



(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)



1-0035815

(51)⁷ C07D 207/16; A61K 31/496; A61P 13/12; C07D 403/10; A61P 37/08; C07D 401/10; A61K 31/4439; A61P 37/06 (13) B

(21) 1-2019-03964

(22) 23/01/2018

(86) PCT/JP2018/001927 23/01/2018

(87) WO/2018/139438 02/08/2018

(30) 2017-010321 24/01/2017 JP

(45) 25/05/2023 422

(43) 25/12/2019 381A

(73) Astellas Pharma Inc. (JP)

5-1, Nihonbashi-honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, 103-8411 Japan

(72) Yutaka NAKAJIMA (JP); Sunao IMADA (JP); Eriko YAMAMOTO (JP); Kazuyuki TSUCHIYA (JP); Yu HARAYAMA (JP); Shunichiro MATSUMOTO (JP).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT PROLINAMIT ĐƯỢC THỂ PHENYLDIFLOMETYL VÀ ĐƯỢC PHÂN CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mà hữu dụng làm chất ức chế cathepsin S và được phân chứa hợp chất này. Hợp chất này có tác dụng ức chế cathepsin S và sử dụng được làm thành phần hoạt tính của dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh luput ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus - SLE) và viêm thận luput, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô. Hợp chất prolinamit được thể phenyldiflometyl theo sáng chế có tác dụng ức chế cathepsin S và hữu dụng làm tác nhân để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh SLE và viêm thận, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất prolinamit được thế phenyldiflometyl, có tác dụng ức chế cathepsin S và được kỳ vọng để sử dụng làm thành phần hoạt tính của dược phẩm, ví dụ, dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh luput ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus - SLE) và viêm thận luput, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô.

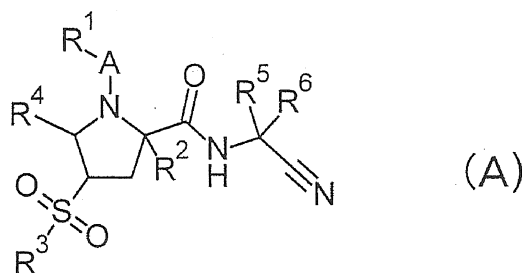
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cathepsin S là xystein proteaza tiêu bào được biểu hiện chủ yếu ở tế bào trình diện kháng nguyên như là tế bào tua, đại thực bào, và tế bào B, và là nguyên nhân dẫn đến sự thoái hóa của chuỗi bất biến liên kết vào phân tử phức hợp tương thích mô chính thuộc loại II (MHC loại II) ở thời điểm tạo ra. Phân tử MHC loại II liên kết vào chính hoặc peptit không bản thể được kết hợp theo cách ngoại bào, và dẫn đến việc tiết các xytokin khác nhau bằng cách thể hiện peptit bản thể hoặc peptit không bản thể đến tế bào T dương tính với CD4. Đã khẳng định được rằng, việc ức chế hoặc loại bỏ cathepsin S ức chế việc tải kháng nguyên peptit đến phân tử MHC loại II, và hơn nữa, việc chặn thể hiện kháng nguyên đến tế bào T dương tính với CD4 làm hạ thấp đáp ứng miễn dịch chống lại các kháng nguyên lạ. (Tham khảo tài liệu: “Immunity”, 1999, vol. 10, No. 2, p. 207-217). Phát hiện ra là, trong trường hợp của bệnh tự miễn dịch như là SLE, thể hiện kháng nguyên được mô tả trên đây xuất hiện khi xét đến peptit bản thể mầm bệnh, và do đó được xem là có khả năng cao làm chất ức chế cathepsin S là hữu dụng để điều trị bệnh tự miễn dịch (tham khảo tài liệu: “Journal of Clinical Investigation”, 1998, Vol. 101, No. 11, p. 2351-2363).

Do đó, có kỳ vọng là chất ức chế cathepsin S hứa hẹn làm tác nhân để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh SLE và viêm thận luput, hoặc tác nhân để ngăn ngừa và/hoặc điều trị dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô.

Tài liệu sáng chế 1 bộc lộ rằng, hợp chất có công thức (A) thể hiện hiệu quả ức chế cathepsin S và là hữu dụng để điều trị bệnh chuyển hóa khác nhau hoặc bệnh miễn dịch như là SLE.

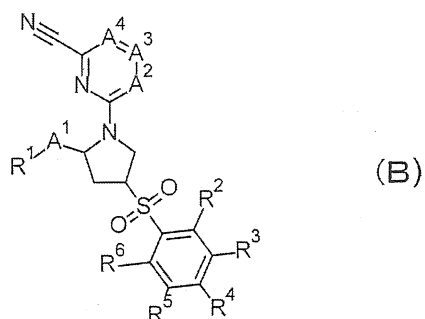
Công thức hóa học 1



(được tham khảo trong bản mô tả này đối với các dấu hiệu trong công thức).

Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ rằng, hợp chất có công thức (B) thể hiện hiệu quả ức chế cathepsin S và là hữu dụng để điều trị bệnh chuyển hóa khác nhau hoặc bệnh miễn dịch như là SLE.

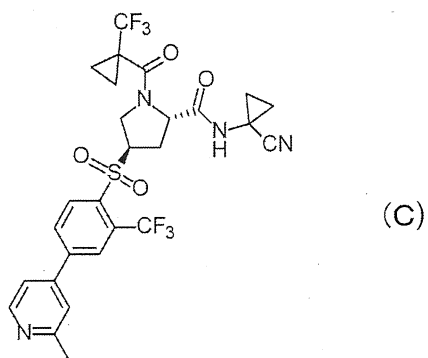
Công thức hóa học 2



(được tham khảo trong bản mô tả này đối với các dấu hiệu trong công thức).

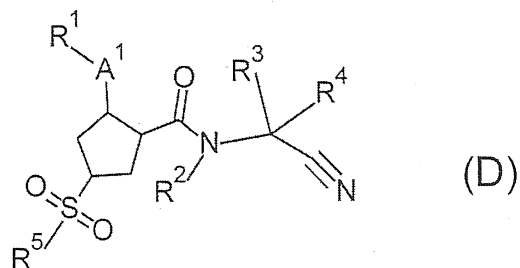
Tài liệu không sáng chế 1 bộc lộ rằng, hợp chất có công thức (C) can thiệp/cản trở tiến triển của bệnh SLE và viêm thận luput.

Công thức hóa học 3



Tài liệu sáng chế 3 bộc lộ rằng, hợp chất có công thức (D) thể hiện hiệu quả ức chế cathepsin S và là hữu dụng để điều trị đái tháo đường và tương tự.

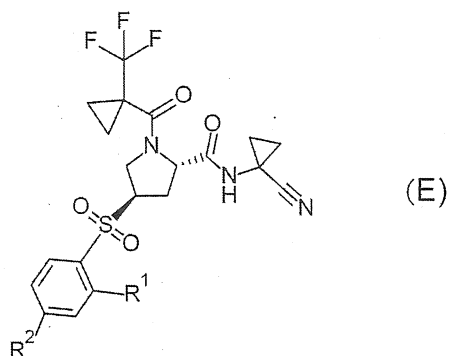
Công thức hóa học 4



(được tham khảo trong bản mô tả này đối với các dấu hiệu trong công thức).

Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ rằng, hợp chất có công thức (E) thể hiện hiệu quả ức chế cathepsin S và là hữu dụng để điều trị đái tháo đường và tương tự.

Công thức hóa học 5



(được tham khảo trong bản mô tả này đối với các dấu hiệu trong công thức).

Các tài liệu tình trạng kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

[Tài liệu sáng chế 1] WO 2010/121918

[Tài liệu sáng chế 2] WO 2012/059507

[Tài liệu sáng chế 3] WO 2010/142650

[Tài liệu sáng chế 4] WO 2017/144483

Tài liệu không sáng chế

[Tài liệu không phải là sáng chế 1] “Annals of the Rheumatic Diseases”, 2015, Vol. 74, p. 452-463

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

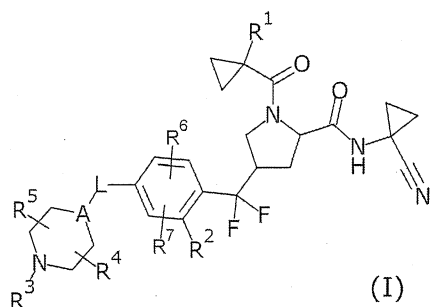
Sáng chế đề xuất hợp chất mà có tác dụng ức chế cathepsin S và được kỳ vọng là hữu dụng làm thành phần hoạt tính của dược phẩm, ví dụ, dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh SLE và viêm thận luput, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô.

Giải pháp cho vấn đề

Với kết quả của việc nghiên cứu chuyên sâu về hợp chất có tác dụng ức chế cathepsin S, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, hợp chất prolinamit được thế phenyldiflometyl có tác dụng ức chế cathepsin S, do đó đã hoàn thiện sáng chế.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, và đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó và một hoặc nhiều tá dược.

