trong khoảng từ 1 ng đến 1000 mg được sử dụng qua đường miệng trên mỗi người lớn trên mỗi liều lượng một lần hoặc vài lần một ngày. Cách khác là, lượng nằm trong khoảng từ 0,1 ng đến 100 mg được sử dụng ngoài đường tiêu hóa trên mỗi người lớn trên mỗi liều lượng một lần hoặc vài lần một ngày hoặc được sử dụng qua đường tĩnh mạch liên tục trong từ một đến 24 giờ mỗi ngày. Như được mô tả ở trên, liều lượng này khác nhau theo các điều kiện khác nhau.

Vì vậy, lượng thấp hơn liều lượng này đôi khi là đủ, hoặc việc sử dụng liều lượng vượt quá các khoảng này đôi khi được yêu cầu.

Chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.

Theo sáng chế, phân tử điểm kiểm tra miễn dịch nghĩa là phân tử mà truyền đồng tín hiệu ức chế và vì vậy thể hiện chức năng ức chế miễn dịch. Các phân tử điểm kiểm tra miễn dịch đã biết là CTLA-4, PD-1, PD-L1 (sự chết tế bào được lập trình-phối tử 1), PD-L2 (sự chết tế bào được lập trình-phối tử 2), LAG-3 (gen kích hoạt tế bào lympho 3), TIM3 (globulin miễn dịch của tế bào T và mucin-3), BTLA (bộ suy giảm tế bào lympho B và T), B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD73, A2aR (thụ thể adenosin A2a), KIR (thụ thể ức chế tế bào tiêu diệt), VISTA (chất ức chế hoạt hóa tế bào T chứa miền V Ig), IDO1 (Indoleamin 2,3-dioxygenaza), Arginaza I, TIGIT (globulin miễn dịch của tế bào T và miền ITIM), CD115, và tương tự (xem, Nature Reviews Cancer, 12, tr. 252-264, 2012 và Cancer Cell, 27, tr. 450-461, 2015), nhưng phân tử điểm kiểm tra miễn dịch không bị giới hạn cụ thể miễn là phân tử này có chức năng mà đáp ứng định nghĩa.

Chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch được sử dụng cho tổ hợp này của sáng chế là chất mà hạn chế chức năng của phân tử điểm kiểm tra miễn dịch. Chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch không bị giới hạn cụ thể miễn là chất ức chế là chất mà có thể hạn chế chức năng (tín hiệu) của phân tử điểm kiểm tra miễn dịch.

Chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch tốt hơn là chất ức chế phân tử điểm kiểm tra miễn dịch ở người, tốt hơn nữa là kháng thể trung hòa đối với phân tử điểm kiểm tra miễn dịch ở người.

Chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là, ví dụ, chất ức chế của phân tử điểm kiểm tra miễn dịch được chọn từ nhóm gồm có CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM3, BTLA, B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD73, A2aR, KIR, VISTA, IDO1, Arginaza I, TIGIT, và CD115. Mặc dù các Ví dụ về chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch được thể hiện dưới đây, nhưng chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch không bị giới hạn ở các Ví dụ.

Các ví dụ về chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch bao gồm kháng thể chống CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab (Yervoy (nhãn hiệu đã đăng ký)) và Tremelimumab), kháng thể chống PD-1 (ví dụ, kháng thể (trung hòa) đơn dòng chống PD-1 của người ở

người (ví dụ, nivolumab (Opdivo (nhãn hiệu đã đăng ký)) và REGN-2810) và kháng thể (trung hòa) đơn dòng chống PD-1 của người ở người (ví dụ, Pembrolizumab (KEYTRUDA (nhãn hiệu đã đăng ký)), PDR-001, BGB-A317, và AMP-514 (MEDI0680)), kháng thể chống PD-L1 (ví dụ, Atezolizumab (RG7446 và MPDL3280A), Avelumab (PF-06834635 và MSB0010718C), Durvalumab (MEDI4736) và BMS-936559), kháng thể chống PD-L2, protein dung hợp PD-L1, protein dung hợp PD-L2 (ví dụ, AMP-224), kháng thể chống Tim-3 (ví dụ, MBG453), kháng thể chống LAG-3 (ví dụ, BMS-986016 và LAG525), kháng thể chống KIR (ví dụ, Lirilumab), và tương tự. Các kháng thể gồm có các vùng xác định-bổ sung (các CDR) chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ hoặc vùng biến đổi (VR) của các kháng thể đã biết cũng là các phương án của chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch. Ví dụ, phương án khác của kháng thể chống PD-1 là, ví dụ, kháng thể gồm có các vùng xác định-bổ sung (các CDR) chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ hoặc vùng biến đổi (VR) của nivolumab.

Các ví dụ về kháng thể gồm có các vùng xác định-bổ sung (các CDR) chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ hoặc vùng biến đổi (VR) của nivolumab bao gồm (1) các kháng thể chống PD-1 chứa (a) vùng biến đổi chứa chuỗi nặng CDR1 có trình tự axit amin là SEQ ID số: 3, (b) vùng biến đổi chứa chuỗi nặng CDR2 có trình tự axit amin là SEQ ID số: 4, (c) vùng biến đổi chứa chuỗi nặng CDR3 có trình tự axit amin là SEQ ID số: 5, (d) vùng biến đổi chứa chuỗi nhẹ CDR1 có trình tự axit amin là SEQ ID số: 6, (e) vùng biến đổi chứa chuỗi nhẹ CDR2 có trình tự axit amin là SEQ ID số: 7, và (f) vùng biến đổi chứa chuỗi nhẹ CDR3 có trình tự axit amin là SEQ ID số: 8 hoặc (2) các kháng thể chống PD-1 gồm có vùng biến đổi chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID số: 1 và vùng biến đổi chứa chuỗi nhẹ có trình tự axit amin là SEQ ID số: 2 (tốt hơn là, kháng thể IgG4 đơn dòng ở người được phân lập của (1) hoặc (2)).

Chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch được sử dụng cho tổ hợp này của sáng chế tốt hơn là kháng thể chống CTLA-4, kháng thể chống PD-1, kháng thể chống PD-L1, kháng thể chống PD-L2, protein dung hợp PD-L1, hoặc protein dung hợp PD-L2. Kháng thể chống CTLA-4, kháng thể chống PD-1, kháng thể chống PD-L1, kháng thể chống PD-L2, protein dung hợp PD-L1, và protein dung hợp PD-L2 được ưu tiên hơn nữa. Kháng thể chống CTLA-4 và kháng thể chống PD-1 đặc biệt được ưu tiên. Kháng thể chống PD-1 tốt hơn là kháng thể gồm có các vùng xác định-bổ sung (các CDR)

chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ hoặc vùng biến đổi (VR) của nivolumab (bao gồm nivolumab), tốt hơn nữa là nivolumab.

Theo sáng chế, bất kỳ một loại hoặc bất kỳ hai loại hoặc nhiều hơn hai loại trong số các chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch này có thể được sử dụng trong tổ hợp với hợp chất được sử dụng cho sáng chế.

Liều lượng của chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch được sử dụng cho tổ hợp này của sáng chế khác nhau theo tuổi, trọng lượng cơ thể, triệu chứng, tác dụng trị liệu, liệu trình sử dụng, khoảng thời gian điều trị, và tương tự nhưng được điều chỉnh theo cách thức mà thu được các tác dụng mong muốn tối ưu.

Khi kháng thể chống PD-1 được sử dụng, ví dụ, phương án ở liều lượng là 0,1 đến 20 mg/kg trọng lượng cơ thể. Khi nivolumab được sử dụng ví dụ, phương án ở liều lượng từ 0,3 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là 2 mg/kg, 3 mg/kg, hoặc 6 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Khi kháng thể chống CTLA-4 được sử dụng, ví dụ, phương án ở liều lượng là 0,1 đến 20 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là 0,1 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn nữa là 3 mg/kg hoặc 10 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Độc tính

Tổ hợp này của sáng chế có độ độc tính thấp và có thể vì vậy mà được sử dụng an toàn làm thuốc.

Các ứng dụng của thuốc

Tổ hợp này của sáng chế có tác dụng điều trị ung thư.

Cụ thể hơn là, các Ví dụ về ung thư bao gồm bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương cấp tính, bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương mạn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, và bệnh bạch cầu mạn tính), khối u lympho ác tính (u lympho Hodgkin và khối u lympho phi Hodgkin (ví dụ, bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn, khối u lympho có nang, và khối u lympho tế bào B khuếch tán rộng), đau tủy, hội chứng loạn sản tủy, ung thư cổ và đầu, ung thư thực quản, ung thư tuyến thực quản, ung thư dạ dày, ung thư tá tràng, ung thư kết trực tràng, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư gan (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư túi mật/ống mật, ung thư đường dẫn mật, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến giáp, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào không nhỏ (ví dụ, ung thư phổi tế bào không nhỏ có vảy và ung

thư phổi tế bào không nhỏ không vảy) và ung thư phổi tế bào nhỏ), ung thư vú, ung thư buồng trứng (ví dụ, ung thư buồng trứng huyết thanh), ung thư cổ tử cung, ung thư thân tử cung, ung thư áo niêm mạc tử cung, ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, ung thư thận (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận), ung thư bể thận/niệu quản, ung thư biểu mô đường niệu (ví dụ, ung thư bàng quang và ung thư đường tiết niệu phía trên), ung thư dương vật, ung thư tuyến tiền liệt, khối u tinh hoàn (ví dụ, khối u tế bào mầm), khối u xương ác tính/ung thư mô liên kết mô mềm, khối u xương ác tính, ung thư da (ví dụ, khối u melanin ác tính màng mạch nhỏ, khối u melanin ác tính, và ung thư biểu mô tế bào Merkel), khối u tuyến ức, khối u trung biểu mô, khối u nguyên bào đệm, ung thư máu, ung thư nguyên phát chưa được biết đến, và tương tự.

Ví dụ, mong đợi rằng tổ hợp này của sáng chế thể hiện tác dụng chống khối u của nó hiệu quả nhất ở bệnh nhân bị ung thư trong đó tác dụng điều trị của chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch hoặc chất đối kháng thụ thể EP4 đơn lẻ trong số các Ví dụ này là không đủ. Ngoài ra, khi tổ hợp này của sáng chế được sử dụng, các thuốc có thể được sử dụng ở các liều lượng thấp hơn, và mong đợi là các tác dụng phụ được giảm.

Theo phương án, tổ hợp này của sáng chế có thể cũng được áp dụng để điều trị ung thư di căn hoặc ức chế sự di căn.

Theo phương án, tổ hợp này của sáng chế hạn chế sự tái phát bệnh.

Theo sáng chế, điều trị nghĩa là tạo ra ít nhất một trong số những sự giảm kích thước u, sự hạn chế (làm chậm hoặc ngưng lại) sự tăng trưởng của khối u, sự hạn chế (làm chậm hoặc ngưng lại) sự di căn của u, hạn chế (ngăn chặn hoặc làm chậm) sự tái phát bệnh và làm dịu nhẹ một hoặc nhiều triệu chứng hoặc liên quan đến ung thư.

Theo phương án, tổ hợp này của sáng chế được sử dụng để điều trị khối u lympho Hodgkin, ung thư cổ và đầu, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư kết trực tràng, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đường dẫn mật, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư thận, ung thư biểu mô đường niệu, khối u trung biểu mô, khối u melanin ác tính, khối u nguyên bào đệm, hoặc ung thư máu.

Theo phương án, tổ hợp này của sáng chế được sử dụng để điều trị khối u lympho Hodgkin, ung thư cổ và đầu, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư kết trực tràng, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đường dẫn mật, ung thư phổi tế bào

không nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư biểu mô đường niệu, khối u trung biểu mô, khối u nguyên bào đệm, hoặc ung thư máu.

Theo phương án, tổ hợp này của sáng chế được sử dụng để điều trị ung thư dạ dày, ung thư kết trực tràng, ung thư phổi, ung thư thận, hoặc khối u melanin ác tính.

Việc sử dụng kết hợp tổ hợp này của sáng chế bao gồm việc sử dụng đồng thời các hợp chất trong cùng chế phẩm hoặc các chế phẩm riêng biệt và sử dụng các hợp chất riêng biệt (ví dụ, sử dụng tuần tự).

Theo sáng chế, tổ hợp này của sáng chế có thể được sử dụng trong tổ hợp với thuốc khác (ví dụ, điều trị chống ung thư đã biết) để (1) bổ sung và/hoặc nâng cao tác dụng trị liệu, (2) cải thiện động học/sự hấp thụ và giảm liều lượng, và/hoặc (3) giảm tác dụng phụ.

Trừ khi được chỉ định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật và tất cả các từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này có ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế.

Nội dung của tất cả các Tài liệu sáng chế và các Tài liệu phi sáng chế và nội dung của các tài liệu tham khảo được trích dẫn rõ ràng trong bản mô tả này được kết hợp ở đây là một phần của bản mô tả.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các Ví dụ tổng hợp:

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây trong thông qua các Ví dụ, nhưng sáng chế không bị giới hạn bởi những phần mô tả sau đây.

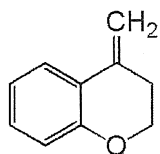
Các dung môi trong các dấu ngoặc đơn được thể hiện cùng với việc tách trong sắc ký và với TLC là các dung môi pha loãng hoặc các dung môi tiến trình được sử dụng. Các tỉ lệ là các tỉ lệ thể tích.

Các dung môi trong các dấu ngoặc đơn được thể hiện cùng với NMR là các dung môi được sử dụng để đo.

Các tên hợp chất được sử dụng trong bản mô tả này dựa trên chương trình máy tính ACD/Tên (nhãn hiệu đã đăng ký) hoặc Chemdraw Ultra (phiên bản 12.0, Cambridge Soft), mà thường tạo ra các tên hóa học theo các quy tắc của IUPAC, hoặc dựa trên danh pháp quốc tế IUPAC.

Ví dụ tham khảo 1: 4-Metylcroman

Công thức hóa học 39



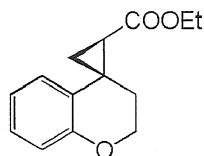
Dung dịch của liti bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (dưới đây, "THF") (1,3 mol/L, 931 mL) được nhỏ giọt vào 1500 mL dung dịch trong THF của metyltriphenylphosphonium bromit (435 g) trong dòng nitơ được làm mát bằng đá, và hỗn hợp này sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được khuấy thêm ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ sau khi nhỏ giọt 180 mL dung dịch trong THF của 4-cromanon (150 g) ở -5°C . Sau khi thêm dung dịch trong nước amoni clorua bão hòa vào hỗn hợp phản ứng khi làm mát bằng đá, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (75,9 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,62 (hexan:etyl axetat = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,59-2,75, 4,18-4,31, 4,89, 5,51, 6,79-6,94, 7,12-7,20, 7,56.

Ví dụ tham khảo 2: Ethyl (2'R,4S)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-cacboxylat

Công thức hóa học 40



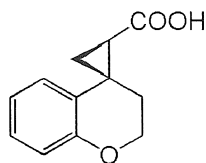
Trong dòng nitơ, dicloro(p-xymen)ruteni(II) dime (15,8 g) và (S,S)-2,6-bis(4-isopropyl-2-oxazolin-2-yl)pyridin (15,6 g) được bổ sung vào dung dịch trong diclorometan (2,500 mL) của hợp chất (75,9 g) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1. Dung dịch trong diclorometan (150 mL) của diazoetyl axetat (chứa 13% diclorometan, 134 g) được nhỏ giọt từ từ ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp này sau đó được khuấy trong

1 giờ. Sau khi bổ sung dung dịch trong nước amoni clorua bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được chiết bằng diclorometan, và lớp hữu cơ thu được được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (91,2 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,26, 1,54-1,67, 2,07-2,22, 4,05-4,21, 4,27, 6,68, 6,78-6,89, 7,04-7,12.

Ví dụ tham khảo 3: Axit (2'R,4S)-2,3-Dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-cacbonxylic

Công thức hóa học 41



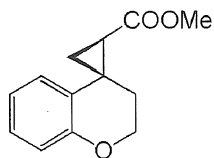
Dung dịch trong nước (160 mL) của liti hydroxit monohydrat (29,6 g) được bổ sung vào dung dịch trong metanol (400 mL) và 1,2-dimetoxietan (400 mL) của hợp chất (91,2 g) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 2, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. 10% dung dịch trong nước của axit xitric được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được tái kết tinh bằng diclorometan để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (55,2 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,59-1,67, 1,68-1,76, 2,15, 2,21-2,29, 4,12-4,23, 4,25-4,36, 6,70, 6,80-6,92, 7,06-7,16;

Thời gian lưu của HPLC: 6,9 phút (CHIRALPAK IC 4,6 mm $\times$ 250 mm hexan:etyl axetat:axit trifloroaxetic = 97:3:1).

Ví dụ tham khảo 4: Metyl (2'R,4S)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-cacboxylat

Công thức hóa học 42



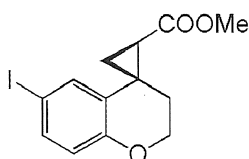
Trong dòng nitơ, kali cacbonat (28,5 g) được bổ sung vào N,N-dimethylformamit (dưới đây, "DMF") dung dịch (200 mL) của hợp chất (40,0 g) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 3. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng sau khi nhỏ giọt iodometan (31,9 g). Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết bằng hỗn hợp dung dịch hexan-etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (40,1 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,30 (hexan:etyl axetat = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,57-1,69, 2,09-2,22, 3,71, 4,07-4,17, 4,27, 6,68, 6,78-6,90, 7,04-7,14.

Ví dụ tham khảo 5: Metyl (2'R,4S)-6-iodo-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-cacboxylat

Công thức hóa học 43



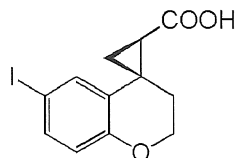
Trong dòng nitơ, 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin (35,6 g) và ba giọt axit sulfuric đặc được bổ sung vào dung dịch trong metanol (320 mL) của hợp chất (40,1 g) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 4, khi làm mát bằng đá. Hỗn hợp này sau đó được khuấy trong 1,5 giờ trong cùng điều kiện và trong 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng hỗn hợp dung dịch hexan-etyl axetat và sau đó được rửa bằng dung dịch trong nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp nước được trải qua quá trình chiết bằng hỗn hợp dung dịch hexan-etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (63,8 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,33 (hexan:etyl axetat = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,60, 2,06-2,19, 3,71, 4,09, 4,20-4,31, 6,59, 6,93, 7,36.

Ví dụ tham khảo 6: Axit (2'R,4S)-6-Iodo-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-cacbonxylic

Công thức hóa học 44



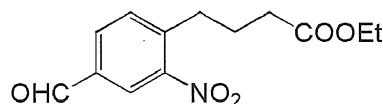
Dung dịch trong nước natri hydroxit (2 mol/L, 44 mL) được bổ sung vào dung dịch trong metanol (60 mL) và 1,2-dimethoxyetan (60 mL) của hợp chất (15,0 g) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 5, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Sau khi bổ sung axit hydrochloric vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (14,4 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,42 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,57-1,74, 2,11, 2,16-2,25, 4,10-4,20, 4,23-4,33, 6,59, 6,94, 7,37.

Ví dụ tham khảo 7: Etyl 4-(4-formyl-2-nitrophenyl)butanoat

Công thức hóa học 45



Iot (26,0 g) được bổ sung vào 700 mL dung dịch của bột kẽm (99,2 g) trong N,N-dimetylaxetamid (dưới đây, "DMA") trong dòng nitơ, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Sau khi nhỏ giọt etyl 4-bromobutyrat (200 g), hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ để điều chế chất kẽm. Trong dòng nitơ, 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (7,14 g) và paladi axetat (1,96 g) được bổ sung vào 500 mL dung dịch trong THF của 3-nitro-4-bromobenzaldehyt (100 g), và sau đó chất kẽm được điều chế (500 mL) được nhỏ giọt vào hỗn hợp này khi làm mát bằng đá. Sau đó

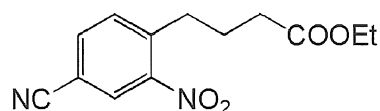
khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch trong nước amoni clorua bão hòa và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (91,2 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,61 (hexan:etyl axetat = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,27, 1,97-2,09, 2,42, 3,01, 4,15, 7,57, 8,04, 8,38, 10,03.

