



(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)



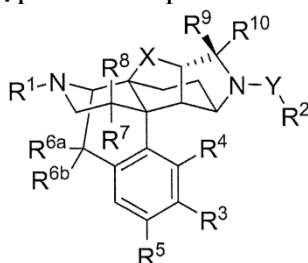
1-0035480

(51)⁷ C07D 471/08; A61P 25/04; A61P 25/24; (13) B
A61P 43/00; A61K 31/485; A61P 25/22

- (21) 1-2017-04071 (22) 17/03/2016
(86) PCT/JP2016/058475 17/03/2016 (87) WO 2016/148232 A1 22/09/2016
(30) 2015-054079 17/03/2015 JP
(45) 25/04/2023 421 (43) 25/01/2018 358A
(73) NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD. (JP)
2-3, Iwamoto-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0032, Japan
(72) NAGASE, Hiroshi (JP); FUJII, Hideaki (JP); SAITOH, Akiyoshi (JP); NAKATA,
Eriko (JP); HIROSE, Masaaki (JP); OOI, Isao (JP); HAYASHIDA, Kohei (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT MORPHINAN, THUỐC VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất morphinan có công thức chung (I) sau:



(I)

(trong đó, R¹ là hydro, C₁₋₁₀ alkyl, xycloalkylalkyl trong đó, gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon, v.v.,

R² là vòng dị vòng chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và ít nhất một nguyên tử cacbon làm các nguyên tử cấu thành vòng, chứa ít nhất một tập hợp các nguyên tử cấu thành vòng liền kề được liên kết bằng liên kết đôi và được thể thêm bằng ít nhất một nhóm oxo,

Y liên kết với nguyên tử cacbon làm nguyên tử cấu thành vòng của R²,

R³, R⁴ và R⁵ là hydro; hydroxy, v.v.,

R^{6a} và R^{6b} là hydro, v.v.,

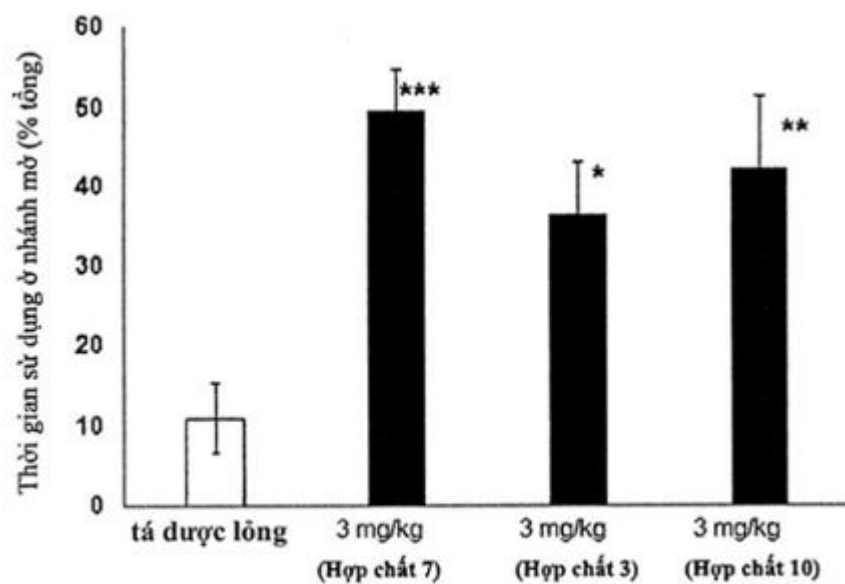
R⁷ và R⁸ là hydro, v.v.,

R⁹ và R¹⁰, các gốc này là giống nhau hoặc khác nhau, là hydro, v.v.,

X là O hoặc CH₂, và

Y là C(=O)),

chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó được sử dụng làm thuốc chống lo âu, thuốc chống trầm cảm, v.v.. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc và dược phẩm chứa hợp chất này.



giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$ so với tá được lỏng (thử nghiệm Dunnett);
 ###: $p < 0,001$ so với tá được lỏng (thử nghiệm t của Aspin - Welch)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất morphinan có hoạt tính chủ vận thụ thể δ opioit.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các opioit liên kết với các thụ thể opioit để thể hiện tác dụng của nó và có ba loại kiểu phụ thụ thể opioit, tác là các thụ thể μ , δ và κ . Đã biết rằng, các chất chủ vận của mỗi kiểu trong ba kiểu phụ, tức là μ , δ và κ , đều có tác dụng giảm đau.

Tuy nhiên, mặc dù morphin, một chất chủ vận của thụ thể μ opioit thể hiện ái tính cao đối với thụ thể, có tác dụng giảm đau mạnh, nhưng nó cũng thể hiện các tác dụng bất lợi như sự lệ thuộc, lạm dụng thuốc, sự quen thuốc, suy hô hấp, táo bón do ngăn cản sự vận động của dạ dày-ruột, buồn nôn và nôn, giảm huyết áp, nhịp tim chậm, ức chế phản xạ ho và buồn ngủ.

Mặc dù eptazoxin, một chất chủ vận chọn lọc của thụ thể κ opioit, có tác dụng giảm đau mạnh và thể hiện tính phụ thuộc thuốc, sự quen thuốc, buồn ngủ, táo bón và suy hô hấp nhẹ, nó gây ra vã mồ hôi, buồn nôn và nôn và khát nước.

Cũng đã biết rằng, sự hoạt hóa thụ thể δ opioit tạo ra các tác dụng giảm đau, chống trầm cảm và giảm lo âu. Ví dụ, đã biết rằng, enkephalin, phối tử nội sinh của thụ thể δ opioit, có tác dụng giảm đau. Cũng đã biết rằng, các hành vi giống lo âu và các hành vi giống trầm cảm tăng lên ở chuột thiếu hụt thụ thể δ opioit (tài liệu phi sáng chế 1) và sự điều hòa theo hướng tăng của hệ thụ thể enkephalin- δ có liên quan trong việc điều hòa cảm xúc (tài liệu phi sáng chế 2). Ngoài ra, vì các tác dụng dạng chống trầm cảm và lo âu của các chất chủ vận thụ thể δ khác nhau được đối kháng bởi chất đối kháng thụ thể δ ở các mẫu chuột và chuột nhất bị lo âu và trầm cảm khác nhau, tính hữu dụng của các chất chủ vận chọn lọc thụ thể δ làm thuốc chống trầm cảm và lo âu đã được chứng minh (các tài liệu phi sáng chế từ 3 đến 7, các tài liệu sáng chế 1

và 2). Hy vọng rằng, chất chủ vận mà nó hoạt hóa một cách chọn lọc thụ thể δ opioit không thể hiện hoặc hầu như không thể hiện các tác dụng bất lợi mà chúng được gây ra thông qua sự hoạt hóa thụ thể μ opioit hoặc thụ thể κ opioit.

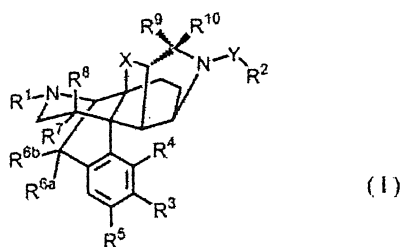
Ngoài ra, đã được gợi ý cho biết rằng, sự hoạt hóa thụ thể δ thể hiện các tác dụng làm cải thiện các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Parkinson và bệnh Alzheimer, chứng thiếu máu cục bộ hoặc đột quỵ não, rối loạn tiểu tiện, nhiễm trùng HIV, lệ thuộc rượu, bệnh tiểu đường và bệnh tương tự (tài liệu phi sáng chế 8). Các hợp chất khác nhau đã được thông báo cho đến hiện nay làm chất chủ vận δ opioit và các tác dụng giảm đau, tác dụng chống trầm cảm và tác dụng chống lo âu của chúng đã được thăm định (các tài liệu sáng chế 1 đến 6, tài liệu phi sáng chế 9). Cũng đã được thông báo rằng, một số chất chủ vận δ opioit như SNC80 và BW373U86 gây ra co giật (các tài liệu phi sáng chế 5, 6 và 10).

Đối với thuốc chống trầm cảm, thuốc chống trầm cảm bốn vòng và thuốc chống trầm cảm loại triazolopyridin đã được phát triển ngoài các thuốc chống trầm cảm ba vòng cổ điển và các thuốc ức chế monoamin oxidaza và trong những năm gần đây, các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenalin (SNRI) và các thuốc chống trầm cảm noradrenergic và serotonergic đặc hiệu (NaSSA) được sử dụng một cách thường xuyên. Tuy nhiên, hiệu quả của tất cả các thuốc chống trầm cảm này không được đánh giá cao về tỷ lệ thuyên giảm. Tính hữu dụng của nó cũng có tính giới hạn, do bởi sự phát triển sớm hành vi gây hấn gia tăng sau khi bắt đầu sử dụng, nguy cơ về ý tưởng tự tử và hành vi toan tự tử của các bệnh nhân trẻ tuổi và nguy cơ tương tự.

Đối với thuốc chống lo âu, mặc dù các thuốc loại benzodiazepin được sử dụng một cách rộng rãi, nhưng loại thuốc này gặp phải một số vấn đề đáng chú ý, ví dụ, khó sử dụng đối với người cao tuổi và những bệnh nhân có tình trạng sức khỏe chung không tốt, do bởi các tác dụng bất lợi của chúng như lệ thuộc thuốc, hiệu ứng thôi miên, giãn cơ, giảm đau và suy giảm chức năng nhận thức ở liều lượng thông thường. Mặc dù các chỉ định của thuốc SSRI và

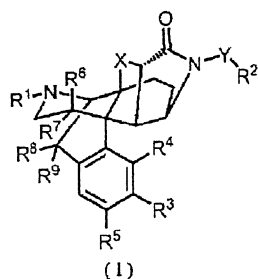
SNRI triển khai ở dạng thuốc chống trầm cảm gần đây được mở rộng sang các rối loạn lo âu khác nhau, song chúng không thể hiện các tác dụng ngay tức thời và cũng gây ra các tác dụng bất lợi. Mặc dù các thuốc gây mê như axit barbiturat cũng thể hiện các tác dụng chống lo âu, liều lượng hiệu quả và liều lượng gây chết của các thuốc này là sát gần nhau và do đó, chúng là các thuốc có nhiều nguy cơ.

Tài liệu WO 2013/035833 bộc lộ dẫn xuất morphinan có công thức chung (I) hoặc muối cộng axit của nó được sử dụng làm thuốc giảm đau.



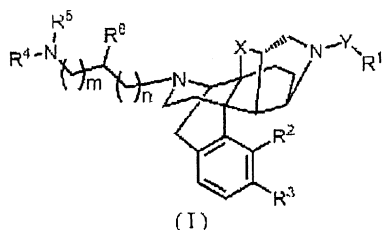
Trong công thức này, R¹ là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm xycloalkyl alkyl, nhóm aralkyl; R² là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₀ aryl, nhóm aralkyl hoặc tương tự; mỗi R³, R⁴ và R⁵ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm carbamoyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₆₋₁₀ aryloxy hoặc tương tự; mỗi R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, R⁹ và R¹⁰ là nguyên tử hydro hoặc tương tự; X là O hoặc CH₂; và Y là C=O, SO₂, liên kết hoặc tương tự.

Tài liệu WO 2014/021273 bộc lộ các dẫn xuất morphinan có công thức chung (I), các chất hỗn biến và các chất đồng phân lập thể của các hợp chất đó, hoặc các muối được dùng hoặc các solvat của chúng được sử dụng làm thuốc giảm đau, thuốc chống trầm cảm, và thuốc chống lo âu;



trong đó: R^1 là xycloalkyl alkyl, aralkyl, hoặc tương tự; R^2 là aralkyl, heteroaryl alkyl, hoặc tương tự; R^3 , R^4 và R^5 là hydro, hydroxy, hoặc tương tự; R^6 và R^7 là hydro hoặc tương tự; R^8 và R^9 là hydro hoặc tương tự; X là O hoặc CH_2 ; và Y là liên kết hoặc tương tự.

Tài liệu WO 2014/136305 đề cập đến dẫn xuất morphinan như được thể hiện bởi công thức chung (I); chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này; muối dược dụng của nó; solvat của dẫn xuất morphinan hoặc của chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng; và thuốc giảm đau, thuốc chống lo âu, hoặc thuốc tương tự mà chứa chất bất kỳ trong số các chất nêu trên làm thành phần hoạt tính.



Trong công thức chung (I), R^1 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, hoặc tương tự; R^2 và R^3 là giống nhau hoặc khác nhau và là hydro, hydroxyl, hoặc tương tự; R^4 và R^5 là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc tương tự; R^6 là hydro, hydroxyl, C_{1-6} alkyl, hoặc tương tự; X là O hoặc CH_2 ; Y là $C=O$, $C(=O)O$, hoặc tương tự; và m và n là giống nhau hoặc khác nhau và là số nguyên từ 0 đến 2 (với điều kiện là cả m và n không đồng thời là 0).

Do đó, mong muốn cần phải phát triển thuốc chống lo âu và thuốc chống trầm cảm mà chúng thể hiện các tác dụng của chúng thông qua cơ chế khác với các cơ chế của các thuốc hiện đang được dùng và thể hiện các tác dụng bất lợi và độ an toàn được cải thiện tốt hơn.

Các tài liệu tham khảo

Các tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa xét nghiệm (Kohyo) số 2006-522775

Tài liệu sáng chế 2: Công bố quốc tế số WO2001/046192

Tài liệu sáng chế 3: Công bố quốc tế số WO2008/001859

Tài liệu sáng chế 4: Công bố quốc tế số WO2013/035833

Tài liệu sáng chế 5: Công bố quốc tế số WO2014/021273

Tài liệu sáng chế 6: Công bố quốc tế số WO2014/136305

Các tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Nature Genetics, 2000, 25, 195

Tài liệu phi sáng chế 2: Neuroscience, 2005, 135, 305

Tài liệu phi sáng chế 3: J. Pharmacol. Exp. Ther., 2011, 338, 195

Tài liệu phi sáng chế 4: Trends in Neurosciences, 2013, 36, 195

Tài liệu phi sáng chế 5: Behavioral Brain Research, 2011, 223, 271

Tài liệu phi sáng chế 6: Neuropharmacology, 2013, 67, 485

Tài liệu phi sáng chế 7: Current Neuropharmacology, 2012, 10, 231

Tài liệu phi sáng chế 8: Psychopharmacology (Berl), 2013, 228, 1

Tài liệu phi sáng chế 9: Tetrahedron, 2011, 67, 6682

Tài liệu phi sáng chế 10: The International Narcotics Research Conference 2014, July 13, 2014

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

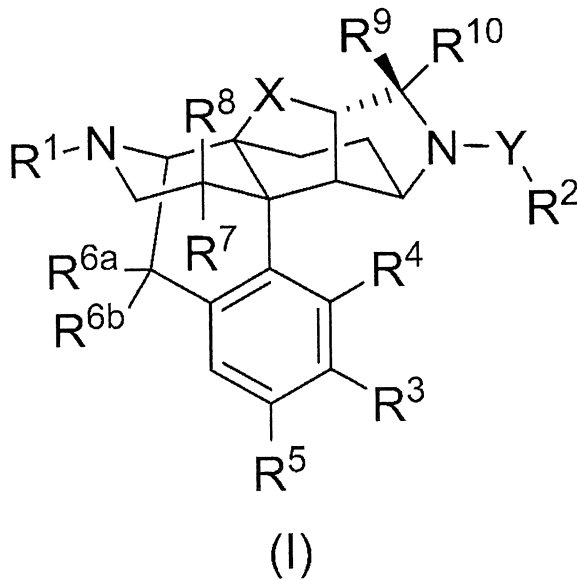
Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến thuốc chống lo âu, thuốc chống trầm cảm, thuốc giảm đau, thuốc điều trị bệnh Parkinson và thuốc điều trị đối với chứng đái rắt và tiểu tiện không kiểm soát, các thuốc này có hiệu quả mạnh, thể hiện ít tác dụng bất lợi như lệ thuộc thuốc, sự quen thuốc, suy hô hấp, táo bón, buồn nôn và nôn, giảm huyết áp, nhịp tim chậm, ức chế phản xạ ho, các tác dụng gây ngủ, giãn cơ, giảm đau, giảm chức năng nhận thức, vã mồ hôi và khát nước và có tính an toàn. Mục đích khác của sáng chế đề cập đến thuốc an toàn, thậm chí có thể thể hiện đồng thời các tác dụng chống trầm cảm, chống lo âu và tác dụng giảm đau và nhờ đó mang lại tin tức tốt lành cho các bệnh nhân bị trầm cảm, lo âu và đau. Mục đích khác nữa của sáng chế đề cập đến thuốc mà thuốc này có thể được sử dụng để điều trị đồng thời trầm cảm, lo âu và đau là thuốc duy nhất và các thuốc này có thể an toàn và được dùng theo đường uống hoặc bằng đường tiêm (ví dụ, tiêm dưới da).

Cách thức giải quyết vấn đề

(1) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) sau:

[Công thức 2]



(trong đó, R^1 là hydro; C_{1-10} alkyl; C_{6-10} aryl; C_{2-6} alkenyl; xycloalkylalkyl, trong đó, gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; C_{3-6} xycloalkyl; hoặc heteroarylalkyl trong đó, gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử cấu thành vòng và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon,

R^2 là vòng dị vòng chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và ít nhất một nguyên tử cacbon làm các nguyên tử cấu thành vòng, chứa ít nhất một tập hợp các nguyên tử cấu thành vòng liền kề được liên kết bằng liên kết đôi và được thế thêm bằng ít nhất một nhóm oxo,

R^2 liên kết với Y qua nguyên tử cacbon làm nguyên tử cấu thành vòng của R^2 ,

R^3 , R^4 và R^5 , các gốc này là giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; hydroxy; halogen; xyano; cacbamoyl; C_{1-6} alkoxy; C_{6-10} aryloxy; C_{1-6} alkanoyloxy; nitro; amino; C_{1-8} alkylamino; C_{6-10} arylamino; hoặc axylamino

trong đó, gốc axyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon,

R^{6a} và R^{6b} , các gốc này là giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; flo; hoặc hydroxy, hoặc R^{6a} và R^{6b} kết hợp với nhau để biểu thị $=O$,

R^7 và R^8 , các gốc này là giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; flo; hoặc hydroxy,

R^9 và R^{10} , các gốc này là giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; C_{1-6} alkyl; C_{6-10} aryl; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử cấu thành vòng; aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; heteroarylalkyl trong đó, gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử cấu thành vòng và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; xycloalkylalkyl trong đó, gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc C_{2-6} alkenyl,

X là O hoặc CH_2 , và

Y là $C(=O)$,

với điều kiện C_{1-10} alkyl là R^1 ; gốc alkylen và gốc xycloalkyl của xycloalkylalkyl trong đó, gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 ; gốc alkylen của aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 ; và gốc alkylen của heteroarylalkyl trong đó, gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử cấu thành vòng và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ

1 đến 6 halogen; hydroxy; C_{1-6} alkoxy; C_{6-10} aryloxy; C_{1-6} alkanoyl; C_{1-6} alkanoyloxy; carboxyl; alkoxycarbonyl trong đó, gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; cacbamoyl; alkylcacbamoyl trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; dialkylcacbamoyl trong đó, mỗi một alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; alkylsulfonyl trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; aminosulfonyl; alkylsulfinyl trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử

cacbon; alkylthio trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; C₁₋₆ alkoxy được thế bằng 1 đến 6 halogen; và arylcarbonyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon,

C₆₋₁₀ aryl là R¹; gốc aryl của aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R¹; gốc aryl của C₆₋₁₀ aryloxy là R³, R⁴, hoặc R⁵; gốc aryl của C₆₋₁₀ arylamino là R³, R⁴, hoặc R⁵; C₆₋₁₀ aryl là R⁹ hoặc R¹⁰; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử cấu thành vòng là R⁹ hoặc R¹⁰; gốc aryl của aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R⁹ hoặc R¹⁰; và gốc heteroaryl của heteroarylalkyl trong đó, gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử cấu thành vòng và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R⁹ hoặc R¹⁰ có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ

C₁₋₆ alkyl; C₁₋₆ alkoxy; C₁₋₆ alkanoyloxy; hydroxy; alkoxy carbonyl trong đó, gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; cacbamoyl; alkylcacbamoyl trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; dialkylcacbamoyl trong đó, mỗi một alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; halogen; nitro; xyano; C₁₋₆ alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen; C₁₋₆ alkoxy được thế bằng 1 đến 3 halogen; phenyl; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử cấu thành vòng; phenoxy; phenylalkyl trong đó, alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon; và metylendioxy,

vòng dị vòng là R² có thể có, ngoài nhóm oxo, các phần tử thế mà C₆₋₁₀ aryl là R¹ đã nêu ở trên có thể có,

khi R¹ là C₁₋₁₀ alkyl, nó có thể được thế bằng NR¹¹R¹², trong đó, R¹¹ và R¹², các gốc này là giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; C₁₋₁₀ alkyl; hoặc aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc R¹¹, R¹², nguyên tử nitơ mà gốc R¹¹ và R¹² liên kết với nó và tùy ý, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại có thể kết hợp với nhau để tạo ra vòng dị vòng 5 đến 7 cạnh, và

gốc alkylen của aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ phenyl và C_{1-6} alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen),

chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó làm thành hoạt chất.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc giảm đau chứa hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chống trầm cảm chứa hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chống lo âu chứa hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Sáng chế mô tả phương pháp để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị trầm cảm, phương pháp này bao gồm bước dùng một lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị lo âu, phương pháp này bao gồm bước dùng một lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị chứng đau, phương pháp này bao gồm bước dùng một lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị chứng đau, trầm cảm, hoặc lo âu.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị chứng đau, trầm cảm, hoặc lo âu ở người, phương pháp này bao gồm bước dùng một lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó cho người.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc điều trị bệnh Parkinson chứa hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Parkinson, phương pháp này bao gồm bước dùng một lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Parkinson.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Parkinson ở người, phương pháp này bao gồm bước dùng một lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó cho người.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc điều trị chứng đái rắt hoặc tiểu tiện

không kiểm soát chứa hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị chứng đái rât hoặc tiểu tiện không kiểm soát, phương pháp này bao gồm bước dùng một lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị chứng đái rât hoặc tiểu tiện không kiểm soát.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị chứng đái rât hoặc tiểu tiện không kiểm soát ở người, phương pháp này bao gồm bước dùng một lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó cho người.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc điều trị bệnh tăng nhãn áp chứa hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tăng nhãn áp, phương pháp này bao gồm bước dùng một lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tăng nhãn áp.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp để cải thiện, phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tăng nhãn áp ở người, phương pháp này bao gồm bước dùng một

lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó cho người.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất có công thức chung (I), chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất nêu trên, muối được dụng và solvat của hợp chất này, đây là các hợp chất được đề cập theo sáng chế, thể hiện hoạt tính chủ vận mạnh đối với thụ thể δ opioit, nhưng không hoạt hóa hoặc chỉ hoạt hóa rất yếu đối với các thụ thể μ và κ và do đó, các hợp chất này có các tác dụng chống trầm cảm, tác dụng chống lo âu, tác dụng giảm đau, tác dụng điều trị mạnh đối với bệnh Parkinson và có tác dụng điều trị mạnh đối với chứng đái rắt và tiểu tiện không kiểm soát dựa vào sự hoạt hóa của thụ thể δ opioit. Vì hợp chất theo sáng chế không hoạt hóa hoặc chỉ hoạt hóa rất yếu các thụ thể μ và κ , nên chúng không gây ra hoặc chỉ gây ra các tác dụng bất lợi không đáng kể như lệ thuộc thuốc, lạm dụng thuốc, sự quen thuốc, suy hô hấp, táo bón do ngăn cản sự vận động của dạ dày-ruột, buồn nôn và nôn, giảm huyết áp, nhịp tim chậm, ức chế phản xạ ho, buồn ngủ, vã mồ hôi và khát nước. Theo như các tác giả sáng chế khảo sát, hợp chất theo sáng chế không tác động lên hoặc chỉ tác động rất yếu lên các thụ thể, các kênh và các enzym khác. Do đó, hy vọng rằng, hợp chất theo sáng chế hoàn toàn không gây ra hoặc chỉ gây ra các tác dụng bất lợi không đáng kể như co giật, giãn cơ, giảm đau và giảm chức năng nhận thức.

Vì nồng độ cao trong máu và sự di chuyển nhanh vào trong não bộ của hợp chất theo sáng chế đạt được thông qua việc sử dụng theo đường uống hoặc sử dụng bằng cách tiêm (ví dụ, tiêm dưới da), nên các hợp chất này có thể được sử dụng theo đường uống hoặc bằng cách tiêm.

Vì hợp chất theo sáng chế hầu như không được chuyển hóa trong các vi lập thể nguồn gốc từ tế bào gan, nên chúng có lợi thế theo quan điểm về sự chuyển hóa thuốc. Các hợp chất này cũng ít có nguy cơ về các tác dụng bất lợi gây ra bởi các sản phẩm chuyển hóa.

Hợp chất theo sáng chế hoàn toàn không thể hiện bất kỳ hoạt tính ức chế nào đối với Kv11.1 (hoặc gen hERG, human ether-a-go-go related gene), đây là kênh ion kali chịu trách nhiệm về sự tái phân cực điện thế hoạt động cơ tim, hoặc thể hiện hoạt tính ức chế như vậy ở mức độ không đáng kể và do đó, chúng là các thuốc an toàn về nguy cơ gây đột tử do bởi sự kéo dài khoảng QT.

Các hợp chất theo sáng chế là các thuốc rất hiệu quả và có độ an toàn cao.

Hợp chất theo sáng chế có thể đồng thời loại trừ tất cả các chứng trầm cảm, lo âu và đau ở dạng thuốc đơn duy nhất.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ thể hiện các kết quả của thử nghiệm theo mô hình chữ thập nâng cao ở chuột đối với hợp chất 1.

Fig.2 là biểu đồ thể hiện các kết quả của thử nghiệm theo mô hình chữ thập nâng cao ở chuột đối với hợp chất 7.

Fig.3 là biểu đồ thể hiện các kết quả của thử nghiệm theo mô hình chữ thập nâng cao ở chuột đối với hợp chất 3.

Fig.4 là biểu đồ thể hiện các kết quả của thử nghiệm theo mô hình chữ thập nâng cao ở chuột đối với hợp chất 9.

Fig.5 là biểu đồ thể hiện các kết quả của thử nghiệm theo mô hình chữ thập nâng cao ở chuột đối với hợp chất 10.

Fig.6 là biểu đồ thể hiện các kết quả của thử nghiệm theo mô hình chữ thập nâng cao ở chuột công đối với các hợp chất 3, 7 và 10.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn.

Các phương án ưu tiên về hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm (1) bao gồm các điểm sau.

(2) Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm (1), trong đó, R^1 là C_{1-10} alkyl; xycloalkylalkyl trong đó, gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon.

(3) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm (1) hoặc (2) nêu trên, trong đó, R^1 là xycloalkylalkyl trong đó, gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon.

(4) Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm (1), trong đó, R^1 là C_{2-6} alkyl được thế bằng hydroxy; C_{1-6} alkyl được thế bằng 1 đến 6 halogen; hoặc C_{2-6} alkyl được thế bằng C_{1-6} alkoxy.

(5) Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm (1), trong đó, R^1 là alyl, flopropyl, 2-(pyridin-3-yl)ethyl, 2-(metylsulfonyl)ethyl, hoặc 2-(aminosulfonyl)ethyl.

(6) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (5) nêu trên, trong đó, R^2 là vòng dị vòng 5 đến 7 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và ít nhất một nguyên tử cacbon làm các nguyên tử cấu thành vòng, chứa ít nhất một tập hợp các nguyên tử cấu thành vòng liền kề được liên kết bằng liên kết đôi và được thế thêm bằng ít nhất một nhóm oxo; hoặc vòng dị vòng bao gồm vòng dị vòng nêu trên và vòng benzen được ngưng tụ với nó.

(7) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) nêu trên, trong đó, R^2 là pyridin 1-oxit, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3

nguyên tử flo và C₁₋₁₀ alkyl không được thế.

(8) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (7) nêu trên, trong đó, R² là pyridin 1-oxit.

(9) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) nêu trên, trong đó, R² là pyridin-2(1H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ C₁₋₁₀ alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C₁₋₁₀ alkyl không được thế.

(10) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) và điểm (9) nêu trên, trong đó, R² là pyridin-2(1H)-on; 1-(C₁₋₆ alkyl)pyridin-2(1H)-on; hoặc 6-(C₁₋₆ alkyl)pyridin-2(1H)-on.