Công thức hóa học 6



Trong công thức này,

R^1 là alkyl thấp hoặc halogen-alkyl thấp,

R^2 là halogen hoặc halogen-alkyl thấp,

L là liên kết hoặc $-CH_2-$,

A là CH hoặc N,

R^3 là H hoặc alkyl thấp,

R^4 và R^5 là giống nhau hoặc khác nhau, và là H hoặc alkyl thấp, và

R^6 và R^7 là giống nhau hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp, hoặc halogen).

Trừ khi được mô tả khác đi, trong trường hợp mà ký hiệu trong công thức hóa học trong bản mô tả cũng được sử dụng trong công thức hóa học khác, thì cùng ký hiệu sẽ có cùng ý nghĩa.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh SLE và viêm thận luput, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô, chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó. Được phẩm gồm có tác nhân để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh SLE và viêm thận luput, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô, chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó.

Sáng chế vẫn còn đề cập đến:

- (1) hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, là chất ức chế cathepsin S;
- (2) hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, để sử dụng làm chất ức chế cathepsin S;
- (3) chất ức chế cathepsin S chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó;
- (4) sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó để sản xuất được phẩm nhằm ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh SLE và viêm thận luput, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô;
- (5) sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh SLE và viêm thận luput, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô;
- (6) hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, để sử dụng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh SLE và viêm thận luput, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô; và
- (7) phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh SLE và viêm thận luput, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó.

“Đối tượng” là để chỉ con người hoặc động vật khác cần ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh, và theo một phương án, đối tượng là để chỉ con người cần ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh.

Tác dụng có lợi của sáng chế

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có tác dụng ức chế cathepsin S, và có thể được sử dụng làm tác nhân để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có

bệnh SLE và viêm thận luput, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tiếp theo là phần mô tả chi tiết sáng chế.

Thuật ngữ “alkyl thấp” là để chỉ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon (sau đây còn được viết là C_{1-6}) như là methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, và n-hexyl, và là để chỉ C_{1-4} alkyl theo một phương án, methyl hoặc ethyl theo một phương án, và methyl theo một phương án.

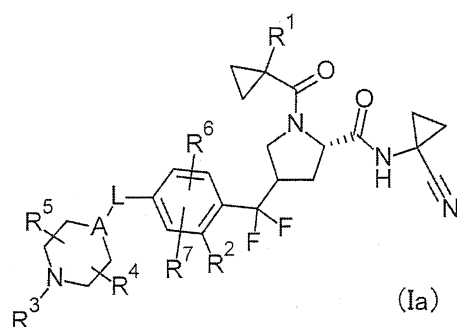
Thuật ngữ “halogen” là để chỉ F, Cl, Br, và I.

Thuật ngữ “halogen-alkyl thấp” là C_{1-6} alkyl được thế với một hoặc nhiều halogen, và là để chỉ C_{1-6} alkyl được thế với 1 đến 5 halogen theo một phương án và là để chỉ CF_3 theo một phương án.

Tiếp theo là phần mô tả một số khía cạnh của sáng chế.

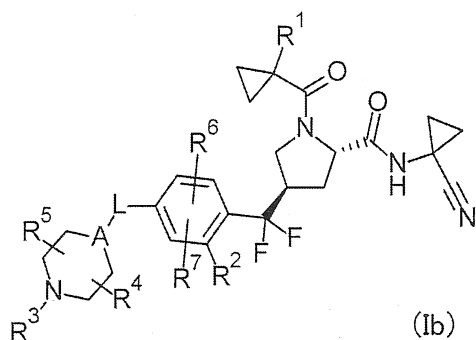
(1) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó công thức (I) được thể hiện bằng công thức (Ia) sau.

Công thức hóa học 7



(2) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó công thức (I) được thể hiện bằng công thức (Ib) sau.

Công thức hóa học 8



(3) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp hoặc halogen-alkyl thấp; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là halogen-alkyl thấp; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là methyl hoặc CF_3 ; hoặc hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^1 là methyl.

(4) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^2 là halogen hoặc halogen-alkyl thấp; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^2 là halogen; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^2 là halogen-alkyl thấp; hoặc hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^2 là CF_3 .

(5) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó A là CH hoặc N; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó A là CH; hoặc hợp chất hoặc muối của nó, trong đó A là N.

(6) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L là liên kết hoặc $-CH_2-$; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L là liên kết; hoặc hợp chất hoặc muối của nó, trong đó L là $-CH_2-$.

(7) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là H hoặc alkyl thấp; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là H; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là alkyl thấp; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là methyl hoặc ethyl; hoặc hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^3 là methyl.

(8) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^4 là H hoặc alkyl thấp; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^4 là alkyl thấp; hoặc hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^4 là H.

(9) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^5 là H hoặc alkyl thấp; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^5 là alkyl thấp; hoặc hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^5 là H.

(10) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^6 là H, alkyl thấp, hoặc halogen; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^6 là alkyl thấp; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^6 là halogen; hoặc hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^6 là H.

(11) Hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^7 là H, alkyl thấp, hoặc halogen; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^7 là alkyl thấp; hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^7 là halogen; hoặc hợp chất hoặc muối của nó, trong đó R^7 là H.

(12) Hợp chất hoặc muối của nó mà được thể hiện bởi hai hoặc nhiều kết hợp không đối kháng trong số các phương án được mô tả trong các mục từ (1) đến (11).

Các ví dụ về hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế được thể hiện bằng cách kết hợp trong phương án (12) trên đây gồm có các phương án sau.

(13) Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp hoặc halogen-alkyl thấp, R^2 là halogen hoặc halogen-alkyl thấp, L là liên kết hoặc $-CH_2-$, A là CH hoặc N, R^3 là H hoặc alkyl thấp, R^4 là H hoặc alkyl thấp, R^5 là H hoặc alkyl thấp, R^6 là H, và R^7 là H.

(14) Hợp chất có công thức (Ia) hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp hoặc halogen-alkyl thấp, R^2 là halogen hoặc halogen-alkyl thấp, L là liên kết hoặc $-CH_2-$, A là CH hoặc N, R^3 là H hoặc alkyl thấp, R^4 là H hoặc alkyl thấp, R^5 là H hoặc alkyl thấp, R^6 là H, alkyl thấp, hoặc halogen, và R^7 là H, alkyl thấp, hoặc halogen.

(15) Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp hoặc halogen-alkyl thấp, R^2 là halogen hoặc halogen-alkyl thấp, L là $-CH_2-$, A là CH hoặc N, R^3 là H hoặc alkyl thấp, R^4 là H hoặc alkyl thấp, R^5 là H hoặc alkyl thấp, R^6 là H, alkyl thấp, hoặc halogen, và R^7 là H, alkyl thấp, hoặc halogen.

(16) Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp hoặc halogen-alkyl thấp, R^2 là halogen-alkyl thấp, L là $-CH_2-$, A là N, R^3 là alkyl thấp, R^4 là H, R^5 là H, R^6 là H, và R^7 là H.

(17) Hợp chất có công thức (Ia) hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp hoặc halogen-alkyl thấp, R^2 là halogen-alkyl thấp, L là $-CH_2-$, A là N, R^3 là alkyl thấp, R^4 là H, R^5 là H, R^6 là H, và R^7 là H.

(18) Hợp chất có công thức (Ib) hoặc muối của nó, trong đó R^1 là alkyl thấp hoặc halogen-alkyl thấp, R^2 là halogen-alkyl thấp, L là $-CH_2-$, A là N, R^3 là alkyl thấp, R^4 là H, R^5 là H, R^6 là H, và R^7 là H.

Các ví dụ cụ thể về các hợp chất theo sáng chế gồm có các hợp chất hoặc muối của chúng được lựa chọn từ nhóm sau:

(4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}methyl)-1-[(1-methylxyclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit,

(4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}methyl)-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit,

(4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-{4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}(diflo)methyl)-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit, và

(4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-{4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}(diflo)methyl)-1-[(1-methylxyclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit.

Các ví dụ cụ thể về các hợp chất theo sáng chế gồm có hợp chất hoặc muối của nó, mà là tinh thể chứa (4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}methyl)-1-[(1-methylxyclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit (sau đây, được gọi là “Hợp chất A” trong một số trường hợp) và axit suxinic ở tỷ lệ mol bằng 1:2, và mà được đặc trưng bởi khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh sau.

(1) Hợp chất có các đỉnh gần $2\theta(^{\circ})$ 2,7, 5,3, 9,8, 10,4, 13,5, 14,0, 15,1, 16,6, 17,4, và 24,4 bằng nhiễu xạ bột tia X.

(2) Hợp chất đặc trưng là có các đỉnh gần $2\theta(^{\circ})$ 5,3, 9,8, 15,1, 16,6, và 24,4 bằng nhiễu xạ bột tia X.

(3) Hợp chất có đỉnh thu nhiệt gần $134,3^{\circ}\text{C}$ bằng phép đo nhiệt lượng quét vi phân (phân tích DSC).

Tinh thể chứa Hợp chất A và axit suxinic ở tỷ lệ mol bằng 1:2 còn gồm có tinh thể disuxinat của hợp chất A, và đồng tinh thể của axit suxinic và monosuxinat của hợp chất A.