Ví dụ tham khảo 8: Ethyl 4-(4-cyano-2-nitrophenyl)butanoat

Công thức hóa học 46



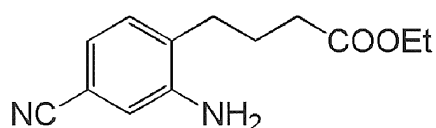
Hydroxyamin hydrolorua (26,0 g) được bổ sung vào 350 mL dung dịch trong DMF của hợp chất (92,0 g) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 7, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 2 giờ sau khi bổ sung axetyl clorua (30 mL). Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước, dung dịch trong nước natri bicacbonat bão hòa, và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (81,0 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,65 (hexan:etyl axetat = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,27, 1,92-2,10, 2,37-2,45, 2,91-3,06, 4,15, 7,55, 7,81, 8,21.

Ví dụ tham khảo 9: Ethyl 4-(2-amino-4-cyanophenyl)butanoat

Công thức hóa học 47



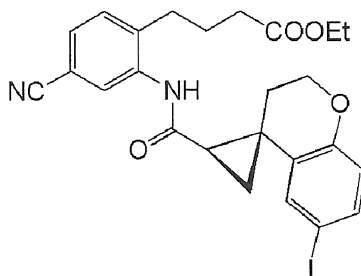
Paladi cacbon (50% ướt, 8,0 g) được bổ sung vào 80 mL dung dịch trong ethanol của hợp chất (17,0 g) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 8, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 9 giờ trong môi trường khí hydro. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng bằng Celite (tên thương mại), chất lọc được cô đặc để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (12,0 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,56 (hexan:etyl axetat = 2:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,28, 1,79-1,95, 2,38-2,45, 2,50-2,60, 4,09-4,30, 6,89, 6,93-6,98, 7,04-7,10.

Ví dụ tham khảo 10: Etyl 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-iodo-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoat

Công thức hóa học 48



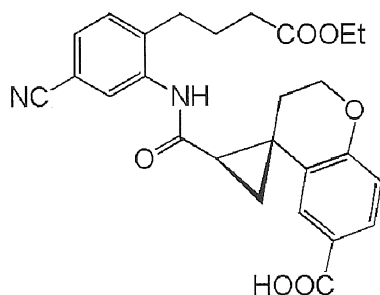
4-Metylmorpholin (24,0 mL), 4-dimetylaminopyridin (5,33 g), và trime vòng anhydrit của axit propylphosphonic (dưới đây, "T3P"; 1,7 mol/L, 46,5 mL) được bổ sung vào 90 mL dung dịch trong DMA của hợp chất (14,4 g) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 6 và hợp chất (10,0 g) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 9, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Etyl axetat, nước, và dung dịch trong nước của axit hydrochloric được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước, dung dịch trong nước natri bicacbonat bão hòa, và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Lượng thu được được rửa bằng hỗn hợp dung dịch hexan-etyl axetat để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (19,3 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,42 (hexan:etyl axetat = 2:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,20, 1,61, 1,66-1,79, 1,83, 2,18-2,28, 2,39-2,49, 2,60, 3,66, 3,90, 4,00-4,12, 4,26, 6,58, 7,05, 7,15-7,22, 7,26-7,31, 7,33, 8,72, 9,39.

Ví dụ tham khảo 11: Axit (2'R,4S)-2'-{[5-Xyano-2-(4-etoxy-4-oxobutyl)phenyl]cacbamoyl}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-6-cacbonxylic

Công thức hóa học 49



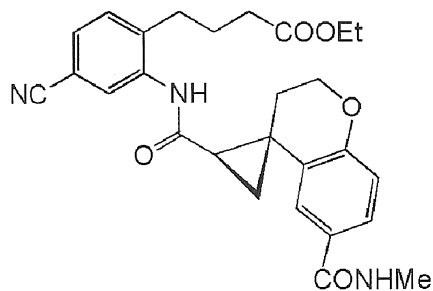
Natri axetat (3,35 g) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxen]paladi(II) diclorua diclorometan (555 mg) được bổ sung vào 60 mL dung dịch trong DMF của hợp chất (7,40 g) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 10, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 6 giờ trong môi trường khí cacbon monooxit. Dung dịch trong nước kali cacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này thỉnh thoảng được khuấy. Sau đó, sau khi bổ sung tert-butyl metyl ete và nước, hỗn hợp này được lọc bằng Celite (tên thương mại). Dung dịch trong nước của axit hydrochloric được bổ sung vào chất lọc, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica (thiết bị làm tinh khiết Yamazen) để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (6,14 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,48 (diclorometan:etyl axetat:metanol = 8:4:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,08, 1,65-1,80, 1,83-1,92, 2,25-2,36, 2,37-2,49, 2,55-2,66, 2,71, 3,55, 3,79, 4,12-4,23, 4,37, 6,88, 7,15 - 7,22, 7,27-7,32, 7,61, 7,83, 8,73, 9,40.

Ví dụ tham khảo 12: Etyl 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(metylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoat

Công thức hóa học 50

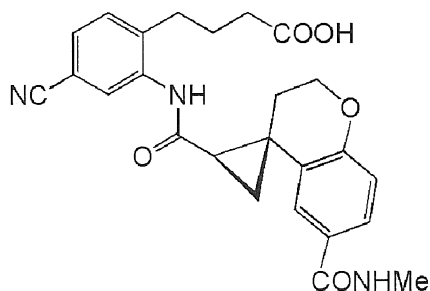


Hợp chất trong tiêu đề sáng chế (53,0 mg) có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như các quy trình của Ví dụ tham khảo 10, ngoại trừ việc hợp chất (60,0 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 11 được sử dụng thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 6 và metylamin hydrolorua (87,5 mg) được sử dụng thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 9.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,07, 1,64-1,79, 1,81-1,89, 2,20-2,35, 2,40, 2,60, 2,69, 2,98, 3,44-3,59, 3,68-3,83, 4,07-4,19, 4,27-4,38, 6,05, 6,82, 7,15-7,22, 7,27-7,32, 7,35-7,44, 8,72, 9,37.

Ví dụ 1: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(metylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro [cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 51



Hợp chất trong tiêu đề sáng chế (45 mg) có các trị số về tính chất vật lý dưới đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 6 sử dụng hợp chất (53 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12, sử dụng etanol thay vì metanol.

TLC: Rf 0,45 (diclorometan:metanol = 9:1);

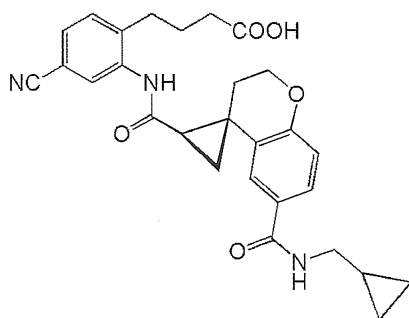
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,21-1,30, 1,55, 1,65-1,82, 2,06-2,26, 2,38-2,67, 2,67-2,76, 3,02, 3,57, 4,33, 4,49-4,58, 6,25, 6,81, 7,19, 7,23-7,30, 7,94, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 12 $\rightarrow$ Ví dụ 1, ngoại trừ việc metylamin hydrolorua được thay thế bằng hợp chất amin tương ứng.

Ví dụ 2-1: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(xyclopropylmetyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

Công thức hóa học 52

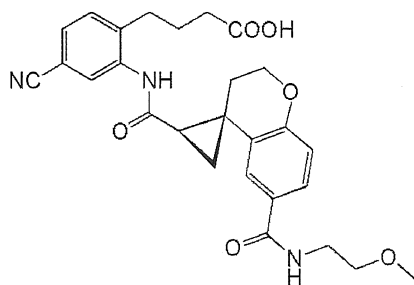


TLC: R_f 0,45 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,23-0,31, 0,52-0,63, 0,96-1,14, 1,22-1,30, 1,55, 1,66-1,81, 2,06-2,24, 2,38-2,66, 2,66-2,76, 3,31, 3,57, 4,34, 4,49-4,59, 6,31, 6,83, 7,19, 7,24-7,29, 7,32, 7,95, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2-2: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metoxymetyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

Công thức hóa học 53

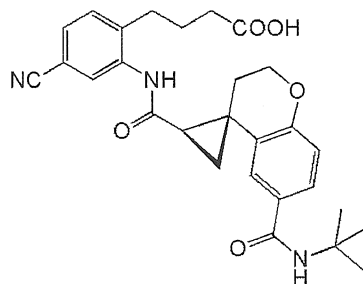


TLC: R_f 0,51 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,26, 1,55, 1,67-1,84, 2,06-2,27, 2,39-2,67, 2,67-2,78, 3,39, 3,51-3,78, 4,33, 4,49-4,59, 6,62, 6,82, 7,19, 7,24-7,29, 7,32, 7,92, 8,86, 9,88.

Ví dụ 2-3: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metyl-2-propanyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

Công thức hóa học 54

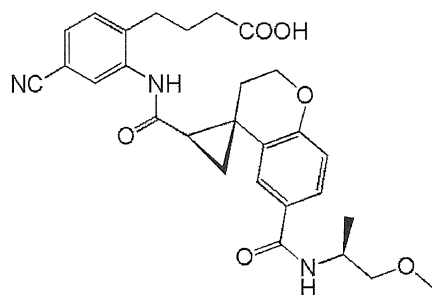


TLC: Rf 0,63 (clorofom:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,37, 1,57, 1,64-1,85, 2,04-2,25, 2,42-2,48, 2,60-2,71, 4,01-4,15, 4,24-4,38, 6,80, 7,34-7,45, 7,52-7,66, 7,88, 9,89, 12,11.

Ví dụ 2-4: Axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-{[(2S)-1-metoxi-2-propanyl]cacbamoyl}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic

Công thức hóa học 55



TLC: Rf 0,62 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,22, 1,65-1,89, 2,12-2,26, 2,33, 2,62-2,77, 3,30-3,32, 3,37, 3,41, 3,47, 4,21-4,39, 6,82, 7,37-7,51, 7,58, 8,05.

Ví dụ 2-5: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,51 (clorofom:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,61, 1,66-1,87, 2,08-2,25, 2,50, 2,59-2,73, 3,81, 4,06-4,19, 4,28-4,42, 6,90, 7,41, 7,49-7,61, 7,73, 7,88, 7,99, 9,91, 10,19, 12,10.

Ví dụ 2-6: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(3-metoxy-1-azetidiny)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,54 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,56, 1,67-1,80, 2,04-2,26, 2,45, 2,58-2,72, 3,21, 3,74-3,91, 4,06-4,27, 4,30, 4,37-4,51, 6,83, 7,15, 7,34-7,44, 7,57, 7,88, 9,89, 12,11.

Ví dụ 2-7: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1,3-oxazol-2-ylmetyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,64 (clorofom:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,53-1,63, 1,65-1,83, 2,07-2,25, 2,48, 2,58-2,70, 4,03-4,16, 4,27-4,40, 4,47-4,64, 6,87, 7,15, 7,40, 7,48, 7,56, 7,67, 7,87, 8,04, 9,02, 9,90, 12,10.

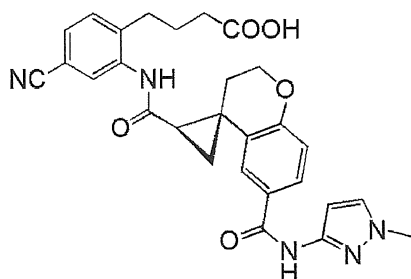
Ví dụ 2-8: Axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(1,3-oxazol-2-ylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl)amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,40 (clorofom:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,61, 1,66-1,80, 1,86, 2,11-2,25, 2,52, 2,61-2,72, 4,14, 4,38, 6,93, 7,19, 7,42, 7,54-7,65, 7,76, 7,88, 7,96, 9,92, 11,38, 12,10.

Ví dụ 2-9: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

Công thức hóa học 56

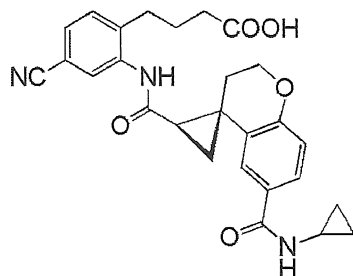


TLC: Rf 0,62 (clorofom:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,59, 1,67-1,81, 1,92, 2,10-2,25, 2,54, 2,60-2,72, 3,77, 4,12, 4,35, 6,59, 6,89, 7,42, 7,55-7,62, 7,68, 7,77, 7,88, 9,92, 10,75, 12,10.

Ví dụ 2-10: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 57



TLC: Rf 0,65 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,49-0,59, 0,65-0,75, 1,58, 1,66-1,82, 2,06-2,26, 2,47, 2,61-2,71, 2,81, 4,09, 4,34, 6,83, 7,36-7,45, 7,54-7,65, 7,88, 8,30, 9,89, 12,09.

Ví dụ 2-11: Axit 4-[2-({[(2'R,4S)-6-(butylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)-4-xyanophenyl]butanoic

TLC: Rf 0,79 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,93-1,00, 1,21-1,83, 2,06-2,25, 2,37-2,77, 3,41-3,50, 3,51-3,63, 4,33, 4,54, 6,18, 6,81, 7,15-7,31, 7,94, 8,87, 9,93.

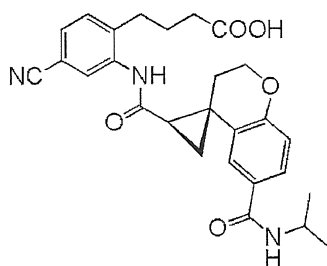
Ví dụ 2-12: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclohexylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,86 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,10-1,87, 1,94-2,26, 2,38-2,79, 3,50-3,64, 3,85-4,04, 4,33, 4,54, 6,04, 6,81, 7,14-7,31, 7,93, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2-13: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 58

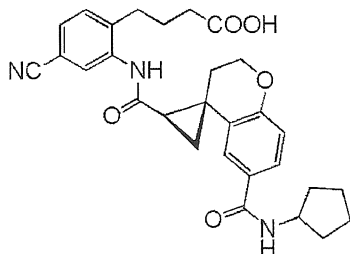


TLC: Rf 0,74 (etyl axetat:metanol =19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,27, 1,34-1,92, 2,01-2,30, 2,38-2,80, 3,50-3,61, 4,18-4,43, 4,54, 6,00, 6,81, 7,15-7,31, 7,94, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2-14: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclopentylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 59



TLC: R_f 0,83 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,20-1,86, 2,00-2,26, 2,38-2,79, 3,50-3,64, 4,25-4,45, 4,46-4,61, 6,13, 6,81, 7,13-7,31, 7,94, 8,87, 9,93.

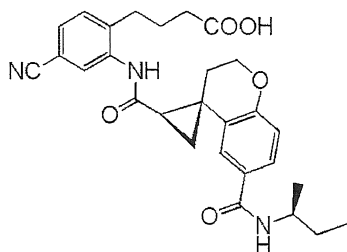
Ví dụ 2-15: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isobutylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: R_f 0,83 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,84-1,03, 1,21-2,01, 2,06-2,26, 2,37-2,79, 3,20-3,38, 3,51-3,62, 4,34, 4,49-4,59, 6,18-6,32, 6,82, 7,14-7,32, 7,94, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2-16: Axit 4-{2-[(2'R,4S)-6-[(2S)-2-butanylcacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]-4-xyanophenyl}butanoic

Công thức hóa học 60



TLC: R_f 0,84 (etyl axetat:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,95, 1,18-1,91, 2,05-2,25, 2,39-2,78, 3,50-3,64, 4,03-4,20, 4,33, 4,48-4,60, 5,97, 6,81, 7,13-7,32, 7,94, 8,87, 9,93.

Ví dụ 2-17: Axit 4-{2-[(2'R,4S)-6-[(2R)-2-butanylcacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]-4-xyanophenyl}butanoic

TLC: Rf 0,84 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,98, 1,18-1,32, 1,49-1,86, 2,05-2,25, 2,39-2,81, 3,57, 4,11, 4,33, 4,54, 5,95, 6,81, 7,13-7,33, 7,93, 8,81, 8,86, 9,93.

Ví dụ 2-18: Axit 4-[2-({[(2'R,4S)-6-(benzylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]-4-xyanophenyl]butanoic

TLC: Rf 0,84 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,20-1,86, 2,06-2,26, 2,40-2,79, 3,58, 4,34, 4,48-4,72, 6,47, 6,80, 7,15-7,42, 7,99, 8,87, 9,92.

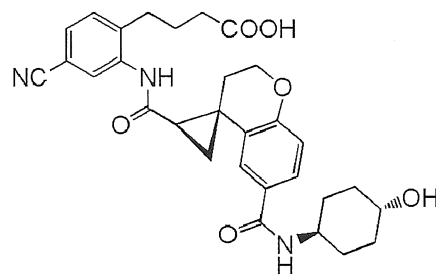
Ví dụ 2-19: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(3R)-tetrahydro-3-furanylcacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino] phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,56 (etyl axetat:metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,59, 1,67-1,83, 1,90, 2,07-2,26, 2,46, 2,61-2,71, 3,58, 3,72, 3,82-3,92, 4,10, 4,33, 4,48, 6,85, 7,38-7,48, 7,58, 7,67, 7,88, 8,39, 9,91, 12,11.

Ví dụ 2-20: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(trans-4-hydroxyxyclohexyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

Công thức hóa học 61

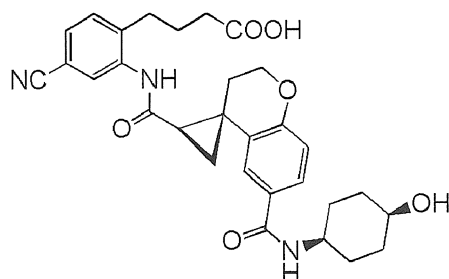


TLC: Rf 0,57 (etyl axetat:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,77-1,85, 1,95-2,26, 2,38-2,77, 3,48-3,77, 3,83-4,04, 4,33, 4,54, 5,97, 6,81, 7,15-7,35, 7,92, 8,87, 9,92.

Ví dụ 2-21: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(cis-4-hydroxyxyclohexyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

Công thức hóa học 62



TLC: Rf 0,64 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,20-1,31, 1,51-1,86, 2,05-2,24, 2,38-2,79, 3,51-3,62, 3,94-4,09, 4,33, 4,54, 6,16, 6,82, 7,13-7,31, 7,92, 8,87, 9,92.

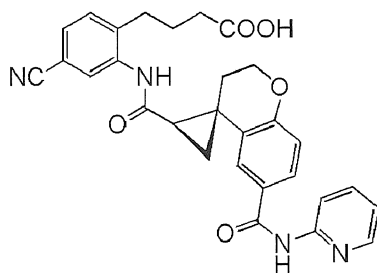
Ví dụ 2-22: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-{[2-(dimetylamino)etyl] cacbamoyl}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl] butanoic

TLC: Rf 0,17 (etyl axetat:metanol = 9:1, Cromatorex diol TLC plate (Fuji Silysia Chemical Ltd.));

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,19-1,34, 1,59, 1,66-1,84, 2,09-3,16, 3,38, 3,62-3,81, 4,33, 4,52, 6,85, 7,15-7,31, 7,52-7,64, 7,87, 8,80, 9,55.

Ví dụ 2-23: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyridinylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 63



TLC: Rf 0,83 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,58, 1,73, 1,88-1,99, 2,10-2,24, 2,60-2,70, 4,06-4,18, 4,30-4,40, 6,90, 7,14, 7,41, 7,57, 7,72, 7,77-7,90, 8,18, 8,38, 9,91, 10,78, 12,09.

Ví dụ 2-24: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-pyridinylmetyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,62 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,58, 1,63-1,84, 2,01-2,24, 2,59-2,69, 4,04-4,16, 4,27-4,39, 4,55, 6,87, 7,22-7,33, 7,40, 7,55, 7,66-7,80, 7,87, 8,45-8,55, 9,01, 9,90, 12,09.

Ví dụ 2-25: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-{{[(2R)-1-metoxi-2-propanyl]cacbamoyl}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,76 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,12, 1,59, 1,67-1,83, 2,08-2,25, 2,47, 2,61-2,70, 3,23-3,31, 3,40, 4,09, 4,20, 4,33, 6,85, 7,39-7,46, 7,58, 7,65, 7,89, 8,09, 9,90, 12,11.

Ví dụ 2-26: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(3-oxetanylmetyl]cacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,56 (clorofom:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,59, 1,66-1,80, 2,09-2,25, 2,46, 2,61-2,71, 3,15, 3,52, 4,10, 4,28-4,39, 4,63, 6,85, 7,37-7,47, 7,57-7,64, 7,89, 8,50, 9,92, 12,10.