(11) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) nêu trên, trong đó, R² là pyridin-4(1H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ C₁₋₁₀ alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C₁₋₁₀ alkyl không được thế.

(12) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) và điểm (11) nêu trên, trong đó, R² là pyridin-4(1H)-on, hoặc 1-(C₁₋₆ alkyl)pyridin-4(1H)-on.

(13) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) nêu trên, trong đó, R² là pyridazin-3(2H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C₁₋₁₀ alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C₁₋₁₀ alkyl không được thế.

(14) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) và điểm (13) nêu trên, trong đó, R² là pyridazin-3(2H)-on.

(15) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) nêu trên, trong đó, R^2 là pyrazin-2(1H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế.

(16) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) nêu trên, trong đó, R^2 là pyrazin-2(1H)-on.

(17) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) nêu trên, trong đó, R^2 là 4H-pyran-4-on, hoặc 2H-pyran-2-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế.

(18) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) và điểm (17) nêu trên, trong đó, R^2 là 4H-pyran-4-on, hoặc 2H-pyran-2-on.

(19) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) nêu trên, trong đó, R^2 là quinolin-2(1H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế.

(20) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) nêu trên, trong đó, R^2 là quinolin-2(1H)-on.

(21) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) nêu trên, trong đó, R^2 là pyrimidin-4(3H)-on, hoặc pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không

được thể.

(22) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (6) và điểm (21) nêu trên, trong đó, R^2 là pyrimidin-4(3H)-on, hoặc pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

(23) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (22) nêu trên, trong đó, X là CH_2 .

(24) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (23) nêu trên, trong đó, một trong số R^3 và R^4 là hydroxy và gốc còn lại là hydro.

(25) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (23) nêu trên, trong đó, R^3 là halogen; xyano; cacbamoyl; C_{1-6} alkoxy; C_{1-6} alkanoyloxy; amino; hoặc axylamino trong đó, gốc axyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon, R^4 là hydro hoặc hydroxy và R^5 là hydro.

(26) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (23) nêu trên, trong đó, R^3 là hydroxy; cacbamoyl; hoặc C_{1-6} alkanoyloxy, R^4 là hydro và R^5 là hydro.

(27) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (23) nêu trên, trong đó, R^3 là hydroxy, R^4 là hydro và R^5 là hydro.

(28) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (23) nêu trên, trong đó, toàn bộ các R^3 , R^4 và R^5 đều là hydro.

(29) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (28) nêu trên, trong đó, toàn bộ các R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 và R^{10} đều

là hydro.

(30) Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm (1), trong đó:

R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 và R^{10} đều là hydro,

R^1 là hydro; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; xycloalkylalkyl trong đó, gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon,

R^2 là vòng dị vòng 5 đến 7 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và ít nhất một nguyên tử cacbon làm các nguyên tử cấu thành vòng, chứa ít nhất một tập hợp các nguyên tử cấu thành vòng liên kề được liên kết bằng liên kết đôi và được thế thêm bằng ít nhất một nhóm oxo, hoặc vòng dị vòng bao gồm vòng dị vòng nêu trên và vòng benzen được ngưng tụ với nó,

R^2 liên kết với Y qua nguyên tử cacbon của R^2 làm nguyên tử cấu thành vòng,

R^3 và R^4 , các gốc này là giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; hydroxy; halogen; xyano; cacbamoyl; C_{1-6} alkoxy; C_{6-10} aryloxy; C_{1-6} alkanoyloxy; amino; hoặc axylamino trong đó, gốc axyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon,

X là CH_2 , và

Y là $C(=O)$,

với điều kiện C_{1-6} alkyl là R^1 ; gốc alkylen và gốc xycloalkyl của xycloalkylalkyl trong đó, gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 ; và gốc alkylen của aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ

1 đến 6 halogen; hydroxy; C_{1-6} alkoxy; C_{6-10} aryloxy; C_{1-6} alkanoyl;

C₁₋₆ alkanoyloxy; carboxyl; alkoxy-carbonyl trong đó, gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; cacbamoyl; alkylcacbamoyl trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; dialkylcacbamoyl trong đó, mỗi một alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; alkylsulfonyl trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; aminosulfonyl; alkylsulfinyl trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; alkylthio trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; C₁₋₆ alkoxy được thế bằng 1 đến 6 halogen; và arylcarbonyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon,

gốc aryl của aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R¹; và gốc aryl của C₆₋₁₀ aryloxy là R³ hoặc R⁴ có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ

C₁₋₆ alkyl; C₁₋₆ alkoxy; C₁₋₆ alkanoyloxy; hydroxy; alkoxy-carbonyl trong đó, gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; cacbamoyl; alkylcacbamoyl trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; dialkylcacbamoyl trong đó, mỗi một alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; halogen; nitro; xyano; C₁₋₆ alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen; C₁₋₆ alkoxy được thế bằng 1 đến 3 halogen; phenyl; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử cấu thành vòng; phenoxy; phenylalkyl trong đó, alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon; và metylendioxy,

vòng dị vòng là R² có thể có, ngoài nhóm oxo, ít nhất một trong số các phần tử thế mà gốc aryl của aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon và R¹ nêu trên có thể có, và

gốc alkylen của aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R¹ có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ phenyl và C₁₋₆ alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen.

(31) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm (1) hoặc điểm (30), trong

đó, R^1 là C_{1-6} alkyl; xycloalkylalkyl trong đó, gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon.

(32) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm (1), điểm (30), hoặc điểm (31), trong đó, R^1 là xycloalkylalkyl trong đó, gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon.

(33) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm (1) hoặc điểm (30), trong đó, R^1 là C_{2-6} alkyl được thế bằng hydroxy; C_{1-6} alkyl được thế bằng 1 đến 6 halogen; hoặc C_{2-6} alkyl được thế bằng C_{1-6} alkoxy.

(34) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm (1) hoặc điểm (30), trong đó, R^1 là alyl, flopropyl, 2-(pyridin-3-yl)ethyl, 2-(metylsulfonyl)ethyl, hoặc 2-(aminosulfonyl)ethyl.

(35) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (34), trong đó, R^2 là pyridin 1-oxit, pyridin-2(1H)-on, pyridin-4(1H)-on, pyridazin-3(2H)-on, pyrazin-2(1H)-on, 4H-pyran-4-on, 2H-pyran-2-on, quinolin-2(1H)-on, pyrimidin-4(3H)-on, hoặc pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, các nhóm này có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế.

(36) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (35), trong đó, R^2 là pyridin 1-oxit, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế.

(37) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (36), trong đó, R^2 là pyridin 1-oxit.

(38) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (35), trong đó, R^2 là pyridin-2(1H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế.

(39) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (35), trong đó, R^2 là pyridin-2(1H)-on; 1-(C_{1-6} alkyl)pyridin-2(1H)-on; hoặc 6-(C_{1-6} alkyl)pyridin-2(1H)-on.

(40) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (35), trong đó, R^2 là pyridin-4(1H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế.

(41) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1), điểm từ (30) đến (35) và điểm (40), trong đó, R^2 là pyridin-4(1H)-on, hoặc 1-(C_{1-6} alkyl)pyridin-4(1H)-on.

(42) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (35), trong đó, R^2 là pyridazin-3(2H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế.

(43) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1), điểm từ (30) đến (35) và điểm (42), trong đó, R^2 là pyridazin-3(2H)-on.

(44) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm

(1) và điểm từ (30) đến (35), trong đó, R^2 là pyrazin-2(1H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế.

(45) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1), điểm từ (30) đến (35) và điểm (44), trong đó, R^2 là pyrazin-2(1H)-on.

(46) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (35), trong đó, R^2 là 4H-pyran-4-on, hoặc 2H-pyran-2-on, các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế.

(47) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1), điểm từ (30) đến (35) và điểm (46), trong đó, R^2 là 4H-pyran-4-on, hoặc 2H-pyran-2-on.

(48) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (35), trong đó, R^2 là quinolin-2(1H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế.

(49) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1), điểm từ (30) đến (35) và điểm (48), trong đó, R^2 là quinolin-2(1H)-on.

(50) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (35), trong đó, R^2 là pyrimidin-4(3H)-on, hoặc pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế.

(51) Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1), điểm từ (30) đến (35) và điểm (50), trong đó, R^2 là pyrimidin-4(3H)-on, hoặc pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

(52) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (51), trong đó, một trong số R^3 và R^4 là hydroxy và gốc còn lại là hydro.

(53) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (51), trong đó, R^3 là halogen; xyano; cacbamoyl; C_{1-6} alkoxy; C_{1-6} alkanoyloxy; amino; hoặc axylamino trong đó, gốc axyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon và R^4 là hydro hoặc hydroxy.

(54) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (51), trong đó, R^3 là hydroxy; cacbamoyl; hoặc C_{1-6} alkanoyloxy và R^4 là hydro.

(55) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (51), trong đó, R^3 là hydroxy và R^4 là hydro.

(56) Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm (1) và điểm từ (30) đến (51), trong đó, R^3 và R^4 đều là hydro.

(57) Hợp chất được chọn từ:

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-6-metylpyridin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-

metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-4(1H)-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-4(1H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridazin-3(2H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)quinolin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-2H-pyran-2-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-4H-pyran-4-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-4(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrazin-2(1H)-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-axetox-14-(xyclopropylmetyl)-

2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrazin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-ethylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-4(3H)-on, và

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-ethylpyridin-2(1H)-on, chất hỗn biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

(58) Hợp chất được chọn từ:

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on,

5-clo-3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1,3-dimetylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, và

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này:

Các ví dụ về C₁₋₆ alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, t-butyl, pentyl, neopentyl, hexyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về C₁₋₁₀ alkyl bao gồm các nhóm được minh họa đối với C₁₋₆ alkyl, cũng như nhóm heptyl, octyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về C₁₋₆ alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen bao gồm 2-cloetyl, 2-floetyl, 3-flopropyl, 2,2-difloetyl, triflometyl, 3,3,3-triflopropyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về C₂₋₆ alkenyl bao gồm 2-propenyl, 3-metyl-2-butenyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về xycloalkylalkyl trong đó, gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon bao gồm metyl, etyl và nhóm tương tự được thế bằng C₃₋₆ xycloalkyl như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Các ví dụ về aralkyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon bao gồm nhóm benzyl và nhóm phenetyl.

Các ví dụ về C₃₋₆ xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về C₆₋₁₀ aryl bao gồm phenyl, naphtyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử cấu thành vòng bao gồm pyridyl, furyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, thiazolyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về heteroarylalkyl trong đó, gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử cấu thành vòng và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon bao gồm (pyridin-2-yl)metyl, (pyridin-3-yl)metyl, (pyridin-4-yl)metyl, (furan-2-yl)metyl, (furan-3-yl)metyl, (imidazol-2-yl)metyl, (imidazol-4-yl)metyl, (imidazol-5-yl)metyl, (thiazol-2-yl)metyl, (thiazol-4-yl)metyl, (thiazol-5-yl)metyl, 2-(pyridin-2-yl)etyl, 2-(pyridin-3-yl)etyl, 2-(pyrazol-1-yl)etyl, 2-(thiophen-2-yl)etyl, 2-(thiophen-3-yl)etyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về C₁₋₆ alkanoyl bao gồm axetyl, propionyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về C₁₋₆ alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy và nhóm tương tự.

Các ví dụ về C₁₋₆ alkanoyloxy bao gồm axetoxi và nhóm tương tự.

Các ví dụ về alkoxycarbonyl trong đó, gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon bao gồm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về halogen bao gồm flo, clo, brom, iôt và halogen tương tự.

Các ví dụ về C₁₋₆ alkoxy được thế bằng 1 đến 3 halogen bao gồm flometoxy, triflometoxy và nhóm tương tự.

Các ví dụ về C₁₋₆ alkoxy được thế bằng 1 đến 6 halogen bao gồm các nhóm nêu trên đối với C₁₋₆ alkoxy được thế bằng 1 đến 3 halogen, cũng như tetrafloetoxi và nhóm tương tự.

Các ví dụ về phenylalkyl trong đó, alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon

bao gồm benzyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về C₆₋₁₀ aryloxy bao gồm phenoxy và nhóm tương tự.

Các ví dụ về C₁₋₈ alkylamino bao gồm metylamino, etylamino và nhóm tương tự.

Các ví dụ về axylamino trong đó, gốc axyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon bao gồm axetylamino và nhóm tương tự.

Các ví dụ về C₆₋₁₀ arylamino bao gồm phenylamino và nhóm tương tự.

Các ví dụ về alkylcaccbamoyl trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon bao gồm etylcaccbamoyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về dialkylcaccbamoyl trong đó, mỗi một alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon bao gồm diethylcaccbamoyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về alkylsulfonyl trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon bao gồm metylsulfonyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về alkylsulfinyl trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon bao gồm metylsulfinyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về alkylthio trong đó, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon bao gồm metylthio và nhóm tương tự.

Các ví dụ về arylcarbonyl trong đó, gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon bao gồm benzoyl và nhóm tương tự.

Các ví dụ về vòng dị vòng 5 đến 7 cạnh mà có thể được tạo ra bằng cách kết hợp R¹¹, R¹² cùng với nguyên tử nitơ mà gốc R¹¹ và R¹² liên kết với nó và tùy ý, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bao gồm pyrrolidin, piperidin, morpholin và nhóm tương tự.

Các ví dụ về vòng dị vòng chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và ít nhất một nguyên tử cacbon làm các nguyên tử cấu thành vòng, chứa ít nhất một tập hợp các nguyên tử cấu thành vòng liên kế được liên kết bằng liên kết đôi và được thể thêm bằng ít nhất một nhóm oxo là R² bao gồm:

(A) pyridin 1-oxit, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế: ví dụ, pyridin 1-oxit và 2-methylpyridin 1-oxit;

(B) pyridin-2(1H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế: ví dụ, pyridin-2(1H)-on, 1-methylpyridin-2(1H)-on, 1-ethylpyridin-2(1H)-on, 6-methylpyridin-2(1H)-on, 6-ethylpyridin-2(1H)-on và 6-triflormethylpyridin-2(1H)-on;

(C) pyridin-4(1H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế: ví dụ, pyridin-4(1H)-on, 1-methylpyridin-4(1H)-on, 1-ethylpyridin-4(1H)-on và 1-(floetyl)pyridin-4(1H)-on;

(D) pyridazin-3(2H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế: ví dụ, pyridazin-3(2H)-on và 2-methylpyridazin-3(2H)-on;

(E) pyrazin-2(1H)-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế: ví dụ, pyrazin-2(1H)-on và 1-methylpyrazin-2(1H)-on;

(F) 4H-pyran-4-on, hoặc 2H-pyran-2-on, nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế: ví dụ, 4H-pyran-4-on, 3-methyl-4H-pyran-4-on, 2H-pyran-2-on và 5-methyl-2H-pyran-2-on;

(G) quinolin-2(1H)-on, hoặc quinolin-1-oxit, các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế: ví dụ, quinolin-2(1H)-on, 6-methylquinolin-2(1H)-on, quinolin-1-oxit và 4-methylquinolin-1-oxit;

(H) pyrimidin-4(3H)-on, hoặc pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo và C_{1-10} alkyl không được thế: ví dụ,

pyrimidin-4(3H)-on và pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion và nhóm tương tự.

Các ví dụ về chất hỗ biến của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên bao gồm các chất hỗ biến của vòng dị vòng nêu trên chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và ít nhất một nguyên tử cacbon làm các nguyên tử cấu thành vòng, chứa ít nhất một tập hợp các nguyên tử cấu thành vòng liền kề được liên kết bằng liên kết đôi và được thế thêm bằng ít nhất một nhóm oxo là R^2 và cụ thể, 2-pyridon (lactam) là R^2 và 2-hydroxypyridin (lactim) tương ứng có thể được lấy làm ví dụ minh họa.

Đối với hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, các ví dụ ưu tiên về axit được dụng bao gồm các muối cộng axit và ví dụ về muối cộng axit bao gồm muối với axit vô cơ hoặc axit hữu cơ như hydroclorua, sulfat, fumarat, oxalat, metansulfonat và camphorsulfonat.

Đối với hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, các ví dụ về chất đồng phân lập thể bao gồm các chất đồng phân cis và trans, chất triệt quang, hợp chất hoạt quang và chất đồng phân lập thể tương tự.

Đối với hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, solvat là solvat được dụng của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó và bao gồm cả hydrat.

Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó có thể được cải biến về mặt hóa học thành tiền dược chất sao cho nó được chuyển đổi thành hoạt chất dược lý và thể hiện hoạt tính dược lý (được hoạt hóa) sau khi nó được phân phối vào bên trong cơ thể hoặc vị trí đích.

Ví dụ về nhóm để cấu thành tiền dược chất như vậy bao gồm, ví dụ, các nhóm bảo vệ thông thường của nhóm hydroxy như nhóm axyl thấp và nhóm alkoxycarbonyl thấp đối với trường hợp trong đó, nhóm cấu thành tiền

được chất tồn tại trên nhóm hydroxy, các nhóm bảo vệ thông thường của nhóm amino như nhóm axyl thấp và nhóm alkoxycarbonyl thấp trong trường hợp trong đó, nhóm cấu thành tiền được chất tồn tại trên nguyên tử nitơ, các nhóm tiền được chất được đưa vào gốc axit carboxylic như nhóm pivaloyloxymethyl (tBu-C(O)O-CH₂-), nhóm medoxomil và nhóm xilexetil và nhóm tương tự.

Nguyên tử chứa trong hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó có thể được thay thế bằng chất đồng vị ổn định như đơteri.

Sau đây, các phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó sẽ được thể hiện dưới đây.

Những từ viết tắt sử dụng trong bản mô tả này như sau.

Bảng chữ viết tắt

Boc:	Tert-butoxycarbonyl
CPM:	Xyclopropylmetyl
DMA:	N,N-dimetylaxetamit
DMAP:	N,N-dimetyl-4-aminopyridin
DMF:	N,N-dimetylformamit
DMSO:	Dimetyl sulfoxit
HATU:	1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat
HOAt:	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBT:	1-hydroxybenzotriazol
Me:	Metyl
Ms:	Mesyl
Ph:	Phenyl
TBS:	tert-butyldimetylsilyl

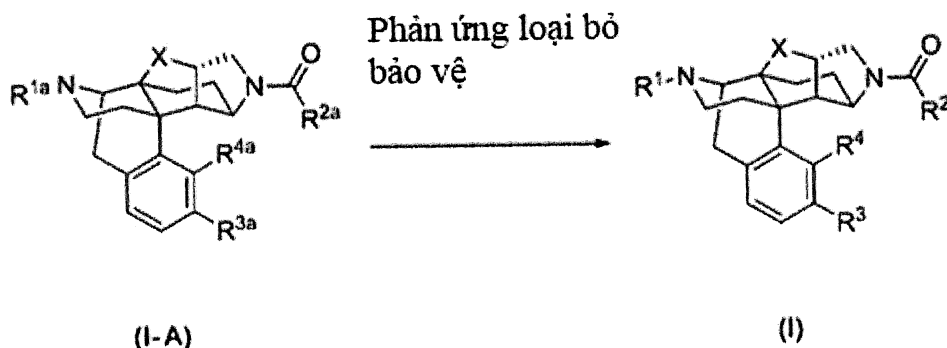
THF:	Tetrahydrofuran
TLC:	Phương pháp sắc ký lớp mỏng
Ts:	Tosyl
WSC:	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochlorua

Các phương pháp điều chế

Hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức chung (I) nêu trên trong đó, R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 và R^{10} là hydro

Hợp chất (I) sau là hợp chất được tạo ra bởi sáng chế, hợp chất này có thể thu được bằng, ví dụ, phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ để chuyển hóa hợp chất (I-A) sau thành hợp chất (I).

[Công thức 3]



[Trong các công thức này, R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} và R^{4a} là các nhóm chức tùy ý mà có thể được chuyển đổi lần lượt thành R^1 , R^2 , R^3 và R^4 trong công thức chung (I) nêu trên nhờ phản ứng loại nhóm bảo vệ, hoặc chính R^{1a} có thể chính là R^1 , R^{2a} có thể chính là R^2 , R^{3a} có thể chính là R^3 và chính R^{4a} có thể là R^4 . Các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được xác định ở trên.]

Trong phương pháp điều chế nêu trên, hợp chất (I) nêu trên có thể được điều chế bằng cách tiến hành thực hiện phản ứng loại bỏ bảo vệ chung đã biết thích hợp khi cần thiết để chuyển đổi R^{1a} của hợp chất (I-A) nêu trên thành R^1 , R^{2a} của hợp chất nêu trên thành R^2 , R^{3a} của của hợp chất nêu trên thành R^3 , hoặc R^{4a} của của hợp chất nêu trên thành R^4 . Ví dụ, khi R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , hoặc R^{4a} ở hợp chất (I-A) nêu trên chứa nhóm hydroxy được bảo vệ bằng nhóm methyl, nhóm methyl là nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng (1) phương

pháp cho ba tribromua tác động lên hợp chất (I-A) nêu trên trong diclometan, hoặc (2) phương pháp gia nhiệt hợp chất (I-A) nêu trên cùng với một lượng dư lớn của pyridin hydroclorua không có mặt dung môi và bằng cách đó, hợp chất (I) nêu trên có thể được điều chế.

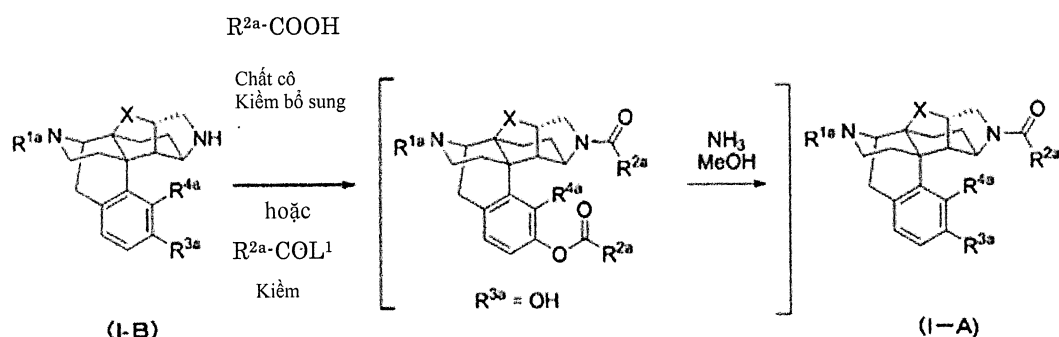
Khi R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , hoặc R^{4a} trong hợp chất (I-A) nêu trên chứa nhóm hydroxy được bảo vệ bằng nhóm tert-butyldimethylsilyl (TBS), nhóm TBS là nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng (3) phương pháp cho amoniac đã hòa tan trong dung môi thích hợp tác động lên hợp chất (I-A) nêu trên, (4) phương pháp cho hydro clorua đã hòa tan trong dung môi thích hợp tác động lên hợp chất (I-A) nêu trên, hoặc (5) phương pháp cho tetrabutylamoni florua tác động lên hợp chất (I-A) nêu trên trong THF, hoặc tương tự và bằng cách đó, hợp chất (I) nêu trên có thể được điều chế.

Khi R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , hoặc R^{4a} chứa nhóm chức được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ khác, hợp chất (I) nêu trên có thể được điều chế từ hợp chất (I-A) nêu trên trong các điều kiện loại bỏ nhóm bảo vệ thông thường như được giải thích trong tài liệu Peter G.M. Wuts, "Green's Protective Groups in Organic Synthesis (5th edition, A John Wiley & Son's, Inc., Publication).

Khi R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} và R^{4a} có các nhóm bảo vệ khác nhau và các nhóm này cần phải được loại bỏ trong các điều kiện khác nhau, phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được tiến hành một cách liên tục trong các điều kiện khác nhau thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ ở dạng phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ nhiều bước để điều chế hợp chất (I) nêu trên từ hợp chất (I-A) nêu trên.

Hợp chất (I-A) nêu trên có thể thu được bằng cách, ví dụ, tiến hành phản ứng axyl hóa chung đối với hợp chất (I-B) sau đây được nêu trong công thức phản ứng thể hiện dưới đây.

[Công thức 4]



[Trong các công thức, R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} và R^{4a} là các nhóm chức tùy ý mà có thể lần lượt được chuyển hóa thành R^1 , R^2 , R^3 và R^4 trong công thức chung (I) nêu trên nhờ phản ứng loại nhóm bảo vệ, hoặc chính R^{1a} có thể là R^1 , chính R^{2a} có thể là R^2 , chính R^{3a} có thể là R^3 và chính R^{4a} có thể là R^4 . L^1 là nhóm rời chuyển của chất axyl hóa thông thường. Các ký hiệu khác có ý nghĩa tương tự như ý nghĩa được xác định ở trên.]

Trong phương pháp điều chế nêu trên, hợp chất (I-A) nêu trên có thể thu được bằng cách tiến hành phản ứng giữa hợp chất (I-B) nêu trên, axit carboxylic ($R^{2a}COOH$) và chất ngưng tụ như HATU và WSC với sự có mặt của chất phụ gia như HOBT và DMAP và kiềm như triethylamin và diisopropyletylamin, khi cần thiết.

Hợp chất (I-A) nêu trên cũng có thể thu được bằng cách tiến hành phản ứng giữa hợp chất (I-B) nêu trên, clorua của axit carboxylic ($R^{2a}COCl$, L^1 trong công thức = Cl) hoặc anhydrit carboxylic (L^1 trong công thức = $-OC(O)R^{2a}$) với sự có mặt của kiềm như triethylamin, diisopropyletylamin và pyridin.

Khi R^{3a} là nhóm hydroxy (OH), trong phản ứng axyl hóa được nêu trong công thức phản ứng nêu trên, phản ứng axyl hóa nhóm hydroxy của R^{3a} cũng diễn ra như một phản ứng phụ ngoài phản ứng amit hóa mong muốn và sản phẩm tương ứng với hợp chất (I-A) nêu trên trong đó, $R^{3a} = -OC(O)R^{2a}$ được tạo ra tạm thời thu được ở dạng sản phẩm phụ trong hệ phản ứng. Tuy nhiên, bằng cách xử lý dung dịch phản ứng bằng dung dịch amoniac 2N trong metanol hoặc tương tự, hợp chất như vậy lại được chuyển hóa thành hợp chất mà $R^{3a} = OH$ trong quá trình hậu xử lý và hợp chất (I-A) nêu trên thu được từ phản ứng amit hóa chọn lọc của amin bậc hai trong hợp chất (I-B) nêu trên có thể thu được.

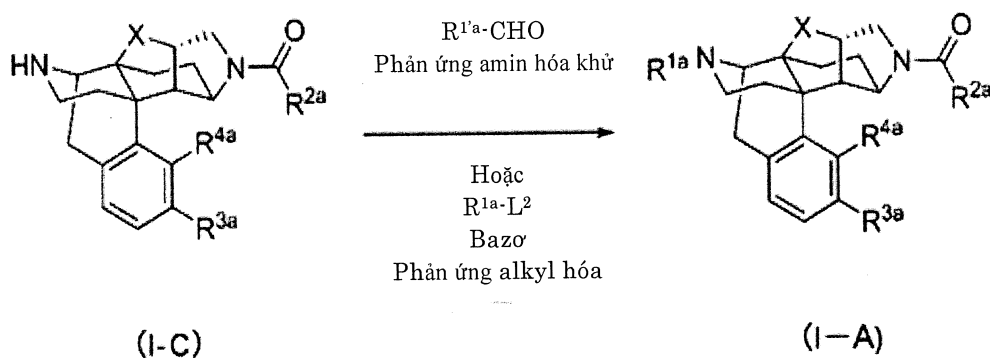
Ngoài ra, hợp chất (I-A) nêu trên cũng có thể được tổng hợp từ hợp chất (I-B) nêu trên và axit carboxylic tương ứng ($R^{2a}-COOH$) theo phản ứng ngưng tụ được giải thích trong tài liệu của tác giả Christian A.G.N. Montalbetti, et al., Tetrahedron, 61(46), 2005, 10827-10852.