Các chất đồng phân hỗn biến và hình học có thể tồn tại trong hợp chất có công thức (I) phụ thuộc vào dạng của phần tử thế. Trong bản mô tả, hợp chất có công thức (I) có thể được mô tả chỉ ở một dạng chất đồng phân, nhưng sáng chế còn gồm có chất đồng phân khác với dạng này, và gồm có dạng thu được bằng cách tách các chất đồng phân, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I), trong một số trường hợp, có thể có tâm không đối xứng hoặc không đối xứng gương qua trục, và chất đồng phân đối ảnh (chất đồng

phân quang học) có thể tồn tại dựa trên đó. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó gồm có bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh riêng được phân lập như là dạng (R) hoặc dạng (S), và hỗn hợp của chúng (gồm có hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp không raxemic). Theo một phương án, chất đồng phân đối ảnh là “tinh khiết về hóa lập thể”. Thuật ngữ “tinh khiết về hóa lập thể” là để chỉ mức độ tinh khiết mà chuyên gia trong ngành có thể nhận biết được rằng, chất đồng phân đối ảnh cơ bản là tinh khiết về hóa lập thể. Theo một phương án khác, chất đồng phân đối ảnh là, ví dụ, hợp chất có độ tinh khiết hóa lập thể bằng 90% ee (enantiomeric excess - dư chất đồng phân đối ảnh) hoặc lớn hơn, 95% ee hoặc lớn hơn, 98% ee hoặc lớn hơn, hoặc 99% ee hoặc lớn hơn.

Muối của hợp chất có công thức (I) là muối được dụng của hợp chất có công thức (I), và phụ thuộc vào dạng của phần tử thể, trong một số trường hợp muối cộng axit có thể được hình thành. Các ví dụ cụ thể về loại này gồm có muối cộng axit của axit vô cơ như là axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit lưu huỳnh, axit nitric, và axit phosphoric; và axit hữu cơ như là axit formic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit dibenzoyltartaric, axit ditoluoyltartaric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic, và axit glutamic, và tương tự. Ngoài ra, muối của hợp chất có công thức (I) còn gồm có đồng tinh thể của hợp chất có công thức (I) và axit.

Sáng chế còn gồm có các chất có tính đa hình tinh thể, các hydrat và các solvat khác nhau của hợp chất có công thức (I) và muối của nó. Sáng chế vẫn còn gồm có hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, mà là được dụng và được đánh dấu với một hoặc nhiều chất đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ. Các ví dụ về chất đồng vị phù hợp được sử dụng để đánh dấu đồng vị của hợp chất theo sáng chế gồm có các đồng vị như là hydro (^2H , ^3H , và tương tự), cacbon (^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , và tương tự), nitơ (^{13}N , ^{15}N , và tương tự), oxy (^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , và tương tự), flo (^{18}F và tương tự), clo (^{36}Cl và tương tự), iot (^{123}I , ^{125}I , và tương tự), phospho (^{32}P và tương tự), và lưu huỳnh (^{35}S và tương tự).

Hợp chất đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được sử dụng để nghiên cứu và tương tự về việc phân phối thuốc và/hoặc chất nền đến mô. Ví dụ, các đồng vị phóng xạ như là triti (^3H) và cacbon 14 (^{14}C) có thể được sử dụng cho mục đích này khi xét đến tính dễ dàng đánh dấu và thuận tiện cho việc phát hiện.

Việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn, ví dụ, việc thay thế hydro bằng đơteri (^2H), là có lợi khi xét đến việc điều trị bằng cách cải thiện tính ổn định chuyển hóa trong một số trường hợp (ví dụ, làm tăng thời gian bán hủy/nửa phân rã in vivo, làm giảm liều dùng cần thiết, làm giảm tương tác giữa các thuốc).

Việc thay thế bằng các đồng vị phát xạ positron (^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N , và tương tự) có thể được sử dụng trong thử nghiệm chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) để thử nghiệm thời gian cư trú của thụ thể chất nền.

Hợp chất đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể thường được tạo ra bằng các phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong ngành, hoặc bằng cùng phương pháp điều chế như trong các ví dụ hoặc Các ví dụ điều chế bằng cách sử dụng các chất phản ứng phù hợp mà được đánh dấu đồng vị thay cho các chất phản ứng không được đánh dấu.

Phương pháp điều chế

Hợp chất có công thức (I) và muối của nó có thể được tạo ra bằng cách áp dụng các phương pháp tổng hợp khác nhau đã biết, sử dụng cấu trúc cơ bản của nó hoặc các đặc tính dựa trên dạng của phân tử thể. Phụ thuộc vào dạng của nhóm chức, trong một số trường hợp có hiệu quả đối với kỹ thuật sản xuất khi thay thế nhóm chức với nhóm bảo vệ thích hợp (nhóm mà có thể dễ dàng được chuyển hóa thành nhóm chức) từ trước ở giai đoạn từ vật liệu khởi đầu đến trung gian. Các ví dụ về nhóm bảo vệ này gồm có nhóm bảo vệ và tương tự được mô tả trong Tài liệu “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis (tái bản lần thứ 4, 2006)” by Wuts (P.G.M. Wuts) and Greene (T.W. Greene). Các nhóm bảo vệ này có thể được lựa chọn thích hợp và được sử dụng theo các điều kiện phản ứng này. Trong phương pháp này, hợp chất mong muốn có thể thu được bằng cách đưa nhóm bảo vệ vào tiến hành phản ứng, và sau đó loại nhóm bảo vệ đi nếu cần thiết.

Tiền thuốc được dụng là hợp chất có nhóm mà có thể được chuyển hóa thành nhóm amino, nhóm hydroxyl, nhóm carboxyl, hoặc tương tự bằng cách dung môi phân hoặc dưới các điều kiện sinh lý. Các ví dụ về nhóm hình thành tiền thuốc gồm có nhóm được mô tả trong tài liệu: Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) và “Pharmaceutical Research and Development, Drug Design, Hirokawa Publishing Company” (Hirokawa-Shoten Ltd., 1990), Vol. 7, Molecular Design 163-198.

Ngoài ra, tương tự với nhóm bảo vệ, tiền thuốc của hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra bằng cách đưa nhóm đặc hiệu vào ở giai đoạn từ vật liệu khởi đầu đến

trung gian, hoặc tiến hành phản ứng hơn nữa sử dụng hợp chất có công thức (I) thu được. Phản ứng có thể được tiến hành bằng cách áp dụng phương pháp đã biết thông thường đối với chuyên gia trong ngành, như là este hóa, amit hóa, và loại nước.

Tiếp theo là phần mô tả phương pháp đại diện để điều chế hợp chất có công thức (I). Từng phương pháp điều chế còn có thể được tiến hành với việc tham khảo đến tài liệu tham khảo kèm theo phần giải thích. Phương pháp điều chế theo sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ được thể hiện dưới đây.

Trong bản mô tả này, các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng.

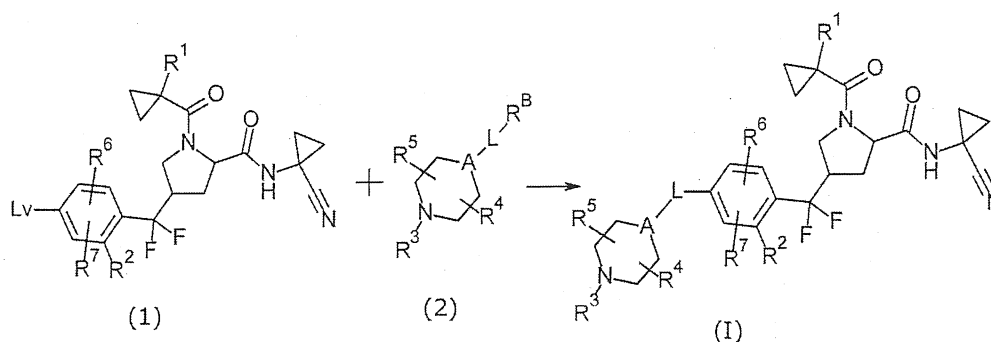
DMF = N,N-dimetylformamit, DMSO = dimetyl sulfoxit, EtOAc = etyl axetat, MeOH = metanol, MeCN = axetonitril, THF = tetrahydrofuran, TEA = trietylamin, DIPEA = N,N-diisopropyletylamin, nMM = N-metylmorpholin, XPhos = 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, RuPhos = 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl, XantPhos = 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten, HATU = O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, nước muối = dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, MgSO₄ = magie sulfat khan.

Trong công thức cấu trúc và các nhóm trong bản mô tả, các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng.

Ac = axetyl, BOC = tert-butoxycacbonyl, t-Bu = tert-butyl, Me = metyl, Et = etyl, CF₃ = triflometyl, Ms = metansulfonyl, Ts = p-toluensulfonyl, Tf = triflometansulfonyl, Ph = phenyl.

Phương pháp điều chế 1

Công thức hóa học 9



Trong công thức này, R^B là $-BF_3 \cdot Y^+$, $-B(OR)_3$, và tương tự. Y là nhóm rời chuyển. Y là kim loại kiềm như là Na hoặc K. R có thể là H hoặc alkyl thấp, hoặc hai R_s cùng nhau hình thành alkylen thấp).

Hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng phản ứng ghép cặp giữa hợp chất (1) và hợp chất (2). Các ví dụ về nhóm rời chuyển gồm có halogen, TfO, và tương tự.

Trong phản ứng này, Hợp chất (1) và Hợp chất (2) được sử dụng ở lượng đương lượng, hoặc một trong số chúng ở lượng dư. Hỗn hợp của chúng khuấy trong dung môi trơ trong quá trình phản ứng với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác paladi ở nhiệt độ trong phòng đến gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu, theo một phương án, từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C , thường là trong từ 0,1 giờ đến 5 ngày.

Các ví dụ về dung môi gồm có, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydrocacbon thơm như là toluen, ete như là THF và 1,4-dioxan, hydrocacbon được halogen hóa như là diclometan, rượu, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, H_2O , và hỗn hợp các dung môi của chúng. Làm các ví dụ về bazơ, bazơ vô cơ như là Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , và KOH được ưu tiên. Các ví dụ về chất xúc tác paladi gồm có chất xúc tác paladi được điều chỉnh trong hệ thống này bằng paladi axetat và phối tử phosphin như là XPhos và RuPhos, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin)paladi, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua, và tương tự.

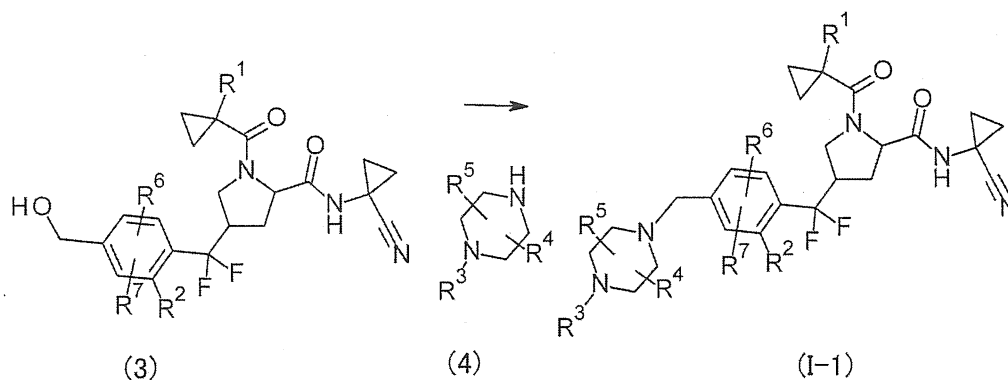
Tài liệu tham khảo

Edited by A. d. Meijere and F. Diederich, "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", 1st edition, VCH Publishers Inc., 1997

Edited by The Chemical Society of Japan, "5th Edition, Courses in Experimental Science (Vol. 14)", Maruzen, 2005

Phương pháp điều chế 2

Công thức hóa học 10



Trong công thức này, hợp chất có công thức (I-1) là hợp chất có công thức (I) trong đó L là CH₂ và A là N).

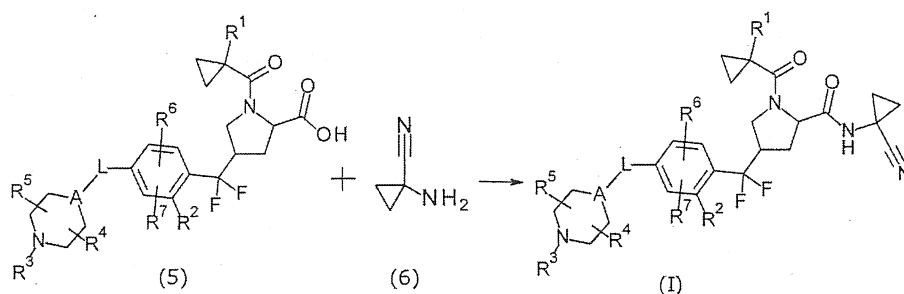
Hợp chất có công thức (I-1) có thể thu được bằng cách đưa nhóm rời chuyển vào vào Hợp chất (3), và sau đó để cho phản ứng với Hợp chất (4).

Trong phản ứng này, hợp chất thu được bằng cách để cho phản ứng của Hợp chất (3) với hợp chất sulfonyl được halogen hóa như là MsCl hoặc TsCl diễn ra trong dung môi trong quá trình phản ứng với sự có mặt của bazơ, và Hợp chất (4) được sử dụng ở lượng đương lượng, hoặc một trong số chúng ở lượng dư. Hỗn hợp của chúng khuấy trong dung môi trong quá trình phản ứng với sự có mặt của bazơ dưới điều kiện làm mát bằng nước đá đến gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu, tốt hơn là ở từ 0 đến 120°C, thường là trong từ 0,1 giờ đến 5 ngày.

Các ví dụ về dung môi gồm có, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydrocacbon thơm như là toluen, ete như là 1,4-dioxan, hydrocacbon được halogen hóa như là diclometan, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, và hỗn hợp các dung môi của chúng. Các ví dụ về bazơ gồm có bazơ hữu cơ như là TEA, DIPEA, và NMM, bazơ vô cơ như là K₂CO₃, Na₂CO₃, và KOH, và tương tự.

Phương pháp điều chế 3

Công thức hóa học 11



Hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng phản ứng amit hóa giữa hợp chất (5) và Hợp chất (6). Trong phản ứng này, Hợp chất (5) và Hợp chất (6) được sử dụng ở lượng đương lượng, hoặc một trong số chúng ở lượng dư. Hỗn hợp của chúng khuấy trong dung môi trơ trong quá trình phản ứng với sự có mặt của tác nhân tạo ngưng tụ ở điều kiện làm mát đến gia nhiệt, tốt hơn là ở từ -20 đến 60°C, thường là trong từ 0,1 giờ đến 5 ngày. Các ví dụ về dung môi gồm có, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydrocacbon thơm như là toluen, ete như là THF và 1,4-dioxan, hydrocacbon được halogen hóa như là diclometan, rượu, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, và hỗn hợp các dung môi của chúng. Các ví dụ về tác nhân tạo ngưng tụ gồm có HATU, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hoặc hydroclorua của nó, dicyclohexylcarbodiimide, 1,1'-carbonyldiimidazole, diphenylphosphoryl azide, và tương tự. Trong một số trường hợp, tốt hơn là có sử dụng chất phụ trợ (ví dụ, 1-hydroxybenzotriazole) cho phản ứng. Trong một số trường hợp, có lợi khi tiến hành phản ứng với sự có mặt của bazơ hữu cơ như là TEA, DIPEA, và NMM, hoặc bazơ vô cơ như là K₂CO₃, Na₂CO₃, và KOH, và tương tự để cho phép phản ứng diễn ra trơn tru.

Hơn nữa, có thể sử dụng phương pháp mà Hợp chất (5) được chuyển hóa thành dẫn xuất phản ứng, và sau đó phản ứng với Hợp chất (6) được cho phép. Các ví dụ về dẫn xuất phản ứng của axit carboxylic gồm có axit halogenua thu được bằng phản ứng với tác nhân halogen hóa như là phospho oxycloclorua và thionyl clorua, axit anhydrua hỗn hợp thu được bằng phản ứng với isobutyl clofomat hoặc tương tự, este hoạt hóa thu được bằng cách tạo ngưng tụ với 1-hydroxybenzotriazole hoặc tương tự, và tương tự. Phản ứng giữa các dẫn xuất phản ứng này và Hợp chất (6) được tiến hành trong dung môi trơ trong quá trình phản ứng, như là hydrocacbon được halogen hóa, hydrocacbon thơm, ete, hoặc tương tự ở điều kiện làm mát đến gia nhiệt, tốt hơn là ở từ -20 đến 60°C.