Ví dụ 2-27: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(3S)-tetrahydro-3-furanyl]cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,50 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,51-1,63, 1,64-1,97, 2,04-2,28, 2,41-2,47, 2,60-2,70, 3,58, 3,64-3,77, 3,80-3,92, 4,02-4,16, 4,26-4,38, 4,38-4,53, 6,84, 7,36-7,48, 7,58, 7,67, 7,87, 8,37, 9,91, 12,10.

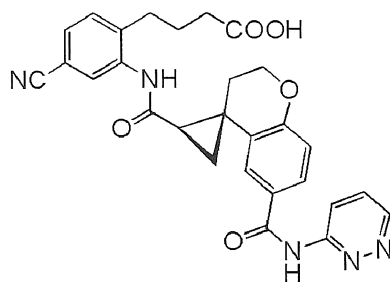
Ví dụ 2-28: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(xyclobutylmetyl]cacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,63 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,52-1,62, 1,62-1,88, 1,88-2,06, 2,06-2,24, 2,60-2,70, 3,23-3,30, 4,01-4,14, 4,26-4,37, 6,83, 7,36-7,45, 7,59, 7,88, 8,31, 9,91, 12,10.

Ví dụ 2-29: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridazinyl]cacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 64



TLC: Rf 0,65 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,59, 1,72, 1,87-1,99, 2,05-2,24, 2,54-2,70, 4,05-4,23, 4,30-4,44, 6,93, 7,41, 7,57, 7,72, 7,76-7,93, 8,38, 9,00, 9,99, 11,45, 12,11.

Ví dụ 2-30: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metyl-4-piperidinyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,21 (diclorometan:metanol:28% ammonia nước = 4:1:0,1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,49-1,83, 1,90-2,06, 2,06-2,24, 2,65, 2,81, 3,73, 4,02-4,15, 4,26-4,37, 6,83, 7,37-7,46, 7,56, 7,63, 7,90, 8,14, 10,01.

Ví dụ 2-31: Axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-4-ylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,45 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,65-1,90, 2,24, 2,35, 2,60-2,80, 4,20-4,42, 6,89, 7,39-7,50, 7,59, 7,70, 7,89, 8,03.

Ví dụ 2-32: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2,2-difloroetyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,76 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,53-1,81, 2,06-2,25, 2,41-2,47, 2,58-2,71, 3,55-3,78, 4,04-4,17, 4,25-4,40, 5,84-6,36, 6,87, 7,41, 7,48, 7,55, 7,67, 7,87, 8,73, 9,91, 12,10.

Ví dụ 2-33: Axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(3S)-1-metyl-3-pyrolidinyl]cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,33 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,50-1,59, 1,62-1,84, 2,06-2,23, 2,37, 2,64, 2,74-2,84, 4,14, 4,24-4,36, 4,45, 6,83, 7,35-7,48, 7,55, 7,63, 7,98, 8,45, 10,09.

Ví dụ 2-34: Axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(1,3-thiazol-2-ylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,68 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,56-1,64, 1,65-1,81, 1,86-1,96, 2,10-2,24, 2,60-2,70, 4,07-4,19, 4,32-4,43, 6,94, 7,26, 7,41, 7,53-7,60, 7,79, 7,82-7,90, 9,92, 12,11, 12,53.

Ví dụ 2-35: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridinylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,53 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,58-1,65, 1,72, 1,83, 2,08-2,24, 2,61-2,70, 4,30-4,43, 6,94, 7,35-7,45, 7,57, 7,79, 7,88, 8,11-8,18, 8,30, 8,90, 9,93, 10,24, 12,09.

Ví dụ 2-36: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyrimidinylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,56 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,53-1,63, 1,63-1,80, 1,84-1,95, 2,07-2,24, 2,60-2,70, 4,06-4,19, 4,29-4,43, 6,90, 7,24, 7,41, 7,57, 7,64, 7,75, 7,86, 8,72, 9,91, 10,94, 12,08.

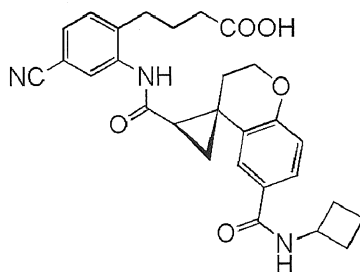
Ví dụ 2-37: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,2-oxazol-3-ylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,65 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,36-1,50, 1,62, 1,86-2,15, 2,53-2,68, 2,68-2,89, 4,19-4,37, 6,85, 6,91, 7,31-7,41, 7,41-7,49, 7,62, 7,79, 8,36, 8,75, 11,61, 12,62.

Ví dụ 2-38: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclobutylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 65

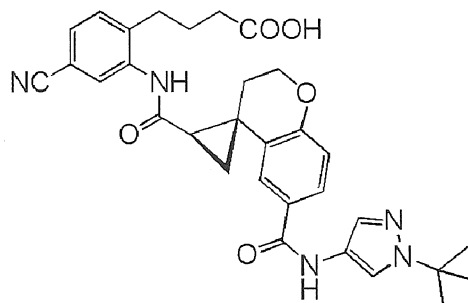


TLC: Rf 0,72 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD): δ 1,62-1,90, 2,02-2,44, 2,59-2,80, 4,19-4,30, 4,33, 4,49, 6,82, 7,37-7,51, 7,58, 8,04.

Ví dụ 2-39: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-{[1-(2-metyl-2-propanyl)-1H-pyrazol-4-yl]cacbamoyl}-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl} amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 66

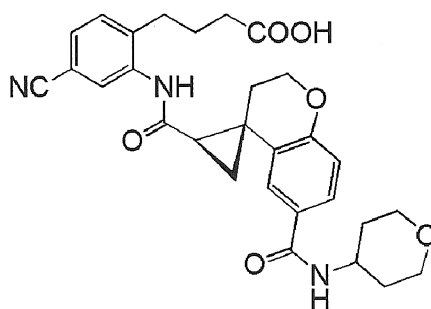


TLC: Rf 0,64 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,59, 1,67-1,92, 2,16-2,29, 2,30-2,41, 2,62-2,78, 4,21-4,32, 4,33-4,46, 6,88, 7,37-7,51, 7,58, 7,65-7,74, 8,03, 8,11.

Ví dụ 2-40: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl} amino)phenyl] butanoic

Công thức hóa học 67



TLC: Rf 0,62 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,44-1,86, 2,02-2,24, 2,59-2,70, 3,35-3,44, 3,80-4,15, 4,25-4,37, 6,84, 7,37-7,46, 7,57, 7,64, 7,87, 8,13, 9,90, 12,09.

Ví dụ 2-41: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,2-oxazol-5-ylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl} amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,71 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,56-1,66, 1,73, 1,87, 2,06-2,25, 2,60-2,70, 4,06-4,19, 4,31-4,44, 6,39, 6,94, 7,41, 7,57, 7,67, 7,81, 7,87, 8,50, 9,92, 11,90, 12,09.

Ví dụ 2-42: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-pyridinylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,53 (diclorometan:metanol = 4:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,57-1,66, 1,73, 1,83, 2,09-2,24, 2,60-2,70, 4,08-4,21, 4,31-4,42, 6,95, 7,41, 7,52-7,61, 7,74-7,91, 8,42-8,52, 9,91, 10,38, 12,09.

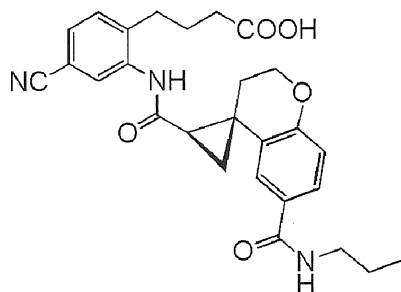
Ví dụ 2-43: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,58 (clorofom:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,55-1,65, 1,66-1,90, 2,06-2,29, 2,50, 2,60-2,74, 3,66, 4,06-4,22, 4,30-4,46, 6,17, 6,93, 7,35-7,45, 7,52-7,61, 7,77, 7,88, 9,91, 10,15, 12,10.

Ví dụ 2-44: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(propylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 68

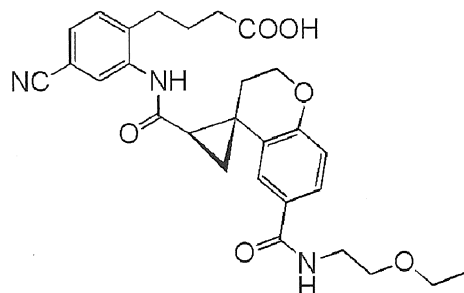


TLC: Rf 0,75 (etyl axetat);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,88, 1,45-1,63, 1,68-1,82, 2,07-2,25, 2,45, 2,61-2,72, 3,15-3,26, 4,10, 4,32, 6,85, 7,39-7,46, 7,57-7,63, 7,88, 8,32, 9,90, 12,11.

Ví dụ 2-45: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-etoxyetyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

Công thức hóa học 69

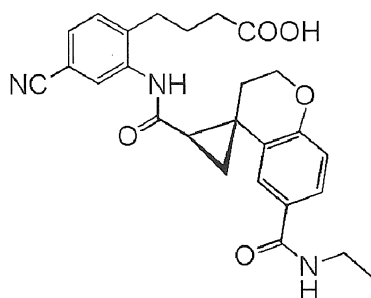


TLC: Rf 0,51 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,11, 1,59, 1,67-1,83, 2,07-2,26, 2,47, 2,61-2,71, 3,35-3,52, 4,10, 4,33, 6,85, 7,38-7,48, 7,57-7,64, 7,88, 8,42, 9,90, 12,09.

Ví dụ 2-46: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(etylacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 70



TLC: Rf 0,59 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,10, 1,58, 1,65-1,80, 2,07-2,24, 2,45, 2,58-2,69, 3,19-3,33, 4,09, 4,32, 6,84, 7,37-7,45, 7,57, 7,62, 7,88, 8,33, 9,89, 12,09.

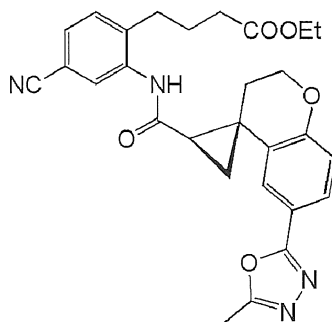
Ví dụ 2-47: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metoxi-2-metyl-2-propanyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,72 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,33, 1,57, 1,67-1,86, 2,08-2,25, 2,47, 2,62-2,71, 3,27, 3,53, 4,09, 4,32, 6,82, 7,35-7,45, 7,48, 7,57-7,62, 7,88, 9,89, 12,10.

Ví dụ tham khảo 13: Etyl 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoat

Công thức hóa học 71



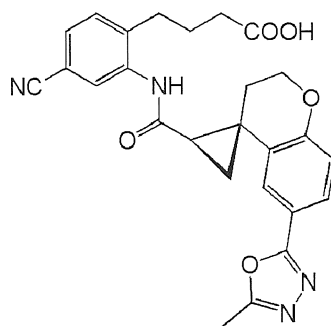
Triethylamin (60 μ L) và T3P (dung dịch ethyl axetat 1,7 mol/L, 95 μ L) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 0,5 mL dung dịch trong diclorometan của hợp chất (50 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 11 và axetylhydrazin (16 mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Chất Burgess (Metyl N-(triethylammoniosulfonyl)carbamate, 117 mg) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 5 mL dung dịch trong THF của hợp chất thu được bằng cách làm tinh khiết dư lượng thu được bằng cột sắc ký gel silica (thiết bị làm tinh khiết Yamazen). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ sử dụng lò phản ứng vi sóng (Biotage, Ltd.). Dung dịch trong nước natri bicacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica (thiết bị làm tinh khiết Yamazen) để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (22 mg) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,53 (hexan:ethyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,94, 1,65-1,83, 1,89, 2,26-2,34, 2,35-2,44, 2,56-2,63, 2,66-2,76, 3,12-3,28, 3,36-3,55, 3,58-3,74, 4,07-4,23, 4,30-4,41, 6,92, 7,18, 7,28, 7,54, 7,70, 8,72, 9,39.

Ví dụ 3: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 72



Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 13, thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,93 (diclorometan:metanol = 9:1);

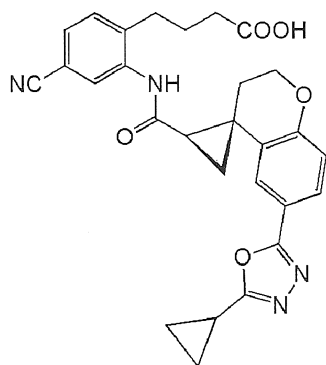
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,27, 1,54, 1,70-1,91, 2,17, 2,32, 2,45-2,90, 3,64, 4,35-4,48, 4,56-4,66, 6,92, 7,20, 7,28, 7,58, 8,15, 8,92, 9,91, 12,68.

Ví dụ 4

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 13 $\rightarrow$ Ví dụ 1, ngoại trừ việc axetylhydrazin được thay thế bằng hợp chất hydrazin tương ứng.

Ví dụ 4-1: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-xyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 73



TLC: Rf 0,64 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,14-1,32, 1,78, 2,07-2,41, 2,43-2,91, 3,63, 4,33-4,49, 4,61, 6,86-6,96, 7,16-7,32, 7,54, 8,13, 8,92, 9,91.

Ví dụ 4-2: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[5-(2-metyl-2-propanyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,83 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,19-1,32, 1,44-1,52, 1,64-1,87, 2,10-2,40, 2,44-2,90, 3,64, 4,35-4,49, 4,56-4,67, 6,93, 7,16-7,35, 7,60, 8,15, 8,92, 9,92.

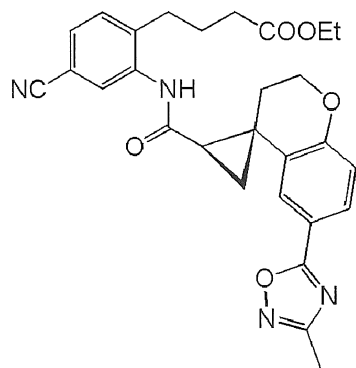
Ví dụ 4-3: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-etyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,53 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,32, 1,60, 1,66-1,82, 2,10-2,24, 2,60-2,70, 2,92, 4,09-4,21, 4,31-4,42, 6,99, 7,41, 7,46, 7,57, 7,71, 7,88, 9,91, 12,08.

Ví dụ tham khảo 14: Ethyl 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoat

Công thức hóa học 74



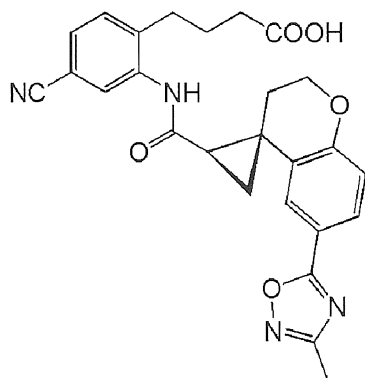
Trietylamin (0,144 mL) và T3P (dung dịch etyl axetat 1,7 mol/L, 0,380 mL) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 0,5 mL etyl axetat dung dịch của hợp chất (80 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 11 và axetamitoxim (32 mg). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong khi hồi lưu trong 4 ngày và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica (thiết bị làm tinh khiết Yamazen) để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (49 mg) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,55 (hexan:etyl axetat = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,92, 1,64-1,83, 1,86-1,95, 2,22-2,35, 2,36-2,44, 2,45, 2,54-2,65, 2,72, 3,39-3,54, 3,59-3,73, 4,10-4,23, 4,32-4,44, 6,94, 7,20, 7,28, 7,59, 7,84, 8,74, 9,39.

Ví dụ 5: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 75



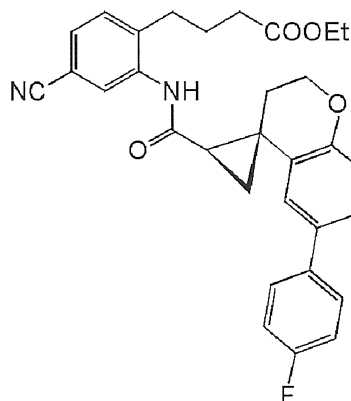
Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 14, thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12.

TLC: R_f 0,74 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,55-1,64, 1,67-1,83, 2,11-2,29, 2,39, 2,51-2,60, 2,61-2,73, 4,11-4,25, 4,31-4,44, 7,02, 7,41, 7,52-7,62, 7,83, 7,88, 9,90, 12,10.

Ví dụ tham khảo 15: Etyl 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-florophenyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoat

Công thức hóa học 76



Xeri cacbonat (84 mg), axit 4-florophenylboronic (36 mg), và nước tinh khiết (0,4 mL) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 0,4 mL 1,2-dimetoxietyl Dung dịch của hợp chất (70 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 10, và môi trường khí được thay thế bằng khí agon. Phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclorometan (5 mg) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở 85°C. Hỗn

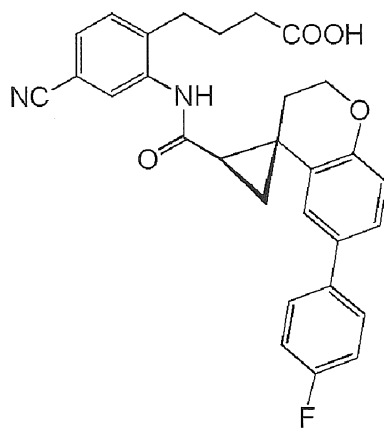
hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được chiết bằng etyl axetat sau khi bổ sung nước. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica (thiết bị làm tinh khiết tự động Yamazen) để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (54 mg) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,48 (hexan:etyl axetat = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,83, 1,64-1,79, 1,82-1,93, 2,29, 2,33-2,43, 2,48-2,74, 3,30, 3,49, 4,06-4,19, 4,26-4,38, 6,84-6,91, 6,97, 7,04-7,15, 7,15-7,22, 7,22-7,32, 7,39-7,51, 8,73, 9,30.

Ví dụ 6: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-florophenyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 77



Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 15, thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12.

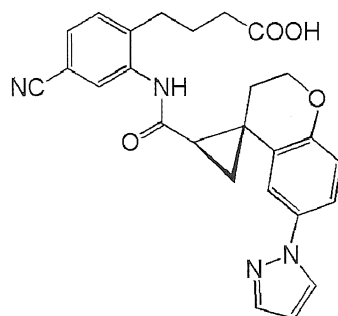
TLC: Rf 0,58 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,50-1,60, 1,72, 1,87, 2,06-2,24, 2,60-2,69, 4,03-4,15, 4,24-4,35, 6,87, 7,11, 7,19-7,29, 7,32-7,44, 7,56, 7,61-7,70, 7,87, 9,88, 12,09.

Ví dụ 7

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 15 → Ví dụ 1,

Công thức hóa học 79

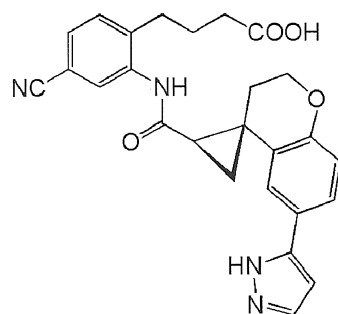


TLC: R_f 0,45 (diclorometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,23-1,34, 1,62, 1,66-1,83, 2,05-2,23, 2,40-2,59, 2,61-2,82, 3,37-3,47, 4,22-4,35, 4,44-4,52, 6,49, 6,88, 7,11, 7,20, 7,28, 7,41, 7,71, 8,86, 9,95.

Ví dụ 7-5: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 80

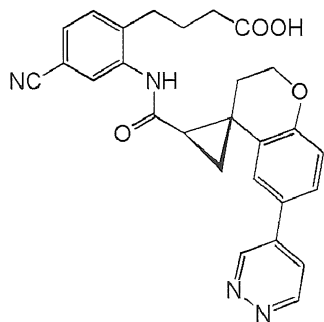


TLC: R_f 0,35 (diclorometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,51-1,62, 1,63-1,86, 2,04-2,33, 2,34-2,75, 3,98-4,14, 4,23-4,35, 6,65, 6,82, 7,29, 7,40, 7,48-7,60, 7,63, 7,87, 9,91, 12,47.

Ví dụ 7-6: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-pyridazinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 81



TLC: Rf 0,40 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,53-1,62, 1,63-1,80, 1,95-2,06, 2,09-2,33, 2,34-2,78, 4,01-4,22, 4,28-4,42, 6,97, 7,42, 7,47, 7,57, 7,71, 7,87, 7,94-8,04, 9,20, 9,60, 9,87, 12,1.

Ví dụ 7-7: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,25 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,44-1,88, 2,22-2,33, 2,48, 2,58-2,76, 3,70, 4,16-4,36, 6,81-6,95, 7,11-7,34, 7,39, 7,56, 8,73, 9,16.