Hợp chất (I-A) mong muốn có thể thu được bằng cách sử dụng, ví dụ,

hợp chất được mô tả trong tài liệu WO2013/035833 như hợp chất 8 (ví dụ 4, $R^{1a} = \text{CPM}$, $X = \text{O}$, $R^{3a} = \text{OMe}$, $R^{4a} = \text{H}$), hợp chất 33 (ví dụ 29, $R^{1a} = \text{Me}$, $X = \text{O}$, $R^{3a} = \text{OMe}$, $R^{4a} = \text{H}$), hợp chất 67 (ví dụ 60, $R^{1a} = \text{CPM}$, $X = \text{O}$, $R^{3a} = \text{H}$, $R^{4a} = \text{OH}$), hợp chất 77 (ví dụ 67, $R^{1a} = \text{CPM}$, $X = \text{CH}_2$, $R^{3a} = \text{OMe}$, $R^{4a} = \text{H}$), hợp chất 116 (ví dụ 101, $R^{1a} = \text{CPM}$, $X = \text{CH}_2$, $R^{3a} = \text{H}$, $R^{4a} = \text{OH}$), hợp chất 130 (ví dụ 106, $R^{1a} = \text{PhCF}_2\text{CH}_2$, $X = \text{CH}_2$, $R^{3a} = \text{OMe}$, $R^{4a} = \text{H}$), hợp chất 185 (ví dụ 143, $R^{1a} = \text{TBSOCH}_2\text{CH}_2$, $X = \text{CH}_2$, $R^{3a} = \text{OMe}$, $R^{4a} = \text{H}$), hợp chất 189 (ví dụ 144, $R^{1a} = (\text{R})\text{-MeCH(OH)CH}_2$, $X = \text{CH}_2$, $R^{3a} = \text{OMe}$, $R^{4a} = \text{H}$), hợp chất 350 (ví dụ 261, $R^{1a} = (\text{S})\text{-MeCH(OH)CH}_2$, $X = \text{CH}_2$, $R^{3a} = \text{OMe}$, $R^{4a} = \text{H}$), hợp chất 291 (ví dụ 224, $R^{1a} = \text{CPM}$, $X = \text{CH}_2$, $R^{3a} = \text{H}$, $R^{4a} = \text{OMe}$) và hợp chất 297 (ví dụ 228, $R^{1a} = \text{CPM}$, $X = \text{CH}_2$, $R^{3a} = \text{H}$, $R^{4a} = \text{H}$) và các hợp chất được mô tả trong WO2014/136305 như hợp chất 29 (ví dụ 27, $R^{1a} = \text{BocNHCH}_2\text{CH}_2$, $X = \text{CH}_2$, $R^{3a} = \text{OTBS}$, $R^{4a} = \text{H}$) và hợp chất 68 (ví dụ 34, $R^{1a} = \text{Boc}$, $X = \text{CH}_2$, $R^{3a} = \text{OMe}$, $R^{4a} = \text{H}$) là hợp chất (I-B) nêu trên, hoặc bằng sự kết hợp bước chuyển đổi đã biết của nhóm chức và phản ứng loại bỏ bảo vệ được tiến hành theo phương pháp được mô tả trong các tài liệu sáng chế nêu trên.

Hợp chất (I-A) sau cũng có thể thu được bằng, ví dụ, phản ứng alkyl hóa thông thường của hợp chất (I-C) sau nêu trong công thức phản ứng được thể hiện dưới đây.

[Công thức 5]



[Trong các công thức, R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} và R^{4a} là các nhóm chức tùy ý mà có thể

lần lượt được chuyển hóa thành R^1 , R^2 , R^3 và R^4 trong công thức chung (I) nêu trên nhờ phản ứng loại nhóm bảo vệ, hoặc chính R^{1a} có thể là R^1 , chính R^{2a} có thể là R^2 , chính R^{3a} có thể là R^3 và chính R^{4a} có thể là R^4 . L^2 là nhóm rời chuyển của phản ứng alkyl hóa chung, $R^{1'a}$ là phần tử thế sao cho, $R^{1'a}-CH_2 = R^{1a}$ được thỏa mãn và các ký hiệu khác có ý nghĩa tương tự như ý nghĩa được xác định ở trên.]

Trong phương pháp điều chế nêu trên, hợp chất (I-A) nêu trên có thể được tổng hợp bằng cách cho aldehyt tương ứng ($R^{1'a}-CHO$, $R^{1'a}$ là phần tử thế sao cho, $R^{1'a}-CH_2 = R^{1a}$ được thỏa mãn) và chất khử như natri triaxetoxymethydrin hoặc natri xyanomethydrin tác động lên hợp chất (I-C) nêu trên trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất phụ gia như axit axetic khi cần thiết.

Hợp chất (I-A) nêu trên cũng có thể được tổng hợp bằng cách cho chất alkyl hóa tương ứng ($R^{1a}-L^2$, L^2 là nhóm rời chuyển thích hợp, ví dụ, halogen như Cl, Br và I, OM, hoặc OT) tác động lên hợp chất (I-C) nêu trên trong dung môi phân cực như DMF hoặc rượu với sự có mặt của kiềm như kali carbonat.

Ngoài ra, phương pháp đưa nhóm R^{1a} vào trong hợp chất (I-C) nêu trên không bị giới hạn ở các phản ứng mô tả ở trên và bằng cách sử dụng phản ứng đưa vào nhóm alkyl thông thường đã biết của nhóm amino, phản ứng này có thể là phản ứng nhiều bước, hợp chất (I-A) nêu trên có thể được điều chế từ hợp chất (I-C) nêu trên.

Hợp chất (I-C) nêu trên có thể được tổng hợp bằng cách phối hợp giữa phản ứng chuyển đổi nhóm chức đã biết và phản ứng loại bỏ bảo vệ của nguyên liệu khởi đầu thích hợp được mô tả trong tài liệu tham khảo bất kỳ nêu trên theo phương pháp tương tự như phương pháp tổng hợp bất kỳ, ví dụ, của các hợp chất được mô tả trong tài liệu WO2013/035833 như hợp chất 11 (ví dụ 7, $R^{2a} = Ph$, $X = O$, $R^{3a} = OMe$, $R^{4a} = H$), hợp chất 81 (ví dụ 71, $R^{2a} = Ph$, $X = CH_2$, $R^{3a} = OMe$, $R^{4a} = H$), hợp chất 121 (ví dụ 104, $R^{2a} = Ph$, $X = CH_2$, $R^{3a} = OTBS$, $R^{4a} = H$), hợp chất 149 (ví dụ 120, $R^{2a} = 2$ -pyridil, $X = CH_2$, $R^{3a} = OMe$, $R^{4a} = H$), hợp chất 116 (ví dụ 101, $R^{1a} = CPM$, $X = CH_2$,

$R^{3a} = \text{OMe}$, $R^{4a} = \text{H}$) và hợp chất 217 (ví dụ 163, $R^{2a} = \text{CF}_3$, $X = \text{CH}_2$, $R^{3a} = \text{OMe}$, $R^{4a} = \text{H}$).

Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên thuộc các loại khác là hợp chất được đề cập bởi sáng chế cũng có thể được điều chế bằng sự kết hợp giữa phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp điều chế nêu trên, phương pháp được mô tả trong phần ví dụ được nêu sau đây và phương pháp được mô tả trong các tài liệu sáng chế từ 4 đến 6, tài liệu phi sáng chế 11 và tương tự.

Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó thể hiện hoạt tính chủ vận mạnh và khả năng chọn lọc cao đối với thụ thể δ opioit trong một thử nghiệm liên quan đến các hoạt tính chức năng của các thụ thể μ , δ và κ opioit (xem trong ví dụ 40, bảng 6).

Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó làm gia tăng đáng kể tỷ lệ thời gian lưu trú ở đường chạy không vách chắn (nhánh mở) trong các thử nghiệm theo mô hình chữ thập nâng cao ở chuột nhắt và chuột cống và do đó, thể hiện các tác dụng dạng chống lo âu (xem trong các ví dụ 41 và 42, các Fig.1 đến 6). Thử nghiệm theo mô hình chữ thập nâng cao được tiến hành theo phương pháp mô tả trong tài liệu phi sáng chế 6.

Cũng đã được bộc lộ rằng, hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó có tác dụng chống trầm cảm mạnh trong thử nghiệm ức chế phản ứng tăng cảm xúc sử dụng chuột bị loại bỏ thùy khứu giác (olfactory bulbectomized - OBX) (ví dụ 44).

Tác dụng điều trị đối với bệnh Parkinson của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó cũng được đề xuất trong mẫu chuột bị bệnh Parkinson gây ra bởi reserpin (ví dụ 45).

Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó thể

hiện xu hướng khoảng cách đi tiểu kéo dài và lượng nước tiểu đơn tăng phụ thuộc liều lượng trong thử nghiệm sử dụng mẫu chuột bàng quang tăng hoạt gây ra bởi nhồi máu não và do đó, tác dụng cải thiện chứng đái rắt của chất thử nghiệm được đề xuất (ví dụ 46, bảng 8).

Ngoài ra, hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó chỉ thể hiện tác dụng ức chế yếu trong thử nghiệm ức chế kênh kali do gen hERG (human ether-a-go-go-related gene) như được mô tả trong ví dụ 43 được nêu sau. Điều này cho thấy rằng, các nguy cơ của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, muối được dụng và solvat của nó trong việc làm chậm tái phân cực thất và kéo dài khoảng QT ở người là thấp.

Ngoài ra, cũng đã được bộc lộ rằng, hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó có sự di chuyển vào trung tâm đủ để thể hiện tính hiệu quả và độ ổn định cao trong thử nghiệm về độ ổn định chuyển hóa sử dụng các vi lập thể gan người và đã được bộc lộ rằng, các hợp chất nêu trên là hợp chất có thể được dùng theo đường uống có tác dụng chống lo âu, tác dụng chống trầm cảm, tác dụng giảm đau, tác dụng chống Parkinson và các tác dụng cải thiện chứng đái rắt và tiểu tiện không kiểm soát. Để đánh giá độ ổn định chuyển hóa sử dụng các vi lập thể gan người, độ ổn định chuyển hóa có thể được đánh giá bằng cách bổ sung một lượng đã biết của hợp chất thử nghiệm vào các vi lập thể gan người, ủ chúng trong một giai đoạn thời gian nhất định và tiếp theo, định lượng lượng hợp chất nhờ sử dụng phương pháp sắc ký lỏng (liquid chromatography - LC) hoặc phương pháp tương tự (ví dụ 47, Table 9).

Do đó, căn cứ theo phần mô tả của các tài liệu sáng chế từ 1 đến 6, tài liệu phi sáng chế từ 1 đến 10 nêu trên và tài liệu tương tự, hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, muối được dụng và solvat của nó có thể được sử dụng trong điều trị và phòng ngừa trầm cảm hoặc lo âu và có thể được sử dụng làm thuốc phòng

ngừa và điều trị đối với các rối loạn tâm thần được bao gồm trong nhóm rối loạn trầm cảm, nhóm rối loạn lo âu, nhóm rối loạn lưỡng cực, nhóm rối loạn ám ảnh cưỡng chế và rối loạn liên quan, nhóm rối loạn liên quan đến yếu tố sang chấn tinh thần và yếu tố stress và rối loạn tương tự được mô tả trong tài liệu DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, American Psychiatric Association) (thuốc chống trầm cảm, thuốc chống lo âu, v.v.) và làm thuốc phòng ngừa và điều trị đối với các bệnh thoái hóa thần kinh như tiểu tiện không kiểm soát, thiếu máu cục bộ cơ tim, thiếu máu cục bộ não, ho mãn tính, cao huyết áp, bệnh Parkinson và bệnh động kinh.

Như được mô tả trong tài liệu IOVS, March 2013, Vol.54, No.3; J. Neurochem. (2009) 108, 741-754 và tài liệu tương tự, việc ứng dụng các chất chủ vận δ opioit vào bệnh tăng nhãn áp cũng đã được đề xuất. Do đó, hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, muối được dụng và solvat của nó có thể được sử dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị đối với bệnh tăng nhãn áp.

Như được sử dụng ở đây, trầm cảm có thể là một trạng thái mà có thể quan sát được một tổ hợp gồm rối loạn tâm trạng như cảm giác trầm cảm, cảm giác buồn và cảm giác cô đơn, giảm ý chí hoạt động, ngهن ý tưởng, ý tưởng bi quan và rối loạn thần kinh thực vật như rối loạn giấc ngủ và giảm cảm giác thèm ăn. Như được sử dụng ở đây, lo âu có thể là trạng thái cảm giác nguy hiểm hoặc sợ hãi bởi tình trạng bồn chồn, căng thẳng, tim đập nhanh, khó thở và triệu chứng tương tự, mặc dù trạng thái này không có liên quan với một yếu tố kích thích mà có thể được khẳng định một cách rõ ràng. Trầm cảm và lo âu bao gồm các triệu chứng trầm cảm và lo âu quan sát thấy trong các rối loạn tâm thần được mô tả trong tài liệu DSM-5 nêu trên (ví dụ, các triệu chứng trầm cảm quan sát thấy trong các rối loạn lưỡng cực và các triệu chứng trầm cảm và lo âu quan sát thấy trong PTSD), trạng thái trầm cảm mà các triệu chứng của nó nhẹ hơn so với các triệu chứng của rối loạn trầm cảm được mô tả trong tài liệu DSM-5, nhưng được duy trì ở mức độ xác định và trạng thái lo âu mà triệu chứng của nó nhẹ hơn các triệu chứng của các rối loạn lo âu được

mô tả trong tài liệu DSM-5, nhưng được duy trì ở mức độ xác định.

Ngoài ra, hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó có thể được sử dụng làm thuốc để hỗ trợ trong điều trị triệu chứng bệnh bất kỳ trong số các bệnh nêu trên.

Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, muối được dụng và solvat của nó cũng có thể được sử dụng trong các liệu pháp điều trị các chứng đau liên quan đến các bệnh kèm theo đau cấp tính hoặc đau mạn tính hoặc làm thuốc phòng ngừa và điều trị các chứng đau của bệnh viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp biến dạng, đau do ung thư kèm theo đau trầm trọng như u xương, đau thần kinh do tiểu đường, đau dây thần kinh sau herpes, đau nội tạng và đau tương tự.

Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, muối được dụng và solvat của nó được ưu tiên vọng làm thuốc chống trầm cảm và thuốc chống lo âu.

Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, muối được dụng và solvat của nó có thể được dùng cho người theo phương pháp dùng thích hợp như dùng theo đường uống hoặc dùng theo đường ngoài tiêu hóa. Ngoài ra, chúng có thể được sử dụng cùng với các thuốc chống lo âu, thuốc chống trầm cảm và thuốc giảm đau khác.

Để điều chế được phẩm chứa các hợp chất nêu trên, các dược phẩm này có thể được điều chế ở dạng liều bào chế viên nén, dạng hạt, dạng bột, viên nang, huyền phù, dạng tiêm, đạn đặt hoặc dạng tương tự theo các phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm.

Để điều chế được phẩm như vậy, ví dụ, các tá dược, chất phân hủy, chất kết dính, chất làm trơn, chất nhuộm màu sử dụng thông thường và chất tương tự được sử dụng trong trường hợp viên nén. Ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, D-manitol, xenluloza vi tinh thể, glucoza và tá dược tương tự. Ví dụ về chất phân hủy bao gồm tinh bột, carboxymetylxenluloza canxi (CMC-Ca)

và chất phân hủy tương tự. Ví dụ về chất làm trơn bao gồm magie stearat, bột talc và chất làm trơn tương tự. Ví dụ về chất kết dính bao gồm hydroxypropylxenluloza (HPC), gelatin, polyvinylpyrrolidon (PVP) và chất kết dính tương tự. Để điều chế dạng tiêm, dung môi, chất làm ổn định, chất trợ giúp hòa tan, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, chất làm dịu, chất đệm, chất bảo quản và chất tương tự được sử dụng.

Đối với liều lượng của hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này hoặc muối được dùng hoặc solvat của nó làm thành phần hoạt tính, liều lượng thông thường được dùng cho người trưởng thành ở mức liều lượng từ 0,1µg đến 1g/ngày, tốt hơn từ 0,001 đến 200mg/ngày, trong trường hợp tiêm; hoặc ở mức liều lượng từ 1µg đến 10g/ngày, tốt hơn từ 0,01 đến 2000mg/ngày, trong trường hợp dùng theo đường uống, nhưng liều lượng có thể được giảm bớt hoặc tăng lên tùy thuộc vào tuổi, triệu chứng và yếu tố tương tự.

Sau đây, sáng chế sẽ được giải thích thêm một cách chi tiết hơn bằng việc tham khảo các ví dụ tham chiếu và ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Tên của hợp chất nêu trong phần ví dụ và ví dụ tham chiếu thu được bằng cách chuyển các công thức cấu trúc được mô tả bằng phần mềm ChemDraw ver. 14, Cambridge Software thành tên hợp chất tiếng Anh với thuật toán đặt tên của cùng phần mềm này và chuyển ngữ các tên này sang tên tiếng Nhật Bản.

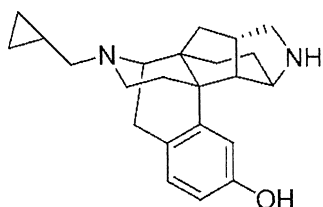
Phổ NMR và các giá trị đo được của phổ khối (ESI+ hoặc ESI-) của các ví dụ từ 1 đến 34 được thể hiện trong các bảng từ 1 đến 5.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ tham chiếu 1-1

Tổng hợp hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphtho[1,2-e]indol-10-ol

[Công thức 6]



Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(cyclopropylmethyl)-10-methoxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol (372mg, 1,02mmol) được tổng hợp theo phương pháp trong tài liệu WO2013/035833, ví dụ 67 được bổ sung vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 300mL và được hòa tan trong diclometan (5mL), dung dịch được khuấy mạnh ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 20 phút, tiếp theo, dung dịch 1,0M chứa bo tribromua trong diclometan (5mL, 5mmol) được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung metanol (10mL) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ nêu trên trong thời gian 1 giờ.

Dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được tạo huyền phù trong cloroform (50mL) và được rửa bằng dung dịch nước amoniac 6% (20mL). Lớp nước được chiết hai lần bằng cloroform (30mL), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (356mg, 100%) là bột màu nâu.

Phương pháp thay thế

Bổ sung hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(cyclopropylmethyl)-10-methoxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol (3,58g, 9,82mmol) tổng hợp theo phương pháp trong tài liệu WO2013/035833, ví dụ 67 và pyridin hydroclorua (87g, 753mmol) vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 500mL và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 1 giờ. Sau phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước kali carbonat bão hòa được bổ sung vào chất rắn tạo ra để hòa tan nó, dung dịch được chiết bằng etyl axetat và cloroform và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat

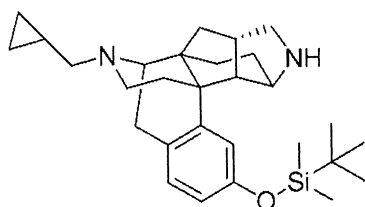
khan. Chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (3,30g, 96%) là bột màu nâu.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,94 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,70 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,8$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 3,73-3,76 (m, 1H), 3,23-3,31 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 2H), 2,77-2,99 (m, 4H), 2,55 (dd, 1H, $J = 11,0, 5,0$ Hz), 2,31 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 1,91-2,11 (m, 2H), 1,69-1,74 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 3H), 0,93-1,10 (m, 3H), 0,77-0,83 (m, 1H), 0,42-0,51 (m, 2H), 0,05-0,14 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 1-2

Tổng hợp hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol

[Công thức 7]



Bổ sung hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (694mg, 1,98mmol) tổng hợp theo phương pháp của ví dụ tham chiếu 1-1 vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 200mL và được hòa tan trong DMF (20mL), imidazol (241mg, 3,54mmol) và tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (694mg, 1,98mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Khi khẳng định rằng, nguyên liệu khởi đầu còn lại trong dung dịch phản ứng, imidazol (529mg, 7,77mmol) và tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (503mg, 3,34mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước (150mL) vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp tạo ra được chiết bằng dung môi hỗn hợp của etyl axetat và hexan (tỷ lệ 1:1, 100mL). Dung dịch nước amoniac

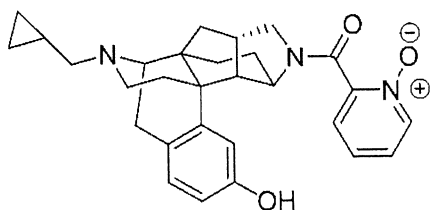
6% (30mL) được bổ sung vào lớp nước để kiềm hóa nó và tiếp theo, hỗn hợp tạo ra được chiết hai lần bằng dung môi hỗn hợp của etyl axetat và hexan (tỷ lệ 1:1, 100mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, tiếp theo, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, 25g) sử dụng metanol/cloroform (gradient nồng độ từ 0 đến 50%) và tiếp theo, metanol chứa nước amoniac đặc 10%/cloroform (gradient nồng độ từ 20 đến 50%) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (456mg, 50%) là xi-rô màu vàng và thu được nguyên liệu khởi đầu, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (265mg, 38%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,94 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 6,59 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,8$ Hz), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,33 (dd, 1H, $J = 8,2, 7,8$ Hz), 3,08-3,18 (m, 2H), 2,77-2,96 (m, 4H), 2,71 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 2,51-2,55 (m, 1H), 2,30 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,90-2,03 (m, 2H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,35-1,43 (m, 1H), 0,91-1,13 (m, 14H), 0,77-0,83 (m, 1H), 0,42-0,51 (m, 2H), 0,16 (s, 6H), 0,08-0,10 (m, 2H).

Ví dụ 1

Tổng hợp hợp chất 2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit

[Công thức 8]



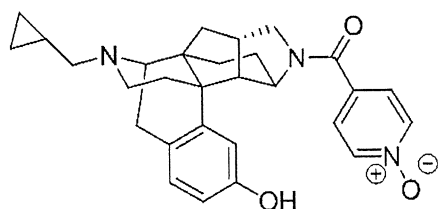
Bổ sung hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-

metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (31mg, 87 μ mol) tổng hợp trong ví dụ tham chiếu 1, 2-carboxypyridin 1-oxit (32mg, 0,23mmol) và HATU (125mg, 0,33mmol) vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 50mL và được tạo huyền phù trong THF (1,5mL), tiếp theo, triethylamin (70 μ L, 0,50mmol) và DMA (200 μ L) được bổ sung vào huyền phù và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol (2mL) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ nêu trên trong thời gian 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, tiến hành tạo huyền phù phân cận thu được trong dung dịch nước amoniac 6% và huyền phù được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa và tiếp theo, làm khô trên magie sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cận thu được được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 16 g) sử dụng metanol và cloroform (gradien nồng độ từ 0 đến 50%) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (18mg, 44%) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 2

Tổng hợp hợp chất 4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit

[Công thức 9]



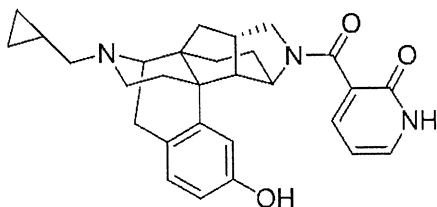
Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (36mg, 0,10mmol), 4-carboxypyridin 1-oxit(42mg, 0,30mmol), triethylamin (70 μ L, 0,50mmol) và HATU (108mg, 0,28mmol) được cho tiến hành phản

ứng. Dung dịch phản ứng trực tiếp được cho tiến hành sắc ký cột (silicagel, 10g) sử dụng metanol và etyl axetat chứa 5% triethylamin (gradient nồng độ từ 10 đến 50%) làm dung môi rửa giải và bằng cách đó được tinh chế. Hòa tan xi-rô thu được trong metanol, tiếp theo, nghiền thành bột bằng cách bổ sung cloroform và tert-butyl methyl ete vào dung dịch và tiếp theo, được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (30mg, 62%) là chất rắn yếu màu nâu.

Ví dụ 3

Tổng hợp hợp chất 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on

[Công thức 10]

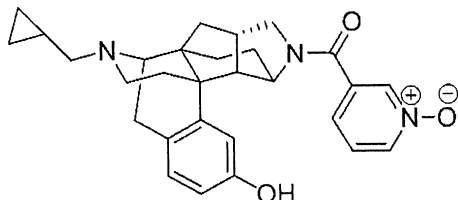


Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (39mg, 0,11mmol), axit 2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carboxylic (39mg, 0,28mmol), triethylamin (70μL, 0,50mmol) và HATU (130mg, 0,34mmol) được cho tiến hành phản ứng. Dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol được bổ sung vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng, tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại trực tiếp được cho tiến hành sắc ký cột (silicagel, 10g) sử dụng metanol và etyl axetat chứa 5% triethylamin (gradient nồng độ từ 10 đến 50%) làm dung môi rửa giải và bằng cách đó được tinh chế. Tiến hành nghiền thành bột phần còn lại từ dung dịch nước amoniac 6% để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (13mg, 25%) là bột màu vàng nhạt.

Ví dụ 4

Tổng hợp hợp chất 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit

[Công thức 11]

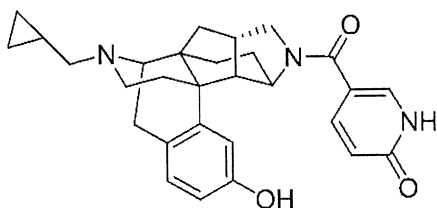


Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (34mg, 97 μ mol), 3-carboxypyridin 1-oxit (40mg, 0,29mmol), triethylamin (70 μ L, 0,50mmol) và HATU (125mg, 0,33mmol) được cho tiến hành phản ứng. Dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol được bổ sung vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng, tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại trực tiếp được cho tiến hành sắc ký cột (silicagel, 25g) sử dụng dung dịch 0,1N chứa amoniac trong metanol và cloroform (gradien nồng độ từ 0 đến 50%) làm dung môi rửa giải và bằng cách đó được tinh chế. Hòa tan xi-rô thu được trong metanol, tiếp theo, nghiền thành bột bằng cách bổ sung tert-butyl metyl ete vào dung dịch và tiếp theo, được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (14mg, 31%) là chất vô định hình yếu màu nâu.

Ví dụ 5

Tổng hợp hợp chất 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on

[Công thức 12]

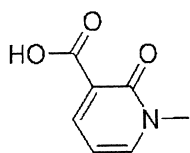


Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (34mg, 96 μ mol), axit 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylic (40mg, 0,29mmol), trietylamin (70 μ L, 0,50mmol) và HATU (132mg, 0,35mmol) được cho tiến hành phản ứng. Dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol được bổ sung vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại trực tiếp được cho tiến hành sắc ký cột (silicagel, 10g) sử dụng dung dịch 0,1N chứa amoniac trong metanol và cloroform (gradient nồng độ, 1 đến 50%) làm dung môi rửa giải và bằng cách đó được tinh chế. Để loại bỏ các tạp chất, hợp chất thu được được tạo huyền phù trong cloroform và tiếp theo, huyền phù được rửa bằng dung dịch nước amoniac 6%. Lớp nước được chiết bằng cloroform, tiếp theo, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, sau đó, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (14mg, 30%) là bột màu vàng nhạt.

Ví dụ tham chiếu 2

Tổng hợp hợp chất axit 1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carboxylic

[Công thức 13]



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong tài liệu WO2006/107254.

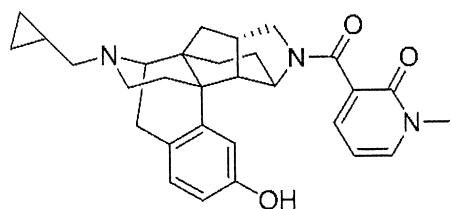
Bổ sung hợp chất axit 2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carboxylic (500mg, 3,59mmol) vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 50mL và tiến hành tạo huyền phù trong metanol (5mL) và nước (0,8mL), tiếp theo, kali hydroxit (400mg, 7,13mmol) được bổ sung vào huyền phù và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 phút. Dung dịch phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, iodometan (2,6mL, 41,8mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 45 phút và tiếp theo, tiến hành cô trong điều kiện áp suất giảm cho tới khi thể tích dung môi được giảm đi một nửa. Bổ sung axit clohydric 3N (20mL) vào dung dịch phản ứng và chất rắn sinh ra được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và axetonitril và tiếp theo, làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (64,9mg, 12%) là bột màu trắng.

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,43 (dd, 1H, $J = 6,9, 2,3$ Hz), 8,05 (dd, 1H, $J = 6,9, 2,3$ Hz), 6,65 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 3,70 (s, 3H).