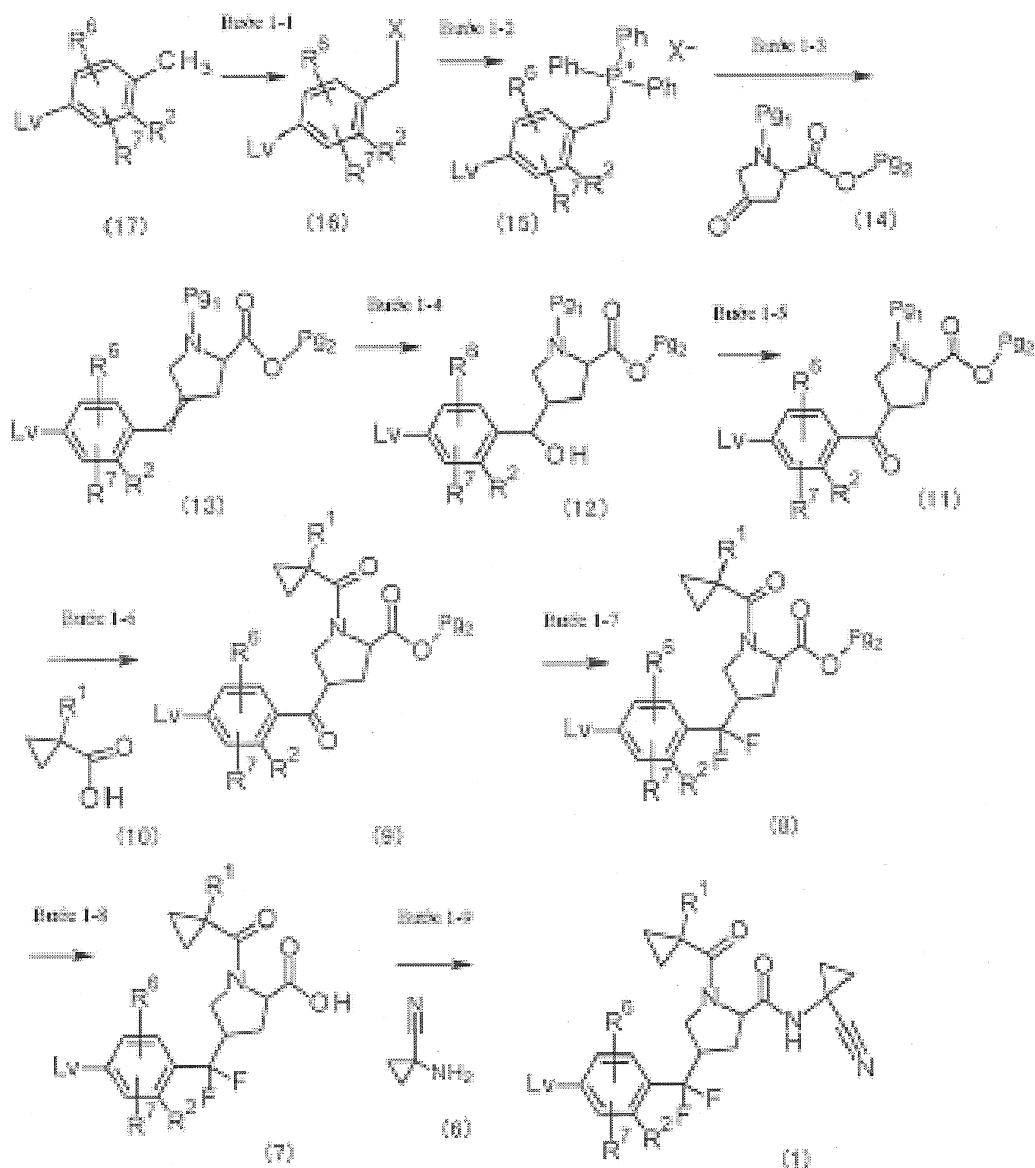
Tài liệu tham khảo

S.R. Sandler and W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2nd Edition, Vol. 1, Academic Press, Inc., 1991

Edited by The Chemical Society of Japan, "Courses in Experimental Chemistry (5th Edition)", Vol. 16 (2005) (Maruzen)

Tổng hợp vật liệu khởi đầu 1

Công thức hóa học 12



Trong công thức này, Lv là nhóm rời chuyển, P_{g1} và P_{g2} là các nhóm bảo vệ, và X là halogen. Liên kết đôi ngang qua trong Hợp chất (13) là hỗn hợp của các chất đồng phân hình học).

Các ví dụ về P_{g1} gồm có nhóm BOC và tương tự, và các ví dụ về P_{g2} gồm có nhóm t-Bu, nhóm Et, nhóm Me, và tương tự.

Các bước được thể hiện bằng Bước 1-1 đến Bước 1-3 là phản ứng để thu được Hợp chất (15) được sử dụng làm chất phản ứng Wittig (phospho ylit) từ Hợp chất (17), và phản ứng để thu được Hợp chất (13) bằng phản ứng Wittig của Hợp chất (15) và Hợp chất (14), tương ứng. Trong Bước 1-1 và Bước 1-2, Hợp chất (17) được để cho phản ứng với tác nhân halogen hóa như là N-bromosuccinimide hoặc brom do vậy mà hình thành Halogenua (16), và sau đó hỗn hợp với triphenylphosphin khuấy trong dung môi trơ

trong quá trình phản ứng ở điều kiện làm mát đến gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu, theo một phương án, ở từ 0 đến 120°C, thường là trong từ 0,1 giờ đến 5 ngày. Trong trường hợp di-halogen hóa trong quá trình phản ứng halogen hóa, Monohalogenua (16) có thể thu được bằng phản ứng với diethyl phosphonat. Trong Bước 1-3, hỗn hợp của Hợp chất (14) và Hợp chất (15) được khuấy trong dung môi trơ trong quá trình phản ứng với sự có mặt của bazơ ở điều kiện làm mát đến gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu, tốt hơn là ở từ 0 đến 100°C, thường là trong từ 0,1 giờ đến 10 ngày. Các ví dụ về dung môi gồm có hydrocacbon thơm, ete, hydrocacbon được halogen hóa như là diclometan, rượu, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, và hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về bazơ gồm có bazơ hữu cơ như là natri metoxit, kali tert-butoxit, n-butyl lithi, lithi hexametyldisilazit, bazơ vô cơ như là K₂CO₃, Na₂CO₃, và KOH, và tương tự.

Tài liệu tham khảo

Wittig, G. et al., U. Ber., 1954, Vol. 87, p.1318

Một bước mà được thể hiện bằng Bước 1-4 là phản ứng để thu được Hợp chất (12) bằng phản ứng oxy hóa mà xuất hiện sau khi tạo hữu cơ-boran cho alken của Hợp chất (13). Trong phản ứng này, chất phản ứng mà thu được bằng cách khuấy hỗn hợp của Hợp chất (13) và phức boran-THF, 9-borabixyclo[3,3,1]nonan, disiamylboran, thexylboran, hoặc tương tự trong dung môi trơ trong quá trình phản ứng, tốt hơn là ở từ 10 đến 80°C thường là trong từ 0,1 giờ đến 3 ngày được xử lý với lượng đương lượng hoặc lượng dư của tác nhân oxy hóa trong dung môi trơ trong quá trình phản ứng với sự có mặt của bazơ ở điều kiện làm mát đến gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu, tốt hơn là ở từ -20 đến 80°C, thường là trong từ 0,1 giờ đến 3 ngày, và nhờ đó có thể thu được Hợp chất (12).

Các ví dụ về dung môi gồm có hydrocacbon thơm, ete như là THF, hydrocacbon được halogen hóa, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, và hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về bazơ gồm có NaOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, và KOH, và tương tự. Các ví dụ về tác nhân oxy hóa gồm có hydro peroxit, cumen hydroperoxit, axit peraxetic, axit perbenzoIC, axit m-perbenzoIC, oxon, mangan dioxit hoạt hóa, axit cromic, kali permanganat, natri periodat, và tương tự.

Tài liệu tham khảo

J. Am. Chem., Soc., 1956, Vol. 78, p.5694-5695

J. Org. Chem., 1986, Vol. 51, p.439-445

Một bước mà được thể hiện bằng Bước 1-5 là phản ứng để thu được Hợp chất (11) bằng phản ứng oxy hóa của Hợp chất (12). Trong phản ứng này, Hợp chất (12) được xử lý với lượng đương lượng hoặc lượng dư của tác nhân oxy hóa, trong dung môi trơ trong quá trình phản ứng ở điều kiện làm mát đến gia nhiệt, tốt hơn là ở từ -20 đến 80°C, thường là trong từ 0,1 giờ đến 3 ngày. Trong phản ứng này, quá trình oxy hóa DMSO như là oxy hóa tetrapropylamoni perutenat (TPAP), hoặc oxy hóa Swern, hoặc oxy hóa sử dụng chất phản ứng Dess-Martin được sử dụng một cách phù hợp. Trong oxy hóa TPAP, Hợp chất (12) được xử lý với sự có mặt của tetrapropylamoni perutenat mà là chất xúc tác oxy hóa, sàng phân tử 4A mà là tác nhân loại nước, và N-metylmorpholin-N-oxit (NMMO) mà là tác nhân oxy hóa lại. Các ví dụ về dung môi gồm có hydrocacbon thơm, ete, hydrocacbon được halogen hóa như là diclometan, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, và hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về tác nhân oxy hóa khác gồm có hydro peroxit, cumen hydroperoxit, axit peraxetic, axit perbenzoIC, axit m-perbenzoIC, oxon, mangan dioxit hoạt hóa, axit cromic, kali permanganat, natri periodat, và tương tự.

Tài liệu tham khảo

J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1987, p. 1625-1627

Edited by The Chemical Society of Japan, "5th Edition, Courses in Experimental Science (Vol. 14)", Maruzen, 2005

Một bước mà được thể hiện bằng Bước 1-6 là phản ứng để loại bảo vệ cho nhóm bảo vệ P_{g1} của Hợp chất (11) và sau đó tạo ngưng tụ với Hợp chất (10), và nhờ đó thu được Hợp chất (9). Bước này có thể được tiến hành theo cùng cách như trong Phương pháp điều chế 3 sau khi tiến hành phản ứng loại bảo vệ với việc tham khảo đến phương pháp được mô tả trong Tài liệu "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", tái bản lần thứ 4, 2006, và tương tự.