Ví dụ 7-8: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(5-pyrimidinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,44 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,57, 1,65-1,79, 1,92-2,03, 2,06-2,35, 2,36-2,77, 4,01-4,17, 4,27-4,40, 6,94, 7,33, 7,40, 7,50-7,61, 7,87, 9,12, 9,86, 12,08.

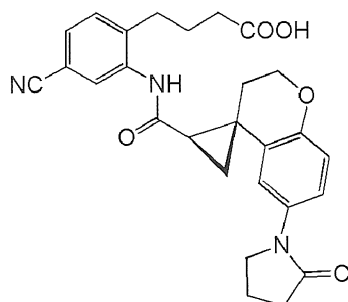
Ví dụ 7-9: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-thienyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,44 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,51-1,61, 1,65-1,78, 1,79-1,88, 2,05-2,31, 2,40-2,76, 3,98-4,14, 4,23-4,36, 6,83, 7,04-7,16, 7,30-7,49, 7,57, 7,86, 9,90, 12,08.

Ví dụ 7-10: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 82



TLC: Rf 0,47 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,50-1,59, 1,60-1,80, 1,93-2,12, 2,19, 2,31-2,51, 2,54-2,78, 3,78, 3,93-4,09, 4,19-4,31, 6,78, 7,09, 7,29, 7,40, 7,56, 7,85, 9,91, 12,08.

Ví dụ 7-11: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-thiazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,53 (etyl axetat:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,20-1,30, 1,58, 1,73-1,90, 2,26-2,37, 2,52, 2,64-2,82, 4,19-4,41, 6,81-6,97, 7,13-7,35, 7,77, 8,60, 8,69, 9,25.

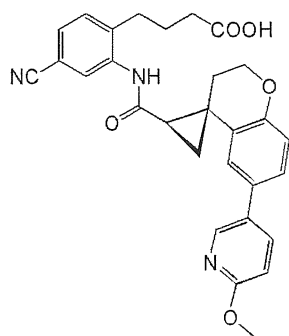
Ví dụ 7-12: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(pyrazolo[1,5-a.pyridin-3-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,40 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,59-1,70, 1,76-1,84, 2,31, 2,43-2,53, 2,60-2,80, 4,15-4,44, 6,72, 6,89, 6,97, 7,09-7,36, 7,68, 7,89, 8,43, 8,70, 9,15.

Ví dụ 7-13: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(6-metoxy-3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 83

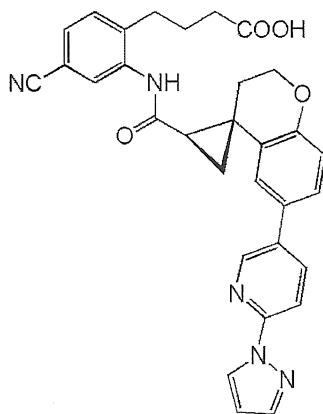


TLC: Rf 0,56 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,65-1,93, 2,14-2,29, 2,33, 2,58, 2,67-2,78, 3,92, 4,21, 4,32, 6,80-6,91, 7,06, 7,30, 7,42, 7,48, 7,84-7,95, 8,31.

Ví dụ 7-14: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[6-(1H-pyrazol-1-yl)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl)amino]phenyl} butanoic

Công thức hóa học 84

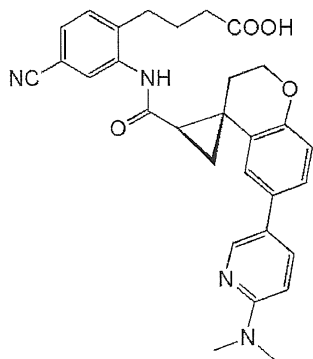


TLC: Rf 0,60 (clorofom:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,57, 1,63-1,79, 1,89-2,01, 2,08-2,25, 2,50-2,56, 2,60-2,72, 4,03-4,18, 4,27-4,40, 6,59, 6,93, 7,27, 7,40, 7,47-7,60, 7,80-7,91, 7,96, 8,27, 8,63, 8,76, 9,88, 12,10.

Ví dụ 7-15: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[6-(dimethylamino)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl)amino]phenyl} butanoic

Công thức hóa học 85

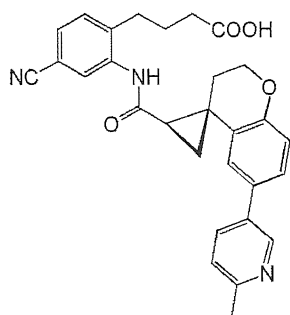


TLC: Rf 0,58 (clorofom:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,51-1,62, 1,63-1,80, 1,84-1,95, 2,06-2,25, 2,51-2,57, 2,60-2,75, 3,18, 4,02-4,17, 4,23-4,39, 6,88, 7,01-7,21, 7,35-7,47, 7,55, 7,87, 8,10-8,29, 9,92, 12,10.

Ví dụ 7-16: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(6-metyl-3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 86



TLC: Rf 0,63 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,46-1,56, 1,56-1,79, 2,03, 2,16, 2,66, 4,15, 4,22-4,33, 6,86, 7,20, 7,27, 7,33-7,44, 7,44-7,52, 8,08-8,21, 8,70, 11,11.

Ví dụ 7-17: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(6-floro-3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,59 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,52-1,60, 1,65-1,79, 1,93, 2,07-2,23, 2,60-2,70, 4,03-4,15, 4,27-4,37, 6,90, 7,19-7,27, 7,40, 7,45, 7,56, 7,87, 8,25, 8,51, 9,87, 12,09.

Ví dụ 7-18: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[6-(metylsulfonyl)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,57 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,58, 1,72, 1,92-2,01, 2,09-2,24, 2,60-2,70, 4,06-4,17, 4,30-4,40, 6,96, 7,33-7,45, 7,58, 7,88, 8,06, 8,41, 9,09, 9,90, 12,10.

Ví dụ 7-19: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,55 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,51-1,61, 1,65-1,80, 1,91, 2,09-2,24, 2,60-2,70, 4,09, 4,25-4,36, 6,47, 6,89, 7,18, 7,38-7,45, 7,45-7,50, 7,56, 7,88, 8,17, 8,47, 9,94, 11,65, 12,06.

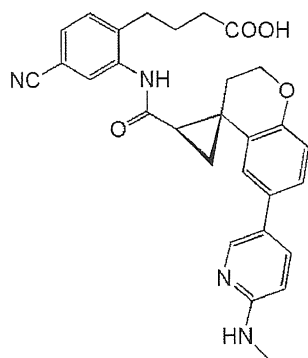
Ví dụ 7-20: Axit 4-[4-xyano-2-((2'R,4S)-6-(4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido [3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl)cacbonyl}amino) phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,65 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,48-1,58, 1,65-1,79, 1,88, 2,06-2,14, 2,19, 2,59-2,70, 3,03, 3,40-3,47, 3,99-4,11, 4,19-4,33, 6,81, 7,03, 7,23, 7,29, 7,40, 7,56, 7,86, 7,95, 9,87, 12,08.

Ví dụ 7-21: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[6-(metyl-amino)-3-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

Công thức hóa học 87



TLC: Rf 0,53 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,52-1,61, 1,72, 1,84-1,94, 2,06-2,23, 2,60-2,70, 2,94, 4,02-4,13, 4,25-4,36, 6,88, 6,99, 7,14, 7,34-7,43, 7,56, 7,86, 8,09-8,21, 9,91, 12,13, 13,60.

Ví dụ 7-22: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[3-(2-hydroxy-2-propanyl) phenyl] -2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,56 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,46, 1,54-1,62, 1,72, 1,79-1,88, 2,07-2,24, 2,60-2,70, 4,02-4,15, 4,25-4,36, 5,05, 6,88, 7,09, 7,29-7,46, 7,57, 7,66, 7,87, 9,90, 12,09.

Ví dụ 7-23: Axit 4-[4-xyano-2-((2'R,4S)-6-(2-oxo-1-azetidiny)-2,3-dihydrospiro [cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl)cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,47 (diclorometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,54-1,79, 2,02-2,11, 2,19, 2,39-2,68, 3,01-3,05, 3,55-3,61, 3,95-4,03, 4,20-4,29, 6,77-6,81, 7,16, 7,41, 7,56, 7,85, 9,90, 12,10.

Ví dụ 7-24: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,47 (diclorometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,54-1,79, 2,05-2,24, 2,39-2,68, 3,96-4,06, 4,23-4,31, 4,36-4,45, 6,81, 7,01, 7,27, 7,41, 7,56, 7,86, 9,92, 12,10.

Ví dụ 7-25: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[(4R)-4-hydroxy-2-oxo-1-pyrolidinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl} butanoic

TLC: Rf 0,40 (diclorometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,53-1,80, 2,06-2,13, 2,19, 2,37-2,81, 3,47-3,55, 4,00-4,08, 4,20-4,39, 5,29-5,37, 6,78, 7,14, 7,25, 7,40, 7,55, 7,87, 9,91, 12,10.

Ví dụ 7-26: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[4-(metylsulfonyl)phenyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,49 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,58, 1,72, 1,92, 2,08-2,24, 2,60-2,70, 3,23, 4,05-4,17, 4,27-4,39, 6,93, 7,25, 7,41, 7,50, 7,57, 7,84-7,99, 9,88, 12,09.

Ví dụ 7-27: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-xyanophenyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,58 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,56, 1,72, 1,93, 2,08-2,24, 2,59-2,69, 4,04-4,16, 4,27-4,38, 6,92, 7,25, 7,40, 7,51, 7,56, 7,87, 9,86, 12,08.

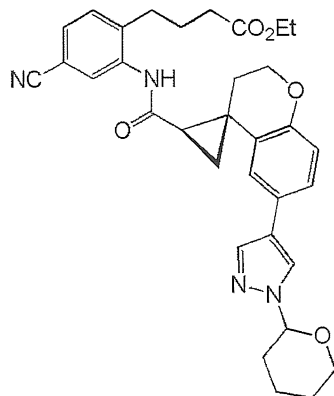
Ví dụ 7-28: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,59 (clorofom:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,51-1,61, 1,64-1,88, 2,08-2,28, 2,39-2,46, 2,58-2,71, 3,82, 4,05-4,17, 4,27-4,39, 6,32, 6,90, 7,00, 7,25, 7,37-7,45, 7,55, 7,86, 9,89, 12,10.

Ví dụ tham khảo 16: Ethyl 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoat

Công thức hóa học 88



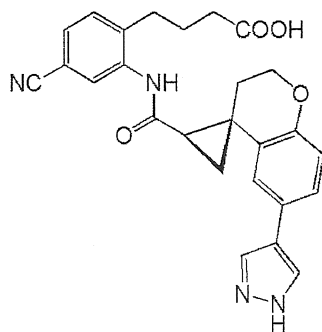
Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 15 sử dụng 1-(2-tetrahydropyranyl)-1H-pyrazol-4-boronic axit pinacol este, thay vì axit 4-florophenylboronic.

TLC: R_f 0,62 (hexan:etyl axetat = 1:2);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,86, 1,64-1,79, 1,82-1,90, 2,02-2,16, 2,21-2,29, 2,34-2,43, 2,52-2,72, 3,28-3,42, 3,45-3,60, 3,65-3,80, 4,03-4,16, 4,25-4,40, 5,35-5,45, 6,81, 6,90, 7,13-7,23, 7,28, 7,71, 7,76, 8,74, 9,36.

Ví dụ 8: Axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl]butanoic

Công thức hóa học 89



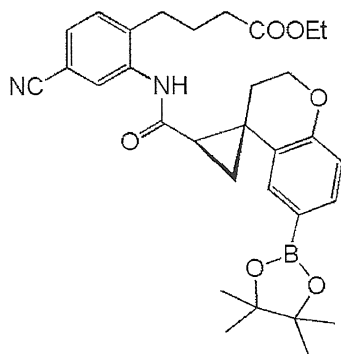
Dung dịch axit hydrochloric-1,4-dioxan (4 mol/L, 0,1 mL) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 1 mL dung dịch trong 1,4-dioxan của hợp chất (30 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 16. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, cùng các quy trình như ở Ví dụ 1 được thực hiện để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,40 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,55, 1,64-1,79, 1,81-1,92, 2,04-2,27, 2,35-2,47, 2,52-2,74, 4,02, 4,27, 6,76, 7,09, 7,32, 7,40, 7,56, 7,85, 7,99, 9,89.

Ví dụ tham khảo 17: Etyl 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoat

Công thức hóa học 90



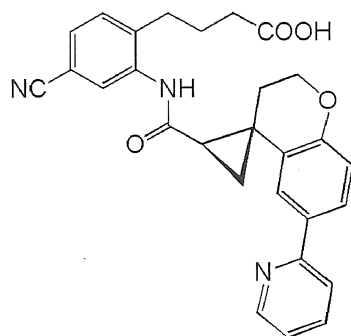
Trong khi thay thế môi trường khí này bằng khí argon, kali axetat (1,44 g), bis(pinacolato)diboron (2,43 g), và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] paladi(II) diclorua diclorometan (300 mg) được bổ sung vào 40 mL dung dịch trong dimetyl sulfoxit của hợp chất (4,00 g) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 10, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Sau khi pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, nước được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lọc hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica (thiết bị làm tinh khiết Yamazen) để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (3,54 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,37 (hexan:etyl axetat = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,01, 1,20-1,29, 1,31, 1,63-1,77, 1,84, 2,18-2,27, 2,33-2,42, 2,53-2,60, 3,20-3,34, 3,45-3,60, 4,00-4,10, 4,25-4,37, 6,78, 7,18, 7,28, 7,52, 8,68, 9,37.

Ví dụ 9: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 91



Trong khi thay thế môi trường khí này bằng khí agon, 2-bromopyridin (36 μL), xeri cacbonat (120 mg), và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclorometan (7,5 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất này (100 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 17 trong 1,2-dimetoxyetan (0,3 mL) và nước (0,3 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở 95°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica (thiết bị làm tinh khiết Yamazen) để thu được Etyl 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoat, và cùng các quy trình như ở Ví dụ 1 được thực hiện sử dụng hợp chất này để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,44 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,54-1,66, 1,68-1,88, 2,07-2,29, 2,54-2,76, 4,04-4,17, 4,26-4,38, 6,89, 7,23-7,33, 7,40, 7,52-7,64, 7,77-7,99, 8,61, 9,90, 12,10.

Ví dụ 10

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ 9, ngoại trừ việc 2-bromopyridin được thay thế bằng dị vòng chứa halogen tương ứng.

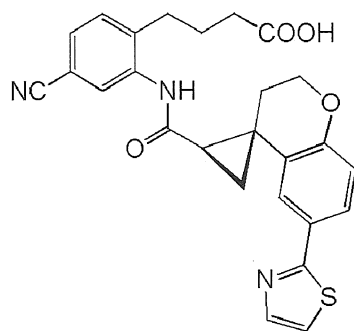
Ví dụ 10-1: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyrimidinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,45 (diclorometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,54-1,83, 2,07-2,28, 2,35-2,77, 4,05-4,22, 4,26-4,42, 6,93, 7,29-7,45, 7,56, 7,88, 7,94, 8,15, 8,84, 9,93, 12,10.

Ví dụ 10-2: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 92

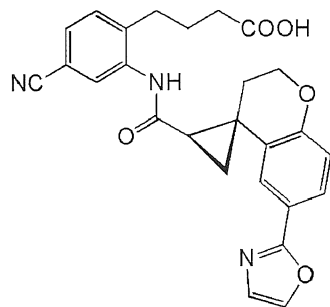


TLC: Rf 0,81 (etyl axetat:metanol = 20:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,19-1,32, 1,34-1,85, 2,10-2,25, 2,40-2,79, 3,61, 4,35, 4,48-4,62, 6,88, 7,15-7,30, 7,35, 7,38-7,47, 7,68-7,77, 7,85, 8,88, 10,00.

Ví dụ 10-3: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 93

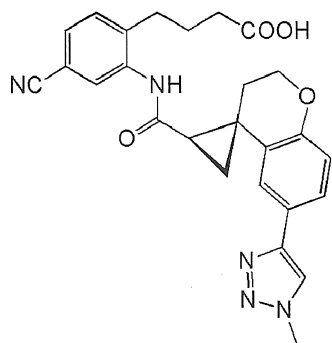


TLC: Rf 0,81 (etyl axetat:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,18-1,29, 1,53, 1,68-1,86, 2,09-2,33, 2,43-2,87, 3,60, 4,39, 4,52-4,64, 6,90, 7,15, 7,17, 7,28, 7,67, 7,72, 8,05, 8,92, 9,95.

Ví dụ 10-4: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 94

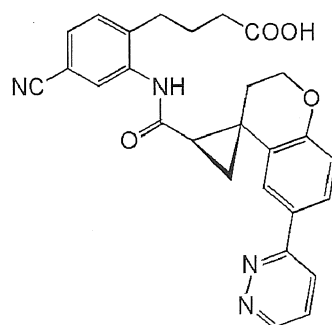


TLC: Rf 0,58 (etyl axetat:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,21-1,32, 1,56, 1,69-1,86, 2,14-2,31, 2,44-2,88, 3,64, 4,15-4,20, 4,34, 4,53, 6,86, 7,13-7,31, 7,63, 7,68, 7,79, 8,92, 10,01.

Ví dụ 10-5: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(3-pyridazinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 95



TLC: Rf 0,40 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,17-1,31, 1,61, 1,66-1,90, 2,11-2,32, 2,36-2,82, 3,48-3,71, 4,35, 4,54, 6,98, 7,21, 7,28, 7,36, 7,66, 7,83, 7,80-7,83, 8,87, 9,15, 10,07.

Ví dụ 10-6: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(2-pyrazinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,40 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,25, 1,61, 1,68-1,88, 2,08-2,29, 2,40-2,87, 3,49, 4,25-4,41, 4,52, 6,97, 7,21, 7,29, 7,46, 7,61, 8,45, 8,62, 8,85, 8,97, 9,93.

Ví du 10-7: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[5-(metylsulfonyl)-2-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,48 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,61, 1,73, 1,80-1,92, 2,07-2,28, 2,38-2,75, 3,34, 4,06-4,20, 4,26-4,44, 6,96, 7,41, 7,57, 7,71, 7,88, 7,97, 8,18-8,36, 9,06, 9,91, 12,08.

Ví du 10-8: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-[5-(hydroxymetyl)-2-pyridinyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,42 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,51-1,62, 1,63-1,87, 2,07-2,30, 2,53-2,75, 4,03-4,19, 4,25-4,39, 4,54, 5,29, 6,88, 7,40, 7,52-7,64, 7,70-7,94, 8,53, 9,92, 12,07.

Ví du 10-9: Axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(5-floro-2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,64 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,53-1,64, 1,65-1,88, 2,06-2,32, 2,40-2,80, 4,00-4,19, 4,24-4,40, 6,89, 7,40, 7,51-7,65, 7,71-7,84, 7,88, 8,00-8,05, 8,60, 9,92, 12,08.

Ví du 10-10: Axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(6-metoxo-2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,50 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,53-1,64, 1,66-1,79, 1,79-1,91, 2,03-2,30, 2,40-2,79, 3,94, 4,02-4,16, 4,26-4,40, 6,70, 6,89, 7,40, 7,48-7,62, 7,73, 7,80-7,89, 9,89, 12,07.

Ví du 10-11: Axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(5-metoxo-2-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,70 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,16-1,30, 1,57, 1,70-1,83, 2,04-2,27, 2,52, 2,59-2,73, 2,74-2,92, 3,54, 3,92, 4,30, 4,48, 6,89, 7,19, 7,24-7,31, 7,38, 7,49, 7,52, 8,18, 8,83, 10,06.

Ví du 10-12: Axit 4-[4-xyano-2-[(2'R,4S)-6-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,69 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,19-1,31, 1,56, 1,70-1,88, 2,12-2,32, 2,42-2,84, 3,54, 4,37, 4,56, 6,92, 7,16-7,31, 7,71-7,82, 8,91, 9,84.

Ví dụ 11: Axit 4-(4-xyano-2-[(2'R,4S)-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-cacbonyl]amino}phenyl) butanoic

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 10 $\rightarrow$ Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 9 và hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 3.

TLC: Rf 0,62 (clorofom:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,66, 1,77-1,91, 2,08-2,28, 2,34, 2,48, 2,71, 4,16, 4,28, 6,74, 6,82-6,91, 7,06, 7,42, 7,48, 7,91.