Ví dụ 6

Tổng hợp hợp chất 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on

[Công thức 14]



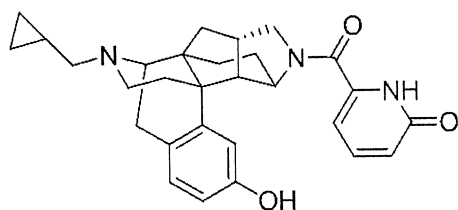
Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(Xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (30mg, 86 μ mol), axit 1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carboxylic (29mg, 0,19mmol) tổng hợp trong ví dụ tham chiếu 2, diisopropyletylamin (75 μ L, 0,43mmol) và HATU (72mg, 0,19mmol) được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, diclometan được sử dụng làm dung môi thay cho THF và DMA.

Bổ sung dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa, tiếp theo, huyền phù được chiết bằng cloroform và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol và cloroform (nồng độ 5%) làm dung môi hiện hình để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (26,2mg, 63%) là chất vô định hình màu vàng nhạt.

Ví dụ 7

Tổng hợp hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on

[Công thức 15]



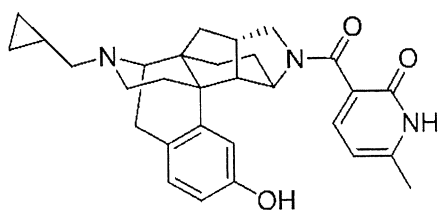
Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (66mg, 0,19mmol), axit 6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylic (83mg, 0,59mmol), trietylamin (150μL, 1,10mmol) và HATU (262mg, 0,69mmol) được cho tiến hành phản ứng. Bổ sung dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại trực tiếp được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 10g) sử dụng metanol và cloroform (gradien nồng độ từ 0 đến 30%) làm dung môi rửa giải và bằng cách đó được tinh chế. Hòa tan xi-rô thu được trong metanol và nghiền thành bột bằng cách

bổ sung tert-butyl methyl ete vào dung dịch để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (83mg, 94%) là chất rắn màu nâu.

Ví dụ 8

Tổng hợp hợp chất 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-6-metylpyridin-2(1H)-on

[Công thức 16]

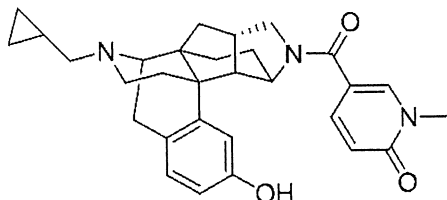


Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(Xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (20mg, 57 μ mol), axit 6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carboxylic (19mg, 0,13mmol), diisopropyletylamin (50 μ L, 0,29mmol) và HATU (48mg, 0,13mmol) được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, DMF được sử dụng làm dung môi thay cho THF và DMA. Bổ sung dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol và cloroform (nồng độ, 10%) làm dung môi hiện hình và bằng cách đó được tinh chế. Tiếp theo, để loại bỏ các tạp chất, chất rắn thu được tiếp tục được tạo huyền phù trong dung dịch nước kali carbonat bão hòa và tiếp theo, chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo, chất vô cơ được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này. Hợp chất sinh ra được xác định là muối hydroclorua theo ví dụ 32 để sử dụng trong thử nghiệm phân tích hoạt tính sinh học.

Ví dụ 9

Tổng hợp hợp chất 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on

[Công thức 17]

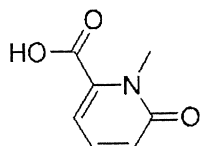


Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(Xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (30mg, 86 μ mol), axit 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylic (29mg, 0,19mmol), diisopropyletylamin (75 μ L, 0,43mmol) và HATU (72mg, 0,19mmol) được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, diclometan được sử dụng làm dung môi thay cho THF và DMA. Bổ sung dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và tiếp theo, huyền phù được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng metanol và cloroform (nồng độ, 10%) làm dung môi hiện hình để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (31,1mg, 75%) là chất vô định hình màu trắng.

Ví dụ tham chiếu 3

Tổng hợp hợp chất axit 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylic

[Công thức 18]



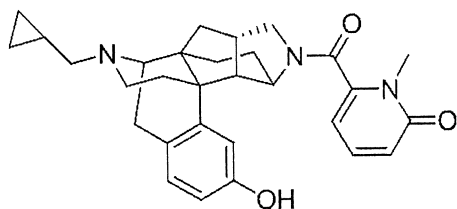
Bổ sung axit 6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylic (500mg, 3,59mmol) vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 50mL và tiến hành tạo huyền phù trong metanol (5mL) và nước (0,8mL), tiếp theo, kali hydroxit (400mg, 7,13mmol) được bổ sung vào huyền phù và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 phút. Dung dịch phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, iodometan (2,6mL, 41,8mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ và tiếp theo, tiến hành cô trong điều kiện áp suất giảm cho tới khi thể tích dung môi được giảm đi một nửa. Bổ sung axit clohydric 3N vào dung dịch phản ứng và chất rắn sinh ra được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và axetonitril và tiếp theo, làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (339mg, 62%) dưới dạng bột màu trắng.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,45 (dd, 1H, $J = 9,2, 6,9$ Hz), 6,72 (dd, 1H, $J = 6,9, 1,4$ Hz), 6,59 (dd, 1H, $J = 9,2, 1,4$ Hz), 3,51 (s, 3H).

Ví dụ 10

Tổng hợp hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on

[Công thức 19]



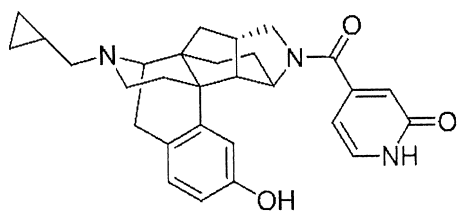
Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(Xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (30mg, 86 μ mol), axit 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylic (29mg, 0,19mmol) tổng hợp theo phương pháp của ví dụ tham chiếu 3, diisopropyletylamin (75 μ L, 0,43mmol) và HATU (72mg, 0,19mmol) được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, diclometan được sử dụng làm dung môi thay

cho THF và DMA. Bổ sung dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và tiếp theo, huyền phù được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng metanol và cloroform (nồng độ, 10%) làm dung môi hiện hình để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (32,7mg, 79%) dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

Ví dụ 11

Tổng hợp hợp chất 4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on

[Công thức 20]



Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (54mg, 0,15mmol), axit 2-metoxiyisonicotinic (54mg, 0,35mmol), trietylamin (140μL, 1,00mmol) và HATU (195mg, 0,51mmol) được cho tiến hành phản ứng. Bổ sung dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong cloroform và tiếp theo, huyền phù được rửa bằng dung dịch nước amoniac 6%. Lớp nước được chiết bằng cloroform, lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, tiếp theo, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và phần

dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 16 g) sử dụng metanol chứa dung dịch nước amoniac đặc 10% và cloroform làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất ((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-3H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-yl)(2-metoxypyridin-4-yl)metanon (61mg, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,20 (d, 0,6H, J = 6,0 Hz), 8,15 (d, 0,4H, J = 5,0 Hz), 6,88-6,97 (m, 2H), 6,80 (s, 0,6H), 6,74 (s, 0,4H), 6,64 (d, 0,6H, J = 2,8 Hz), 6,56 (dd, 0,6H, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,45-6,51 (m, 0,8H), 4,06-4,16 (m, 1H), 3,92 (s, 1,8H), 3,88 (s, 1,2H), 3,64-3,69 (m, 0,6H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,14-3,17 (m, 1H), 2,97-3,09 (m, 1H), 2,82-2,91 (m, 2H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,29-2,31 (m, 2H), 1,88-2,08 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 1H), 1,42-1,57 (m, 1,6H), 1,02-1,23 (m, 2,4H), 0,75-0,96 (m, 2H), 0,42-0,49 (m, 2H), 0,05-0,14 (m, 2H)

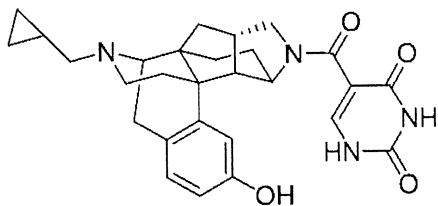
Bổ sung hợp chất ((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-3H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-yl)(2-metoxypyridin-4-yl)metanon thu được ở trên (48mg, 98μmol) và pyridin hydroclorua (2,88g, 25mmol) vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 100mL và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 10 phút kết hợp với gia nhiệt. Dung dịch phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và tiếp theo, tạo huyền phù trong dung dịch nước amoniac 6% và huyền phù được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, tiếp theo, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 8g) sử dụng metanol và cloroform (gradien nồng độ từ 0 đến 30%) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (35mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 12

Tổng hợp hợp chất 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-

metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

[Công thức 21]

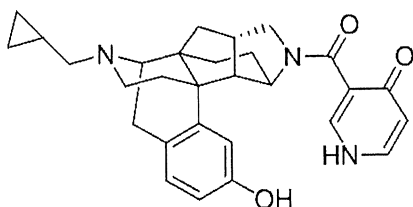


Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (32mg, 90 μ mol), axit 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic monohydrat (35mg, 0,20mmol), trietylamin (70 μ L, 0,50mmol) và HATU (114mg, 0,30mmol) được cho tiến hành phản ứng. Bổ sung dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tiến hành tạo huyền phù phần cặn thu được trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và huyền phù được chiết ba lần bằng dung dịch hỗn hợp theo tỷ lệ 5:1 của cloroform và metanol. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng metanol chứa dung dịch nước amoniac đặc 10% và cloroform (nồng độ, 25%) làm dung môi hiện hình để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (16mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 13

Tổng hợp hợp chất 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-4(1H)-on

[Công thức 22]

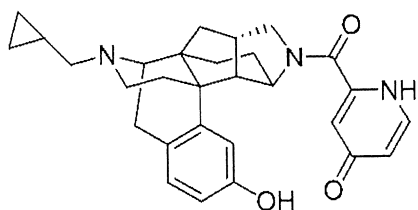


Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (32mg, 90 μ mol), axit 4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (28mg, 0,20mmol), trietylamin (70 μ L, 0,50mmol) và HATU (114mg, 0,30mmol) được cho tiến hành phản ứng. Bổ sung dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng, tiếp theo, dung dịch phản ứng được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và huyền phù được chiết ba lần bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng metanol chứa dung dịch nước amoniac đậm đặc 10% và cloroform (nồng độ, 15%) làm dung môi hiện hình để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (19mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 14

Tổng hợp hợp chất 2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-4(1H)-on

[Công thức 23]



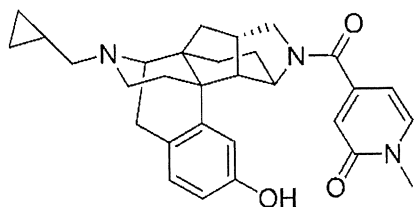
Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-

octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (32mg, 90 μ mol), axit 4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxylic (28mg, 0,20mmol), triethylamin (70 μ L, 0,50mmol) và HATU (114mg, 0,30mmol) được cho tiến hành phản ứng. Bổ sung dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng, tiếp theo, dung dịch phản ứng được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và huyền phù được chiết ba lần bằng dung dịch hỗn hợp theo tỷ lệ 5:1 của cloroform và metanol. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng metanol chứa dung dịch nước amoniac đặc 10% và cloroform (nồng độ, 15%) làm dung môi hiện hình để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (8mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 15

Tổng hợp hợp chất 4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on

[Công thức 24]



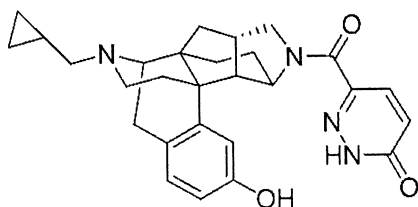
Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (32mg, 90 μ mol), axit 1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylic (31mg, 0,20mmol), triethylamin (70 μ L, 0,50mmol) và HATU (114mg, 0,30mmol) được cho tiến hành phản ứng. Bổ sung dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng, tiếp theo, dung dịch phản ứng

được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và huyền phù được chiết ba lần bằng cloroform. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng metanol và cloroform (nồng độ 5%) làm dung môi hiện hình để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (41mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 16

Tổng hợp hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridazin-3(2H)-on

[Công thức 25]



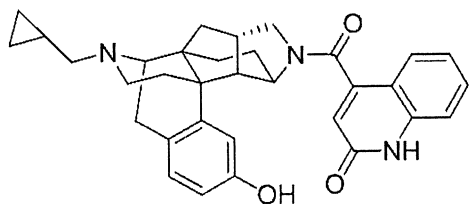
Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (30mg, 85,9 μ mol), axit 6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylic (31mg, 0,22mmol), trietylamin (70 μ L, 0,50mmol) và HATU (129mg, 0,34mmol) được cho tiến hành phản ứng. Bổ sung dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước amoniac 6%, tiếp theo, huyền phù được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 16g) sử dụng metanol và cloroform (gradien nồng độ từ 0 đến 30%) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này

(27mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 17

Tổng hợp hợp chất 4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)quinolin-2(1H)-on

[Công thức 26]

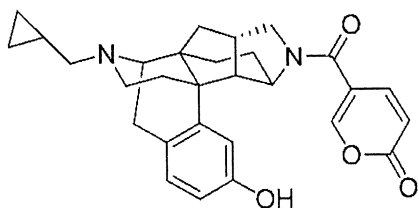


Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (33mg, 95 μ mol), axit 2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-carboxylic (50mg, 0,26mmol), trietylamin (70 μ L, 0,50mmol) và HATU (128mg, 0,34mmol) được cho tiến hành phản ứng. Bổ sung dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước amoniac 6%, tiếp theo, huyền phù được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 16g) sử dụng metanol và cloroform (gradien nồng độ từ 0 đến 30%) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (28mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 18

Tổng hợp hợp chất 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-2H-pyran-2-on

[Công thức 27]

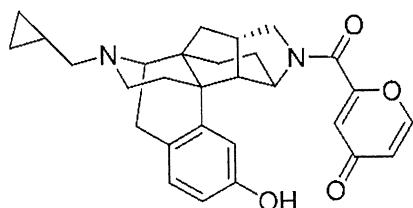


Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (20mg, 57 μ mol), axit 2-oxo-2H-pyran-5-carboxylic (18mg, 0,13mmol), diisopropyletylamin (50 μ L, 0,29mmol) và HATU (48mg, 0,13mmol) được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, diclometan được sử dụng làm dung môi thay cho THF và DMA. Một giờ sau khi bắt đầu phản ứng, axit clohydric 1N được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp tạo ra được khuấy thêm. Bổ sung dung dịch nước kali carbonat vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được chiết bằng cloroform. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng metanol và cloroform (nồng độ 5%) làm dung môi hiện hình để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (4,0mg, 15%) dưới dạng chất vô định hình màu nâu.

Ví dụ 19

Tổng hợp hợp chất 2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-4H-pyran-4-on

[Công thức 28]



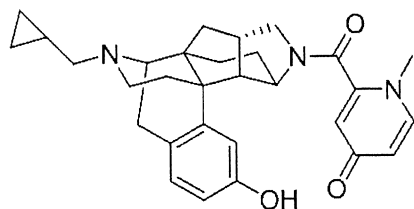
Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-

2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphtho[1,2-e]indol-10-ol (20mg, 57 μ mol), axit 4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic (18mg, 0,13mmol), diisopropyletylamin (50 μ L, 0,29mmol) và HATU (48mg, 0,13mmol) được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, diclometan được sử dụng làm dung môi thay cho THF và DMA. Bổ sung dung dịch 2N chứa metylamin trong metanol (0,3mL, 0,6mmol) vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và tiếp theo, huyền phù được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng metanol và cloroform (nồng độ, 10%) làm dung môi hiện hình để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (4,4mg, 16%) dưới dạng chất vô định hình màu nâu.

Ví dụ 20

Tổng hợp hợp chất 2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphtho[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpinyin-4(1H)-on

[Công thức 29]



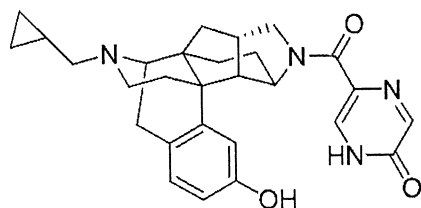
Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphtho[1,2-e]indol-10-ol (20mg, 57 μ mol), axit 4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic (18mg, 0,13mmol), diisopropyletylamin (50 μ L, 0,29mmol) và HATU (48mg, 0,13mmol) được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, diclometan được sử dụng làm dung

môi thay cho THF và DMA. Bổ sung dung dịch 2N chứa metylamin trong metanol (3,0mL, 6,0mmol) vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước kali carbonat bão hòa và tiếp theo, huyền phù được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 8g) sử dụng metanol và cloroform (gradien nồng độ từ 0 đến 10%) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (19mg, 68%) dưới dạng chất vô định hình yếu màu nâu.

Ví dụ 21

Tổng hợp hợp chất 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrazin-2(1H)-on

[Công thức 30]



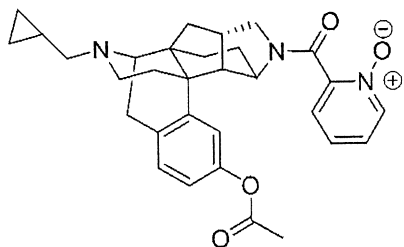
Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (20mg, 57μmol), axit 5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-carboxylic (18mg, 0,13mmol), diisopropyletylamin (50μL, 0,29mmol) và HATU (48mg, 0,13mmol) được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, diclometan được sử dụng làm dung môi thay cho THF và DMA. Bổ sung dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù dung dịch nước kali carbonat và tiếp theo, huyền phù

được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (silicagel, 10g) sử dụng metanol và cloroform (gradient nồng độ từ 5 đến 30%) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (12,2mg, 45%) dưới dạng chất vô định hình màu nâu nhạt.

Ví dụ 22

Tổng hợp hợp chất 2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-axetoxymethyl-14-(xyclopropylmethyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphtho[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit

[Công thức 31]



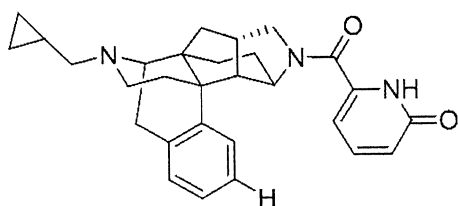
Bổ sung hợp chất 2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmethyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphtho[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit (52mg, 0,11mmol) được tổng hợp trong ví dụ 1 vào ống nghiệm có thể tích 10mL và được tạo huyền phù trong THF (1mL), tiếp theo, triethylamin (45μL, 0,32mmol) và axetyl clorua (15μL, 0,21mmol) được bổ sung vào huyền phù và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Vì khẳng định rằng, nguyên liệu khởi đầu vẫn còn lại trong dung dịch phản ứng, triethylamin (45μL, 0,32mmol) và axetyl clorua (15μL, 0,21mmol) lại được bổ sung vào đó và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và etyl axetat vào dung dịch phản ứng, hỗn hợp tạo ra được khuấy mạnh trong thời gian 20 phút và tiếp theo, lớp nước được tách riêng và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, tiếp theo, chất không hòa tan

được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (51mg, 89%) dưới dạng chất vô định hình màu vàng.

Ví dụ 23

Tổng hợp hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on

[Công thức 32]

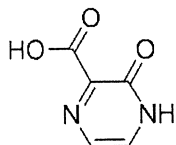


Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol (27mg, 79 μ mol) điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu WO2013/035833 đối với hợp chất 297 (ví dụ 228), axit 6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylic (18mg, 0,16mmol), trietylamin (50 μ L, 0,36mmol) và HATU (70mg, 0,18mmol) được cho tiến hành phản ứng. Bổ sung dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước amoniac 6%, tiếp theo, huyền phù được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 8g) sử dụng metanol và cloroform (gradien nồng độ từ 0 đến 20%) làm dung môi rửa giải. Hòa tan hợp chất thu được trong metanol và nghiền thành bột bằng cách bổ sung tert-butyl metyl ete vào dung dịch để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (24mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ tham chiếu 4

Tổng hợp hợp chất axit 3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-carboxylic

[Công thức 33]



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu WO2009/033084 và phổ ^1H NMR của nó trùng khớp với dữ liệu được mô tả trong tài liệu Syn. Commun., 2010, 40(20). 2988-2999.

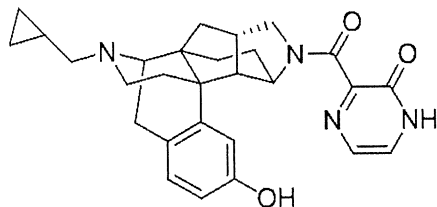
Bổ sung axit 3-aminopyrazin-2-carboxylic (300mg, 2,17mmol) và axit sulfuric đậm đặc (1,3mL) vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 50mL. Bổ sung từng giọt natri nitrit (149mg, 2,16mmol) hòa tan trong axit sulfuric đậm đặc (1,6mL) vào hỗn hợp tạo ra trên chậu nước đá và tiếp theo, hỗn hợp tạo ra được khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước đá, hỗn hợp tạo ra được khuấy mạnh và chất rắn sinh ra được thu gom bằng cách lọc. Làm khô chất rắn thu được trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (166mg, 55%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,80 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz).

Ví dụ 24

Tổng hợp hợp chất 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrazin-2(1H)-on

[Công thức 34]

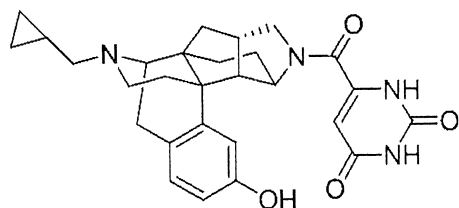


Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(Xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (20mg, 57 μ mol) và axit 3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-carboxylic (20mg, 0,14mmol) tổng hợp trong ví dụ tham chiếu 4 được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, HOAt (17mg, 0,13mmol) được sử dụng thay cho triethylamin, WSC (24mg, 0,13mmol) được sử dụng thay cho HATU và đối với dung môi, DMF được sử dụng thay cho THF. Bổ sung dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng, tiếp theo, dung dịch phản ứng được chiết bằng cloroform và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và tiếp theo, bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng metanol và cloroform (nồng độ, 20%) làm dung môi hiện hình để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (5,9mg, 22%) dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt.

Ví dụ 25

Tổng hợp hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

[Công thức 35]



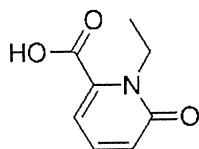
Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (20mg, 57 μ mol) và axit 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-carboxylic (20mg, 0,13mmol) được cho phản ứng theo

cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, HOAt (17mg, 0,13mmol) được sử dụng thay cho triethylamin, WSC (24mg, 0,13mmol) được sử dụng thay cho HATU và đối với dung môi, DMF được sử dụng thay cho THF. Bổ sung dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (silicagel, 10g) sử dụng metanol và cloroform (gradient nồng độ từ 5 đến 30%) làm dung môi rửa giải. Để loại bỏ các tạp chất, hợp chất thu được được tạo huyền phù trong cloroform và nước amoniac và tiếp theo, được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (2,5mg, 9%) dưới dạng chất vô định hình màu nâu nhạt.

Ví dụ tham chiếu 5

Tổng hợp hợp chất axit 1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylic

[Công thức 36]



Bổ sung axit 6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylic (129mg, 925 μ mol) và 1,1-diethoxy-N,N-dimethylmetanamin (1,5mL) vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 30mL và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và tiếp theo, tiến hành cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được cho tiến hành sắc ký cột (silicagel, 10g) sử dụng metanol và cloroform (gradient nồng độ từ 0 đến 20%) làm dung môi rửa giải để thu được ethyl 1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylat (104mg, 58%) dưới dạng chất dầu không màu.

Bổ sung ethyl 1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylat (104mg, 533 μ mol) thu được ở trên vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 50mL và hòa tan trong etanol (3mL), tiếp theo, dung dịch nước natri hydroxit 5N (200 μ L, 1,0mmol) được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt

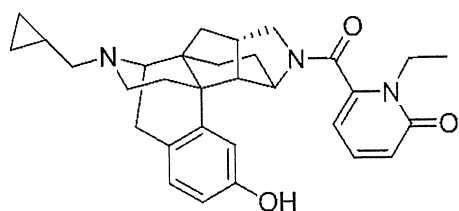
độ 55°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch phản ứng được để làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, tiếp theo, được axit hóa bằng axit clohydric 5N (400μL, 2,0mmol) và tiếp theo, tiến hành cô trong điều kiện áp suất giảm. Etanol (3mL) được bổ sung vào phần còn lại và hỗn hợp tạo ra được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong etanol (3mL), tiếp theo, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (48mg, 54%) là chất rắn kết tinh không màu.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,41 (dd, 1H, J = 9,2, 6,0 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,06 (q, 2H, J = 6,9Hz), 1,17 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Ví dụ 26

Tổng hợp hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-ethylpyridin-2(1H)-on

[Công thức 37]



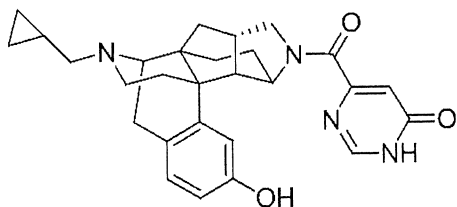
Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (32mg, 92μmol), axit 1-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylic (33mg, 0,19mmol) tổng hợp trong ví dụ tham chiếu 5, triethylamin (70μL, 0,50mmol) và HATU (136mg, 0,36mmol) được cho phản ứng. Bổ sung dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước amoniac 6%, tiếp theo, huyền phù được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat

khan. Chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 8g) sử dụng metanol và cloroform (gradient nồng độ từ 0 đến 20%) làm dung môi rửa giải. Hòa tan hợp chất thu được trong metanol và nghiền thành bột bằng cách bổ sung tert-butyl methyl ete vào dung dịch để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (35mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 27

Tổng hợp hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-4(3H)-on

[Công thức 38]



Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol (30mg, 65 μ mol) và axit 6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-4-carboxylic (20mg, 0,14mmol) được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, HOAt (19mg, 0,14mmol) được sử dụng thay cho triethylamin, WSC (27mg, 0,14mmol) được sử dụng thay cho HATU và đối với dung môi, DMF được sử dụng thay cho THF. Phần còn lại được tạo huyền phù trong nước và tiếp theo, huyền phù được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (silicagel, 10g) sử dụng metanol và cloroform (gradient nồng độ từ 0 đến 10%) làm dung môi rửa giải.

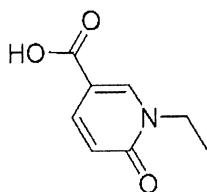
Chất rắn thu được nêu trên, metanol (2mL) và nước amoniac được bổ

sung vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 100mL, và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Dung dịch phản ứng được cô và tiếp theo, phần còn lại được tạo huyền phù trong cloroform. Tiếp theo, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng metanol và cloroform (nồng độ, 20%) làm dung môi hiện hình để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,7mg, 6%) dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

Ví dụ tham chiếu 6

Tổng hợp hợp chất axit 1-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylic

[Công thức 39]



Bổ sung THF (3,3mL), WSC (274mg, 1,43mmol) và rượu benzylic (148 μ L, 1,43mmol) vào axit 2-oxo-2H-pyran-5-carboxylic (200mg, 1,43mmol) và DMAP (17,5mg, 143 μ mol) được hòa tan trong diclometan (3,3mL) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, dung dịch phản ứng được chiết bằng hexan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại thu được trong metanol (10mL) cùng với etylamin hydroclorua (112mg, 1,37mmol) và triethylamin (520 μ L, 3,73mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp theo bằng cách khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa được bổ sung vào phần còn lại thu được. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng

cloroform và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được cho tiến hành sắc ký cột silicagel (10g) sử dụng ethyl axetat và hexan (gradient nồng độ từ 10 đến 60%) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất benzyl 1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat (126mg, 34% trong 2 bước) dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt.

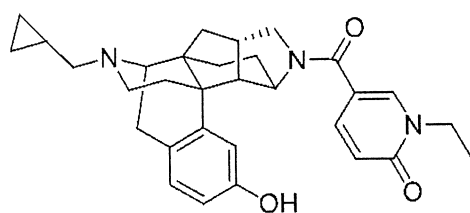
Hợp chất benzyl 1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat thu được ở trên được hòa tan trong metanol (2mL) và ethyl axetat (2mL) và paladi 10%/cacbon được bổ sung vào dung dịch, tiếp theo bằng cách khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ trong môi trường hydro. Sau phản ứng, chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit và dung dịch thu được được cô để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (73mg, 89%) dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt.