Một bước mà được thể hiện bằng Bước 1-7 là phản ứng để thu được Hợp chất (8) bằng cách flo hóa Hợp chất (9). Trong phản ứng này, Hợp chất (9) được khuấy trong dung môi trơ trong quá trình phản ứng với sự có mặt của tác nhân flo hóa ở điều kiện làm mát đến gia nhiệt, tốt hơn là ở từ -20 đến 120°C, thường là trong từ 0,1 giờ đến 10 ngày. Các ví dụ về dung môi gồm có hydrocacbon thơm, ete, hydrocacbon được halogen hóa như là diclometan, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, và hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về tác nhân flo hóa gồm có 4-tert-butyl-2,6-dimetylphenyl lưu huỳnh triflorua, hydro florua,

diethylaminolưu huỳnh triflorua (DAST), lưu huỳnh tetraflorua (SF₄), bis(2-metoxyletyl)aminolưu huỳnh triflorua, và tương tự.

Tài liệu tham khảo

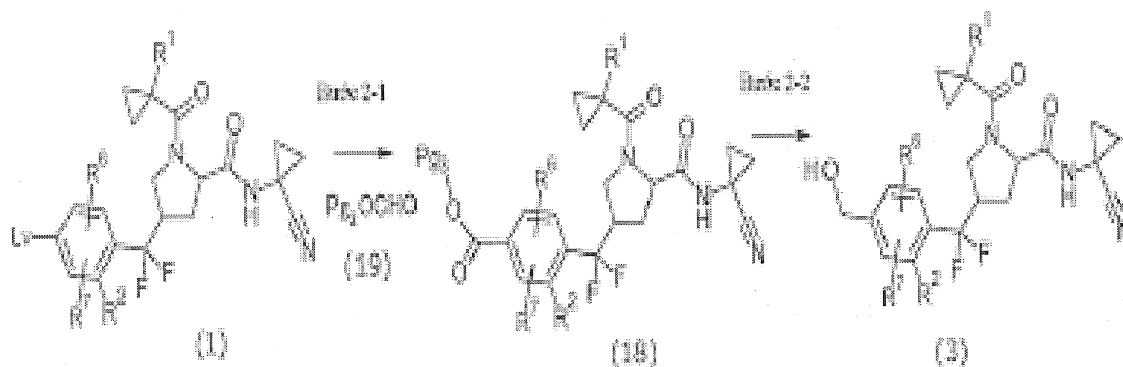
J. Am. Chem. Soc., 2010, Vol. 132, p.18199-18205

Một bước mà được thể hiện bằng Bước 1-8 là phản ứng để thu được Hợp chất (7) bằng cách loại bảo vệ của Hợp chất (8). Phản ứng này có thể được tham khảo đến, ví dụ, phương pháp được mô tả trong Tài liệu "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", tái bản lần thứ 4, 2006, và tương tự.

Một bước mà được thể hiện bằng Bước 1-9 là phản ứng để thu được Hợp chất (1) bằng cách tạo ngưng tụ Hợp chất (7) và Hợp chất (6). Bước này có thể được tiến hành bằng cùng phương pháp như Phương pháp điều chế 3.

Tổng hợp vật liệu khởi đầu 2

Công thức hóa học 13



Trong công thức này, P_{g3} là nhóm bảo vệ.

Các ví dụ về P_{g3} gồm có 2,4,6-triclophenyl.

Một bước mà được thể hiện bằng Bước 2-1 là phản ứng để thu được Hợp chất (18) bằng phản ứng giữa hợp chất (1) và Hợp chất (19). Bước này có thể được tiến hành theo cùng phương pháp như Phương pháp điều chế 1 ngoại trừ là Hợp chất (19) được sử dụng thay cho Hợp chất (2).

Toluen hoặc benzotriflorua được ưu tiên làm dung môi. TEA hoặc tributylamin được ưu tiên làm bazơ. Làm chất xúc tác paladi, chất xúc tác paladi được điều chỉnh tại chỗ bằng paladi axetat và phối tử phosphin như là XantPhos được ưu tiên.

Tài liệu tham khảo

Organic Letters, 2012, Vol. 14, Hợp chất số 20, pp. 5370-5373.

Một bước mà được thể hiện bằng Bước 2-2 là phản ứng để thu được Hợp chất (3) bằng phản ứng khử của Hợp chất (18). Trong phản ứng này, Hợp chất (18) được xử lý với lượng đương lượng hoặc lượng dư của tác nhân khử, trong dung môi trơ trong quá trình phản ứng ở điều kiện làm mát đến gia nhiệt, tốt hơn là ở từ -20 đến 80°C, thường là trong từ 0,1 giờ đến 3 giờ. Các ví dụ về dung môi gồm có hydrocarbon thơm, ete, hydrocarbon được halogen hóa, rượu như là MeOH, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, và hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về tác nhân khử gồm có tác nhân khử hydrua như là natri bohydrua và lithi bohydrua.

Tài liệu tham khảo

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2nd Edition (ACS Monograph: 188)," ACS, 1996

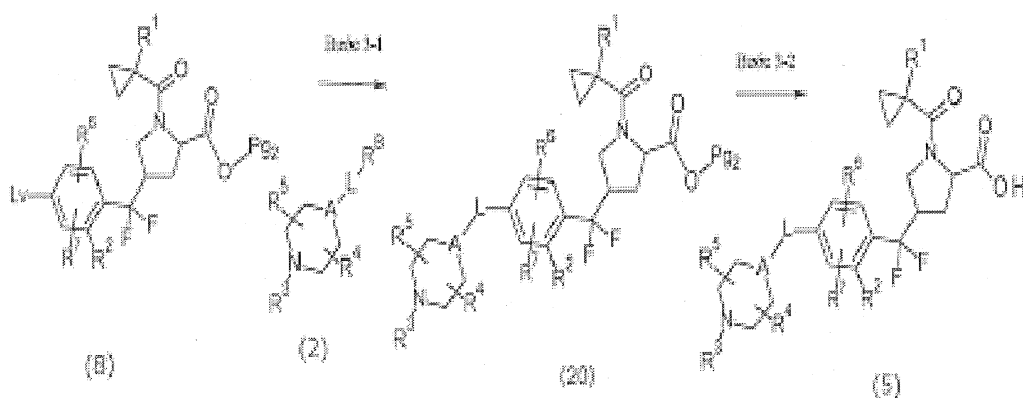
R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd Edition, VCH Publishers, Inc., 1999

T.J. Donohoe "Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)", Oxford Science Publications, 2000

Edited by The Chemical Society of Japan, "Courses in Experimental Chemistry (5th Edition)", Vol. 14 (2005) (Maruzen)

Tổng hợp vật liệu khởi đầu 3

Công thức hóa học 14



Một bước mà được thể hiện trong Bước 3-1 là phản ứng để thu được Hợp chất (20) bằng phản ứng ghép cặp giữa hợp chất (8) và Hợp chất (2), và có thể được tiến hành bằng cùng phương pháp như trong Phương pháp điều chế 1.

Một bước mà được thể hiện bằng Bước 3-2 là phản ứng để thu được Hợp chất (5) bằng cách loại bảo vệ của Hợp chất (20), và có thể được tiến hành bằng cùng phương pháp như Bước 1-8 để tổng hợp vật liệu khởi đầu 1.

Hợp chất có công thức (I) được phân lập làm hợp chất ở dạng tự do, muối của nó, hydrat, solvat, hoặc chất có tính đa hình tinh thể, và được tinh chế. Muối của hợp chất có công thức (I) còn có thể được điều chế bằng cách đưa hợp chất vào phản ứng hình thành muối theo phương pháp thông thường.

Việc phân lập và việc tinh chế được tiến hành bằng cách áp dụng các quy trình hóa học thông thường như là chiết, kết tinh từng phần, và sắc ký từng phần khác nhau.

Các chất đồng phân khác nhau có thể được điều chế bằng cách lựa chọn hợp chất khởi đầu thích hợp hoặc có thể được tách bằng cách sử dụng sự khác nhau về các đặc tính lý hóa giữa các chất đồng phân. Ví dụ, chất đồng phân quang học có thể thu được bằng phương pháp phân giải quang học tổng quan có dạng raxemic (ví dụ, kết tinh từng phần dẫn đến muối của chất đồng phân không đối quang với bazơ hoặc axit hoạt quang, sắc ký sử dụng cột không đối xứng hoặc tương tự, và tương tự), hoặc có thể được điều chế từ hợp chất khởi đầu hoạt quang thích hợp.

Hoạt tính dược lý của hợp chất có công thức (I) có thể được khẳng định bằng các thử nghiệm sau hoặc thử nghiệm cải thiện đã biết.