Ví dụ tham khảo 18: Axit (2'R,4S)-2'-{[2-(4-etoxy-4-oxobutyl)-5-florophenyl]cacbamoyl}-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-6-cacbonxylic

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 7 $\rightarrow$ Ví dụ tham khảo 9 $\rightarrow$ Ví dụ tham khảo 10 $\rightarrow$ Ví dụ 1, ngoại trừ việc 5-floro-2-iodonitrobenzen được sử dụng thay vì 3-nitro-4-bromobenzaldehyt.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,12, 1,52-1,77, 2,12, 2,26, 2,51-2,62, 3,87-4,02, 4,12, 4,34, 6,86, 6,92, 7,20, 7,41, 7,47, 7,68, 9,68, 12,68.

Ví dụ 12

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 12 $\rightarrow$ Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 18 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 11, sử dụng metylamin hydrolorua hoặc hợp chất amin tương ứng.

Ví dụ 12-1: Axit 4-[4-floro-2-({[(2'R,4S)-6-(metylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,69 (etyl axetat:metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,62-1,87, 2,12-2,28, 2,32, 2,56-2,78, 2,90, 4,23, 4,34, 6,76-6,89, 7,20, 7,38-7,51, 7,54.

Ví dụ 12-2: Axit 4-{4-floro-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metoxyletyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

TLC: Rf 0,67 (etyl axetat:metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,51-1,79, 2,06-2,22, 2,41-2,61, 3,25, 3,36-3,46, 4,07, 4,31, 6,83, 6,95, 7,19, 7,33, 7,43, 7,63, 8,42, 9,74, 12,06.

Ví dụ 12-3: Axit 4-{4-floro-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl}cacbonyl)amino]phenyl} butanoic

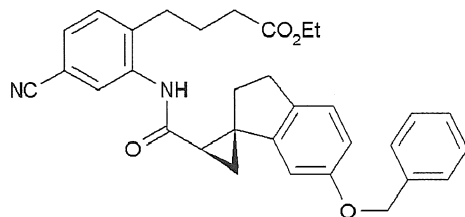
TLC: Rf 0,64 (etyl axetat:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,66-1,86, 2,12-2,37, 2,57-2,70, 3,88, 4,25, 4,37, 6,81-6,92, 7,21, 7,45, 7,58, 7,63, 7,68, 8,00.

Ví dụ tham khảo 19: Etyl 4-(2-{[(1R,2R)-6'-(benzyloxy)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-cacbonyl]amino}-4-xyanophenyl)butanoat

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 1 → Ví dụ tham khảo 2 → Ví dụ tham khảo 3 → Ví dụ tham khảo 10, sử dụng 6-(benzyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on thay vì 4-cromanon.

Công thức hóa học 96



¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,25, 1,38-1,45, 1,68-1,81, 1,82-1,87, 2,32-2,46, 2,57-2,67, 2,86-3,08, 3,82-3,92, 3,97-4,07, 5,00, 6,46, 6,77, 7,12, 7,17, 7,25-7,31, 7,32-7,43, 8,78, 9,15.

Ví dụ 13: Axit 4-[2-{[(1R,2R)-6'-(benzyloxy)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino)-4-xyanophenyl]butanoic

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 19, thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,53 (diclorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,36-1,43, 1,66-1,77, 1,79-1,85, 2,31, 2,42-2,73, 2,84-3,09, 5,05, 6,49, 6,81, 7,13-7,21, 7,24-7,30, 7,32-7,47, 8,72, 8,92.

Ví dụ 14: Axit 4-[4-xyano-2-({[(1R,2R)-6'-hydroxy-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

10% paladi/cacbon (12 mg) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất (40 mg) được tạo ra trong Ví dụ 13 trong etyl axetat (3 mL) và 1,4-dioxan (1 mL). Sau khi thay thế môi trường khí này bằng khí hydro, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Celite, và chất lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (32 mg) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,40 (diclorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,36-1,43, 1,65-1,85, 2,32, 2,47-2,55, 2,58-2,76, 2,83-3,08, 6,37, 6,62, 7,06, 7,22, 7,25-7,37, 8,74, 8,92.

Ví dụ tham khảo 20: Etyl 4-(4-xyano-2-({[(1R,2R)-6'-hydroxy-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-cacbonyl]amino}phenyl)butanoat

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ 14 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 19, thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ 13.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,24, 1,38-1,43, 1,70-1,87, 2,31-2,49, 2,58-2,67, 2,85-3,07, 3,89-4,01, 4,04-4,16, 4,49, 6,31, 6,58, 7,04, 7,17, 7,26-7,31, 8,78, 9,18.

Ví dụ tham khảo 21: Etyl 4-[4-xyano-2-({[(1R,2R)-6'-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metoxy]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-cacbonyl}amino)phenyl]butanoat

Trong dòng nito, xyanometylentributylphosphoran (0,06 mL) được nhỏ giọt vào 0,2 mL dung dịch trong toluen của hợp chất (30 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 20 và (1-metylpyrazol-4-yl)metanol (9,6 mg), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (7 mg) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,26, 1,39-1,42, 1,68-1,85, 2,28-2,51, 2,55-2,65, 2,83-3,05, 3,87-4,01, 4,04-4,18, 4,89, 6,40, 6,72-6,79, 7,06-7,38, 7,41, 7,51, 8,77, 9,13.

Ví dụ 15: Axit 4-{4-xyano-2-[(1R,2R)-6'-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metoxy]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 21, thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,26 (diclorometan:metanol = 20:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,45-1,57, 1,66-1,79, 2,13-2,25, 2,26-2,75, 2,84-2,92, 3,81, 4,90, 6,51, 6,77, 7,09, 7,39, 7,47, 7,55, 7,77, 7,96.

Ví dụ tham khảo 22: Etyl 4-[4-xyano-2-[(1R,2R)-6'-[2-(metylamin)-2-oxoetoxy]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-cacbonyl}amino]phenyl]butanoat

Kali cacbonat (33 mg) và tetrabutylamoni iodua (4,4 mg) và tiếp theo 2-cloro-N-metylaxetamit (25,7 mg) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào 0,5 mL dung dịch trong DMF của hợp chất (50 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 20. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và, sau khi bổ sung dung dịch trong nước amoni clorua bão hòa và nước, được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối 20%, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica (thiết bị làm tinh khiết Yamazen) để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (51 mg) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,26 (hexan:etyl axetat = 4:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,19, 1,39-1,44, 1,68-1,84, 1,86-1,89, 2,27-2,70, 2,84-3,08, 3,79-3,93, 3,95-4,06, 4,07, 4,44, 6,38, 6,55, 6,70, 7,13-7,20, 7,26-7,30, 8,75, 9,07.

Ví dụ 16: Axit 4-{4-xyano-2-[(1R,2R)-6'-[2-(metylamin)-2-oxoetoxy]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 22, thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,59 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,44-1,51, 1,56, 2,07-2,34, 2,66, 2,87, 6,54, 6,76, 7,12, 7,41, 7,56, 7,92, 8,01, 9,75, 12,12.

Ví dụ 17: Axit 4-{4-xyano-2-[(1R,2R)-6'-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

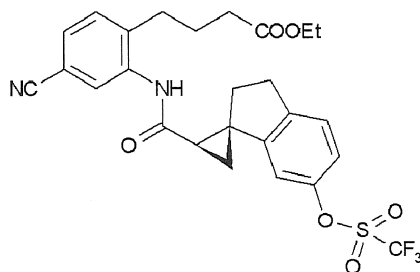
Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 22 $\rightarrow$ Ví dụ 1, sử dụng 2-cloro-N,N-dimetylaxetamid thay vì 2-cloro-N-metylaxetamid.

TLC: R_f 0,54 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,47-1,58, 1,71, 2,08-2,32, 2,33-2,70, 2,82-2,91, 3,00, 4,74, 6,49, 6,70, 7,10, 7,41, 7,57, 7,91, 9,79, 12,16.

Ví dụ tham khảo 23: Etyl 4-[4-xyano-2-[(1R,2R)-6'-[(triflorometansulfonyl)oxy]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-cacbonyl}amino]phenyl]butanoat

Công thức hóa học 97

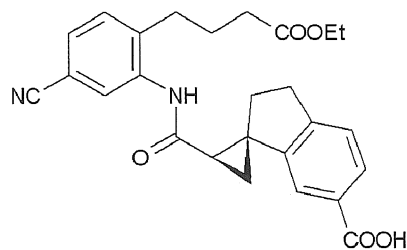


Trong môi trường khí nitơ, trietylamin (0,1 mL) và 1,1,1-trifloro-N-phenyl-N-(triflorometylsulfonyl)metansulfonamid (128 mg) được bổ sung vào 2 mL dung dịch diclorometan của hợp chất (100 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 20, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho 3 giờ. Hỗn hợp này được khuấy thêm ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ sau khi bổ sung 1,1,1-trifloro-N-phenyl-N-(triflorometylsulfonyl)metansulfonamid (128 mg) vào chất lỏng phản ứng. chất lỏng phản ứng được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (130 mg) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,22-1,29, 1,39-1,44, 1,70-1,83, 1,86-1,91, 2,34-2,51, 2,60-2,67, 2,95-3,14, 3,90-4,02, 4,05-4,16, 6,67, 7,03, 7,19, 7,21-7,31, 8,78, 9,19.

Ví dụ tham khảo 24: Axit (1R,2R)-2-{[5-xyano-2-(4-etoxy-4-oxobutyl)phenyl]cacbamoyl}-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-6'-cacbonxylic

Công thức hóa học 98



Hợp chất (120 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 23 được hòa tan trong DMSO (3 mL) và được khử khí bằng sóng siêu âm trong áp suất giảm. 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp; 18 mg), paladi(II) axetat (10 mg), liti clorua (92 mg), natri fomat (148 mg), diisopropyletylamin (0,34 mL), và axetic anhydrua (0,19 mL) được bổ sung vào chất lỏng phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 4 giờ trong khi thay thế môi trường khí này bằng khí cacbon monoxit. Sau khi bổ sung 0,1 N dung dịch trong nước của axit hydrochloric, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ thu được được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (40 mg) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

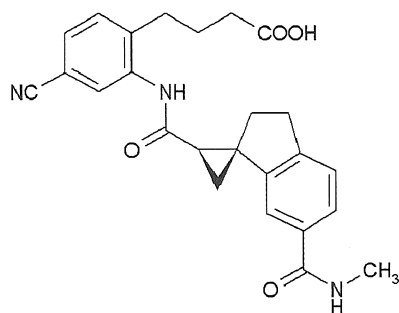
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,18, 1,44-1,51, 1,64-1,79, 1,85-1,90, 2,35-2,48, 2,57-2,78, 2,99-3,17, 3,84-3,91, 4,03-4,11, 7,18, 7,24-7,36, 7,52, 7,89, 8,81, 9,29.

Ví dụ 18

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 12 → Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 24 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 11, sử dụng metylamin hydroclorua hoặc hợp chất amin tương ứng.

Ví dụ 18-1: Axit 4-[4-xyano-2-({[(1R,2R)-6'-(metylcacbamoyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 99

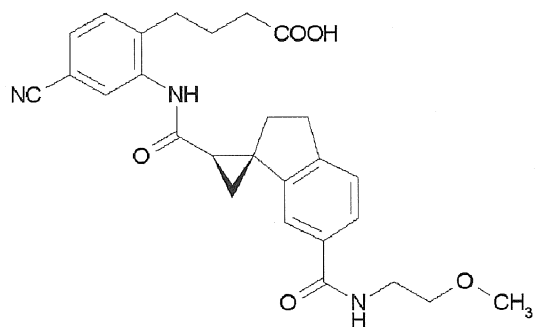


TLC: Rf 0,29 (diclorometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,26-1, 31, 1, 66-1, 78, 1, 82-1, 87, 2,23-2, 30, 2, 34-2, 48, 2, 52-2, 71, 2, 91-3, 03, 3, 04, 3, 13-3,27, 6,21-6,29, 7, 17, 7, 19-7, 35, 7, 70, 8, 82, 9, 56.

Ví dụ 18-2: Axit 4-{4-xyano-2-[(1R,2R)-6'-[(2-metoxetyl)cacbamoyl]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

Công thức hóa học 100

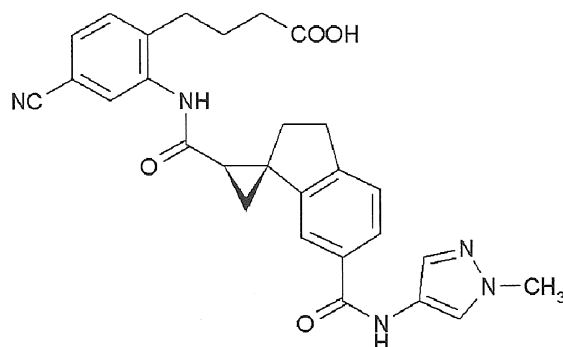


TLC: Rf 0,50 (diclorometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,25-1, 31, 1, 65-1, 77, 1, 81-1, 86, 2,23-2, 30, 2, 35-2, 47, 2, 51-2, 71, 2, 91-3, 03, 3, 13-3,27, 3, 41, 3, 54-3, 78, 6, 62-6, 67, 7, 17, 7, 19-7, 30, 7, 34, 7, 66, 8, 82, 9, 51.

Ví dụ 18-3: Axit 4-{4-xyano-2-[(1R,2R)-6'-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)cacbamoyl]-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl}cacbonyl)amino]phenyl}butanoic

Công thức hóa học 101



TLC: Rf 0,28 (diclorometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,26-1,34, 1,68-1,78, 1,81-1,88, 2,25-2,31, 2,43-2,72, 2,95-3,06, 3,17-3,23, 3,92, 7,16-7,33, 7,42, 7,52, 7,75, 7,86, 7,99, 8,83, 9,54.

Ví dụ 19: Axit 4-[4-xyano-2-({[(1R,2R)-6'-(3-pyridinyl)-2',3'-dihydrospiro[xycyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

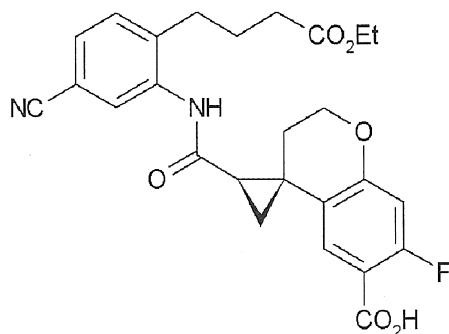
Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 15 → Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 23, sử dụng axit pyridin-3-boronic thay vì axit 4-florophenylboronic.

TLC: Rf 0,30 (diclorometan:metanol = 20:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,58-1,66, 1,75-1,90, 2,25-2,45, 2,47-2,55, 2,68-2,79, 3,07-3,16, 7,15, 7,34-7,56, 7,98, 8,10, 8,52, 8,78.

Ví dụ tham khảo 25: Axit (2'R,4S)-2'-{[5-xyano-2-(4-etoxy-4-oxobutyl)phenyl]cacbamoyl}-7-floro-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xycyclopropan]-6-cacbonxylic

Công thức hóa học 102



Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 1 → Ví dụ tham khảo 2 → Ví dụ tham khảo 3 → Ví dụ tham khảo 4 → Ví dụ tham khảo 5 → Ví dụ tham khảo 6 → Ví dụ tham khảo 10 → Ví dụ tham khảo 11, sử dụng 7-florocroman-4-on thay vì 4-cromanon.

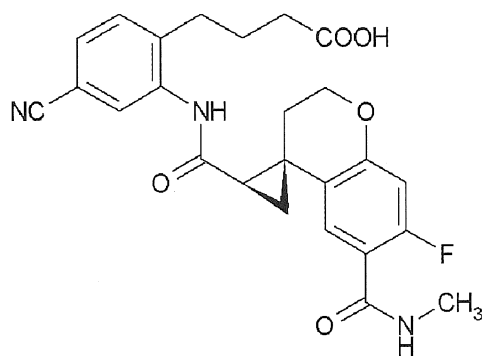
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,13, 1,66-1,78, 1,84-1,90, 2,25-2,35, 2,42-2,47, 2,58-2,67, 3,60-3,73, 3,78-3,90, 4,10-4,22, 4,35-4,44, 6,60, 7,19, 7,26-7,33, 7,50, 8,71, 9,37.

Ví dụ 20

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 12 → Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 25 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 11, sử dụng metylamin hydrolorua hoặc hợp chất amin tương ứng.

Ví dụ 20-1: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-floro-6-(metylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 103

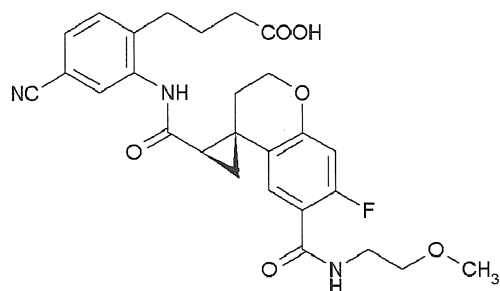


TLC: R_f 0,74 (diclorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,18-1,29, 1,50-1,62, 1,70-1,80, 2,05-2,15, 2,20-2,27, 2,44-2,76, 3,03, 3,54-3,60, 4,31-4,40, 4,54-4,59, 6,57, 6,82-6,95, 7,20, 7,24-7,33, 8,06, 8,88, 9,94.

Ví dụ 20-2: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-7-floro-6-[(2-metoxetyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino[phenyl]butanoic

Công thức hóa học 104



TLC: Rf 0,49 (diclorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,19-1,26, 1,58-1,64, 1,68-1,84, 2,05-2,29, 2,45-2,77, 3,39, 3,53-3,64, 3,65-3,72, 4,31-4,43, 4,54-4,62, 6,57, 7,17-7,34, 8,05, 8,88, 9,93.

Ví dụ 20-3: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(etylcalcabamoyl)-7-floro-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,62 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,09, 1,55, 1,65-1,78, 2,02-2,28, 2,47, 2,60-2,71, 3,17-3,33, 4,12, 4,33, 6,73, 7,19, 7,41, 7,56, 7,88, 8,07, 9,89, 12,11.

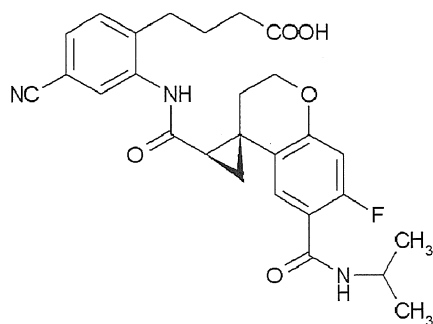
Ví dụ 20-4: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-floro-6-(propylcalcabamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,56 (hexan:etyl axetat = 1:2);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,87, 1,42-1,58, 1,62-1,78, 2,04-2,23, 2,42, 2,60-2,69, 3,11-3,23, 4,12, 4,31, 6,73, 7,18, 7,41, 7,56, 7,88, 8,06, 9,90, 12,11.

Ví dụ 20-5: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-floro-6-(isopropylcalcabamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 105



TLC: Rf 0,68 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,13, 1,53, 1,63-1,79, 2,02-2,24, 2,46, 2,61-2,69, 3,96-4,18, 4,33, 6,72, 7,14, 7,41, 7,56, 7,80-7,92, 9,89, 12,11.

Ví dụ 21: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-floro-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 1 $\rightarrow$ Ví dụ tham khảo 2 $\rightarrow$ Ví dụ tham khảo 3 $\rightarrow$ Ví dụ tham khảo 10 $\rightarrow$ Ví dụ 1 sử dụng 6-floro-4-cromanon thay vì 4-cromanon.

TLC: Rf 0,38 (diclorometan:metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,46-1,80, 2,18-2,24, 2,48-2,75, 4,09-4,32, 6,55, 6,75-6,87, 7,21, 7,25-7,34, 8,66, 9,00,

Ví dụ tham khảo 26: Etyl 4-(2-({[(2'R,4S)-6-benzoyl-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-cacbonyl]amino}-4-xyanophenyl)butanoat

Axit phenylboronic (10 mg), kali cacbonat (22 mg), và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclorometan (9 mg) được bổ sung vào 1 mL dung dịch trong anisol của hợp chất (30 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 10, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ trong môi trường khí cacbon monooxit. Dung dịch trong nước natri bicacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica (thiết bị làm tinh khiết Yamazen) để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (18 mg) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,38 (hexan:etyl axetat = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,99, 1,61-1,80, 1,87, 2,27-2,36, 2,37-2,44, 2,61, 2,71, 3,43-3,56, 3,66, 3,81, 4,11-4,23, 4,32-4,42, 6,86, 7,19, 7,27, 7,42-7,62, 7,73, 8,73, 9,38.

Ví dụ 22: Axit 4-[2-({[(2'R,4S)-6-benzoyl-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)-4-xyanophenyl]butanoic

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 26, thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,42 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,53-1,64, 1,64-1,78, 2,10-2,30, 2,41-2,75, 3,20-3,49, 4,10-4,23, 4,33-4,45, 6,94, 7,36-7,45, 7,46-7,59, 7,60-7,73, 7,87, 9,89, 12,09.