^1H NMR (CH_3OD , 400 MHz): δ 8,43 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,95 (dd, 1H, $J = 9,6, 2,3$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,07 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,34 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Ví dụ 28

Tổng hợp hợp chất 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-ethylpyridin-2(1H)-on

[Công thức 40]



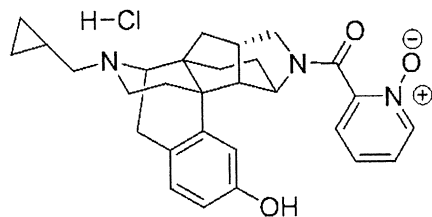
Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (15mg, 43 μ mol), axit 1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylic (16mg, 94 μ mol) tổng hợp trong ví dụ tham chiếu

6, diisopropyletylamin (37 μ L, 0,21mmol) và HATU (36mg, 94 μ mol) được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, duy nhất THF được sử dụng làm dung môi. Bổ sung dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và tiếp theo, huyền phù được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (silicagel, 10g) sử dụng metanol và cloroform (gradien nồng độ từ 0 đến 30%) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (13,3mg, 62%) dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

Ví dụ 29

Tổng hợp hợp chất 2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit hydroclorua

[Công thức 41]

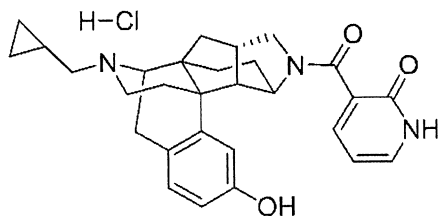


Bổ sung hợp chất 2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit (79mg, 0,17mmol) tổng hợp trong ví dụ 1 vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 50mL và hòa tan trong etanol (2mL), tiếp theo, axit clohydric 2N (1mL) được bổ sung vào dung dịch và dung dịch thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần còn lại thu được ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (85mg, 99%) dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

Ví dụ 30

Tổng hợp hợp chất 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on hydroclorua

[Công thức 42]

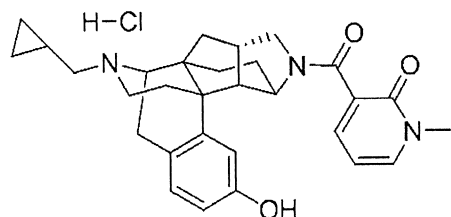


Bổ sung hợp chất 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on (44mg, 93 μ mol) tổng hợp trong ví dụ 3 được bổ sung vào bình thốt cổ đáy tròn thể tích 50mL và hòa tan trong axit clohydric 2N (2mL) và dung dịch thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần còn lại thu được ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (40mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 31

Tổng hợp hợp chất 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on hydroclorua

[Công thức 43]

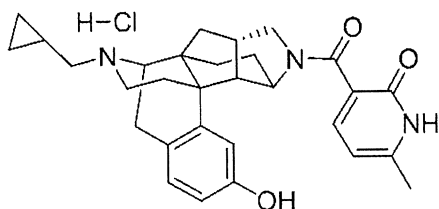


Bổ sung hợp chất 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-

(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on (26mg, 54 μ mol) tổng hợp trong ví dụ 6 và etyl axetat vào ống nghiệm thể tích 10mL. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng axit clohydric 1N và lớp nước được cô trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần còn lại thu được ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (23mg, 83%) dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt.

Ví dụ 32

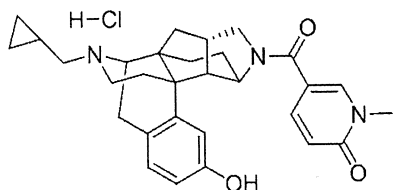
Tổng hợp hợp chất 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-6-metylpyridin-2(1H)-on hydroclorua [Công thức 44]



Bổ sung hợp chất 3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-6-metylpyridin-2(1H)-on tổng hợp trong ví dụ 8 và etyl axetat vào ống nghiệm thể tích 10mL. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng axit clohydric 1N và lớp nước được cô trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần còn lại thu được trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (11mg, 39% trong 2 bước từ ví dụ 8) dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt.

Ví dụ 33

Tổng hợp hợp chất 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on hydroclorua [Công thức 45]

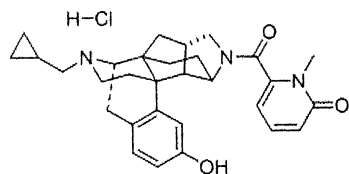


Bổ sung hợp chất 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on (31mg, 64 μ mol) tổng hợp trong ví dụ 9 và etyl axetat vào ống nghiệm thể tích 10mL. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng axit clohydric 1N và lớp nước được cô trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần còn lại thu được ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (22mg, 67%) dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt.

Ví dụ 34

Tổng hợp hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on hydroclorua

[Công thức 46]



Bổ sung hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on (33mg, 67 μ mol) tổng hợp trong ví dụ 10 và etyl axetat vào ống nghiệm thể tích 10mL. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng axit clohydric 1N và lớp nước được cô trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần còn lại thu được ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (33mg, 94%) dưới dạng chất vô định

hình màu nâu nhạt.

Bảng 1

Ví dụ	Dung môi đotêri hóa sử dụng để xác định phổ NMR	Phổ NMR	MS
1	DMSO - d 6	9,07 (br s, 1H), 8,21-8,27 (m, 1H), 7,29-7,44 (m, 3H), 6,80-6,89 (m, 1H), 6,37-6,56 (m, 2H), 4,33 (br s, 0,5H), 3,86 (br s, 0,5H), 2,71-3,48 (m, 9H), 2,09-2,30 (m, 2H), 1,72-1,91 (m, 2H), 1,31-1,61 (m, 2H), 0,93-1,09 (m, 3H), 0,61-0,79 (m, 2H), 0,31-0,46 (m, 2H), -0,03-0,07 (m, 2H).	472,21 M+H
2	CD3OD	8,36 (d, 1,4H, J = 7,3 Hz), 8,32 (d, 0,6H, J = 7,3 Hz), 7,66 (d, 1,4H, J = 6,9 Hz), 7,54-7,58 (m, 0,6H), 6,96-7,05 (m, 1H), 6,53-6,69 (m, 2H), 4,66-4,70 (m, 0,7H), 4,15-4,20 (m, 0,3H), 3,43-3,81 (m, 2H), 3,01-3,32 (m, 7H), 1,93-2,05 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 1,53-1,67 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 3H), 0,88-1,00 (m, 2H), 0,52-0,65 (m, 2H), 0,17-0,31 (m, 2H).	472,19 M+H
3	DMSO - d 6	11,85 (br s, 0,6H), 11,80 (br s, 0,4H), 9,06 (br s, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 6,89 (d, 0,7H, J = 6,2 Hz), 6,84 (d, 0,3H, J = 7,8 Hz), 6,40-6,55 (m, 2H), 6,18 (t, 0,7H, J = 6,9 Hz), 6,13 (t, 0,3H, J = 6,9 Hz), 4,29-4,33 (m, 0,7H), 3,95-4,08 (m, 0,6H), 3,79-3,84 (m, 0,3H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,63-3,44 (m, 7,4H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,12-2,19 (m, 1H), 1,74-1,90 (m, 2H), 1,49-1,59 (m, 1H), 1,27-1,40 (m, 1,7H), 0,90-1,14 (m, 2,3H), 0,69-0,75 (m, 1H), 0,54-0,64 (m, 1H), 0,38-0,42 (m, 2H), -0,01-0,05 (m, 2H).	472,19 M+H
4	CD3OD	8,46-8,48 (m, 1H), 8,37 (d, 0,7H, J = 7,3 Hz), 8,33 (d, 0,3H, J = 6,9 Hz), 7,53-7,71 (m, 2H), 6,92-7,02 (m, 1H), 6,52-6,68 (m, 2H), 4,64-4,69 (m, 0,6H), 4,11-4,19 (m, 0,6H), 3,59-3,64 (m, 1H), 3,43-3,46 (m, 0,4H), 2,92-3,39 (m, 7,4H), 1,96-2,08 (m, 2H), 1,07-1,85 (m, 7H), 0,82-0,97 (m, 2H), 0,46-0,65 (m, 2H), 0,10-0,30 (m, 2H).	472,18 M+H
5	DMSO - d 6	11,70 (br s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 7,47-7,67 (m, 2H), 6,87-6,89 (m, 1H), 6,47-6,54 (m, 2H), 6,24-6,28 (m, 1H), 3,63-4,53 (m, 3H), 3,16 (t, 1H, J = 12,8 Hz), 2,95-3,02 (m, 2,5H), 2,75-2,82 (m, 2,5H), 2,46-2,52 (m, 1H), 2,28 (dd, 1H, J = 12,8, 5,5 Hz), 2,16 (dd, 1H, J = 12,8, 6,4 Hz), 1,74-1,91 (m, 3H), 1,39-1,60 (m, 2H), 1,11-1,20 (m, 2H), 0,94-0,99 (m, 1H), 0,66-0,77 (m, 2H), 0,35-0,42 (m, 3H), -0,02-0,06 (m, 2H).	472,19 M+H
6	CDCl3	7,49 (dd, 0,7H, J = 6,9, 1,8 Hz), 7,46 (dd, 0,3H, J = 6,9, 1,8 Hz), 7,33-7,39 (m, 1H), 6,39 (d, 0,7H, J = 8,2 Hz), 6,39 (d, 0,3H, J = 8,2 Hz), 6,38-6,74 (m, 2H), 6,22 (t, 0,7H, J = 6,9 Hz), 6,20 (t, 0,3H, J = 6,9 Hz), 4,62-4,72 (m, 0,7H), 4,21-4,21 (m, 0,4H), 3,67-3,80 (m, 1H), 3,59 (t, 2,1H), 3,55 (t, 0,9H), 3,41-3,61 (m, 1H), 3,22-3,36 (m, 1H), 2,72-3,19 (m, 3H), 2,47-2,84 (m, 0,7H), 2,21-2,42 (m, 1,7H), 1,80-2,13 (m, 1,7H), 1,35-1,77 (m, 2,4H), 0,93-1,34 (m, 3,2H), 0,73-0,94 (m, 2H), 0,36-0,55 (m, 2H), 0,01-0,39 (m, 2H).	
7	CD3OD	7,61 (dd, 0,7H, J = 8,7, 6,9 Hz), 7,53 (dd, 0,3H, J = 9,2, 6,9 Hz), 6,95 (d, 0,7H, J = 8,2 Hz), 6,91 (d, 0,3H, J = 9,2 Hz), 6,46-6,63 (m, 4H), 4,62 (t, 0,7H, J = 6,9 Hz), 4,31 (t, 0,3H, J = 6,9 Hz), 4,08 (m, 0,3H), 3,87 (m, 0,7H), 3,70 (d, 0,7H, J = 11,5 Hz), 3,59 (d, 0,3H, J = 12,4 Hz), 3,25-3,38 (m, 2H), 3,01-3,18 (m, 2H), 2,84-3,01 (m, 2H), 2,56 (dd, 1H, J = 11,5, 4,6 Hz), 2,28-2,34 (m, 2H), 1,89-2,09 (m, 2H), 1,67-1,43 (m, 1H), 1,40-1,57 (m, 2H), 1,06-1,26 (m, 2H), 0,77-0,95 (m, 2H), 0,41-0,50 (m, 2H), 0,05-0,13 (m, 2H).	472,2 M+H

Bảng 2

Vi dụ	Dung môi đốtteri hóa sử dụng để xác định phổ NMR	Dữ liệu NMR	MS
8	CDC13	12,15 (br s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,54 (d, 0,5H, J = 8,0 Hz), 7,53 (d, 0,5H, J = 8,0 Hz), 6,83-6,94 (m, 1H), 6,72 (d, 0,5H, J = 2,3 Hz), 6,51-6,63 (m, 1,5H), 6,13 (d, 0,5H, J = 7,3 Hz), 6,07 (d, 0,5H, J = 6,9 Hz), 4,57-4,68 (m, 0,5H), 4,14-4,33 (m, 1H), 3,71-3,85 (m, 1H), 3,46-3,60 (m, 0,5H), 3,20-3,34 (m, 1H), 2,66-3,17 (m, 5H), 2,45-2,60 (m, 1H), 0,69-2,42 (m, 14H), 0,38-0,52 (m, 2H), 0,02-0,14 (m, 2H).	
9	CDC13	7,85 (s, 0,7H), 7,69 (s, 0,3H), 7,61 (d, 0,7H, J = 8,2 Hz), 7,44 (d, 0,3H, J = 8,7 Hz), 6,85-6,98 (m, 1H), 6,47-6,67 (m, 3H), 4,56-4,78 (m, 0,7H), 4,10-4,36 (m, 0,6H), 3,65-3,87 (m, 2H), 3,59 (s, 2,1H), 3,65 (s, 0,9H), 3,25-3,45 (m, 1H), 2,67-3,21 (m, 5H), 2,48-2,65 (m, 0,7H), 2,20-2,43 (m, 1,7H), 1,64-2,12 (m, 2,8H), 0,72-1,50 (m, 6,5H), 0,38-0,56 (m, 2H), 0,03-0,19 (m, 2H).	
10	DMSO-d6	9,09 (s, 0,7H), 9,07 (s, 0,3H), 7,43 (dd, 0,7H, J = 9,2, 6,9 Hz), 7,31-7,40 (m, 0,3H), 6,93 (d, 0,7H, J = 8,7 Hz), 6,87 (d, 0,3H, J = 7,8 Hz), 6,20-6,61 (m, 4H), 3,57-4,49 (m, 2H), 3,32 (s, 0,9H), 3,29 (s, 2,1H), 2,44-3,48 (m, 8H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 1,74-1,99 (m, 2H), 1,53-1,68 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 2H), 0,96-1,25 (m, 2H), 0,62-0,81 (m, 2H), 0,36-0,48 (m, 2H), 0,06-0,10 (m, 2H).	486,21 M+H
11	DMSO-d6	11,70 (br s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,42 (d, 0,6H, J = 6,4 Hz), 7,37 (d, 0,4H, J = 6,0 Hz), 6,93 (d, 0,6H, J = 8,2 Hz), 6,88 (d, 0,4H, J = 8,2 Hz), 6,45-6,58 (m, 2H), 6,30 (s, 0,6H), 6,24 (s, 0,4H), 6,13 (d, 0,6H, J = 6,9 Hz), 6,08 (d, 0,4H, J = 6,4 Hz), 4,39-4,43 (m, 0,6H), 4,04-4,07 (m, 0,4H), 3,94-3,89 (m, 0,4H), 3,60-3,65 (m, 0,6H), 2,98-3,48 (m, 5H), 2,46-2,91 (m, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,16-2,22 (m, 1H), 1,75-1,94 (m, 2H), 1,11-1,63 (m, 4H), 0,96-1,03 (m, 1H), 0,66-0,78 (m, 2H), 0,41-0,43 (m, 2H), 0,03-0,10 (m, 2H).	472,22 M+H
12	CD3OD	7,64 (s, 1H), 6,96 (d, 0,5H, J = 8,7 Hz), 6,93 (d, 0,5H, J = 8,3 Hz), 6,51-6,67 (m, 2H), 2,81-5,14 (m, 10H), 2,51-2,62 (m, 1H), 2,29-2,39 (m, 2H), 1,87-2,15 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 0,8H), 1,38-1,60 (m, 1,2H), 1,06-1,32 (m, 3H), 0,74-0,96 (m, 1H), 0,40-0,66 (m, 2H), 0,03-0,20 (m, 2H).	489,19 M+H
13	DMSO-d6	11,45-11,66 (m, 1H), 9,00-9,19 (m, 1H), 7,48-7,78 (m, 2H), 6,92 (d, 0,7H, J = 8,7 Hz), 6,87 (d, 0,3H, J = 8,3 Hz), 6,30-6,64 (m, 2H), 6,15 (d, 0,7H, J = 7,3 Hz), 6,12 (d, 0,3H, J = 6,9 Hz), 4,26-4,40 (m, 0,7H), 3,97-4,09 (m, 0,3H), 2,41-3,92 (m, 9H), 2,10-2,37 (m, 2H), 1,73-2,00 (m, 2H), 0,53-1,69 (m, 7H), 0,34-0,50 (m, 2H), 0,04-0,16 (m, 2H).	472,22 M+H
14	DMSO-d6	10,84 (br s, 1H), 9,10 (s, 0,7H), 9,06 (s, 0,3H), 8,08-8,39 (m, 1H), 6,39-7,06 (m, 5H), 4,45-4,65 (m, 1H), 3,68-4,00 (m, 1H), 2,44-3,61 (m, 8H), 2,12-2,37 (m, 2H), 1,74-2,01 (m, 2H), 0,58-1,60 (m, 7H), 0,36-0,50 (m, 2H), 0,00-0,14 (m, 2H).	472,22 M+H

Bảng 3

Vi dụ	Dung môi đotêr hóa để xác định, phổ NMR	Dữ liệu NMR	MS
15	CDCl ₃	7,30-7,40 (m, 1H), 6,89-6,99 (m, 1H), 6,52-6,69 (m, 3H), 6,18-6,26 (m, 1H), 4,60-4,73 (m, 0,5H), 4,09-4,33 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 0,5H), 3,49-3,61 (m, 4H), 3,26-3,44 (m, 0,5H), 2,71-3,18 (m, 4,5H), 0,71-2,66 (m, 13H), 0,39-0,56 (m, 2H), 0,04-0,17 (m, 2H).	486,23 M+H
16	DMSO-d ₆	9,07 (br s, 0,7H), 9,05 (br s, 0,3H), 7,61-7,68 (m, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 6,45-6,60 (m, 2H), 4,56-4,59 (m, 0,3H), 4,48-4,52 (m, 0,7H), 4,06 (q, 0,3H, J = 5,0 Hz), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,82-3,84 (m, 0,7H), 2,50-3,52 (m, 7H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 1H), 0,98-1,41 (m, 5H), 0,69-0,78 (m, 1H), 0,41-0,43 (m, 2H), 0,02-0,09 (m, 2H).	473,22 M+H
17	DMSO-d ₆	9,11 (br s, 1H), 7,50-7,59 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 6,94 (d, 0,7H, J = 8,2 Hz), 6,83 (d, 0,3H, J = 7,3 Hz), 6,38-6,62 (m, 3H), 4,50-4,57 (m, 1H), 3,40-3,62 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 1H), 2,74-3,03 (m, 4H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 1,77-1,95 (m, 2H), 1,41-1,55 (m, 2H), 0,95-1,06 (m, 2H), 0,70-0,81 (m, 2H), 0,38-0,44 (m, 2H), 0,02-0,09 (m, 2H).	522,26 M+H
18	CD ₃ OD	7,89-8,12 (m, 2H), 6,99 (d, 0,2H, J = 7,8 Hz), 6,97 (d, 0,8H, J = 8,2 Hz), 6,64 (d, 0,2H, J = 2,8 Hz), 6,60-6,62 (m, 1,6H), 5,61 (d, 0,8H, J = 9,6 Hz), 5,57 (d, 0,2H, J = 9,2 Hz), 3,23-3,24 (m, 5H), 3,11-3,22 (m, 2H), 2,83-3,00 (m, 2H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,27-2,40 (m, 2H), 1,93-2,21 (m, 2H), 1,44-1,67 (m, 2H), 0,74-1,41 (m, 5H), 0,42-0,52 (m, 2H), 0,06-0,18 (m, 2H).	471,22 M+H
19	DMSO-d ₆	9,10 (s, 0,7H), 9,07 (s, 0,3H), 8,20 (d, 0,7H, J = 6,0 Hz), 8,13 (d, 0,3H, J = 5,5 Hz), 6,87-6,97 (m, 1H), 6,45-6,73 (m, 3H), 6,40 (dd, 0,7H, J = 6,0, 2,3 Hz), 6,34 (dd, 0,3H, J = 5,5, 2,3 Hz), 4,24-4,51 (m, 1H), 3,67-4,01 (m, 1H), 2,35-3,81 (m, 8H), 2,14-2,35 (m, 2H), 1,73-1,98 (m, 2H), 1,53-1,66 (m, 1H), 1,35-1,49 (m, 1H), 0,63-1,31 (m, 5H), 0,34-0,50 (m, 2H), 0,03-0,14 (m, 2H).	473,25 M+H
20	DMSO-d ₆	9,09 (s, 1H), 7,67 (d, 0,7H, J = 7,8 Hz), 7,63 (d, 0,3H, J = 7,3 Hz), 6,93 (d, 0,7H, J = 8,2 Hz), 6,88 (d, 0,3H, J = 8,2 Hz), 6,58 (d, 0,7H, J = 2,3 Hz), 6,49-6,55 (m, 1H), 6,46 (dd, 0,3H, J = 5,2, 2,3 Hz), 6,07-6,14 (m, 1,7H), 6,05 (dd, 0,3H, J = 7,8, 2,6 Hz), 4,36-4,44 (m, 0,7H), 3,80-4,23 (m, 0,6H), 3,63-3,67 (m, 0,7H), 3,47 (s, 2,1H), 3,44 (s, 0,9H), 2,37-3,54 (m, 8H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,18 (dd, 1H, J = 12,4, 6,4 Hz), 1,73-1,96 (m, 2H), 1,53-1,67 (m, 1H), 1,30-1,51 (m, 2H), 1,11-1,19 (m, 1H), 0,95-1,08 (m, 1H), 0,61-0,81 (m, 2H), 0,35-0,48 (m, 2H), 0,01-0,11 (m, 2H).	486,26 M+H
21	DMSO-d ₆	9,06-9,13 (m, 1H), 7,94 (s, 0,7H), 7,78-7,91 (m, 1,3H), 6,85-6,98 (m, 1H), 6,60 (s, 0,7H), 6,45-6,57 (m, 1,3H), 4,55-4,95 (m, 0,3H), 4,49-4,60 (m, 0,7H), 3,88-4,07 (m, 1,7H), 2,39-3,56 (m, 7,3H), 2,15-2,35 (m, 2H), 1,77-1,99 (m, 2H), 1,52-1,67 (m, 1H), 0,96-1,44 (m, 4H), 0,62-0,92 (m, 2H), 0,38-0,48 (m, 2H), 0,01-0,13 (m, 2H).	473,25 M+H

Bảng 4

Ví dụ	Dung môi đotêri hóa để xác định phổ NMR	Dữ liệu NMR	MS
2 2	CDCl ₃	8,14-8,18 (m, 1H), 7,03-7,34 (m, 4H), 6,76-6,86 (m, 2H), 4,68 (m, 0,6H), 4,09-4,20 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 0,4H), 3,29-3,40 (m, 0,6H), 2,87-3,13 (m, 6,4H), 2,61-2,66 (m, 1H), 1,86-2,26 (m, 8H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,10-1,24 (m, 2H), 0,67-0,80 (m, 2H), 0,36-0,46 (m, 2H), 0,03-0,13 (m, 2H).	514,27 M+H
2 3	CDCl ₃	7,06-7,43 (m, 6H), 6,27-6,68 (m, 2H), 4,81-4,84 (m, 0,7H), 4,60-4,63 (m, 0,3H), 4,27-4,36 (m, 0,3H), 4,10 (d, 0,7H, J = 11,0 Hz), 3,84 (d, 0,7H, J = 3,8 Hz), 3,57-3,64 (m, 0,3H), 3,34-3,48 (m, 1H), 2,78-3,20 (m, 6H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 2H), 1,87-2,06 (m, 2H), 1,16-1,78 (m, 6H), 0,76-0,93 (m, 2H), 0,47 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 0,06-0,13 (m, 2H).	456,29 M+H
2 4	DMSO-d ₆	9,10 (s, 0,6H), 9,07 (s, 0,4H), 7,19-7,62 (m, 2H), 6,92 (d, 0,6H, J = 8,7 Hz), 6,87 (d, 0,4H, J = 9,2 Hz), 6,66-6,76 (m, 2H), 4,33-4,40 (m, 0,6H), 3,91-3,99 (m, 0,4H), 3,85 (dd, 0,4H, J = 12,8, 8,7 Hz), 3,69 (dd, 0,6H, J = 10,6, 8,2 Hz), 2,38-3,62 (m, 8H), 2,14-2,34 (m, 2H), 1,73-1,96 (m, 2H), 1,51-1,70 (m, 1H), 1,29-1,45 (m, 1H), 0,93-1,27 (m, 3H), 0,49-0,91 (m, 2H), 0,36-0,48 (m, 2H), 0,01-0,12 (m, 2H).	473,27 M+H
2 5	DMSO-d ₆	8,96-9,68 (m, 2H), 6,91 (d, 0,6H, J = 8,2 Hz), 6,88 (d, 0,4H, J = 8,2 Hz), 6,68 (d, 0,6H, J = 2,3 Hz), 6,48-6,64 (m, 1H), 6,45 (dd, 0,4H, J = 8,2, 2,3 Hz), 4,88-5,19 (m, 1H), 4,36-4,44 (m, 0,4H), 4,28-4,36 (m, 0,6H), 3,70-3,82 (m, 1H), 2,30-3,61 (m, 8H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,14-2,21 (m, 1H), 1,73-1,90 (m, 2H), 1,48-1,66 (m, 1H), 0,92-1,45 (m, 4H), 0,66-0,82 (m, 2H), 0,33-0,50 (m, 2H), 0,02-0,14 (m, 2H).	489,26 M+H
2 6	DMSO-d ₆	9,06 (br s, 0,7H), 9,05 (br s, 0,3H), 7,30-7,41 (m, 1H), 6,90 (d, 0,7H, J = 8,2 Hz), 6,84 (d, 0,3H, J = 8,2 Hz), 6,66 (br s, 1H), 6,60 (dd, 1H, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,22-6,43 (m, 2H), 4,39 (br s, 1H), 3,62-4,14 (m, 4H), 2,90-3,21 (m, 4H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,42-2,60 (m, 1H), 2,13-2,29 (m, 2H), 1,72-1,96 (m, 3H), 1,63-1,63 (m, 1H), 1,27-1,39 (m, 1H), 0,94-1,18 (m, 6H), 0,67-0,80 (m, 2H), 0,38 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 0,02 (br s, 2H).	500,31 M+H
2 7	DMSO-d ₆	9,08 (s, 0,6H), 9,06 (s, 0,4H), 8,22 (s, 0,6H), 8,16 (s, 0,4H), 6,92 (d, 0,6H, J = 8,2 Hz), 6,88 (d, 0,4H, J = 7,8 Hz), 6,69 (d, 0,6H, J = 2,8 Hz), 6,62 (dd, 0,6H, J = 8,2, 2,8 Hz), 6,49 (d, 0,4H, J = 2,3 Hz), 6,46 (dd, 0,4H, J = 7,8, 2,3 Hz), 6,40 (s, 0,6H), 6,37 (s, 0,4H), 4,30-4,46 (m, 1H), 3,68-3,93 (m, 1H), 2,40-3,65 (m, 8H), 2,14-2,34 (m, 2H), 1,74-1,93 (m, 2H), 1,52-1,67 (m, 1H), 0,93-1,44 (m, 3H), 0,61-0,91 (m, 3H), 0,36-0,48 (m, 2H), 0,01-0,10 (m, 2H).	473,28 M+H
2 8	CD ₃ OD	8,04 (s, 0,7H), 7,92 (s, 0,3H), 7,66-7,73 (m, 1H), 6,91-7,06 (m, 1H), 6,48-6,73 (m, 3H), 2,87-3,06 (m, 12H), 2,24-2,74 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,71-1,86 (m, 1H), 1,00-1,67 (m, 8H), 0,77-1,04 (m, 2H), 0,42-0,70 (m, 2H), 0,06-0,34 (m, 2H).	500,31 M+H