Ví dụ thử nghiệm 1: Đo hoạt tính ức chế cathepsin S *in vitro* ở người

Bổ sung 5 μ L enzym cathepsin S ở người (R&D 1183-CY-010) vào đĩa 96 giếng, do vậy mà là 20ng/giếng. Tiếp theo, với chất đệm thử nghiệm (50mM natri axetat, 250mM natri clorua, và 5mM dithiotreitol (DTT), pH = 4,5), hợp chất thử nghiệm (dung dịch DMSO 10mM) được pha loãng theo dãy pha loãng 10 lần với 5 bước do vậy mà nồng độ cuối trở thành nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 μ M hoặc được pha loãng theo dãy pha loãng 3 lần với 7 bước do vậy mà nồng độ cuối trở thành nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10nM, và 10 μ L của nó được bổ sung vào giếng (nồng độ DMSO cuối bằng 0,1%), tiếp theo là bổ sung 25 μ L cơ chất tổng hợp VVR-AMC (Peptit Institute 3211-V) do vậy mà nồng độ cuối trở thành 40 μ M, và nhờ đó phản ứng enzym được bắt đầu. Cường độ

huỳnh quang (bước sóng kích thích: 380nm, bước sóng huỳnh quang: 460nm) được đo ở 37°C trong từ 5 đến 10 phút từ lúc khởi đầu phản ứng sử dụng máy đo quang phổ huỳnh quang (SPECTRAMAX GEMINI, Molecular Devices), và thu được tốc độ phản ứng khi nhận thấy được (5 phút) có tính tuyến tính đối với từng nồng độ của hợp chất thử nghiệm. Tốc độ ức chế ở từng nồng độ được xác định bằng cách chặn tốc độ phản ứng ở thời điểm không bổ sung enzyme không có bổ sung hợp chất thử nghiệm và tốc độ phản ứng ở thời điểm bổ sung enzyme không có bổ sung hợp chất thử nghiệm bằng 100% ức chế và 0% ức chế, tương ứng, và do đó giá trị IC_{50} được tính bằng phương pháp hồi quy không tuyến tính sigmoid Emax. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1. Trong bảng, Ex là hợp chất ví dụ số, và Dữ liệu 1 là giá trị IC_{50} (nM) của hoạt tính ức chế cathepsin S ở người.

Bảng 1

Ex	Dữ liệu 1
2	0,81
4	1,0
8	0,88
13	1,0
14	0,43

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá tác dụng ức chế trên biểu hiện MHC loại II *in vitro* sử dụng tế bào đơn nhân lách của chuột (Hệ đánh giá tế bào)

Ở tế bào trình diện kháng nguyên, việc ức chế biểu hiện ngăn chặn cathepsin S của phân tử MHC loại II. Kết quả là, việc chặn thể hiện kháng nguyên đến tế bào T dương tính với CD4 gây ra hủy hoại về đáp ứng miễn dịch đến các kháng nguyên lạ. Khi xét đến biểu hiện MHC loại II tăng ở tế bào B, tiến hành thử nghiệm tác dụng ức chế của hợp chất có công thức (I).

Tế bào đơn nhân lách được gom từ chuột đực C57BL/6J (Charles River Laboratories Japan, Inc.) được gieo hạt trong đĩa 96 giếng bằng 1×10^5 tế bào/giếng. Với môi trường RPMI 1640 (chứa 10% huyết thanh bào thai bò (FCS), 5×10^{-5} M 2-mercaptoethanol, 50 IU/mL penixilin, và 50µg/mL streptomycin), 10mM DMSO dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm được pha loãng dãy pha loãng 5 lần với 9 bước do vậy mà nồng độ cuối trở thành nằm trong khoảng từ 0,026 đến 10µM, hoặc được pha loãng dãy pha loãng 5 lần với 12 bước do vậy mà nồng độ cuối trở thành nằm trong khoảng từ

0,205pM đến 10 μ M (nồng độ DMSO cuối bằng 0,1%), và được bổ sung. Đồng thời, LPS (Sigma L4005) được bổ sung vào giếng do vậy mà nồng độ cuối trở thành 2 μ g/mL, và tế bào được nuôi cấy ở 37°C dưới điều kiện 5% CO₂ trong 48 giờ. Sau khi nuôi cấy, tế bào được nhuộm màu với kháng thể YAc được đánh dấu biotin (EBIOSCIENCE 13-5741-85) ở 4°C trong 20 phút, và rửa. Tế bào được nhuộm màu hơn nữa với kháng thể B220 kháng chuột được đánh dấu chất gây huỳnh quang FITC (BD BIOSCIENCES 553088) và streptavidin được đánh dấu chất gây huỳnh quang PE (BD BIOSCIENCES 554061) trong 20 phút ở 4°C. Do đó, mức biểu hiện (cường độ huỳnh quang của YAc-biotin/streptavidin-PE) của MHC loại II liên kết vào Ea peptit trong tế bào B dương tính với B220 được đo bằng cách sử dụng hệ đếm dòng tế bào (Guava EasyCyte Plus Hệ, Millipore). Tốc độ ức chế ở từng nồng độ được xác định bằng cách chặn giá trị ở thời điểm không kích thích LPS không có bổ sung hợp chất thử nghiệm và giá trị ở thời điểm kích thích LPS không có bổ sung hợp chất thử nghiệm bằng 100% ức chế và 0% ức chế, tương ứng, và do đó giá trị IC₅₀ được tính bằng phương pháp hồi quy không tuyến tính sigmoid Emax. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2. Trong bảng, Ex là hợp chất ví dụ số, và Dữ liệu 2 là giá trị IC₅₀ (nM).

Bảng 2

Ex	Dữ liệu 2
2	0,65
4	0,62
8	0,59
13	0,37
14	0,60

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá tác dụng ức chế biểu hiện *ex vivo* MHC loại II sử dụng máu ngoại biên của chuột

Tác dụng ức chế biểu hiện của phân tử MHC loại II được đánh giá trong hệ *ex vivo*.

Hợp chất thử nghiệm được dùng qua đường miệng cho chuột đực C57BL/6J (Charles River Laboratories Japan, Inc.), và tiến hành thử nghiệm tác dụng ức chế khi xét đến việc tăng biểu hiện của MHC loại II ở tế bào B trong máu ngoại biên sau khi dùng qua đường miệng. Cụ thể, 10 mL/kg hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong chất dẫn thuốc [dung môi propylen glycol 30% {propylen glycol: dầu thầu dầu được hydro hóa

(HCO40): Tween 80 = 4:2:1}/HCl (2 đương lượng với hợp chất thử nghiệm)/nước] được dùng qua đường miệng cho chuột đực C57BL/6J (liều dùng: 0,3mg/kg, 4 đối tượng mỗi nhóm), và máu ngoại biên được phục hồi sau khi 6 giờ. Bổ sung 10 μ L PBS hoặc 10 μ L (nồng độ cuối 100 μ g/mL) của LPS (Sigma L4005) vào 90 μ L máu ngoại biên, và nuôi cấy được tiến hành ở 37°C dưới điều kiện 5% CO₂ trong 15 giờ. Sau khi nuôi cấy, tế bào được nhuộm màu với kháng thể I-A/I-E kháng chuột được đánh dấu chất gây huỳnh quang FITC (BD BIOSCIENCES 553623) và kháng thể B220 kháng chuột được đánh dấu chất gây huỳnh quang PE (BD BIOSCIENCES 553090) trong 30 phút dưới điều kiện đông lạnh, và sau đó hemolysis và fixation được tiến hành trong từ 11 đến 12 phút ở 37°C sử dụng chất đệm (BD BIOSCIENCES 553088). Sau khi rửa, sử dụng hệ đếm dòng tế bào (FACSCanto II, BD BIOSCIENCES), mức biểu hiện của MHC loại II trên bề mặt của tế bào B dương tính với B220 được đo với cường độ huỳnh quang trung bình của FITC (sau đây được gọi là MFI) làm chỉ số. Sự khác nhau giữa MFI có kích thích LPS và MFI không có kích thích được xác định là Δ MFI, và do đó, tốc độ ức chế của Δ MFI theo việc dùng hợp chất thử nghiệm được tính bằng việc cài đặt Δ MFI của chuột được dùng với 10 mL/kg của chất dẫn thuốc bằng 1.

Trong thử nghiệm này, hợp chất của Ví dụ 8 thể hiện 41% ức chế (0,3mg/kg), mà ức chế việc tăng biểu hiện của MHC loại II.

Ví dụ thử nghiệm 4: Đánh giá tác dụng ức chế trên khởi phát bệnh dạng SLE trong mô hình khởi phát tự phát sử dụng chuột NZB/W F1

Chuột NZB/W F1 (Japan SLC, Inc.) được sử dụng làm mô hình phát triển tự phát của SLE tính trạng bệnh gần với con người ("JAMA", 1966, Vol. 195, p. 145; "Advances in Immunology", 1985, Vol. 37, p. 269-390; "Journal of Biomedicine and Biotechnology", 2011, Vol. 2011, 271694).

Chuột cái NZB/W F1 được chia thành các nhóm theo giá trị protein trong nước tiểu (giá trị được điều chỉnh creatinin), giá trị kháng thể kháng ADN sợi đôi (IgG) trong plasma, mức biểu hiện của MHC loại II ở tế bào B trong máu ngoại biên, và thể trọng ở độ tuổi 19 tuần. Ở thời điểm này, các cá thể với giá trị protein trong nước tiểu (giá trị được điều chỉnh creatinin) bằng 3 hoặc lớn hơn được loại trừ. Từ độ tuổi bằng 20 tuần, hợp chất thử nghiệm được dùng qua đường miệng hai lần một ngày, và sau đó lấy nước

tiểu và lấy máu được tiến hành theo thời gian. Thay đổi về giá trị protein trong nước tiểu và giá trị kháng thể kháng dsADN theo thời gian được đánh giá.