Ví dụ 23

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 26 $\rightarrow$ Ví dụ 1, ngoại trừ việc axit phenylboronic được thay thế bằng axit boronic tương ứng.

Ví dụ 23-1: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclopropylcacbonyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,41 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,02-1,38, 1,67-1,83, 2,06-2,38, 2,45-2,78, 4,33-4,45, 4,53-4,67, 6,89, 7,19, 7,25-7,30, 7,87, 7,98, 8,88, 9,85.

Ví dụ 23-2: Axit 4-[2-({[(2'R,4S)-6-axetyl-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)-4-xyanophenyl]butanoic

TLC: Rf 0,40 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,20-1,31, 1,70-1,85, 2,05-2,20, 2,23-2,33, 2,44-2,83, 4,33-4,45, 4,53-4,65, 6,85, 7,20, 7,28, 7,70, 8,06, 8,89, 9,83.

Ví dụ tham khảo 27: Etyl 4-(4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(metansulfonyl)-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-cacbonyl]amino}phenyl)butanoat

Trong môi trường khí agon, natri hydroxit (2,3 mg) được bổ sung vào 2 mL dung dịch trong DMSO của L-prolin (7 mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hợp chất (40 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 10, đồng iodua (11 mg), và natri metansulfinat (37 mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ sử dụng lò phản ứng vi sóng (Biotage, Ltd.). Hỗn hợp phản ứng được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica (thiết bị làm tinh khiết Yamazen) để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (33 mg) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,58 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,13, 1,66-1,80, 1,91, 2,20-2,45, 2,53-2,64, 2,67, 3,01, 3,45-3,60, 3,73-3,86, 4,11-4,20, 4,40, 6,96, 7,20, 7,30, 7,40, 7,63, 8,71, 9,44.

Ví dụ 24: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(metylsulfonyl)-2,3-dihydrospiro [cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 27, thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,42 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,53-1,64, 1,72, 1,80-1,87, 2,08-2,29, 2,35-2,74, 3,18, 4,05-4,20, 4,32-4,44, 7,02, 7,40, 7,42, 7,57, 7,64, 7,87, 9,95, 12,10.

Ví dụ 25: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(xyclopropylsulfonyl)-2,3-dihydrospiro [cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

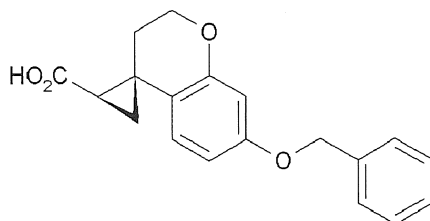
Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 27 → Ví dụ 1, sử dụng natri xyclopropansulfinat thay vì natri metansulfinat.

TLC: Rf 0,40 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,00-1,15, 1,20-1,43, 1,60-1,82, 2,09-2,35, 2,38-2,60, 2,63-2,75, 3,39, 4,35, 4,57, 6,95, 7,20, 7,29, 7,59, 7,71, 8,90, 9,64.

Ví dụ tham khảo 28: Axit (2'R,4S)-7-(benzyloxy)-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-cacbonxylic

Công thức hóa học 106



Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 1 → Ví dụ tham khảo 2 → Ví dụ tham khảo 3, sử dụng 7-(benzyloxy)-2,3-dihydro-4H-cromen-4-on thay vì 4-cromanon.

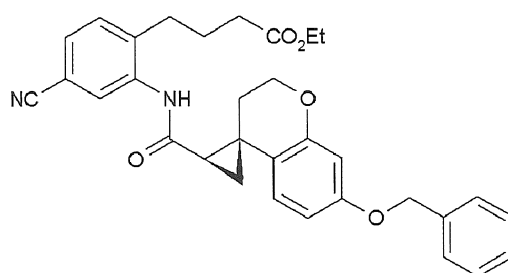
TLC: Rf 0,21 (hexan:etyl axetat = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,53-1,70, 2,07, 2,20, 4,20-4,09, 4,23-4,33, 5,01, 6,46, 6,52, 6,60, 7,27-7,44.

Thời gian lưu của HPLC: 12,2 phút (CHIRALPAK IC 4,6 mm $\times$ 250 mm hexan:etyl axetat:axit trifloroaxetic = 97:3:1).

Ví dụ tham khảo 29: Etyl 4-(2-([2'(R,4S)-7-(benzyloxy)-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-cacbonyl]amino)-4-xyanophenyl)butanoat

Công thức hóa học 107

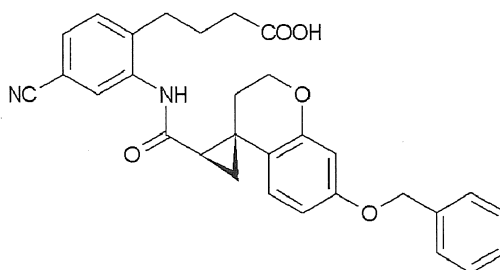


Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 10 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 28, thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 6.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,13, 1,54-1,61, 1,64-1,81, 2,22, 2,37-2,45, 2,51-2,66, 3,55-3,68, 3,72-3,86, 4,03, 4,16, 4,22-4,32, 4,99, 6,42-6,51, 6,73, 7,18, 7,28, 7,29-7,44, 8,72, 9,28.

Ví dụ 26: Axit 4-[2-([2'(R,4S)-7-(benzyloxy)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)-4-xyanophenyl]butanoic

Công thức hóa học 108



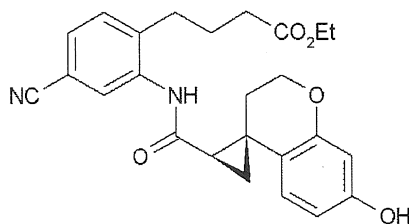
Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 29, thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12.

TLC: R_f 0,42 (diclorometan:metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,58, 1,68-1,84, 2,10-2,20, 2,36, 2,46, 2,50-2,75, 4,03-4,16, 4,20-4,32, 5,02, 6,48, 6,54, 6,71, 7,20, 7,27-7,45, 8,54, 8,82.

Ví dụ tham khảo 30: Etyl 4-(4-xyano-2-{[(2'R,4S)-7-hydroxy-2,3-dihydrospiro [1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-cacbonyl]amino}phenyl)butanoat

Công thức hóa học 109



ASCA-2 (tên thương mại, 50% ướt, 300 mg) được bổ sung vào hỗn hợp dung dịch của hợp chất (650 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 29 trong ethanol (50 mL) và etyl axetat (10 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ trong môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Celite (tên thương mại), và sau đó chất lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica (thiết bị làm tinh khiết Yamazen) và sau đó được rửa bằng tert-butyl methyl ete và hexan để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (368 mg) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,28 (hexan:etyl axetat = 1:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,16, 1,55-1,62, 1,66-1,80, 2,16-2,25, 2,38-2,47, 2,52-2,66, 3,60-3,73, 3,76-3,87, 4,04-4,15, 4,22-4,32, 4,63, 6,28-6,37, 6,69, 7,18, 7,28, 8,71, 9,28.

Ví dụ 27: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-(3-pyridinyl)-2,3-dihydrospiro [cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 23 → Ví dụ tham khảo 15 → Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 30 thay vì hợp

chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 20, sử dụng axit pyridin-3-boronic thay vì axit 4-florophenylboronic.

TLC: Rf 0,39 (diclorometan:metanol = 9:1);

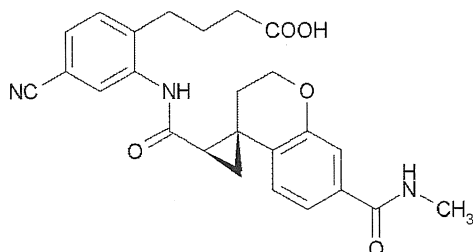
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,55-1,63, 1,65-1,80, 2,09-2,18, 2,21, 2,40-2,47, 2,53-2,77, 4,04-4,16, 4,28-4,38, 7,05, 7,15, 7,25, 7,41, 7,43-7,50, 7,57, 7,88, 8,02-8,08, 8,55, 8,85, 9,90, 12,10.

Ví dụ 28

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 23 $\rightarrow$ Ví dụ tham khảo 24 $\rightarrow$ Ví dụ tham khảo 12 $\rightarrow$ Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 30 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 20, sử dụng metylamin hydroclorua hoặc 2-metoxietylamin.

Ví dụ 28-1: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-(metylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 110

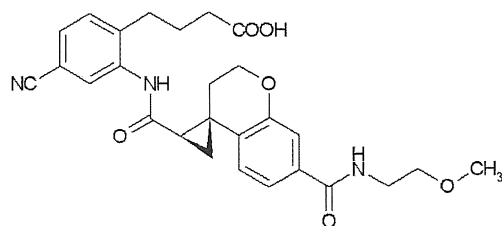


TLC: Rf 0,40 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,56, 1,63-1,80, 2,02-2,15, 2,20, 2,42, 2,57-2,69, 2,74, 4,01-4,13, 4,23-4,37, 6,99, 7,24, 7,36, 7,40, 7,56, 7,86, 8,34, 9,89, 12,11.

Ví dụ 28-2: Axit 4-{4-xyano-2-[(2'R,4S)-7-[(2-metoxietyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

Công thức hóa học 111



TLC: Rf 0,40 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,63-1,89, 2,00-2,13, 2,25-2,47, 2,48-2,73, 2,78-2,93, 3,24-3,39, 3,51, 3,55-3,65, 3,85-4,06, 6,68, 6,79, 7,06, 7,20, 7,29, 7,98, 8,78, 9,84.

Ví dụ 29: Axit 4-[2-({[(2'R,4S)-6-(benzyloxy)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)-4-xyanophenyl]butanoic

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 1 → Ví dụ tham khảo 2 → Ví dụ tham khảo 3 → Ví dụ tham khảo 4 → Ví dụ tham khảo 6 → Ví dụ tham khảo 10 → Ví dụ 1, sử dụng 6-(benzyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-on thay vì 4-cromanon, sử dụng iodoetan thay vì iodometan.

TLC: Rf 0,47 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,46-1,55, 1,62-1,80, 2,12-2,18, 2,43-2,48, 2,51-2,76, 4,18-4,26, 4,95-5,07, 6,62, 6,75-6,80, 7,18, 7,28, 7,31-7,45, 8,68, 9,14.

Ví dụ tham khảo 31: Etyl 4-(4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-hydroxy-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-cacbonyl]amino}phenyl)butanoat

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 1 → Ví dụ tham khảo 2 → Ví dụ tham khảo 3 → Ví dụ tham khảo 4 → Ví dụ tham khảo 6 → Ví dụ tham khảo 10 → Ví dụ tham khảo 30, sử dụng 6-(benzyloxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-on thay vì 4-cromanon.

TLC: Rf 0,66 (hexan:etyl axetat = 1:2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,16, 1,52-1,58, 1,66-1,83, 2,21, 2,41, 2,55-2,73, 3,65-3,78, 3,84-3,98, 4,02-4,13, 4,17-4,27, 4,54, 6,33, 6,55, 6,68, 7,19, 7,28, 8,74, 9,38.

Ví dụ 30: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-hydroxy-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 31 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,38 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,55-1,70, 1,77-1,90, 2,11-2,20, 2,33, 2,40-2,48, 2,67-2,78, 4,04-4,15, 4,17-4,26, 6,28, 6,53, 6,64, 7,41, 7,48, 7,90.

Ví dụ 31

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 21 $\rightarrow$ Ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 31 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 20, sử dụng 2-oxazolmetanol hoặc metanol thay vì (1-metylpyrazol-4-yl)metanol.

Ví dụ 31-1: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(1,3-oxazol-2-ylmetoxy)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,45 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,58-1,76, 1,77-1,90, 2,09-2,21, 2,33, 2,47, 2,72, 4,08-4,17, 4,18-4,29, 5,11, 6,53, 6,70, 6,77, 7,21, 7,42, 7,48, 7,92, 7,96.

Ví dụ 31-2: Axit 4-(4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-metoxo-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-cacbonyl]amino}phenyl)butanoic

TLC: Rf 0,35 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,50-1,56, 1,65-1,80, 2,00-2,09, 2,20, 2,35-2,47, 2,55-2,60, 2,61-2,69, 2,70-2,75, 3,69, 3,92-4,04, 4,15-4,26, 6,43, 6,71, 7,40, 7,56, 7,85, 9,86, 12,11.

Ví dụ 32: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-(1,3-oxazol-2-ylmetoxy)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

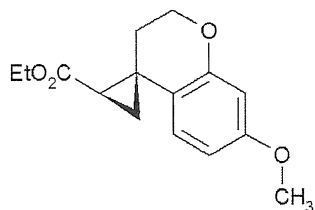
Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 21 $\rightarrow$ Ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 30 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 20, sử dụng 2-oxazolmetanol thay vì (1-metylpyrazol-4-yl)metanol.

TLC: Rf 0,47 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,58-1,68, 1,68-1,80, 2,03-2,15, 2,18-2,46, 2,41-2,50, 2,50-2,63, 2,64-2,83, 4,00-4,13, 4,20-4,31, 5,05, 5,17, 6,33, 6,48, 6,63, 7,10, 7,20, 7,28, 7,73, 8,62, 8,91.

Ví dụ tham khảo 32: Etyl (2'R,4S)-7-metoxo-2,3-dihydrospiro[1-benzopyran-4,1'-xyclopropan]-2'-cacboxylat

Công thức hóa học 112



Cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 4 được thực hiện sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 28 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 3, sử dụng iodoetan thay vì iodometan. Paladii hydroxit/cacbon (10% ướt, 0,2 g) được bổ sung vào 5 mL dung dịch trong etyl axetat của hợp chất thu được (2,1 g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trong môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc sử dụng Celite (tên thương mại), và sau đó chất lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Sau khi bổ sung kali cacbonat (1,46 g) vào 5 mL dung dịch trong DMF của dư lượng thu được (1,31 g), iodometan (1,5 g) được nhỏ giọt, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết bằng hỗn hợp dung dịch hexan-etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (1,38 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,69 (hexan:etyl axetat = 1:1);

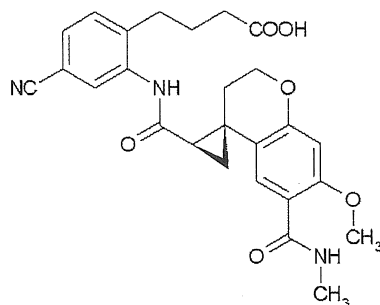
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,25, 1,55-1,60, 2,05, 2,13-2,20, 3,75, 4,05-4,20, 4,23-4,31, 6,38, 6,45, 6,59.

Ví dụ 33

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 5 → Ví dụ tham khảo 6 → Ví dụ tham khảo 10 → Ví dụ tham khảo 11 → Ví dụ tham khảo 12 → Ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 32 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 4, sử dụng metylamin hydrolorua hoặc hợp chất amin tương ứng.

Ví dụ 33-1: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-metoxi-6-(metylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 113

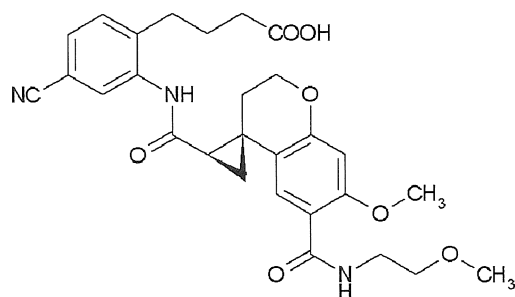


TLC: Rf 0,39 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,42-1,60, 1,65-1,79, 2,00-2,29, 2,32-2,74, 2,77, 3,83, 4,05-4,17, 4,24-4,38, 6,54, 7,35-7,45, 7,55, 7,89, 7,98, 9,88, 12,12.

Ví dụ 33-2: Axit 4-{4-xyano-2-[(2' R,4S)-7-metoxi-6-[(2-metoxietyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino]phenyl}butanoic

Công thức hóa học 114



TLC: Rf 0,39 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,46-1,60, 1,64-1,81, 2,00-2,29, 2,36-2,76, 3,27, 3,38-3,48, 3,85, 4,06-4,18, 4,25-4,36, 6,56, 7,40, 7,41, 7,55, 7,89, 8,09, 9,87, 12,10.

Ví dụ 33-3: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2' R,4S)-6-(etyl)cacbamoyl]-7-metoxi-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,54 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,09, 1,47-1,58, 1,65-1,78, 2,04-2,23, 2,47, 2,60-2,69, 3,21-3,30, 3,84, 4,11, 4,30, 6,54, 7,35-7,44, 7,56, 7,89, 8,04, 9,88, 12,11.

Ví dụ 33-4: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2' R,4S)-7-metoxi-6-(propyl)cacbamoyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,70 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,87, 1,41-1,58, 1,63-1,76, 2,00-2,23, 2,43, 2,59-2,70, 3,13-3,28, 3,84, 4,11, 4,29, 6,55, 7,32-7,42, 7,56, 7,90, 8,02, 9,88, 12,11.

Ví dụ 33-5: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-7-metoxymethyl]-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

TLC: Rf 0,68 (hexan:etyl axetat = 1:3);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,14, 1,46-1,58, 1,63-1,78, 2,01-2,22, 2,46, 2,58-2,69, 3,84, 3,97-4,16, 4,31, 6,55, 7,34-7,43, 7,56, 7,74, 7,89, 9,87, 12,09.

Ví dụ 34: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-7-metoxymethyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 5 $\rightarrow$ Ví dụ tham khảo 6 $\rightarrow$ Ví dụ tham khảo 10 $\rightarrow$ Ví dụ tham khảo 11 $\rightarrow$ Ví dụ tham khảo 13 $\rightarrow$ Ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 32 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 4.

TLC: Rf 0,38 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,16-1,27, 1,50-1,58, 1,66-1,85, 2,09-2,30, 2,42-2,83, 3,46, 3,85, 4,35, 4,55, 6,48, 7,19, 7,27, 7,68, 8,88, 9,90.

Ví dụ 35: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(4-morpholinyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

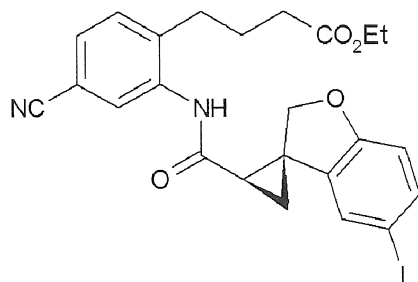
Xeri cacbonat (129 mg), [(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl]paladi(II) clorua (9 mg), và morpholin (34 mg) được bổ sung vào 1 mL dung dịch trong DMF của hợp chất (72 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 10, và hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 1 giờ sử dụng lò phản ứng vi sóng (Biotage, Ltd.). Dung dịch trong nước kali cacbonat được rót vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô qua magiê sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica (thiết bị làm tinh khiết Yamazen) để thu được etyl este (46 mg). Hợp chất trong tiêu đề sáng chế thu được bằng cách thực hiện cùng phản ứng như phản ứng của Ví dụ 1 sử dụng etyl este thu được, thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 12.

TLC: Rf 0,36 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,45-1,55, 1,62-1,80, 2,00-2,10, 2,16-2,26, 2,32-2,77, 2,89-3,06, 3,65-3,78, 3,90-4,05, 4,13-4,26, 6,39, 6,67, 6,74, 7,40, 7,56, 7,84, 9,87, 12,08.

Ví dụ tham khảo 33: Ethyl 4-(4-xyano-2-{[(2'R,3S)-5-iodo-2H-spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-cacbonyl]amino}phenyl)butanoat

Công thức hóa học 115

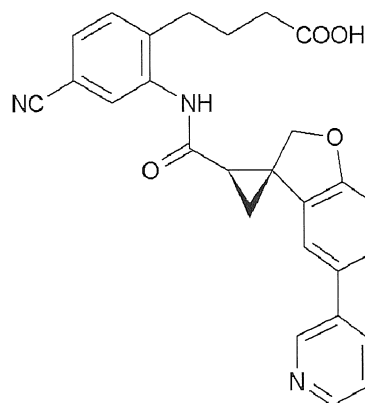


Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 1 → Ví dụ tham khảo 2 → Ví dụ tham khảo 3 → Ví dụ tham khảo 4 → Ví dụ tham khảo 5 → Ví dụ tham khảo 6 → Ví dụ tham khảo 10, sử dụng 3-coumaranon thay vì 4-cromanon, sử dụng iodoetan thay vì iodometan.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,32, 1,57, 1,66-1,82, 2,36-2,70, 2,79, 3,95-4,22, 4,70, 6,60, 7,02, 7,20, 7,24-7,32, 7,38, 8,74, 9,40.