Bảng 5

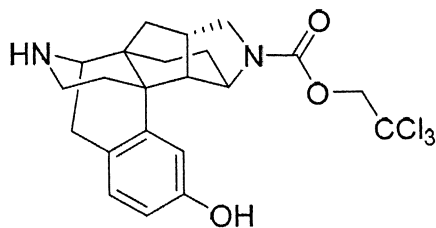
Ví dụ	Dung môi đotêri hóa để xác định phổ NMR	Dữ liệu NMR	MS
2 9	DMSO- d 6	9,38 (br s, 1H), 8,91 (br s, 0,3H), 8,74 (br s, 0,7H), 8,25-8,29 (m, 1H), 7,35-7,51 (m, 3H), 7,02 (d, 0,7H, J = 8,2 Hz), 6,96 (d, 0,3H, J = 8,7 Hz), 6,65-6,70 (m, 1,3H), 6,50-6,57 (m, 0,7H), 4,40 (dd, 0,7H, J = 6,0, 2,3 Hz), 3,89-4,00 (m, 1,7H), 3,00-3,57 (m, 9,6H), 2,87-2,92 (m, 1H), 2,47-2,57 (m, 1H), 1,91-2,10 (m, 1H), 1,64-1,77 (m, 1H), 1,31-1,59 (m, 3H), 1,10 (br s, 1H), 0,48-0,69 (m, 4H), 0,33-0,39 (m, 1H).	472,24 M+H
3 0	DMSO- d 6	11,82-11,96 (m, 1H), 9,36 (br s, 1H), 9,00 (br s, 0,3H), 8,85 (br s, 0,7H), 7,35-7,47 (m, 2H), 6,98 (d, 0,7H, J = 7,3 Hz), 6,93 (d, 0,3H, J = 7,8 Hz), 6,46-6,67 (m, 2H), 6,12-6,21 (m, 1H), 4,29-4,37 (m, 0,7H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 0,3H), 2,84-3,63 (m, 12H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,59-1,71 (m, 1H), 1,43-1,54 (m, 1H), 1,27-1,38 (m, 2H), 0,96-1,13 (m, 1H), 0,33-0,62 (m, 6H).	472,26 M+H
3 1	CD3OD	7,68-7,89 (m, 1H), 7,50-7,66 (m, 1H), 7,12 (d, 0,7H, J = 8,7 Hz), 7,06 (d, 0,3H, J = 8,2 Hz), 6,61-6,78 (m, 2H), 6,45 (t, 0,7H, J = 6,9 Hz), 6,39 (t, 0,3H, J = 6,9 Hz), 3,62 (s, 2,1H), 3,60 (s, 0,9H), 3,09-3,35 (m, 10H), 2,86-3,08 (2H, m), 2,69-2,85 (m, 1H), 2,07-2,21 (m, 1H), 1,46-1,96 (m, 4,7H), 1,08-1,21 (m, 1,3H), 0,68-0,96 (m, 3H), 0,43-0,57 (m, 2H).	486,21 M+H
3 2	CD3OD	7,45-7,66 (m, 1H), 7,11 (d, 0,7H, J = 8,2 Hz), 7,06 (d, 0,3H, J = 8,7 Hz), 6,61-6,79 (m, 2H), 6,27 (d, 0,7H, J = 6,9 Hz), 6,21 (d, 0,3H, J = 7,3 Hz), 3,11-5,00 (m, 10H), 3,02 (dd, 1H, J = 13,3, 7,3 Hz), 2,69-2,94 (m, 2H), 2,34 (s, 2,1H), 2,30 (s, 0,9H), 2,06-2,20 (m, 1H), 1,46-1,92 (m, 4,7H), 1,06-1,21 (m, 1,3H), 0,70-0,96 (m, 3H), 0,42-0,55 (m, 2H).	486,22 M+H
3 3	CD3OD	8,06 (s, 0,8H), 7,94 (br s, 0,2H), 7,73 (d, 0,8H, J = 8,7 Hz), 7,56-7,66 (m, 0,2H), 7,02-7,17 (m, 1H), 6,48-6,82 (m, 3H), 3,09-4,98 (m, 13H), 3,03 (dd, 1H, J = 13,3, 7,3 Hz), 2,73-2,96 (m, 2H), 2,07-2,22 (m, 1H), 1,39-1,96 (m, 4,8H), 0,90-1,34 (m, 2,2H), 0,70-0,88 (m, 2H), 0,42-0,58 (m, 2H).	486,21 M+H
3 4	CD3OD	7,58 (dd, 0,7H, J = 9,2, 6,9 Hz), 7,46-7,54 (m, 0,3H), 7,13 (d, 0,7H, J = 8,2 Hz), 7,07 (d, 0,3H, J = 8,7 Hz), 6,55-6,84 (m, 3H), 6,38-6,51 (m, 1H), 3,26-5,26 (m, 13H), 2,89-3,11 (m, 2H), 2,70-2,86 (m, 1H), 2,07-2,22 (m, 1H), 1,83-2,01 (m, 1H), 1,33-1,77 (m, 4H), 1,09-1,21 (m, 1H), 0,71-1,04 (m, 3H), 0,43-0,57 (m, 2H).	486,22 M+H

Ví dụ tham chiếu 7-1

Tổng hợp hợp chất 2,2,2-tricloetyl (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-3H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-

metanonaphto[1,2-e]indol-3-carboxylat

[Công thức 47]



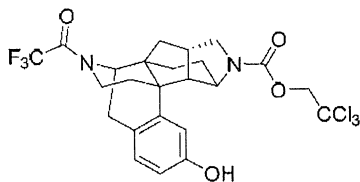
Bổ sung hợp chất 2,2,2-tricloetyl (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-3H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carboxylat (972,7mg, 2,00mmol) tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong tài liệu WO2014/136305, ví dụ 34 (1) vào bình thót phục hồi thể tích 100mL và hòa tan trong metylen clorua (20mL). Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, tiếp theo, dung dịch 1M chứa bo tribromua trong metylen clorua (6mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng cùng với khuấy mạnh và tiếp theo, hỗn hợp tạo ra được khuấy trong thời gian 1 giờ cùng với việc làm ấm lên nhiệt độ trong phòng.

Bổ sung dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa (30mL) vào dung dịch phản ứng và tiếp theo, hỗn hợp tạo ra được chiết bằng cloroform (20mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,04g, >100%) dưới dạng chất dạng bột màu trắng. Sản phẩm thô được sử dụng luôn cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ tham chiếu 7-2

Tổng hợp hợp chất 2,2,2-tricloetyl (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-14-(2,2,2-trifloaxetyl)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-3H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carboxylat

[Công thức 48]

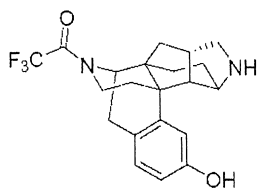


Bổ sung hợp chất 2,2,2-tricloetyl (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-3H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carboxylat (1,04 g) tổng hợp trong ví dụ tham chiếu 7-1 vào bình phục hồi thể tích 100mL và hòa tan trong THF (20mL). Bổ sung triethylamin (2,79mL, 20mmol) và anhydrit trifloaxetic (1,41mL, 10mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa (50mL) và tiếp theo, chiết bằng etyl axetat (30 mL x 2). Lóp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,46g, >100%) dưới dạng chất dạng bột màu trắng. Sản phẩm thô được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ tham chiếu 7-3

Tổng hợp hợp chất 2,2,2-triflo-1-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-14-yl)etan-1-on

[Công thức 49]



Bổ sung 2,2,2-tricloetyl (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-14-(2,2,2-trifloaxetyl)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-3H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carboxylat (1,46g) tổng hợp trong ví dụ

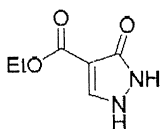
tham chiếu 7-2 vào bình phục hồi thể tích 100mL và hòa tan trong axit axetic (25mL). Bổ sung bột kẽm (1,31g, 20mmol) vào dung dịch thu được và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit để loại bỏ bột kẽm dư. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và tiếp theo, được tạo đồng sôi với toluen. Phần còn lại được pha loãng bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa (30mL) và tiếp theo, chiết bằng cloroform (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 16g) sử dụng etyl axetat và metanol (gradien nồng độ từ 0 đến 30%) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (215mg, tổng hiệu suất là 27% trong 3 bước) dưới dạng chất bột màu vàng nhạt.

^1H NMR CDCl_3 : 6,96-7,06 (m, 1H), 6,64-6,72 (m, 1H), 6,52-6,58 (m, 1H), 5,90 (br s, 1H), 4,90 (d, 0,5H, $J = 6,8\text{Hz}$), 4,34 (dd, 0,5H, $J = 6,5, 13,8\text{Hz}$), 4,18-4,24 (m, 0,5H), 2,72-3,81 (m, 8,5H), 2,21-2,45 (m, 1H), 1,46-2,00 (m, 3H), 0,99-1,43 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 8-1

Tổng hợp hợp chất etyl 3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-carboxylat

[Công thức 50]



Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong tài liệu WO2011/090935.

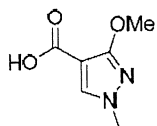
Bổ sung dung dịch 20% chứa natri etoxit trong etanol (60mL) và etyl 2-(etoxymetylen)malonat (10,5mL, 524mmol) vào bình thu gom có thể tích 500mL và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Bổ sung hydrazin monohydrat (5,1mL, 104mmol) vào hỗn hợp thu được, hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ kết

hợp với gia nhiệt và tiếp theo, làm lạnh huyền phù màu vàng thu được xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung từ từ axit clohydric 1N (180mL) vào dung dịch phản ứng được khuấy mạnh ở cùng nhiệt độ nêu trên để thu được dung dịch màu vàng. Bổ sung etyl axetat (150mL) vào dung dịch thu được và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Lớp hữu cơ được tách riêng và tiếp theo, lớp nước được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan và chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và kết tinh phần còn lại thu được bằng cách sử dụng etyl axetat và hexan để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (2,82g, 35%) dưới dạng các tinh thể màu vàng (hỗn hợp của các chất đồng phân). MS ES M-H = 155

Ví dụ tham chiếu 8-2

Tổng hợp hợp chất axit 3-metoxi-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

[Công thức 51]



Bổ sung etyl 3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-carboxylat (200mg, 1,28mmol), iodometan (397μL, 6,40mmol) và DMF (5mL) vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 50mL, natri hydrua (60%, được phân tán trong parafin lỏng, 256mg, 6,40mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 22 giờ. Trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp tạo ra được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, tiếp theo, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được cho tiến hành sắc ký cột silicagel (25g) sử dụng etyl axetat và hexan (gradient nồng độ từ 5 đến 60%) làm dung môi rửa giải để thu được etyl 3-metoxi-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (51mg, 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bổ sung etyl 3-metoxi-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (51mg,

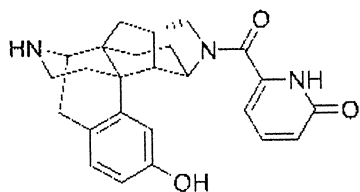
0,279mmol) thu được ở trên vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 50mL và hòa tan trong etanol (1mL), tiếp theo, dung dịch nước natri hydroxit 5N (0,5mL, 2,50mmol) được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Bổ sung axit clohydric 1N (2,7mL) vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp tạo ra được cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại thu được trong THF, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc sử dụng xelit và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (43mg, 100%) dưới dạng bột màu trắng.

^1H NMR DMSO- d_6 : 11,91 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

Ví dụ 35

Tổng hợp hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on

[Công thức 52]



Bổ sung hợp chất 2,2,2-triflo-1-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-14-yl)etan-1-on (54mg, 136 μ mol) tổng hợp trong ví dụ tham chiếu 7-3, axit 6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxylic (67mg, 0,48mmol) và HATU (197mg, 0,52mmol) vào ống nghiệm thể tích 10mL và được tạo huyền phù trong THF (2mL), tiếp theo, trietylamin (100 μ L, 0,72mmol) và DMA (100 μ L) được bổ sung vào huyền phù và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ.

Bổ sung etanolamin (100 μ L) và metanol (2mL) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ nêu trên trong thời gian 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan phần còn

lại thu được trong cloroform (30mL) và dung dịch được rửa bằng dung dịch nước amoniac 6% (10mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được chiết bằng cloroform (20mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 16g) sử dụng metanol và cloroform (gradient nồng độ từ 10 đến 30%) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-14-(2,2,2-trifloaxetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on (M+H = 514,26) dưới dạng chất bột màu trắng.

Hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-14-(2,2,2-trifloaxetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on thu được ở trên được hòa tan trong metanol (5mL) trong bình phục hồi thể tích 100mL, natri bohđrua (124mg, 3,26mmol) được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước amoniac 6% (20mL) và huyền phù được rửa bằng cloroform (20mL x 2). Lớp nước được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 12g) sử dụng metanol và cloroform (gradient nồng độ từ 10 đến 30%) làm dung môi rửa giải và bằng cách đó được tinh chế để thu được hỗn hợp của hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-14-(2,2,2-trifloaxetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on và hợp chất nêu ở phần đề mục này, hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on.

Hỗn hợp thu được ở trên được hòa tan trong nước amoniac đặc (3mL) trong bình phục hồi thể tích 50mL và dung dịch được gia nhiệt ở nhiệt độ

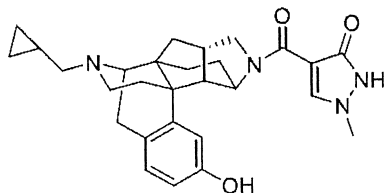
80°C trong thời gian 18 giờ trong ống đậy kín bằng nút cao su. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 7g) sử dụng metanol và cloroform (gradient nồng độ từ 10 đến 50%) làm dung môi rửa giải. Sản phẩm thô thu được được nghiền bột bằng cách sử dụng metanol (0,2mL) và t-butyl methyl ete (3mL) để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (23mg, 41%).

¹H NMR DMSO-d₆: 9,08 (s, 1H), 7,53 (dd, 0,7H, J = 6,9, 8,7Hz), 7,47 (dd, 0,3H, J = 7,3, 9,2Hz), 6,92 (d, 0,7H, J = 8,2Hz), 6,87 (d, 0,3H, J = 7,8Hz), 6,39-6,58 (m, 4H), 4,42-4,45 (m, 0,7H), 4,13-4,17 (m, 0,3H), 3,89-3,94 (m, 0,3H), 3,71-3,76 (m, 0,7H), 3,61 (d, 0,7H, J = 11,0Hz), 3,45-3,48 (m, 0,3H), 3,15-3,27 (m, 1H), 2,80-3,09 (m, 5H), 2,64-2,73 (m, 1H), 2,13-2,44 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,25-1,59 (m, 2H), 1,12-1,15 (d, 1H, J = 11,0Hz), 1,01-1,07 (m, 1H), 0,88-0,94 (m, 1H), 0,66-0,74 (m, 1H).

Ví dụ 36

Tổng hợp hợp chất 4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on

[Công thức 53]



Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(Xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (30mg, 86μmol), axit 3-metoxi-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (29mg, 0,19mmol), diisopropyletylamin (75μL, 0,43mmol) và HATU (72mg, 0,19mmol) được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, duy nhất THF (2mL)

được sử dụng làm dung môi. Bổ sung dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và tiếp theo, huyền phù được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (silicagel, 10g) sử dụng metanol và etyl axetat (gradient nồng độ từ 0 đến 30%) làm dung môi rửa giải và bằng cách đó được tinh chế để thu được hợp chất ((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-3H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-yl)(3-metoxi-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanon (33,3mg, 80%) dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt.

¹H NMR CD₃OD: 7,69 (s, 0,7H), 7,55 (s, 0,3H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,63 (d, 0,7H, J = 2,8Hz), 6,53-6,58 (m, 1,3H), 2,78-5,02 (m, 8H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (s, 2,1H), 3,68 (s, 0,9H), 2,53-2,57 (m, 1H), 2,31-2,33 (m, 2H), 1,90-2,09 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,51-0,78 (m, 7H), 0,45-0,48 (m, 2H), 0,09-0,12 (m, 2H).

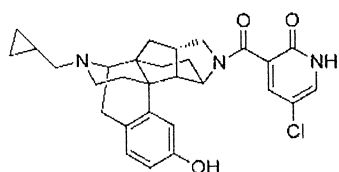
Bổ sung hợp chất ((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-3H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-yl)(3-metoxi-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanon (15mg, 31μmol) thu được ở trên vào bình thót cổ đáy tròn thể tích 30mL và hòa tan trong metylen clorua (1mL). Dung dịch 1,0M chứa bo tribromua trong metylen clorua (153μL, 0,15mmol) được bổ sung vào dung dịch trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol được bổ sung để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và tiếp theo, huyền phù được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo,

phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được cho tiến hành phương pháp TLC điều chế sử dụng metanol chứa nước amoniac và cloroform (nồng độ, 10%) làm dung môi hiện hình để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (10,6mg, 73%) dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt.

^1H NMR DMSO- d_6 : 11,47 (s, 0,1H), 11,37 (s, 0,9H), 9,11 (s, 1H), 8,09 (s, 0,9H), 7,48 (s, 0,1H), 6,94 (d, 1H, $J = 8,2\text{Hz}$), 6,60 (d, 1H, $J = 2,3\text{Hz}$), 6,54 (dd, 1H, $J = 8,2,2,3\text{Hz}$), 4,33-4,50 (m, 1H), 2,50-4,07 (m, 12H), 2,19-2,34 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 1H), 0,70-1,43 (m, 6H), 0,38-0,53 (m, 2H), 0,02-0,16 (m, 2H).

Ví dụ 37

Tổng hợp hợp chất 5-clo-3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on
[Công thức 54]



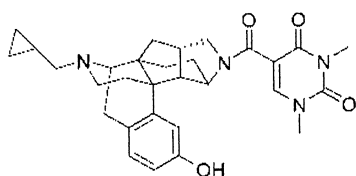
Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (20mg, 57 μmol), axit 5-clo-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carboxylic (22mg, 0,13mmol), diisopropyletylamin (50 μL , 0,29mmol) và HATU (72mg, 0,13mmol) được cho phản ứng theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, duy nhất THF (1mL) được sử dụng làm dung môi. Bổ sung dung dịch 1,4N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và tiếp theo, huyền phù được chiết bằng cloroform. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan,

chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 8g) sử dụng metanol và etyl axetat (gradien nồng độ từ 0 đến 80%) làm dung môi rửa giải và bằng cách đó được tinh chế để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (11,6mg, 40%) là chất vô định hình màu nâu.

^1H NMR DMSO- d_6 : 11,99 (br s, 1H), 9,06 (br s, 1H), 7,68 (s, 0,7H), 7,59 (s, 0,3H), 7,48 (d, 1H, $J = 2,3\text{Hz}$), 6,89 (d, 0,7H, $J = 8,2\text{Hz}$), 6,85 (d, 0,3H, $J = 8,2\text{Hz}$), 6,40-6,56 (m, 2H), 4,25-4,32 (m, 0,7H), 3,93-3,98 (m, 0,3H), 3,78-3,84 (m, 0,3H), 2,11-3,62 (m, 10,7H), 1,68-1,91 (m, 2H), 1,48-1,63 (m, 1H), 0,87-1,46 (m, 4H), 0,50-0,79 (m, 2H), 0,29-0,47 (m, 2H), 0,06-0,12 (m, 2H).

Ví dụ 38

Tổng hợp hợp chất 5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1,3-dimetylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion [Công thức 55]



Theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1, hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-10-ol (35mg, 98 μmol), axit 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (35mg, 0,19mmol), trietylamin (70 μL , 0,50mmol) và HATU (145mg, 0,38mmol) được cho phản ứng, tiếp theo, bổ sung dung dịch 2N chứa amoniac trong metanol vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong dung dịch nước amoniac 6% (20mL) và huyền phù được chiết bằng etyl axetat (15 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa

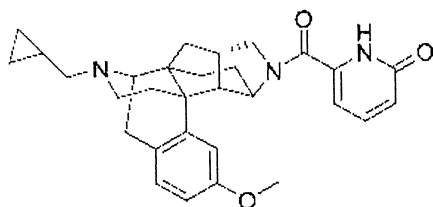
bằng nước muối bão hòa (10mL) và tiếp theo, làm khô trên magie sulfat khan. Chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 10g) sử dụng metanol và etyl axetat (gradient nồng độ từ 0 đến 30%) làm dung môi rửa giải và bằng cách đó được tinh chế. Chất dạng xi-rô thu được được hòa tan trong metanol (0,2mL), tiếp theo, nghiền thành bột bằng cách bổ sung t-butyl methyl ete (3mL) vào dung dịch và được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (39mg, 76%) dưới dạng bột màu trắng.

^1H NMR CD_3OD : 7,82 (s, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,52-6,65 (m, 2H), 4.53-4.62 (m, 1H), 4,02-4,18 (m, 1H), 3,50-3,80 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,81-3,18 (m, 5H), 2,57-2,59 (m, 1H), 2,30-2,38 (m, 2H), 1,93-2,09 (m, 2H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,43-1,59 (m, 2H), 1,10-1,29 (m, 2H), 0,81-0,95 (m, 2H), 0,44-0,53 (m, 2H), 0,08-0,17 (m, 2H).

Ví dụ 39

Tổng hợp hợp chất 6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on

[Công thức 56]



Thực nghiệm được tiến hành theo cách thức tương tự như cách thức trong ví dụ 1.

Hợp chất (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol (82mg, 0,23mmol) điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu WO2013/035833, ví dụ 67, triethylamin (200 μL ,

1,43mmol) và HATU (167mg, 0,44mmol) được cho tiến hành phản ứng. Tiếp theo, bổ sung etanolamin (200 μ L) và metanol (1mL) vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng và tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (50mL) và được rửa bằng dung dịch nước amoniac 6% (50mL). Lớp nước được chiết bằng cloroform (30mL x 2) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không hòa tan được tách riêng bằng cách lọc và tiếp theo, phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được cho tiến hành sắc ký cột (aminosilicagel, 7g) sử dụng metanol và etyl axetat (gradient nồng độ từ 10 đến 50%) làm dung môi rửa giải và bằng cách đó được tinh chế. Chất dạng xi-rô thu được được hòa tan trong metanol (0,2mL) và tiếp theo, được nghiền bột bằng cách bổ sung t-butyl methyl ete (3mL) vào dung dịch. Bột thu được được làm khô ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (87mg, 100%) dưới dạng chất dạng vô định hình màu trắng.

^1H NMR DMSO- d_6 : 7,5 (br s, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 6,45-6,73 (m, 4H), 4,40-4,45 (m, 0,7H), 3,84-3,89 (m, 0,3H), 3,69 (s, 3H), 3,55-3,62 (m, 1H), 2,95-3,22 (m, 4H), 2,79-2,84 (m, 2H), 2,13-2,62 (m, 4H), 1,79-1,87 (m, 2H), 1,26-1,60 (m, 3H), 0,99-1,14 (m, 3H), 0,70-0,74 (m, 1H), 0,54-0,61 (m, 1H), 0,39-0,40 (m, 2H), 0,00-0,07 (m, 2H).

Ví dụ 40

Thử nghiệm chức năng thụ thể opioit

Các hoạt tính chức năng của hợp chất được cung cấp bởi sáng chế lên các thụ thể μ , δ và κ opioit được khảo sát.

Phương pháp:

Thử nghiệm được tiến hành bằng cách sử dụng bộ kit Lance Ultra cAMP (PerkinElmer) theo phương pháp được xác định trước cho bộ kit này. Khi đánh giá về hoạt tính chủ vận, các tế bào CHO biểu hiện mỗi một trong số các thụ thể opioit ở người (δ , μ và κ , các mã số truy cập và mã số danh mục được nêu ra dưới đây) và 10 μ M của mỗi một hợp chất thử nghiệm được cho phản ứng trong thời gian 30 phút trong dung dịch đệm phân tích (1 x HBSS,

1M HEPES, pH 7,4, 250mM IBMX (isobutylmethylxanthin), BSA 7,5%) với sự có mặt của forskolin. Sau đó, chất phát hiện cAMP được để trong bộ kit được bổ sung vào đó và sau thời gian 1 giờ, xác định sự phát huỳnh quang phân giải theo thời gian được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa EnVision (PerkinElmer). Hợp chất thử nghiệm và thuốc đối chứng (δ : SNC80, μ : DAMGO, κ : U-69593) được đánh giá trong khoảng nồng độ từ 10^{-12} đến 10^{-5} M, đường cong đáp ứng liều lượng của mỗi một hợp chất thử nghiệm thu được từ các giá trị huỳnh quang tại 665nm và giá trị EC_{50} và giá trị E_{max} được tính toán. Giá trị E_{max} được tính toán là tỷ lệ của phản ứng tối đa của hợp chất thử nghiệm trên phản ứng tối đa của mỗi một thuốc đối chứng, giá trị này được tính là 100%.

SNC80:

(+)-4-[(α R)- α -((2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-methoxybenzyl]-N,N-diethylbenzamid

DAMGO:

[D-Ala²,N-MePhe⁴,Gly-ol]enkephalin

U-69593:

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-Methyl-N-[7-(1-pyrrolidinyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]benzeneacetamid

Các mã số truy cập và mã số danh mục

δ : Mã số danh mục CT4607, Mã số truy cập NM_000911,2

μ : Mã số danh mục CT4605, Mã số truy cập NM_000914

κ : Mã số danh mục CT4606, Mã số truy cập NM_000912

(ChanTest Corporation)

Bảng 6

Ví dụ	Thụ thể δ		Thụ thể μ		Thụ thể κ	
	Giá trị EC_{50} (nM)	E_{max} (%)	Giá trị EC_{50} (nM)	E_{max} (%)	Giá trị EC_{50} (nM)	E_{max} (%)
1	< 3	88	N.C.	8,3*	> 1	12
3	< 3	98	> 1	20	< 1	15
4	< 3	86	N.C.	5,5*	> 10	27
5	< 3	81	> 1	9,7	< 1	20
6	< 3	97	> 10	7,7	N.C.	3,2*
7	< 3	99	> 1	10	N.C.	-0,9*
8	< 3	70	> 1	8,6	< 1	21
9	< 3	74	< 1	15	< 1	14
10	< 3	74	N.C.	6,0*	N.C.	-0,7*
11	< 3	76	> 1	11	N.C.	-2,5*
14	< 3	95	> 1	8,1	N.C.	5,7*
16	< 3	92	> 1	19	< 1	29
19	< 3	91	> 1	19	N.C.	0,6*
28	< 3	92	> 1	16	< 1	13
31	< 3	97	> 10	7,7	N.C.	3,2*
32	< 3	70	> 1	8,6	< 1	21

N.C.: Vì phản ứng tối đa không đạt được ở nồng độ tối đa (10 μ M), nên không tính được giá trị ED_{50} .

*: Vì phản ứng tối đa không đạt được ở nồng độ tối đa, nên tốc độ phản ứng ở nồng độ tối đa được đưa ra làm giá trị tham chiếu.

Như được thể hiện trong bảng 6, có thể khẳng định rằng, hợp chất theo sáng chế có các hoạt tính chủ vận mạnh đối với thụ thể δ opioit, nhưng không có hoạt tính chủ vận hoặc chỉ có hoạt tính chủ vận rất yếu đối với các thụ thể μ và κ .

Ví dụ 41

Thử nghiệm theo mô hình chữ thập nâng cao ở chuột nhắt

Phương pháp thử nghiệm

Để thử nghiệm, chuột C57BL/6N đực 5 đến 6 tuần tuổi được sử dụng. Trên thiết bị mô hình chữ thập nâng cao gồm có một đường chạy không vách chắn (nhánh mở, chiều rộng 6cm, chiều dài 30cm) và một đường chạy có vách chắn (nhánh đóng, chiều rộng 6cm, chiều dài 30cm, độ cao của vách chắn là 15cm) và có độ cao 40cm, chuột được đưa vào sao cho hướng tới đường chạy có vách chắn và được cho phép tự nhiên đi vào trong mô hình chữ thập nâng cao. Mỗi một chất thử nghiệm được hòa tan trong nước muối hoặc HCl 0,005N trong nước muối và được tiêm dưới da ở phần lưng 30 phút trước khi bắt đầu thử nghiệm. Tại thời điểm bắt đầu thử nghiệm, video ghi bằng ca-mê-ra video được khởi động, thời điểm mà tại đó, chuột đi vào trong mô hình chữ thập nâng cao được coi là bắt đầu thử nghiệm và hành vi tìm kiếm được ghi lại trong thời gian 5 phút. Trên cơ sở của hình ảnh video, thời gian lưu lại ở đường chạy được xác định và tỷ lệ thời gian lưu trú đường chạy không vách chắn (%) được tính toán.

Kết quả thử nghiệm

Như được thể hiện trên các Fig.1 và 2, từ thử nghiệm này, đã phát hiện ra rằng, việc dùng theo đường dưới da của hợp chất 1 (hợp chất được mô tả trong ví dụ 1) và hợp chất 7 (hợp chất được mô tả trong ví dụ 7) ở mức liều lượng lần lượt 3mg/kg và 1mg/kg, làm gia tăng đáng kể tỷ lệ thời gian lưu trú ở đường chạy không vách chắn và do đó, có thể khẳng định rằng, các hợp chất nêu trên thể hiện các tác dụng giống chống lo âu. Hợp chất 3 (hợp chất được mô tả trong ví dụ 3), hợp chất 9 (hợp chất được mô tả trong ví dụ 9) và hợp chất 10 (hợp chất được mô tả trong ví dụ 10) cũng chứng tỏ khuynh hướng làm tăng tỷ lệ thời gian lưu trú ở đường chạy không vách chắn (các Fig.3 đến 5).

Ví dụ 42

Thử nghiệm theo mô hình chữ thập nâng cao ở chuột cống

Tác dụng chống lo âu của các hợp chất cung cấp bởi sáng chế được khảo sát bằng thử nghiệm theo mô hình chữ thập nâng cao ở chuột cống.