Ví dụ 36: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,3S)-5-(3-pyridinyl)-2H-spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 116



Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 15 → Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 33 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 10, sử dụng axit pyridin-3-boronic thay vì axit 4-florophenylboronic.

TLC: Rf 0,42 (diclorometan:metanol = 9:1);

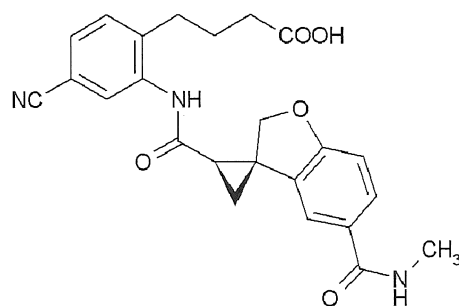
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,06, 1,62-1,92, 2,58, 2,78, 2,94, 4,85, 6,47, 6,87, 7,01-7,40, 8,41, 8,61, 8,79, 9,75.

Ví dụ 37

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 11 → Ví dụ tham khảo 12 → Ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 33 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 10, sử dụng metylamin hydrolorua hoặc 2-metoxietylamin.

Ví dụ 37-1: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,3S)-5-(metylcacbamoyl)-2H-spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 117

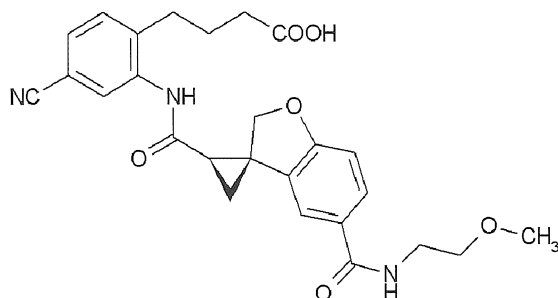


TLC: Rf 0,47 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,57, 1,61-1,86, 2,30-2,73, 3,02, 3,22, 4,59, 4,73, 6,18, 6,76, 7,18, 7,20-7,32, 7,59, 8,70, 9,51.

Ví dụ 37-2: Axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,3S)-5-[(2-metoxietyl)cacbamoyl]-2H-spiro[1-benzofuran-3,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 118

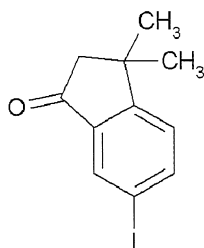


TLC: Rf 0,57 (diclorometan:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,58, 1,60-1,85, 2,30-2,75, 3,19, 3,41, 3,50-3,73, 4,61, 4,74, 6,47-6,62, 6,77, 7,19, 7,21-7,40, 7,56, 8,72, 9,47.

Ví dụ tham khảo 34: 6-iodo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Công thức hóa học 119



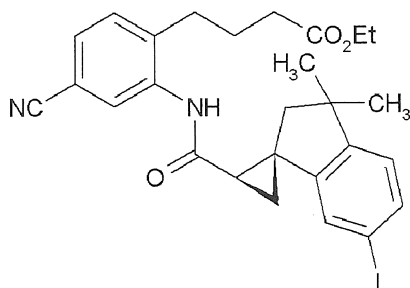
Dung dịch trong nước natri nitrit (4,5 mol/L, 4 mL) được nhỏ giọt vào dung dịch axit hydrochloric trong nước (5 mol/L, 15 mL) của 6-amino-3,3-dimetyl-indan-1-on (2,1 g) khi làm mát bằng đá, và sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau khi xác nhận sự biến mất của các nguyên liệu thô, dung dịch trong nước kali iodua (4 mol/L, 6 mL) được nhỏ giọt vào hỗn hợp này khi làm mát bằng đá. Hỗn hợp này sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ sau khi bổ sung axetonitril (20 mL). Dung dịch trong nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng khi làm mát bằng đá, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng dung dịch trong nước natri thiosulfat bão hòa, được làm khô qua natri sulfat khan và sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Dư lượng thu được được làm tinh khiết bằng cột sắc ký gel silica để thu được hợp chất trong tiêu đề sáng chế (2,66 g) có các trị số về tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,86 (hexan:etyl axetat = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,38-1,44, 2,59, 7,25-7,30, 7,90, 8,03.

Ví dụ tham khảo 35: Ethyl 4-(4-xyano-2-{[(1S,2R)-6'-iodo-3',3'-dimethyl-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-cacbonyl]amino}phenyl)butanoat

Công thức hóa học 120



Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 1 → Ví dụ tham khảo 2 → Ví dụ tham khảo 3 → Ví dụ tham khảo 10, sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 34 thay vì 4-cromanon.

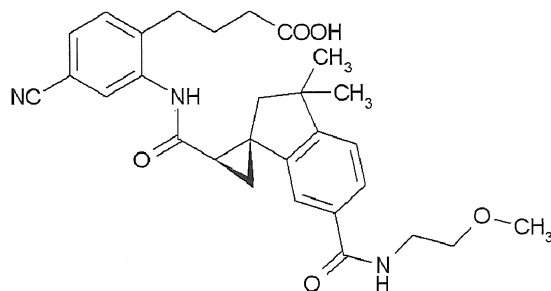
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,14-1,35, 1,44, 1,64-1,79, 1,79-1,88, 2,17, 2,28-2,50, 2,50-2,71, 3,83, 4,05, 6,91, 7,11, 7,19, 7,22-7,31, 7,45-7,53, 8,79, 9,28.

Ví dụ 38

Các hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 11 → Ví dụ tham khảo 12 → Ví dụ 1, sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 35 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 10, sử dụng metylamin hydroclorua hoặc 2-metoxietylamin.

Ví dụ 38-1: Axit 4-[4-xyano-2-{[(1S,2R)-6'-[(2-metoxietyl)cacbamoyl]-3',3'-dimethyl-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 121

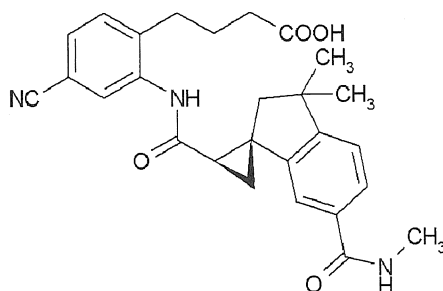


TLC: Rf 0,64 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,28-1,40, 1,72, 1,86, 2,01-2,10, 2,14-2,23, 2,63, 3,16, 3,40, 3,53-3,81, 6,64, 7,17, 7,22-7,31, 7,33-7,44, 7,70, 8,82, 9,51.

Ví dụ 38-2: Axit 4-[4-xyano-2-({[(1S,2R)-3',3'-dimetyl-6'-(metylcacbamoyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 122

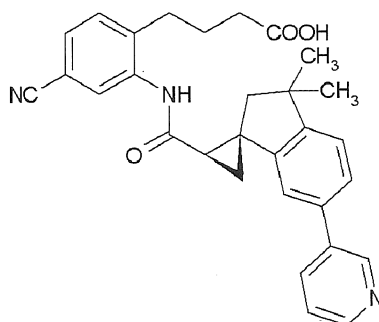


TLC: Rf 0,55 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,29-1,42, 1,63-1,80 1,83-1,90, 1,98-2,11, 2,11-2,24, 2,32-2,56, 2,57-2,69, 3,04, 3,19, 6,24, 7,11-7,19, 7,21-7,34, 7,72, 8,82, 9,57.

Ví dụ 39: Axit 4-[4-xyano-2-({[(1S,2R)-3',3'-dimetyl-6'-(3-pyridinyl)-2',3'-dihydrospiro[xyclopropan-1,1'-inden]-2-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic

Công thức hóa học 123



Hợp chất trong tiêu đề sáng chế có các trị số về tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách thực hiện cùng các quy trình như ở Ví dụ tham khảo 15 → Ví dụ 1 sử dụng hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 35 thay vì hợp chất được tạo ra trong Ví dụ tham khảo 10, sử dụng axit pyridin-3-boronic thay vì axit 4-florophenylboronic.

TLC: Rf 0,62 (etyl axetat:metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,59, 1,27-1,43, 1,55-1,69, 1,79, 2,18-2,38, 2,52-2,64, 2,64-2,91, 6,53, 7,16-7,35, 7,54, 8,39-8,50, 8,75-8,84, 9,35.

Các Ví dụ được lý:

Ví dụ được lý 1: Thí nghiệm đo hoạt tính đối kháng EP_4 sử dụng các tế bào biểu hiện phân typ của thụ thể Prostanoid

Các tế bào CHO biểu hiện các phân typ của thụ thể EP_4 ở chuột được chuẩn bị theo các phương pháp của Nishigaki và cộng sự (Tài liệu phi sáng chế 4) và được sử dụng cho thí nghiệm. Các tế bào nuôi cấy ở dạng các mảng nhỏ bị tách rời và để lơ lửng trong môi trường thí nghiệm (MEM chứa 1 mmol/L IBMX, 1% HSA) ở nồng độ 1×10^6 tế bào/mL. Để khơi mào phản ứng, PGE_2 được bổ sung vào huyền phù tế bào (25 μL) ở nồng độ cuối cùng là 10 nmol/L, đơn lẻ hoặc dưới dạng hợp chất thử nghiệm chứa 25 μL dung dịch PGE_2 . Sau 30 phút phản ứng ở nhiệt độ phòng, lượng cAMP trong tế bào được định lượng theo phương pháp trong các phân mô tả của bộ kit thử nghiệm CAMP (CISBIO).

Tác dụng đối kháng (trị số IC_{50}) của hợp chất thử nghiệm được tính là trị số mà là tỉ lệ ức chế đối với phản ứng với PGE_2 đơn lẻ ở 10 nM, nồng độ mà tạo ra hiệu ứng gây ra phản ứng sinh lý cAMP dưới mức tối đa.

Kết quả là, các hợp chất được sử dụng cho sáng chế được thể hiện có hoạt tính đối kháng của thụ thể EP_4 mạnh. Ví dụ, các trị số IC_{50} của một số hợp chất được sử dụng cho sáng chế như được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây. Hoạt tính đối kháng của thụ thể EP_4 của Ví dụ 8-128 của Tài liệu sáng chế 2 rất yếu, 2,800 nM.

Bảng 1

Ví dụ	Hoạt tính đối kháng EP ₄ (IC ₅₀ , nM)	Ví dụ	Hoạt tính đối kháng EP ₄ (IC ₅₀ , nM)	Ví dụ	Hoạt tính đối kháng EP ₄ (IC ₅₀ , nM)
1	2,5	2-41	3,4	10-5	4,1
2-2	5,3	2-43	3,6	10-9	6,7
2-3	3,5	2-44	2,5	18-1	1,2
2-4	3,3	2-45	8,3	18-2	3,0
2-5	1,3	2-46	3,0	18-3	2,7
2-9	4,5	3	2,7	20-1	8,5
2-10	4,0	5	2,8	20-2	1,6
2-13	7,8	7-1	17	20-5	9,5
2-14	4,5	7-3	3,8	28-1	6,4
2-23	4,5	7-4	2,4	28-2	6,9
2-29	2,5	7-10	8,6	33-1	10
2-32	3,7	7-13	3,5	33-2	8,4
2-33	9,7	7-16	5,7	36	4,5
2-36	5,4	7-17	6,1	37-1	7,2
2-37	3,4	7-19	4,5	37-2	6,2
2-38	4,7	7-21	10	38-1	5,4
2-39	3,4	10-3	5,7	38-2	4,3
2-40	7,2	10-4	3,5	39	5,7

Thí nghiệm sau đây được tiến hành sử dụng axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic (hợp chất của Ví dụ 2-13) là thụ thể đối kháng EP₄ được biểu diễn bởi công thức (I).

Ví dụ được lý 2-1: Tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào ung thư kết trực tràng ở chuột MC38

Tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột được đánh giá trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào ung thư kết trực tràng ở chuột, MC38 (Cancer Res. (1975), 35(9), p2434-9). Các tế bào MC38 được nuôi cấy trong môi trường DMEM chứa 10 % thể tích FBS, 100 đơn vị/mL penicillin, và 100 µg/mL streptomycin trong tủ ẩm CO₂. Vào ngày cấy ghép, chất nổi trên mặt môi trường được loại bỏ, và sau đó các tế bào MC38 được rửa bằng PBS và được thu gom lại. Các tế bào MC38 đã thu gom được lơ lửng trong PBS và được sử dụng làm tế bào cấy ghép. Trong điều kiện gây mê, 200,000 tế bào cấy ghép được cấy ghép dưới da vào các vùng ở bụng bên phải của các con chuột cái C57BL/6. Vào ngày thứ 7 sau khi cấy ghép, các con chuột này được chia thành bốn nhóm là nhóm chất dẫn thuốc, nhóm trị liệu bằng hợp chất của Ví dụ 2-13 đơn lẻ, nhóm trị liệu bằng kháng thể chống PD-1 ở chuột đơn lẻ, và nhóm liệu pháp kết hợp (hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột), mỗi nhóm chứa 10 cá thể. Hợp chất của Ví dụ 2-13 được sử dụng lặp lại qua đường miệng cho các con chuột thuộc nhóm trị liệu bằng hợp chất của Ví dụ 2-13 đơn lẻ và nhóm liệu pháp kết hợp ở liều lượng 3 mg/kg, một lần vào ngày thứ 7 sau khi cấy ghép và hai lần một ngày từ ngày thứ 8 sau khi cấy ghép đến ngày thứ 28 sau khi cấy ghép. Kháng thể chống PD-1 ở chuột được sử dụng trong màng bụng cho các con chuột thuộc nhóm trị liệu bằng kháng thể chống PD-1 ở chuột đơn lẻ và nhóm liệu pháp kết hợp ở liều lượng 20 mg/kg vào ngày thứ 7 sau khi cấy ghép và ở liều lượng 10 mg/kg vào ngày thứ 13 và ngày thứ 19 sau khi cấy ghép. Nước cất được sử dụng lặp lại qua đường miệng cho các con chuột thuộc nhóm chất dẫn thuốc và nhóm kháng thể chống PD-1 ở chuột trong cùng giai đoạn như giai đoạn ở nhóm hợp chất của Ví dụ 2-13. PBS được sử dụng trong màng bụng cho các con chuột thuộc nhóm chất dẫn thuốc và nhóm hợp chất của Ví dụ 2-13 với việc định thời gian giống như ở nhóm kháng thể chống PD-1 ở chuột. Các thể tích khối u (mm³) được tính toán bằng phương trình sau đây từ các chiều dài của khối u dọc theo trục bé và trục lớn mà được đo sử dụng thước kẹp kỹ thuật số.

Công thức toán học 1

$$\text{Thể tích khối u} = [(\text{Trục bé})^2 \times \text{Trục lớn}]/2$$

Những thay đổi về các thể tích khối u của các nhóm theo thời gian được thể hiện trên Fig.1. Các kết quả của các trường hợp trong đó khối u biến mất được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

Nhóm sử dụng	Các trường hợp biến mất của u/các trường hợp
Chất dẫn thuốc	0/10
Hợp chất của Ví dụ 2-13	0/10
Kháng thể chống PD-1 ở chuột	3/10
Liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột	8/10

Các kết quả trên thể hiện rằng hợp chất của Ví dụ 2-13 ức chế sự tăng trưởng của khối u khi sử dụng đơn lẻ và ức chế sự tăng trưởng của khối u mạnh hơn nữa khi được sử dụng trong tổ hợp với kháng thể chống PD-1 ở chuột.

Ví dụ được lý 2-2: Tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-2 và kháng thể chống PD-1 ở chuột trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào ung thư kết trực tràng ở chuột MC38

Tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-2 và kháng thể chống PD-1 ở chuột được đánh giá trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào ung thư kết trực tràng ở chuột, MC38 (Cancer Res. (1975), 35(9), p2434-9). Các tế bào MC38 được nuôi cấy trong môi trường DMEM chứa 10 % thể tích FBS, 100 đơn vị/mL penicillin, và 100 µg/mL streptomycin trong tủ ẩm CO₂. Vào ngày cấy ghép, chất nổi trên bề mặt môi trường nuôi cấy bị loại bỏ, và sau đó các tế bào MC38 được rửa bằng PBS và được thu gom. Các tế bào MC38 được thu gom được để lơ lửng trong PBS và được sử dụng làm tế bào cấy ghép. Trong điều kiện gây mê, 1,000,000 tế bào cấy ghép được cấy ghép dưới da vào các vùng bụng bên phải của các con chuột cái C57BL/6. Vào ngày thứ 8 sau khi cấy ghép, các con chuột này được chia thành bốn nhóm là nhóm chất dẫn thuốc, nhóm trị liệu bằng hợp chất của Ví dụ 2-2 đơn lẻ, nhóm trị liệu bằng kháng thể chống PD-1 ở chuột đơn lẻ, và nhóm liệu pháp

kết hợp (hợp chất của Ví dụ 2-2 và kháng thể chống PD-1 ở chuột), mỗi nhóm gồm có 10 cá thể. Hợp chất của Ví dụ 2-2 được sử dụng lặp lại qua đường miệng cho các con chuột của nhóm trị liệu bằng hợp chất của Ví dụ 2-2 đơn lẻ và nhóm liệu pháp kết hợp ở liều lượng 3 mg/kg hai lần một ngày từ ngày thứ 8 sau khi cấy ghép đến ngày thứ 24 sau khi cấy ghép. Kháng thể chống PD-1 ở chuột được sử dụng trong màng bụng cho các con chuột thuộc nhóm trị liệu bằng kháng thể chống PD-1 ở chuột đơn lẻ và nhóm liệu pháp kết hợp ở liều lượng 20 mg/kg vào ngày thứ 8 sau khi cấy ghép và ở liều lượng 10 mg/kg vào ngày thứ 14 và ngày thứ 20 sau khi cấy ghép. Nước cất được sử dụng lặp lại qua đường miệng cho các con chuột thuộc nhóm chất dẫn thuốc và nhóm kháng thể chống PD-1 ở chuột cho cùng giai đoạn như giai đoạn ở nhóm hợp chất của Ví dụ 2-2. PBS được sử dụng trong màng bụng cho các con chuột thuộc nhóm chất dẫn thuốc và nhóm hợp chất của Ví dụ 2-2 với việc định thời gian giống như ở nhóm kháng thể chống PD-1 ở chuột. Các thể tích khối u (mm^3) được tính toán bằng phương trình sau đây từ các chiều dài của khối u dọc theo trục bé và trục lớn mà được đo sử dụng thước kẹp kỹ thuật số.

Công thức toán học 2

$$\text{Thể tích khối u} = [(\text{Trục bé})^2 \times \text{Trục lớn}] / 2$$

Những thay đổi về các thể tích khối u của các nhóm theo thời gian được thể hiện trên Fig.2. Các kết quả cho thấy rằng hợp chất của Ví dụ 2-2 ức chế sự tăng trưởng của khối u khi sử dụng đơn lẻ và ức chế sự tăng trưởng của khối u mạnh hơn nữa khi được sử dụng trong tổ hợp với kháng thể chống PD-1 ở chuột.

Ví dụ được lý 3: Tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống CTLA-4 ở chuột trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào ung thư kết trực tràng ở chuột MC38

Tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống CTLA-4 ở chuột được đánh giá trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào ung thư kết trực tràng ở chuột, MC38. Các tế bào MC38 được nuôi cấy sử dụng môi trường DMEM chứa 10 % thể tích FBS, 2 mmol/L Glutamax, 100 đơn vị/mL penicillin, và 100 $\mu\text{g/mL}$ streptomycin trong tủ ấm CO_2 . Vào ngày cấy ghép, chất nổi trên bề mặt môi trường nuôi cấy bị loại bỏ, và sau đó các tế bào MC38 được rửa bằng PBS và được thu gom. Các tế bào MC38 được thu gom

được đề lơ lửng trong PBS và được sử dụng làm tế bào cấy ghép. Trong điều kiện gây mê, 1,000,000 tế bào cấy ghép được cấy ghép dưới da vào các vùng bụng bên phải của các con chuột cái C57BL/6. Vào ngày thứ 7 sau khi cấy ghép, các con chuột này được chia thành bốn nhóm là nhóm chất dẫn thuốc, nhóm trị liệu bằng hợp chất của Ví dụ 2-13 đơn lẻ, nhóm trị liệu bằng kháng thể chống CTLA-4 ở chuột đơn lẻ, và nhóm liệu pháp kết hợp (hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống CTLA-4 ở chuột), mỗi nhóm gồm có 15 cá thể. Hợp chất của Ví dụ 2-13 được sử dụng lặp lại qua đường miệng cho các con chuột thuộc nhóm trị liệu bằng hợp chất của Ví dụ 2-13 đơn lẻ và nhóm liệu pháp kết hợp ở liều lượng 5 mg/kg hai lần một ngày từ ngày thứ 7 sau khi cấy ghép đến ngày thứ 28 sau khi cấy ghép. Kháng thể chống CTLA-4 ở chuột được sử dụng trong màng bụng cho các con chuột thuộc nhóm trị liệu bằng kháng thể chống CTLA-4 ở chuột đơn lẻ và nhóm liệu pháp kết hợp ở liều lượng 10 mg/kg vào ngày thứ 7, ngày thứ 10, ngày thứ 14, và ngày thứ 17 sau khi cấy ghép. Nước cất được sử dụng lặp lại qua đường miệng cho các con chuột thuộc nhóm chất dẫn thuốc và kháng thể chống CTLA-4 ở chuột nhóm trong cùng giai đoạn như giai đoạn ở nhóm hợp chất của Ví dụ 2-13. Kháng thể IgG1 ở chuột được sử dụng trong màng bụng cho các con chuột thuộc nhóm chất dẫn thuốc với việc định thời gian giống như ở nhóm kháng thể chống CTLA-4. Các thể tích khối u (mm³) được tính toán bằng phương trình sau đây từ các chiều dài của khối u dọc theo trục bé và trục lớn và chiều cao của khối u mà được đo sử dụng thước kẹp kỹ thuật số.