Phương pháp thử nghiệm

Để thử nghiệm, chuột Wistar đực 7 đến 9 tuần tuổi được sử dụng. Trên thiết bị mô hình chữ thập nâng cao gồm có một đường chạy không vách chắn (chiều rộng 10cm, chiều dài 50cm) và một đường chạy có vách chắn (chiều rộng 10cm, chiều dài 50 cm, độ cao của vách chắn là 30cm) và có chiều cao 50 cm, chuột được đưa vào sao cho hướng tới đường chạy có vách chắn và được cho phép tự nhiên đi vào trong mô hình chữ thập nâng cao và hành vi tìm kiếm được quan sát trong thời gian 5 phút. Mỗi một chất thử nghiệm được hòa tan trong dung dịch nước xyclodextrin 4,5% và được dùng theo đường uống 2 giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm. Dữ liệu thử nghiệm được phân tích tự động bằng cách sử dụng phần mềm phân tích hoạt động hình ảnh video (Smart3,0, PanLab S.L., PanLab) và tỷ lệ thời gian lưu trú ở đường chạy không vách chắn (%) được tính toán.

Kết quả thử nghiệm

Như được thể hiện trên Fig.6, từ thử nghiệm này, đã phát hiện ra rằng, việc dùng theo đường uống với lượng 3mg/kg của mỗi một trong số các hợp chất 7 (hợp chất được mô tả trong ví dụ 7), hợp chất 3 (hợp chất được mô tả trong ví dụ 3) và hợp chất 10 (hợp chất được mô tả trong ví dụ 10) làm gia tăng đáng kể tỷ lệ thời gian lưu trú ở đường chạy không vách chắn và do đó, có thể khẳng định rằng, các hợp chất nêu trên thể hiện các tác dụng giống chống lo âu.

Ví dụ 43

Thử nghiệm ức chế kênh kali ở gen hERG (gen liên quan ether-a-go-go-ở người)

Phương pháp thử nghiệm

Thử nghiệm được tiến hành bằng thiết bị kẹp rập mỗi tự động Port-a-Patch (Nanion Technologies) sử dụng các tế bào CHO biểu hiện ổn định kênh hERG (mua từ Channelopathy Foundation). Điện thế màng của tế bào được duy trì ở mức -80mV , tiếp theo, tiến hành áp dụng xung khử cực ở mức

+20mV trong thời gian 1,5 giây và xung thử nghiệm tiếp theo ở mức -50mV trong thời gian 1,5 giây với tần số 1 lần trên 10 giây và dòng hERG được khẳng định là dòng điện đuôi được cảm ứng bởi xung thử nghiệm. Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dịch ngoại bào (137mM NaCl, 4mM KCl, 1,8mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 10mM D(+)-glucoza, 10mM HEPES, pH 7,4) và dung dịch được tạo hồi lưu ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Tỷ lệ ức chế thu được từ tỷ lệ của giá trị dòng điện đuôi quan sát được sau khi hợp chất được áp dụng dựa vào giá trị dòng điện đuôi quan sát được trước khi hợp chất được áp dụng, giá trị này được tính là 100%. Để thử nghiệm, các tác giả sáng chế đã sử dụng các tế bào thể hiện giá trị dòng điện đuôi đỉnh không nhỏ hơn 300 pA, dòng điện đuôi kết thúc nhỏ hơn 10% so với giá trị dòng điện ban đầu và dòng điện rò nhỏ hơn 200 pA.

Kết quả thử nghiệm

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong bảng 7.

Trong bảng, các hợp chất 1, 3, 7, 9 và 10 là các hợp chất lần lượt được mô tả trong các ví dụ 1, 3, 7, 9 và 10.

Từ các kết quả thể hiện trong bảng 7, nhận thấy rõ ràng tất cả các hợp chất thử nghiệm chỉ thể hiện các tác dụng ức chế yếu.

Mặc khác, đã được bộc lộ rằng, các hợp chất bộc lộ trong tài liệu WO2013/35833 (tài liệu sáng chế 4) bao gồm các hợp chất có các tác dụng ức chế hERG mạnh.

Bảng 7

Ví dụ	Nồng độ	Tác dụng ức chế kênh hERG
Hợp chất 1	10 μ M	<50%
Hợp chất 3	10 μ M	<50%
Hợp chất 7	10 μ M	<50%
Hợp chất 9	10 μ M	<50%
Hợp chất 10	10 μ M	<50%
Hợp chất so sánh 1	10 μ M	>50%

Hợp chất so sánh 2	10 μ M	>50%
--------------------	------------	------

Hợp chất so sánh 1: Hợp chất trong tài liệu WO2013/35833, ví dụ 93 (hợp chất 104)

Hợp chất so sánh 2: Hợp chất trong tài liệu WO2013/35833, ví dụ 205 (hợp chất 267)

Ví dụ 44

Thử nghiệm ức chế phản ứng tăng cảm xúc sử dụng chuột đã loại bỏ thùy khứu giác (OBX)

Phương pháp thử nghiệm

Theo phương pháp của tác giả Saitoh et al. (Saitoh A, Yamada M, Yamada M, Takahashi K, Yamaguchi K, Murasawa H, Nakatani A, Tatsumi Y, Hirose N and Kamei J: Anti-depressant-like effects of the delta-opioid receptor agonist SNC80 ((+)-4-[(α R)- α -[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(2-propenyl)-1-piperazinyl]-(3-methoxyphenyl)methyl]-N,N-diethylbenzamide) in an olfactory bulbectomized rat model, Brain Res., 2008, 1208:160-169), các chuột OBX được chuẩn bị bằng cách chiết lấy các thùy khứu giác ở chuột và tiếp theo, nuôi dưỡng chuột chuột trong môi trường tách biệt. Phản ứng tăng cảm xúc được đánh giá vào ngày 14 sau khi phẫu thuật và trước khi phân vào các nhóm và 2 giờ sau khi sử dụng vào các ngày 1, 4, 7, 10 và 14 của giai đoạn sử dụng theo các tiêu chuẩn đánh giá phản ứng tăng cảm xúc của tác giả Gomita et al. (Gomita et al., Behavioral pharmacological and electroencephalographical studies of 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepine-2,4-(3H,5H:)-dione (Clobazam), Folia Pharmacologica Japonica, 82, 267 (1983)). Thuốc được dùng theo đường dưới da mỗi ngày một lần liên tục trong thời gian 14 ngày. Để làm thuốc đối chứng dương, fluoxetine, đây là thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI), được sử dụng. Để làm dung môi, xyclodextrin 1% (CD) được sử dụng.

Kết quả thử nghiệm

Sử dụng 0,1mg/kg của chất thử nghiệm (hợp chất được mô tả trong ví dụ 7 nêu trên) làm giảm đáng kể các phản ứng tăng cảm xúc của chuột OBX

từ ngày 4 của giai đoạn sử dụng so với nhóm sử dụng dung môi và phục hồi tình trạng thậm chí ở mức có thể so sánh được với mức của chuột thuộc nhóm phẫu thuật giả vào ngày 7 của giai đoạn sử dụng. Việc sử dụng 1mg/kg của chất thử nghiệm làm giảm đáng kể các phản ứng tăng cảm xúc của chuột OBX từ ngày 1 của giai đoạn sử dụng so với nhóm sử dụng dung môi và phục hồi tình trạng thậm chí ở mức so sánh được với tình trạng của chuột thuộc nhóm phẫu thuật giả vào ngày 4 của giai đoạn sử dụng. Các tác dụng này được duy trì tới ngày 14. Mặt khác, việc sử dụng fluoxetine với lượng 10mg/kg làm giảm đáng kể các phản ứng tăng cảm xúc của chuột OBX vào ngày 14 của giai đoạn sử dụng so với nhóm sử dụng dung môi.

Từ khảo sát ở trên, có thể thấy rằng, chất thử nghiệm có thể có khả năng thể hiện các tác dụng dạng chống trầm cảm thậm chí ngay cả dùng duy nhất, khác với SSRI. Cũng có thể thấy rằng, sự quen thuốc có thể không bị gây ra đối với tác dụng dạng chống trầm cảm của chất thử nghiệm.

Ví dụ 45

Mẫu chuột bị bệnh Parkinson gây ra bởi reserpine

Phương pháp thử nghiệm

Chuột ICR đực (5 tuần tuổi, Japan SLC) có được và được sử dụng sau giai đoạn làm thích nghi (5 đến 12 ngày).

Mẫu chuột bị bệnh PD được chuẩn bị với sự tham khảo báo cáo của tác giả Hille et al. (Exp. Neurol., 2001, 172:189). Mẫu chuột này được chuẩn bị bằng cách sử dụng reserpine theo đường trong phúc mạc (5mg/kg) 18 đến 24 giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm. Thử nghiệm được tiến hành bằng cách sử dụng theo đường dưới da hợp chất thử nghiệm cho mỗi một chuột vào ngày thử nghiệm, ngay khi đưa chuột vào lồng để theo dõi hoạt động vận động và đo khoảng cách di chuyển trong thời gian 60 phút.

Kết quả thử nghiệm

Vì việc sử dụng chất thử nghiệm (hợp chất được mô tả trong ví dụ 7 nêu trên) ở mức 10mg/kg làm gia tăng đáng kể hành vi tìm kiếm và cả khuynh hướng gia tăng hành vi đứng được phát hiện, mặc dù không có ý nghĩa ($P =$

0,16), nên tác dụng chữa trị bệnh Parkinson của chất thử nghiệm được đề xuất.

Ví dụ 46

Đánh giá sử dụng mẫu chuột bàng quang tăng hoạt gây ra bởi nhồi máu não

Phương pháp thử nghiệm

Mẫu chuột gây tắc động mạch não giữa tạm thời được chuẩn bị bằng cách sử dụng chuột đực SD 8 tuần tuổi trong điều kiện gây mê hô hấp bằng isoflurane. Vào ngày tiếp theo, cổ chuột được cắt hở chút ít trong điều kiện gây mê hô hấp bằng isofluran và một ống thông để sử dụng được cố định ở tĩnh mạch cảnh và hướng về phía lưng. Phương pháp phẫu thuật đo áp lực bàng quang cũng được tiến hành và đầu còn lại của ống thông luồn vào trong bàng quang được dẫn về phía lưng và được nối với đầu quay ống thông.

Vào ngày 4 sau khi phẫu thuật gây thiếu máu cục bộ não, phương pháp đo áp lực bàng quang được tiến hành trong điều kiện không gây mê và không giam giữ. Áp suất trong bàng quang được đo trong một thời gian ổn định, tiếp theo, môi trường được dùng theo đường tĩnh mạch và giá trị áp lực được đo trong khoảng 30 phút là giá trị trước khi dùng chất thử nghiệm. Tiếp theo, chất thử nghiệm được dùng theo cách lũy tiến và theo đường tĩnh mạch từ liều lượng thấp nhất với các khoảng giãn cách khoảng 30 phút và giá trị được đo trong khoảng 30 phút sau mỗi một lần dùng. Đối với các chuột được xác định là biểu hiện chứng đái rắt (khoảng cách đi tiểu là 10 phút hoặc ít hơn) khi xác định trước khi sử dụng, áp suất tĩnh trong bàng quang, áp suất tại thời điểm tiểu tiện, khoảng cách đi tiểu và lượng nước tiểu đơn được đo tại mỗi một thời điểm.

Kết quả thử nghiệm

Kết quả đo được thể hiện trong bảng 8.

Như được thấy rõ từ các kết quả được thể hiện trong bảng 8, chất thử nghiệm (hợp chất được mô tả trong ví dụ 7 nêu trên) không ảnh hưởng đến áp suất tĩnh trong bàng quang và áp suất tại thời điểm tiểu tiện ở tất cả các mức liều lượng. Mặc khác, khoảng cách đi tiểu và lượng nước tiểu đơn đã chứng tỏ khuynh hướng gia tăng phụ thuộc liều lượng và do đó, tác dụng cải thiện

chứng đái rít của chất thử nghiệm được đề xuất.

Bảng 8

	n	Thử mang	0,01mg/kg	0,1mg/kg
Áp suất tĩnh (mmHg)	5	10,6±1,3	9,5±1,3	9,6±1,1
Áp suất tại thời điểm tiểu tiện (mmHg)	5	41,4±10,0	42,9±10,7	42,8±9,7
Khoảng cách đi tiểu (giây)	5	384,4±63,2	450,7±76,9	547,4±122,5
Lượng nước tiểu đơn (g)	5	0,288±0,061	0,310±0,068	0,403±0,129

Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (n = 5)

Ví dụ 47

Thử nghiệm về độ ổn định chuyển hóa

Phương pháp thử nghiệm

Các vi lập thể gan người và chất thử nghiệm được cho phản ứng trong một thời gian xác định (0 đến 60 phút). Chất thử nghiệm, chất thử nghiệm này không được chuyển hóa trong mẫu phản ứng, được đo và tỷ lệ còn lại được tính toán. Tỷ lệ chất thử nghiệm còn lại tại thời điểm khi thời gian phản ứng là 0 giờ được lấy là 100%. Tỷ lệ còn lại sau khi ủ được vẽ đồ thị dựa vào thời gian là đồ thị đẳng tuyến logarit để thu được đường hồi quy ($y = 100e^{-kt}$, k = độ nghiêng của đường thẳng: hằng số tỷ lệ thanh thải) và độ thanh thải chuyển hóa CL_{int} (mL/phút/kg) được tính toán bằng cách sử dụng phương trình sau.

$$CL_{int}^* = k(-\text{phút}) \times 52,5 \text{ (mg protein MS/g gan)} \times 26 \text{ (g gan/kg)/protein MS (mg protein MS/mL)}$$

*: Davies, B. and Morris T., Physiological parameters in laboratory animals and humans, Pharm. Res., 10(7):1093-1095, 1993

Kết quả thử nghiệm

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong bảng 9.

Bảng 9

	Ví dụ 1	Ví dụ 7	Ví dụ 10	Ví dụ 16	Hợp chất so sánh 1
Clint	19	5,6	13	18	25

Hợp chất so sánh 1: Tài liệu WO2013/35833, ví dụ 93 (hợp chất 104)

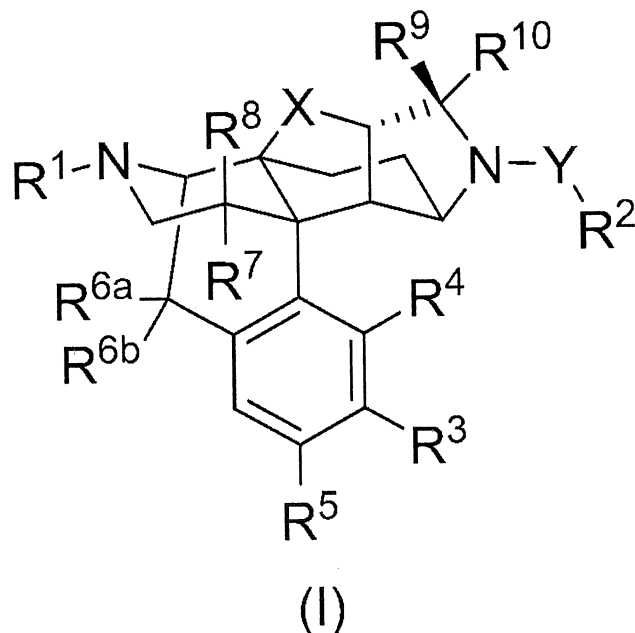
Như được thấy rõ từ kết quả được thể hiện trong bảng 9, có thể thấy rằng, hợp chất theo sáng chế có độ ổn định chuyển hóa thích hợp. Mặt khác, có thể thấy rằng, các hợp chất mô tả trong tài liệu WO2013/35833 (tài liệu sáng chế 4) bao gồm các hợp chất thể hiện độ ổn định chuyển hóa không thích hợp.

Mô tả các kí hiệu

Trên các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.6, trục tung để chỉ tỷ lệ thời gian lưu trú ở đường chạy không vách chắn và trục hoành để chỉ thuốc thử nghiệm và liều lượng của nó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I) sau đây:



trong đó R^1 là hydro; C_{1-10} alkyl; C_{6-10} aryl; C_{2-6} alkenyl; xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; C_{3-6} xycloalkyl; hoặc heteroarylalkyl mà ở đó gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon,

R^2 là vòng dị vòng chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và ít nhất là một nguyên tử cacbon làm các nguyên tử tạo vòng, chứa ít nhất là một tập hợp gồm các nguyên tử tạo vòng liền kề được liên kết bởi liên kết đôi, và còn được thế bằng ít nhất là một nhóm oxo,

R^2 liên kết với Y qua nguyên tử cacbon là nguyên tử tạo vòng của R^2 ,

R^3 , R^4 , và R^5 , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; hydroxy; halogen; xyano; carbamoyl; C_{1-6} alkoxy; C_{6-10} aryloxy; C_{1-6} alkanoyloxy; nitro; amino; C_{1-8} alkylamino; C_{6-10} arylamino; hoặc axylamino mà ở đó gốc axyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon,

R^{6a} và R^{6b} , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; flo; hoặc hydroxy, hoặc R^{6a} và R^{6b} kết hợp với nhau để thể hiện $=O$,

R^7 và R^8 , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; flo; hoặc hydroxy,

R^9 và R^{10} , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; C_{1-6} alkyl; C_{6-10} aryl; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng; aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; heteroarylalkyl mà ở đó gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc C_{2-6} alkenyl,

X là O hoặc CH_2 , và

Y là $C(=O)$,

với điều kiện là C_{1-10} alkyl là R^1 ; gốc alkylen và gốc xycloalkyl của xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 ; gốc alkylen của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 ; và gốc alkylen của heteroarylalkyl mà ở đó gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S là các nguyên tử tạo vòng, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 có thể được thể bằng ít nhất là một phần tử thể được chọn từ:

1 đến 6 halogen; hydroxy; C_{1-6} alkoxy; C_{6-10} aryloxy; C_{1-6} alkanoyl; C_{1-6} alkanoyloxy; carboxyl; alkoxycarbonyl mà ở đó gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; carbamoyl; alkylcarbamoyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; dialkylcarbamoyl mà ở đó mỗi gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; alkylsulfonyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; aminosulfonyl; alkylsulfinyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; alkylthio mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; C_{1-6} alkoxy được thể bằng 1 đến 6 halogen; và arylcarbonyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon,

C_{6-10} aryl là R^1 ; gốc aryl của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 ; gốc aryl của C_{6-10} aryloxy là R^3 , R^4 , hoặc R^5 ; gốc aryl của C_{6-10} arylamino là R^3 , R^4 , hoặc R^5 ; C_{6-10} aryl là R^9 hoặc R^{10} ; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng là R^9 hoặc R^{10} ; gốc aryl của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^9 hoặc R^{10} ; và gốc heteroaryl của heteroarylalkyl mà ở đó gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^9 hoặc R^{10} có thể được thế bằng ít nhất là một phần tử thế được chọn từ:

C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkoxy; C_{1-6} alkanoyloxy; hydroxy; alkoxy carbonyl mà ở đó gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; carbamoyl; alkyl carbamoyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; dialkyl carbamoyl mà ở đó mỗi gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; halogen; nitro; xyano; C_{1-6} alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen; C_{1-6} alkoxy được thế bằng 1 đến 3 halogen; phenyl; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng; phenoxy; phenylalkyl mà ở đó alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon; và metylendioxy,

vòng dị vòng làm R^2 có thể có, ngoài nhóm oxo, các phần tử thế mà C_{6-10} aryl là R^1 nêu trên có thể có,

khi R^1 là C_{1-10} alkyl, nó có thể được thế bằng $NR^{11}R^{12}$, mà ở đó R^{11} và R^{12} , là giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; C_{1-10} alkyl; hoặc aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc R^{11} , R^{12} , nguyên tử nitơ mà liên kết với R^{11} và R^{12} , và tùy ý, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại có thể kết hợp cùng với nhau để tạo thành vòng có 5 đến 7 cạnh, và gốc alkylen của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 có thể được thế bằng ít nhất là một phần tử thế được chọn từ phenyl, và C_{1-6} alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen),

chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó.

2. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 1, trong đó R^1 là C_{1-10} alkyl; xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon.

3. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^1 là xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon.

4. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 1, trong đó R^1 là C_{2-6} alkyl được thế bằng hydroxy; C_{1-6} alkyl được thế bằng 1 đến 6 halogen; hoặc C_{2-6} alkyl được thế bằng C_{1-6} alkoxy.

5. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 1, trong đó R^1 là alyl, flopropyl, 2-(pyridin-3-yl)etyl, 2-(metylsulfonyl)etyl, hoặc 2-(aminosulfonyl)etyl.

6. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^2 là vòng dị vòng có 5 đến 7 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và ít nhất là một nguyên tử cacbon làm các nguyên tử tạo vòng, chứa ít nhất là một tập hợp gồm các nguyên tử tạo vòng liền kề được liên kết bởi liên kết đôi, và còn được thế bằng ít nhất là một nhóm oxo; hoặc vòng dị vòng bao gồm vòng dị vòng nêu trên và vòng benzen được ngưng tụ với nó.

7. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là pyridin 1-oxit, mà có thể được thế bằng 1 đến 4 phân tử

thể được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và C_{1-10} alkyl không được thế.

8. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^2 là pyridin 1-oxit.

9. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là pyridin-2(1H)-on, mà có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thể được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và C_{1-10} alkyl không được thế.

10. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, và 9, trong đó R^2 là pyridin-2(1H)-on; 1-(C_{1-6} alkyl)pyridin-2(1H)-on; hoặc 6-(C_{1-6} alkyl)pyridin-2(1H)-on.

11. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là pyridin-4(1H)-on, mà có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thể được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và C_{1-10} alkyl không được thế.

12. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, và 11, trong đó R^2 là pyridin-4(1H)-on, hoặc 1-(C_{1-6} alkyl)pyridin-4(1H)-on.

13. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là pyridazin-3(2H)-on, mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và C_{1-10} alkyl không được thế.

14. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, và 13, trong đó R^2 là pyridazin-3(2H)-on.
15. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là pyrazin-2(1H)-on, mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl và C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo.
16. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, và 15, trong đó R^2 là pyrazin-2(1H)-on.
17. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là 4H-pyran-4-on, hoặc 2H-pyran-2-on, mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và C_{1-10} alkyl không được thế.
18. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, và 17, trong đó R^2 là 4H-pyran-4-on, hoặc 2H-pyran-2-on.
19. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là quinolin-2(1H)-on, mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và C_{1-10} alkyl không được thế.
20. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, và 19, trong đó R^2 là quinolin-2(1H)-on.
21. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là pyrimidin-4(3H)-on, hoặc pyrimidin-

2,4(1H,3H)-dion, mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và C_{1-10} alkyl không được thế.

22. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, và 21, trong đó R^2 là pyrimidin-4(3H)-on, hoặc pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

23. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó X là CH_2 .

24. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó một trong số R^3 và R^4 là hydroxy, và nhóm còn lại là hydro.

25. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó R^3 là halogen; xyano; carbamoyl; C_{1-6} alkoxy; C_{1-6} alkanoyloxy; amino; hoặc axylamino mà ở đó gốc axyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon, R^4 là hydro hoặc hydroxy, và R^5 là hydro.

26. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó R^3 là hydroxy; carbamoyl; hoặc C_{1-6} alkanoyloxy, R^4 là hydro, và R^5 là hydro.

27. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó R^3 là hydroxy, R^4 là hydro, và R^5 là hydro.

28. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, trong đó tất cả các nhóm R^3 , R^4 , và R^5 đều là hydro.

29. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các

điểm từ 1 đến 28, trong đó tất cả các nhóm R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 , và R^{10} đều là hydro.

30. Hợp chất có công thức (I) nêu trên, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 1, trong đó:

R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 , và R^{10} là hydro,

R^1 là hydro; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon,

R^2 là vòng dị vòng có 5 đến 7 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và ít nhất là một nguyên tử cacbon làm các nguyên tử tạo vòng, chứa ít nhất là một tập hợp gồm các nguyên tử tạo vòng liền kề được liên kết bởi liên kết đôi, và còn được thế bằng ít nhất là một nhóm oxo; hoặc vòng dị vòng bao gồm vòng dị vòng nêu trên và vòng benzen được ngưng tụ với nó,

R^2 liên kết với Y qua nguyên tử cacbon của R^2 làm nguyên tử tạo vòng,

R^3 và R^4 , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; hydroxy; halogen; xyano; carbamoyl; C_{1-6} alkoxy; C_{6-10} aryloxy; C_{1-6} alkanoyloxy; amino; hoặc axylamino mà ở đó gốc axyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon,

X là CH_2 , và

Y là $C(=O)$,

với điều kiện là C_{1-6} alkyl là R^1 ; gốc alkylen và gốc xycloalkyl của xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 ; và gốc alkylen của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 có thể được thế bằng ít nhất là một phần tử thế được chọn từ:

1 đến 6 halogen; hydroxy; C_{1-6} alkoxy; C_{6-10} aryloxy; C_{1-6} alkanoyl; C_{1-6} alkanoyloxy; carboxyl; alkoxycarbonyl mà ở đó gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên

tử cacbon; carbamoyl; alkylcarbamoyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; dialkylcarbamoyl mà ở đó mỗi gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; alkylsulfonyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; aminosulfonyl; alkylsulfinyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; alkylthio mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; C₁₋₆ alkoxy được thế bằng 1 đến 6 halogen; và arylcarbonyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon,

gốc aryl của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R¹; và gốc aryl của C₆₋₁₀ aryloxy là R³ hoặc R⁴ có thể được thế bằng ít nhất là một phần tử thế được chọn từ:

C₁₋₆ alkyl; C₁₋₆ alkoxy; C₁₋₆ alkanoyloxy; hydroxy; alkoxycarbonyl mà ở đó gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; carbamoyl; alkylcarbamoyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; dialkylcarbamoyl mà ở đó mỗi gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; halogen; nitro; xyano; C₁₋₆ alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen; C₁₋₆ alkoxy được thế bằng 1 đến 3 halogen; phenyl; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S là các nguyên tử tạo vòng; phenoxy; phenylalkyl mà ở đó alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon; và metylendioxy,

vòng dị vòng là R² có thể có, ngoài nhóm oxo, ít nhất là một trong số các phần tử thế mà gốc aryl của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R¹ nêu trên có thể có, và

gốc alkylen của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R¹ có thể được thế bằng ít nhất là một phần tử thế được chọn từ phenyl, và C₁₋₆ alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen.

31. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 1 hoặc 30, trong đó R¹ là C₁₋₆ alkyl; xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc aralkyl mà ở đó gốc

aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon.

32. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 1, 30, hoặc 31, trong đó R^1 là xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon.

33. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 1 hoặc 30, trong đó R^1 là C_{2-6} alkyl được thế bằng hydroxy; C_{1-6} alkyl được thế bằng 1 đến 6 halogen; hoặc C_{2-6} alkyl được thế bằng C_{1-6} alkoxy.

34. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 1 hoặc 30, trong đó R^1 là alyl, flopropyl, 2-(pyridin-3-yl)etyl, 2-(metylsulfonyl)etyl, hoặc 2-(aminosulfonyl)etyl.

35. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 34, trong đó R^2 là pyridin 1-oxit, pyridin-2(1H)-on, pyridin-4(1H)-on, pyridazin-3(2H)-on, pyrazin-2(1H)-on, 4H-pyran-4-on, 2H-pyran-2-on, quinolin-2(1H)-on, pyrimidin-4(3H)-on, hoặc pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, mà có thể được thế bằng phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và C_{1-10} alkyl không được thế.

36. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 35, trong đó R^2 là pyridin 1-oxit, mà có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl và C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo.

37. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 36, trong đó R^2 là pyridin 1-oxit.

38. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 35, trong đó R^2 là pyridin-2(1H)-on, mà có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl và C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo.

39. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 35, trong đó R^2 là pyridin-2(1H)-on; 1-(C_{1-6} alkyl)pyridin-2(1H)-on; hoặc 6-(C_{1-6} alkyl)pyridin-2(1H)-on.

40. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 35, trong đó R^2 là pyridin-4(1H)-on, mà có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và C_{1-10} alkyl không được thế.

41. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, từ 30 đến 35, và 40, trong đó R^2 là pyridin-4(1H)-on, hoặc 1-(C_{1-6} alkyl)pyridin-4(1H)-on.

42. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 35, trong đó R^2 là pyridazin-3(2H)-on, mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và không được thế C_{1-10} alkyl.

43. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, từ 30 đến 35, và 42, trong đó R^2 là pyridazin-3(2H)-on.

44. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 35, trong đó R^2 là pyrazin-2(1H)-on, mà có thể được thế

bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và không được thế C_{1-10} alkyl.

45. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, từ 30 đến 35, và 44, trong đó R^2 là pyrazin-2(1H)-on.

46. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 35, trong đó R^2 là 4H-pyran-4-on, hoặc 2H-pyran-2-on, mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và không được thế C_{1-10} alkyl.

47. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, từ 30 đến 35, và 46, trong đó R^2 là 4H-pyran-4-on, hoặc 2H-pyran-2-on.

48. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 35, trong đó R^2 là quinolin-2(1H)-on, mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và không được thế C_{1-10} alkyl.

49. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, từ 30 đến 35, và 48, trong đó R^2 là quinolin-2(1H)-on.

50. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 35, trong đó R^2 là pyrimidin-4(3H)-on, hoặc pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-10} alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, và C_{1-10} alkyl không được thế.

51. Hợp chất, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các

điểm 1, từ 30 đến 35, và 50, trong đó R^2 là pyrimidin-4(3H)-on, hoặc pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion.

52. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 51, trong đó một trong số R^3 và R^4 là hydroxy, và nhóm còn lại là hydro.

53. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 51, trong đó R^3 là halogen; xyano; carbamoyl; C_{1-6} alkoxy; C_{1-6} alkanoyloxy; amino; hoặc axylamino mà ở đó gốc axyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon, và R^4 là hydro hoặc hydroxy.

54. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 51, trong đó R^3 là hydroxy; carbamoyl; hoặc C_{1-6} alkanoyloxy, và R^4 là hydro.

55. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 51, trong đó R^3 là hydroxy, và R^4 là hydro.

56. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, và từ 30 đến 51, trong đó R^3 và R^4 là hydro.

57. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-6-metylpyridin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-4(1H)-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-4(1H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridazin-3(2H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)quinolin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-2H-pyran-2-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-4H-pyran-4-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-4(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrazin-2(1H)-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-axetoxy-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrazin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-ethylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-4(3H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-ethylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on,

5-clo-3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1,3-dimetylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, và

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-metoxo-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó.

58. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 57,

trong đó hợp chất này là

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit.

59. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 57,

trong đó hợp chất này là

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on.

60. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 57,

trong đó hợp chất này là

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on.

61. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 57,

trong đó hợp chất này là

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on.

62. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 57,

trong đó hợp chất này là

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on.

63. Hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 57,

trong đó hợp chất này là

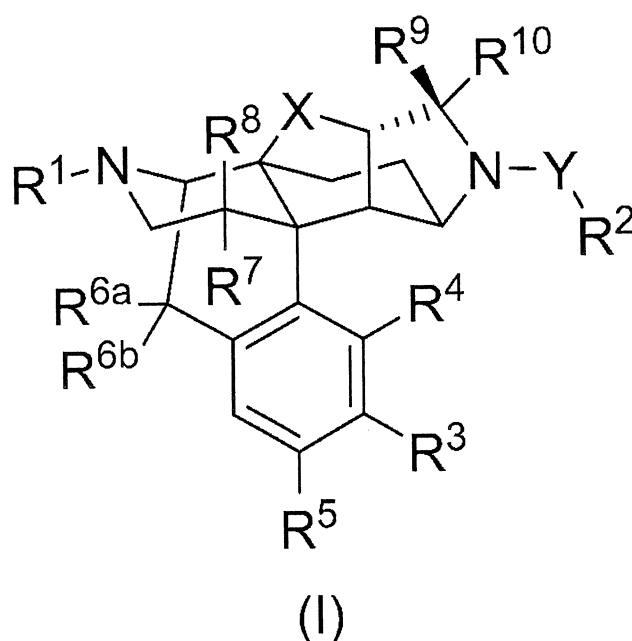
5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-etylpyridin-2(1H)-on.

64. Thuốc chứa hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 63.

65. Dược phẩm chứa hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 63 làm thành phần hoạt tính.

66. Thuốc điều trị bệnh Parkinson, chứng đái rắt, tiểu không kiểm soát, chứng tăng nhãn áp, chứng đau, trầm cảm hoặc lo âu chứa hợp chất, chất hỗn biến hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 63 làm thành phần hoạt tính.

67. Hợp chất có công thức chung (I) sau đây:



trong đó R^1 là hydro; C_{1-10} alkyl; C_{6-10} aryl; C_{2-6} alkenyl; xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; C_{3-6} xycloalkyl; hoặc heteroarylalkyl mà ở đó gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon,

R^2 là vòng dị vòng chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và ít nhất là một nguyên tử cacbon làm các nguyên tử tạo vòng, chứa ít nhất là một tập hợp gồm các nguyên tử tạo vòng liền kề được liên kết bởi liên kết đôi, và còn được thế bằng ít nhất là một nhóm oxo,

R^2 liên kết với Y qua nguyên tử cacbon làm nguyên tử tạo vòng của R^2 ,

R^3 , R^4 , và R^5 , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; hydroxy; halogen; xyano; carbamoyl; C_{1-6} alkoxy; C_{6-10} aryloxy; C_{1-6} alkanoyloxy; nitro; amino; C_{1-8} alkylamino; C_{6-10} arylamino; hoặc axylamino mà ở đó gốc axyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon,

R^{6a} và R^{6b} , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; flo; hoặc hydroxy, hoặc R^{6a} và R^{6b} kết hợp với nhau để thể hiện $=O$,

R^7 và R^8 , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; flo; hoặc hydroxy,

R^9 và R^{10} , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; C_{1-6} alkyl; C_{6-10} aryl; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng; aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; heteroarylalkyl mà ở đó gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc C_{2-6} alkenyl,

X là O hoặc CH_2 , và

Y là $C(=O)$,

với điều kiện là C_{1-10} alkyl là R^1 ; gốc alkylen và gốc xycloalkyl của xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 ; gốc alkylen của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 ; và gốc alkylen của heteroarylalkyl mà ở đó gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 có thể được thể bằng ít nhất là một phần tử thể được chọn từ

1 đến 6 halogen; hydroxy; C_{1-6} alkoxy; C_{6-10} aryloxy; C_{1-6} alkanoyl; C_{1-6} alkanoyloxy; carboxyl; alkoxycarbonyl mà ở đó gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; carbamoyl; alkylcarbamoyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; dialkylcarbamoyl mà ở đó mỗi gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; alkylsulfonyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

aminosulfonyl; alkylsulfinyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; alkylthio mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; C₁₋₆ alkoxy được thế bằng 1 đến 6 halogen; và arylcarbonyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon,

C₆₋₁₀ aryl là R¹; gốc aryl của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R¹; gốc aryl của C₆₋₁₀ aryloxy là R³, R⁴, hoặc R⁵; gốc aryl của C₆₋₁₀ arylamino là R³, R⁴, hoặc R⁵; C₆₋₁₀ aryl là R⁹ hoặc R¹⁰; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S là các nguyên tử tạo vòng là R⁹ hoặc R¹⁰; gốc aryl của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R⁹ hoặc R¹⁰; và gốc heteroaryl của heteroarylalkyl mà ở đó gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon làm R⁹ hoặc R¹⁰ có thể được thế bằng ít nhất là một phần tử thế được chọn từ

C₁₋₆ alkyl; C₁₋₆ alkoxy; C₁₋₆ alkanoyloxy; hydroxy; alkoxycarbonyl mà ở đó gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; carbamoyl; alkylcarbamoyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; dialkylcarbamoyl mà ở đó mỗi gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; halogen; nitro; xyano; C₁₋₆ alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen; C₁₋₆ alkoxy được thế bằng 1 đến 3 halogen; phenyl; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng; phenoxy; phenylalkyl mà ở đó alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon; và metylendioxy,

vòng dị vòng là R² có thể có, ngoài nhóm oxo, các phần tử thế mà C₆₋₁₀ aryl là R¹ nêu trên có thể có,

khi R¹ là C₁₋₁₀ alkyl, nó có thể được thế bằng NR¹¹R¹², mà ở đó R¹¹ và R¹², mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; C₁₋₁₀ alkyl; hoặc aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc R¹¹, R¹², nguyên tử nitơ mà liên kết với R¹¹ và R¹², và tùy ý, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại có thể kết hợp cùng với nhau để tạo thành vòng có 5 đến 7 cạnh, và gốc alkylen của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10

nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R¹ có thể được thế bằng ít nhất là một phần tử thế được chọn từ phenyl, và C₁₋₆ alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen), hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó.

68. Hợp chất theo điểm 67, trong đó hợp chất này được chọn từ:

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-6-metylpyridin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-4(1H)-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-4(1H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridazin-3(2H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)quinolin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-2H-pyran-2-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-4H-pyran-4-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-4(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrazin-2(1H)-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-axetoxy-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrazin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-etylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-4(3H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-etylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on,

5-clo-3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1,3-dimetylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, và

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-metoxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on, hoặc muối được dùng của nó, hoặc solvat của nó.

69. Hợp chất, hoặc muối được dùng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 68, trong đó hợp chất này là

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit.

70. Hợp chất, hoặc muối được dùng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 68,

trong đó hợp chất này là

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on.

71. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 68,

trong đó hợp chất này là

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on.

72. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 68,

trong đó hợp chất này là

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on.

73. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 68,

trong đó hợp chất này là

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on.

74. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm 68,

trong đó hợp chất này là

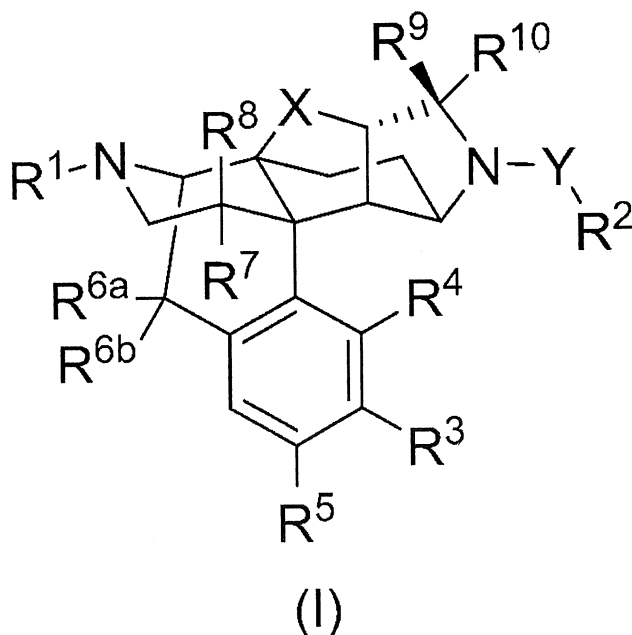
5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-etylpyridin-2(1H)-on.

75. Dược phẩm chứa hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 67 đến 74 làm thành phần hoạt tính.

76. Thuốc điều trị bệnh Parkinson, chứng đái rắt, tiểu không kiểm soát, chứng tăng nhãn áp, chứng đau, trầm cảm hoặc lo âu chứa hợp chất, hoặc muối được

dụng của nó, hoặc solvat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 67 đến 74 làm thành phần hoạt tính.

77. Hợp chất có công thức chung (I) sau đây:



(trong đó R^1 là hydro; C_{1-10} alkyl; C_{6-10} aryl; C_{2-6} alkenyl; xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; C_{3-6} xycloalkyl; hoặc heteroarylalkyl mà ở đó gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon,

R^2 là vòng dị vòng chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và ít nhất là một nguyên tử cacbon làm các nguyên tử tạo vòng, chứa ít nhất là một tập hợp gồm các nguyên tử tạo vòng liền kề được liên kết bởi liên kết đôi, và còn được thế bằng ít nhất là một nhóm oxo,

R^2 liên kết với Y qua nguyên tử cacbon làm nguyên tử tạo vòng của R^2 ,

R^3 , R^4 , và R^5 , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; hydroxy; halogen; xyano; carbamoyl; C_{1-6} alkoxy; C_{6-10} aryloxy; C_{1-6} alkanoyloxy; nitro; amino; C_{1-8} alkylamino; C_{6-10} arylamino; hoặc axylamino mà ở đó gốc axyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon,

R^{6a} và R^{6b} , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; flo; hoặc hydroxy, hoặc R^{6a} và R^{6b} kết hợp với nhau để thể hiện $=O$,

R^7 và R^8 , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; flo; hoặc hydroxy,

R^9 và R^{10} , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; C_{1-6} alkyl; C_{6-10} aryl; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng; aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; heteroarylalkyl mà ở đó gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc C_{2-6} alkenyl,

X là O hoặc CH_2 , và

Y là $C(=O)$,

với điều kiện là C_{1-10} alkyl là R^1 ; gốc alkylen và gốc xycloalkyl của xycloalkylalkyl mà ở đó gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 ; gốc alkylen của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 ; và gốc alkylen của heteroarylalkyl mà ở đó gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S là các nguyên tử tạo vòng, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon làm R^1 có thể được thể bằng ít nhất là một phần tử thể được chọn từ

1 đến 6 halogen; hydroxy; C_{1-6} alkoxy; C_{6-10} aryloxy; C_{1-6} alkanoyl; C_{1-6} alkanoyloxy; carboxyl; alkoxycarbonyl mà ở đó gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; carbamoyl; alkylcarbamoyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; dialkylcarbamoyl mà ở đó mỗi gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; alkylsulfonyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; aminosulfonyl; alkylsulfinyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; alkylthio mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; C_{1-6} alkoxy được thể bằng 1 đến 6 halogen; và arylcarbonyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon,

C_{6-10} aryl là R^1 ; gốc aryl của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 ; gốc aryl của C_{6-10} aryloxy là R^3 , R^4 , hoặc R^5 ; gốc aryl của C_{6-10} arylamino là R^3 , R^4 , hoặc R^5 ; C_{6-10} aryl là R^9 hoặc R^{10} ; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S là các nguyên tử tạo vòng là R^9 hoặc R^{10} ; gốc aryl của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^9 hoặc R^{10} ; và gốc heteroaryl của heteroarylalkyl mà ở đó gốc heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^9 hoặc R^{10} có thể được thế bằng ít nhất là một phần tử thế được chọn từ

C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkoxy; C_{1-6} alkanoyloxy; hydroxy; alkoxycarbonyl mà ở đó gốc alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; carbamoyl; alkylcarbamoyl mà ở đó gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; dialkylcarbamoyl mà ở đó mỗi gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; halogen; nitro; xyano; C_{1-6} alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen; C_{1-6} alkoxy được thế bằng 1 đến 3 halogen; phenyl; heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các nguyên tử tạo vòng; phenoxy; phenylalkyl mà ở đó alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon; và metylendioxy,

vòng dị vòng là R^2 có thể có, ngoài nhóm oxo, các phần tử thế mà C_{6-10} aryl là R^1 nêu trên có thể có,

khi R^1 là C_{1-10} alkyl, nó có thể được thế bằng $NR^{11}R^{12}$, mà ở đó R^{11} và R^{12} , mà giống nhau hoặc khác nhau, là hydro; C_{1-10} alkyl; hoặc aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon; hoặc R^{11} , R^{12} , nguyên tử nitơ mà liên kết với R^{11} và R^{12} , và tùy ý, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại có thể kết hợp cùng với nhau để tạo thành vòng có 5 đến 7 cạnh, và gốc alkylen của aralkyl mà ở đó gốc aryl có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, và gốc alkylen có 1 đến 5 nguyên tử cacbon là R^1 có thể được thế bằng ít nhất là một phần tử thế được chọn từ phenyl, và C_{1-6} alkyl được thế bằng 1 đến 3 halogen),

hoặc muối được dụng của nó.

78. Hợp chất theo điểm 77, trong đó hợp chất này được chọn từ:

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-6-metylpyridin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-4(1H)-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-4(1H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridazin-3(2H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)quinolin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-2H-pyran-2-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-4H-pyran-4-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metylpyridin-4(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrazin-2(1H)-on,

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-axetoxy-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrazin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-etylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyrimidin-4(3H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-etylpyridin-2(1H)-on,

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

4-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-metyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on,

5-clo-3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on,

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1,3-dimetylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, và

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-metoxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng của nó.

79. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó,

trong đó hợp chất này là

2-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin 1-oxit.

80. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó,

trong đó hợp chất này là

3-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-

metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on.

81. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó,

trong đó hợp chất này là

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)pyridin-2(1H)-on.

82. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó,

trong đó hợp chất này là

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-methylpyridin-2(1H)-on.

83. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó,

trong đó hợp chất này là

6-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-methylpyridin-2(1H)-on.

84. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó,

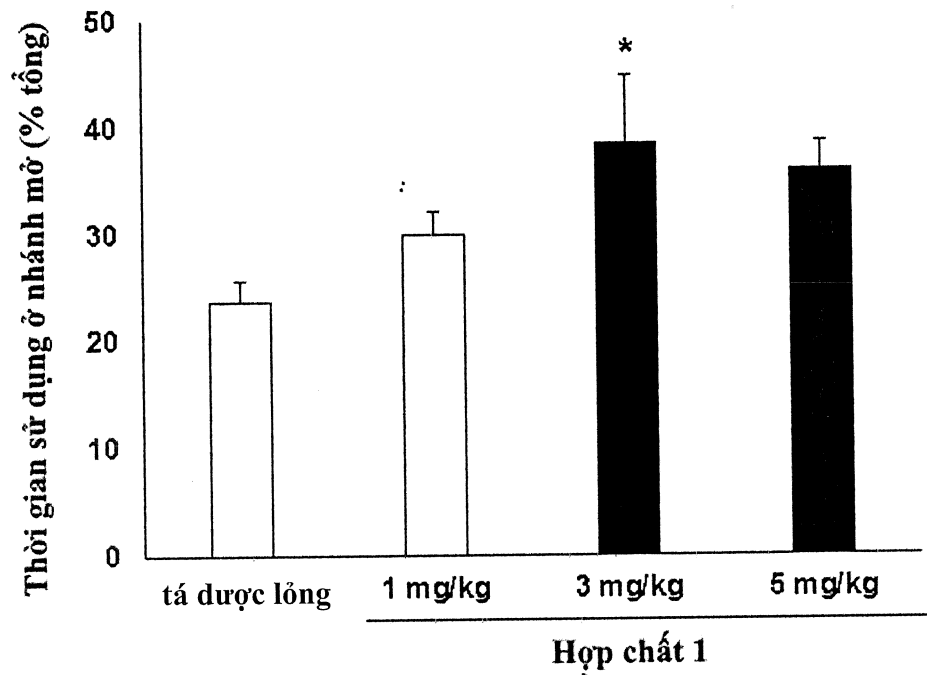
trong đó hợp chất này là

5-((1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(xyclopropylmetyl)-10-hydroxy-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahydro-1H-6,11b-(epiminoetano)-1,5a-metanonaphto[1,2-e]indol-3-carbonyl)-1-ethylpyridin-2(1H)-on.

85. Dược phẩm chứa hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 77 đến 84 làm thành phần hoạt tính.

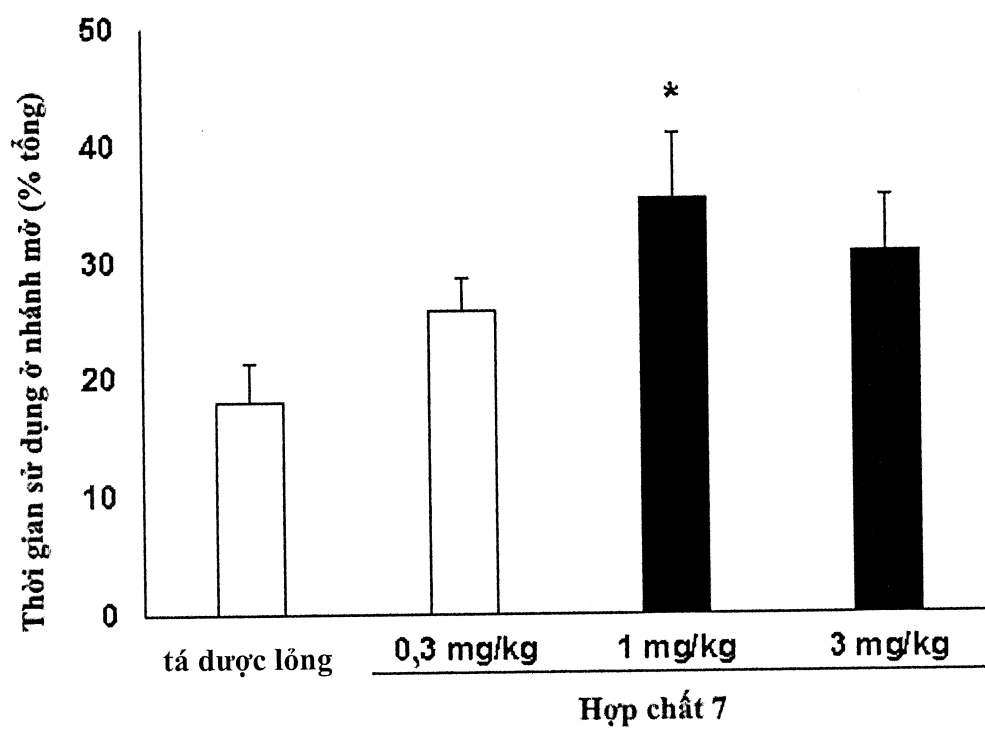
86. Thuốc điều trị bệnh Parkinson, chứng đái rắt, tiểu không kiểm soát, chứng tăng nhãn áp, chứng đau, trầm cảm hoặc lo âu chứa hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 77 đến 84 làm thành phần hoạt tính.

Fig.1



Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($n = 8 \sim 10$), *, $p < 0,05$ so với thể mang (thử nghiệm Dunnett)

Fig.2



Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (n = 8~9), *, $p < 0,05$ so với thể mang (thử nghiệm Dunnett)

Fig.3

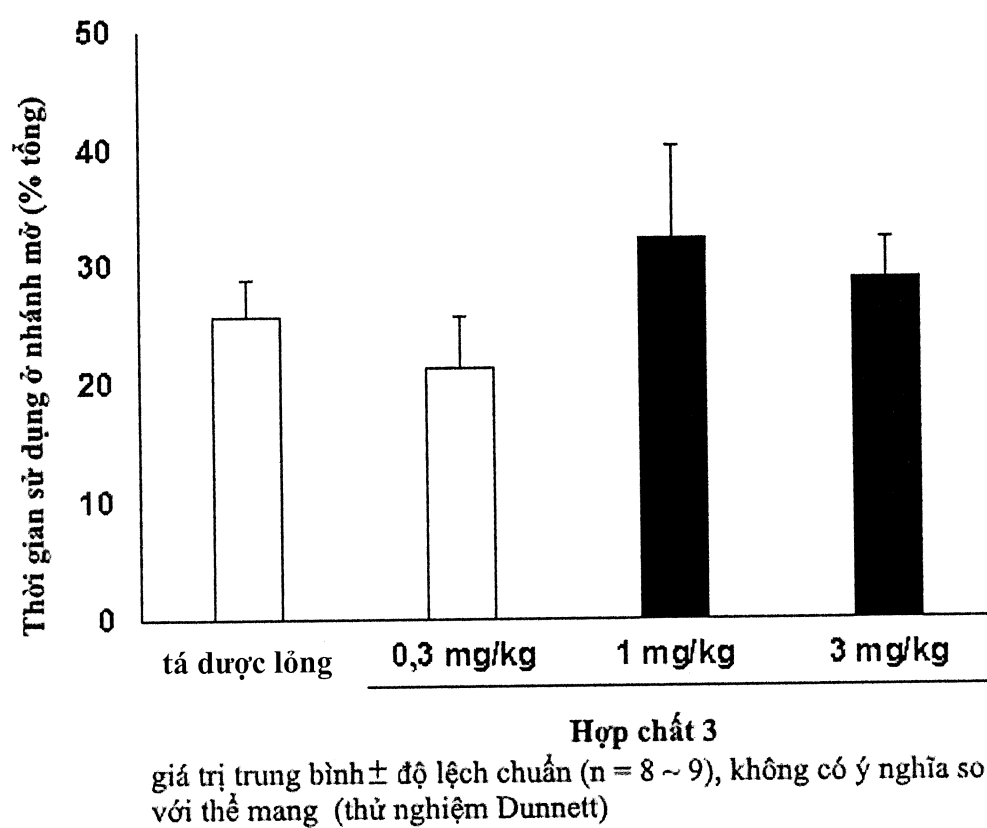
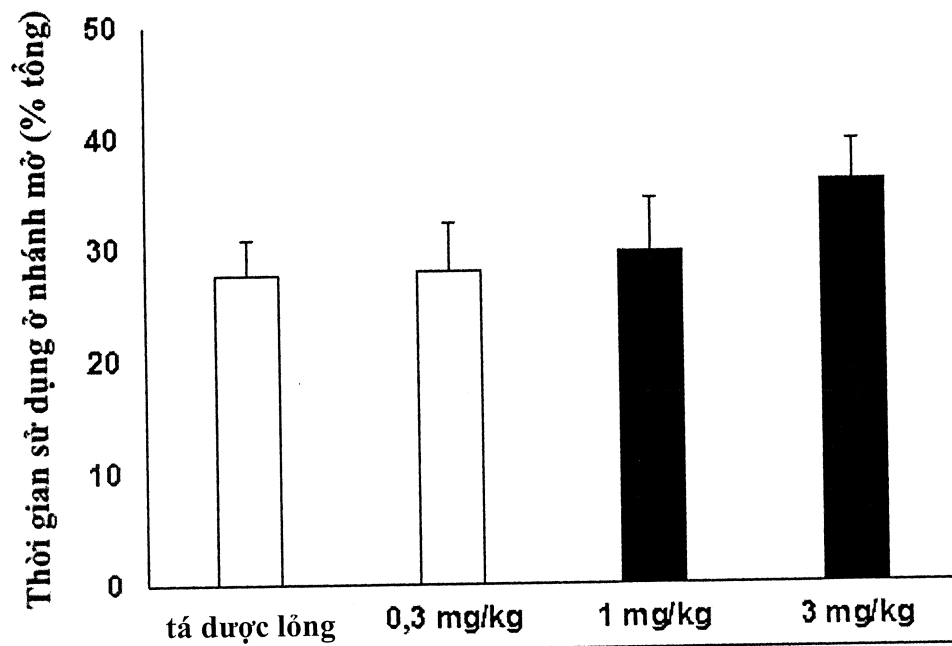


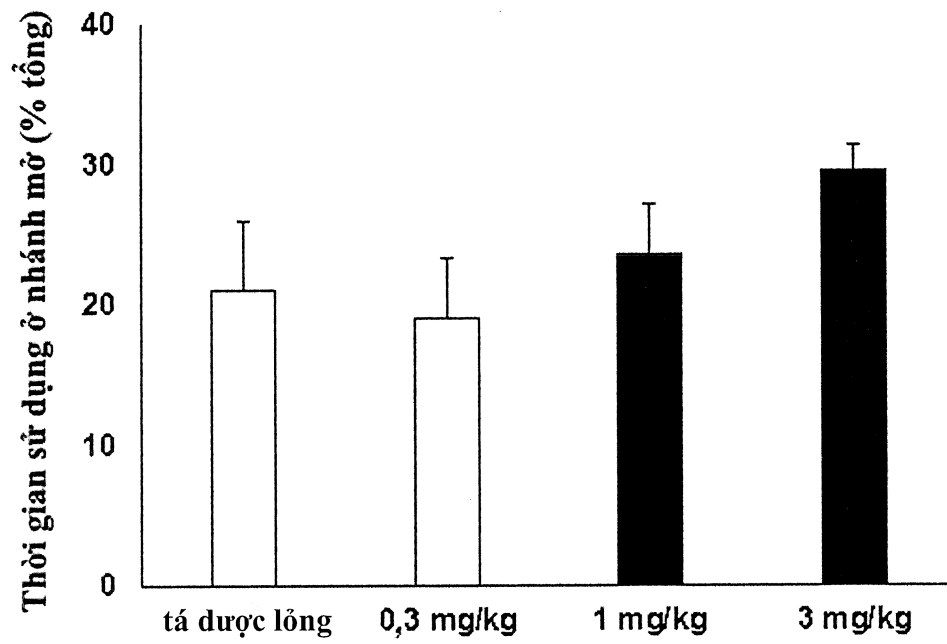
Fig.4



Hợp chất 9

Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($n = 9 \sim 10$), không có ý nghĩa so với thể mang (thử nghiệm Dunnett)

Fig.5

**Hợp chất 10**

giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($n = 8 \sim 9$), không có ý nghĩa so với thể mang (thử nghiệm Dunnett)

Fig.6