Công thức toán học 3

Thể tích khối u = Trục bé × Trục lớn × Chiều cao × 0,52

Những thay đổi về các thể tích khối u của các nhóm theo thời gian được thể hiện trên Fig.3. Các kết quả cho thấy rằng hợp chất của Ví dụ 2-13 ức chế sự tăng trưởng của khối u khi sử dụng đơn lẻ và ức chế sự tăng trưởng của khối u mạnh hơn nữa khi được sử dụng trong tổ hợp với kháng thể chống CTLA-4 ở chuột.

Ví dụ được lý 4: Tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào sarcoma xơ ở chuột Sa1N

Tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột được đánh giá trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác

nhau cùng loại của dòng tế bào sarcoma xơ ở chuột, Sa1N (Cancer Res. (2012), 72(4), p917-27). Các tế bào Sa1N được nuôi cấy sử dụng môi trường DMEM chứa 10 % thể tích FBS, 2 mmol/L Glutamax, 100 đơn vị/mL penicillin, và 100 µg/mL streptomycin trong tủ ẩm CO₂. Vào ngày cấy ghép, chất nổi trên bề mặt môi trường nuôi cấy bị loại bỏ, và sau đó các tế bào Sa1N được rửa bằng PBS và được thu gom. Các tế bào Sa1N được thu gom được để lơ lửng trong PBS và được sử dụng làm tế bào cấy ghép. Trong điều kiện gây mê, 2,000,000 tế bào cấy ghép được cấy ghép dưới da vào các vùng bụng bên phải của các con chuột cái A/J. Vào ngày thứ 7 sau khi cấy ghép, các con chuột này được chia thành bốn nhóm là nhóm chất dẫn thuốc, nhóm trị liệu bằng hợp chất của Ví dụ 2-13 đơn lẻ, nhóm trị liệu bằng kháng thể chống PD-1 ở chuột đơn lẻ, và nhóm liệu pháp kết hợp (hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột), mỗi nhóm gồm có 15 cá thể. Hợp chất của Ví dụ 2-13 được sử dụng lặp lại qua đường miệng cho các con chuột thuộc nhóm trị liệu bằng hợp chất của Ví dụ 2-13 đơn lẻ và nhóm liệu pháp kết hợp ở liều lượng 5 mg/kg hai lần một ngày từ ngày thứ 7 sau khi cấy ghép đến ngày thứ 21 sau khi cấy ghép. Kháng thể chống PD-1 ở chuột được sử dụng trong màng bụng cho các con chuột thuộc nhóm trị liệu bằng kháng thể chống PD-1 ở chuột đơn lẻ và nhóm liệu pháp kết hợp ở liều lượng 3 mg/kg vào ngày thứ 7, ngày thứ 10, ngày thứ 14, và ngày thứ 17 sau khi cấy ghép. Nước cất được sử dụng lặp lại qua đường miệng cho các con chuột thuộc nhóm chất dẫn thuốc và nhóm trị liệu bằng kháng thể chống PD-1 ở chuột đơn lẻ cho cùng giai đoạn như mà của hợp chất của Ví dụ 2-13. Kháng thể IgG1 ở chuột được sử dụng trong màng bụng cho các con chuột thuộc nhóm chất dẫn thuốc và nhóm trị liệu bằng hợp chất của Ví dụ 2-13 đơn lẻ với việc định thời gian giống như ở nhóm kháng thể chống PD-1 ở chuột. Các thể tích khối u (mm³) được tính toán bằng phương trình sau đây từ các chiều dài của khối u dọc theo trục bé và trục lớn và chiều cao của khối u mà được đo sử dụng thước kẹp kỹ thuật số.

Công thức toán học 4

Thể tích khối u = Trục bé × Trục lớn × Chiều cao × 0,52

Những thay đổi về các thể tích khối u của các nhóm theo thời gian được thể hiện trên Fig.4. Kết quả là, hợp chất của Ví dụ 2-13 ức chế sự tăng trưởng của khối u

khi sử dụng đơn lẻ và ức chế sự tăng trưởng của khối u mạnh hơn nữa khi được sử dụng trong tổ hợp với kháng thể chống PD-1 ở chuột.

Ví dụ được lý 5: Tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào ung thư kết trực tràng ở chuột CT26

Tác dụng của liệu pháp kết hợp với hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột được đánh giá trong mô hình ghép mô gồm hai thành viên khác nhau cùng loại của dòng tế bào ung thư kết trực tràng ở chuột, CT26 (Cancer Res. (2013), 73(12), p3591-603). Các tế bào CT26 được nuôi cấy sử dụng môi trường RPMI chứa 10 % thể tích FBS, 2 mmol/L Glutamax, 100 đơn vị/mL penicillin, và 100 µg/mL streptomycin trong tủ ấm CO₂. Vào ngày cấy ghép, chất nổi trên bề mặt môi trường nuôi cấy bị loại bỏ, và sau đó các tế bào CT26 được rửa bằng PBS và được thu gom. Các tế bào CT26 được thu gom được để lơ lửng trong PBS và được sử dụng làm tế bào cấy ghép. Trong điều kiện gây mê, 1,000,000 tế bào cấy ghép được cấy ghép dưới da vào các vùng bụng bên phải của các con chuột cái BALB/c. Vào ngày thứ 7 sau khi cấy ghép, các con chuột này được chia thành bốn nhóm là nhóm chất dẫn thuốc, nhóm trị liệu bằng hợp chất của Ví dụ 2-13 đơn lẻ, nhóm trị liệu bằng kháng thể chống PD-1 ở chuột đơn lẻ, và nhóm liệu pháp kết hợp (hợp chất của Ví dụ 2-13 và kháng thể chống PD-1 ở chuột), mỗi nhóm gồm có 15 đến 18 cá thể. Hợp chất của Ví dụ 2-13 được sử dụng lặp lại qua đường miệng cho các con chuột thuộc nhóm trị liệu bằng hợp chất của Ví dụ 2-13 đơn lẻ và nhóm liệu pháp kết hợp ở liều lượng 5 mg/kg hai lần một ngày từ ngày thứ 7 sau khi cấy ghép đến ngày thứ 21 sau khi cấy ghép. Kháng thể chống PD-1 ở chuột được sử dụng trong màng bụng cho các con chuột thuộc nhóm trị liệu bằng kháng thể chống PD-1 ở chuột đơn lẻ và nhóm liệu pháp kết hợp ở liều lượng 3 mg/kg vào ngày thứ 7, ngày thứ 10, ngày thứ 14, và ngày thứ 17 sau khi cấy ghép. Nước cất được sử dụng lặp lại qua đường miệng cho các con chuột thuộc nhóm chất dẫn thuốc và nhóm trị liệu bằng kháng thể chống PD-1 ở chuột đơn lẻ trong cùng giai đoạn như giai đoạn của hợp chất của Ví dụ 2-13. Kháng thể IgG1 ở chuột được sử dụng trong màng bụng cho các con chuột thuộc nhóm chất dẫn thuốc và nhóm trị liệu bằng hợp chất của Ví dụ 2-13 đơn lẻ với việc định thời gian giống như ở nhóm kháng thể chống PD-1 ở chuột. Các thể tích khối u (mm³) được tính toán bằng

phương trình sau đây từ các chiều dài của khối u dọc theo trục bé và trục lớn và chiều cao của khối u mà được đo sử dụng thước kẹp kỹ thuật số.

Công thức toán học 5

Thể tích khối u = Trục bé $\times$ Trục lớn $\times$ Chiều cao $\times 0,52$

Những thay đổi về các thể tích khối u của các nhóm theo thời gian được thể hiện trên Fig.5.

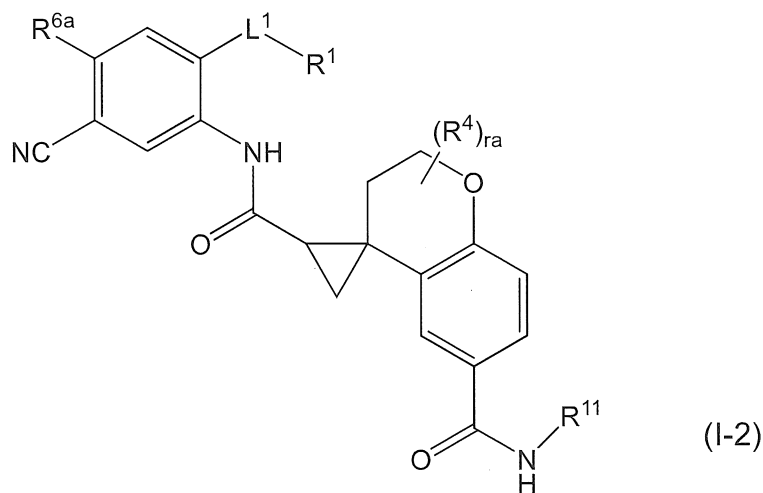
Kết quả là, hợp chất của Ví dụ 2-13 ức chế sự tăng trưởng của khối u khi sử dụng đơn lẻ và ức chế sự tăng trưởng của khối u mạnh hơn nữa khi được sử dụng trong tổ hợp với kháng thể chống PD-1 ở chuột.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Tổ hợp này của sáng chế cho thấy hiệu quả chống khối u mạnh và vì vậy có tác dụng điều trị ung thư.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm chứa tổ hợp của hợp chất thể hiện bởi công thức (I-2), muối của hợp chất này, N-oxit của hợp chất này, hoặc solvat của hợp chất này, và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch,



trong đó R^1 là COOR^8 ,

trong đó R^8 là nguyên tử hydro, và

L^1 là C1-5 alkylen, C2-5 alkenylen, hoặc C2-5 alkynylen,

R^{6a} là nguyên tử hydro hoặc halogen,

R^4 là halogen, C1-4 alkyl, hoặc C1-4 haloalkyl,

R^{11} là C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, phenyl, hoặc dị vòng bốn đến sáu cạnh và có thể được thế bởi một đến ba R^{13} , trong đó, khi nhiều R^{13} tồn tại, nhiều trong số mỗi R^{13} độc lập có thể giống hoặc khác nhau, và

R^{13} là halogen, C1-6 alkyl, C3-6 xycloalkyl, C1-4 alkoxy, nhóm hydroxy, - $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, benzen, hoặc dị vòng bốn đến sáu cạnh,

trong đó mỗi R^{20} và R^{21} độc lập là nguyên tử hydrogen hoặc C1-4 alkyl, và

ra là số nguyên bằng 0 đến 2.

2. Dược phẩm theo điểm 1 chứa axit 4-[4-xyano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropylcacbamoyl)-2,3-dihydrospiro[cromen-4,1'-xyclopropan]-2'-yl]cacbonyl}amino)phenyl]butanoic, muối của nó, hoặc solvat của nó, và chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch.
3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là chất ức chế của phân tử điểm kiểm tra miễn dịch được chọn từ nhóm gồm CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM3, BTLA, B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD73, A2aR, KIR, VISTA, IDO1, Arginaza I, TIGIT, và CD115.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch là kháng thể kháng PD-1 hoặc kháng thể kháng CTLA-4.

Danh mục trình tự

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> DƯỢC PHẨM CHỨA TỔ HỢP CHẤT ĐỐI KHÁNG EP4 VÀ CHẤT ỨC CHẾ ĐIỀU KIỆN TRA MIỄN DỊCH

<130> P17-073W0

<150> US 62/359504

<151> 07/07/2016

<160> 8

<210> 1

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110

Ser

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 2

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 3
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapien

<400> 3
 Asn Ser Gly Met His
 1 5

<210> 4
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapien

<400> 4
 Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 5
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapien

<400> 5
 Asn Asp Asp Tyr
 1

<210> 6
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapien

<400> 6
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 7
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapien

<400> 7
 Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1 5

<210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapien

<400> 8
 Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr
 1 5

Fig.1

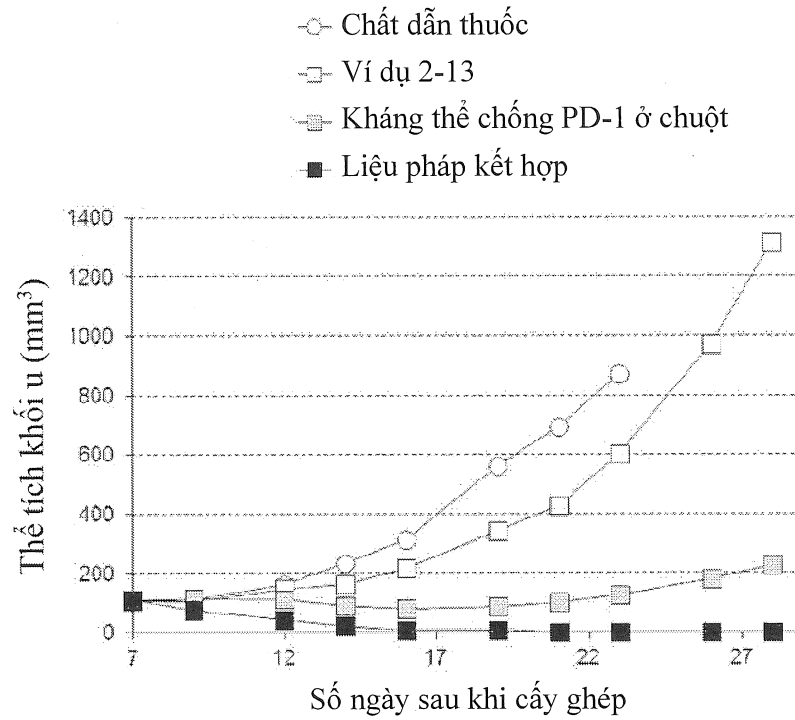


Fig.2

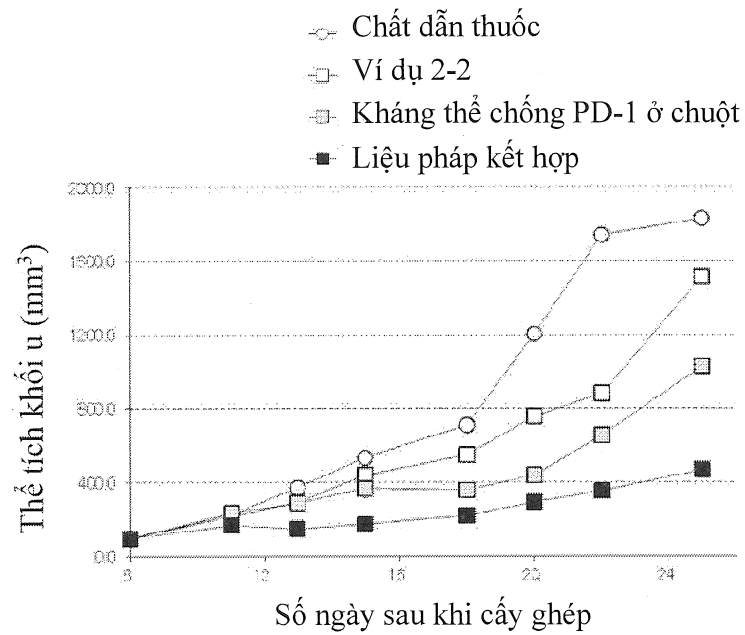


Fig. 3

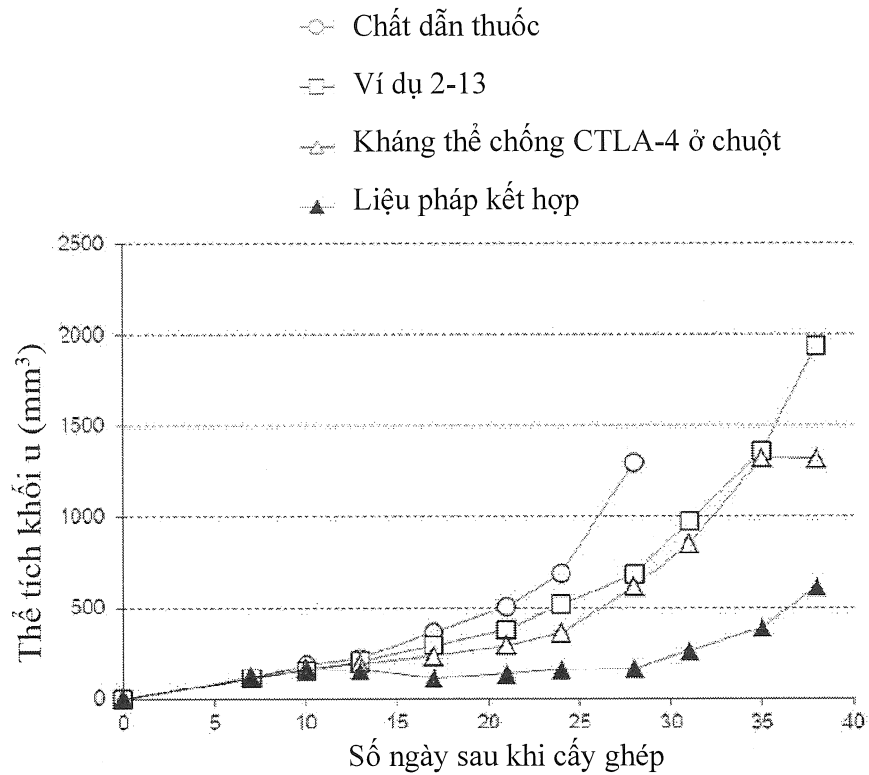


Fig. 4

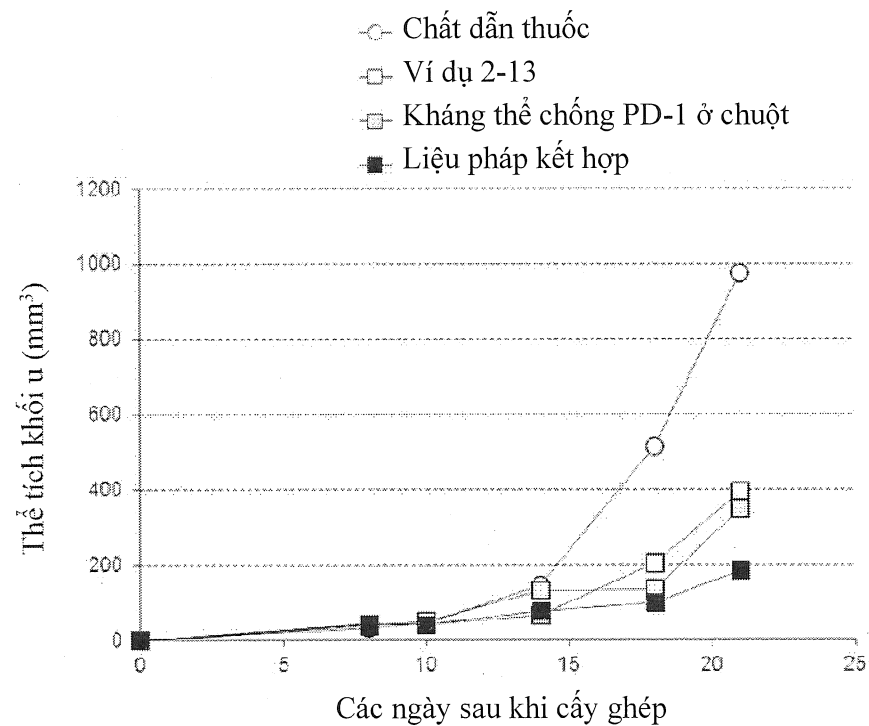


Fig.5