Trong thử nghiệm trên đây, giá trị kháng thể IgG kháng dsDNA về plasma được tạo ra kết hợp với bệnh dạng SLE được đo bằng phương pháp ELISA (ALPHA DIAGNOSTIC 5120). Trong giá trị trung bình hình học của giá trị kháng thể ở độ tuổi bằng 28 tuần và độ tuổi bằng 32 tuần của từng cá thể, giá trị trung bình hình học của 10 đối tượng được dùng chất dẫn thuốc bằng 216662U/mL, trong khi giá trị trung bình hình học của 10 đối tượng được dùng với 1mg/kg b.i.d. của hợp chất của Ví dụ 2 bằng 26827U/mL, mà là giá trị thấp có sự khác nhau đáng kể (giá trị $P = 0,0009$, so sánh Dunnett's phức). Ngoài ra, giá trị protein trong nước tiểu (giá trị được điều chỉnh creatinin) ở độ tuổi bằng 40 tuần được đo. Giá trị trung bình hình học của 10 đối tượng được dùng chất dẫn thuốc bằng 13,0, trong khi giá trị trung bình hình học của 10 đối tượng được dùng với 1mg/kg b.i.d. của hợp chất của Ví dụ 2 bằng 0,7, mà là giá trị thấp có sự khác nhau đáng kể (giá trị $P = 0,0005$, so sánh Dunnett's phức). Dựa trên kết quả này, đã khẳng định được rằng, hợp chất của Ví dụ 2 có tác dụng ngăn chặn khởi phát bệnh dạng SLE ở chuột cái NZB/W F1.

Ví dụ thử nghiệm 5: Đánh giá hiệu quả chữa bệnh trên bệnh dạng SLE trong mô hình khởi phát dẫn đến do Poly (I:C) sử dụng chuột NZB/W F1

Poly (I:C), mà là phối tử đối với thụ thể giống Toll 3, được dùng cho chuột NZB/W F1 (Japan SLC, Inc.), và do đó, có thể tăng tốc việc làm tăng protein niệu kết hợp với bệnh dạng SLE. Việc dùng hợp chất thử nghiệm được khởi đầu từ trạng thái mà protein niệu được dẫn đến bằng cách dùng poly (I:C), và sau đó đánh giá hiệu quả chữa bệnh của bệnh dạng SLE.

200µg poly (I:C) (InvivoGen tlr1-pICw-250) được dùng cho chuột 22 tuần tuổi NZB/W F1 ba lần một tuần và dùng trong 4 tuần, tức là tổng số là 12 lần. Trong sau 2 tuần, các cá thể mà giá trị protein trong nước tiểu của chúng (giá trị được điều chỉnh creatinin) đã trở thành nằm trong khoảng từ 2 đến 50 theo nguyên lý được kết hợp trong thử nghiệm và được chỉ định dựa trên giá trị protein trong nước tiểu. Sau khi tạo nhóm, hợp chất thử nghiệm được dùng qua đường miệng hai lần một ngày trong 5 tuần, nước tiểu được gom theo thời gian, và do đó đánh giá thay đổi về giá trị protein trong nước tiểu theo thời gian.

Dựa theo các kết quả trên đây, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó được kỳ vọng để sử dụng làm tác nhân nhằm ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh SLE và viêm thận luput, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô.

Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính có thể được điều chế bằng cách sử dụng tá dược thường được sử dụng trong lĩnh vực này, cụ thể, tá dược được dụng, chất mang được dụng, và tương tự, theo các phương pháp thường được sử dụng.

Việc dùng có thể ở dạng bất kỳ để dùng theo đường miệng như với viên nén, viên thuốc tròn, viên nang, dạng hạt, dạng bột, dung dịch, và tương tự, chế phẩm tiêm như là chế phẩm tiêm trong khớp, trong tĩnh mạch, và trong cơ, và dùng ngoài đường tiêu hóa bằng viên thuốc đạn, thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ dùng cho mắt, dung dịch dùng qua da, thuốc mỡ, miếng dán da, dung dịch dùng cho niêm mạc, miếng dán niêm mạc, dạng để hít xông, và tương tự.

Làm chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng, viên nén, dạng bột, dạng hạt, và tương tự được sử dụng. Trong các chế phẩm rắn này, một hoặc nhiều thành phần hoạt tính được trộn với ít nhất một tá dược trợ. Chế phẩm có thể chứa chất phụ trợ bất hoạt như là chất làm trơn và chất gây rã, chất tạo ổn định, và tác nhân hòa tan theo các phương pháp chung. Viên nén hoặc viên thuốc tròn có thể được bao với bao đường hoặc màng được làm bằng chất tan được trong dạ dày và ruột, nếu cần thiết.

Chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng gồm có nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xi-rô, cồn ngọt được dụng, và tương tự, và gồm có chất pha loãng trợ thường được sử dụng, như là nước tinh khiết hoặc etanol. Chế phẩm lỏng có thể chứa tác nhân hòa tan, tác nhân làm ướt, chất phụ trợ như là tác nhân tạo huyền phù, tác nhân tạo ngọt, chất tạo hương, chất thơm, và chất bảo quản ngoài chất pha loãng trợ.

Chế phẩm tiêm để dùng ngoài đường tiêu hóa chứa dung dịch vô trùng trong nước hoặc không trong nước, huyền phù, hoặc nhũ tương. Các ví dụ về dung môi dạng nước gồm có nước cất đối với chế phẩm tiêm hoặc nước muối sinh lý. Các ví dụ về dung môi không phải dạng nước gồm có rượu như là etanol. Chế phẩm này còn có thể gồm có tác nhân tạo trương, chất bảo quản, tác nhân làm ướt, tác nhân nhũ hóa, tác nhân tạo phân tán, tác nhân ổn định, hoặc tác nhân hòa tan. Các loại này được khử trùng, ví dụ, bằng

cách lọc qua bộ lọc giữ lại vi khuẩn, và trộn vào đó tác nhân khử trùng hoặc chiếu xạ. Các loại này còn có thể được sử dụng bằng cách bào chế chế phẩm rắn vô trùng và hòa tan hoặc tạo huyền phù chế phẩm trong nước vô trùng hoặc dung môi vô trùng để tiêm trước khi sử dụng.

Các ví dụ về các chế phẩm dùng ngoài gồm có thuốc mỡ, cao dán/đắp, kem bôi, thuốc dạng gel, thuốc đắp, thuốc phun, thuốc dạng lỏng dùng cho da, thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ dùng cho mắt, và tương tự. Thường được sử dụng là thuốc nền mỡ, thuốc nền lỏng dùng cho da, dung dịch trong nước hoặc không trong nước, huyền phù, nhũ tương, và tương tự được đưa ra ở đây.

Các tác nhân dùng vào niêm mạc như là các chế phẩm để hít xông và các chế phẩm dùng qua mũi là rắn, lỏng, hoặc bán rắn, và có thể được tạo ra theo các phương pháp đã biết trong ngành. Ví dụ, tá dược đã biết, và hơn nữa, chất điều chỉnh pH, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn, chất tạo ổn định, chất làm đặc, và tương tự có thể được bổ sung thích hợp. Để dùng, các thiết bị để hít xông hoặc thổi vào đúng có thể được sử dụng. Ví dụ, sử dụng thiết bị đã biết như là thiết bị hít xông định liều, hoặc máy xông khí dung, hợp chất có thể được dùng riêng hoặc là dạng bột của hỗn hợp được bào chế, hoặc là dung dịch hoặc huyền phù ở dạng kết hợp với chất mang được dùng. Thiết bị hít xông bột khô và tương tự có thể là các thiết bị để dùng riêng hoặc dùng chung, và dạng bột khô hoặc nang chứa bột có thể được sử dụng. Theo cách khác, dạng dùng có thể tác nhân phun phù hợp như là phun sol khí có áp suất sử dụng khí phù hợp như là clofloalkan hoặc cacbon dioxit.

Trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg, tốt hơn là từ 0,1 đến 30mg/kg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg thể trọng, mà là phù hợp, và liều dùng này được dùng một lần hoặc được chia thành 2 đến 4 lần. Trong trường hợp dùng trong tĩnh mạch, liều dùng hàng ngày phù hợp là khoảng từ 0,0001 đến 10mg/kg thể trọng, và liều dùng này được dùng một lần đến một vài lần một ngày. Khi xét đến tác nhân dùng vào niêm mạc, khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg thể trọng được dùng một lần đến một vài lần một ngày. Liều dùng được chia thích hợp theo các trường hợp riêng khi xét đến triệu chứng, độ tuổi, giới tính, và tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100% theo trọng lượng, và từ 0,01

đến 50% theo trọng lượng theo một phương án, mà là thành phần hoạt tính, mặc dù trọng lượng của nó có thể biến thiên phụ thuộc vào đường dùng, dạng phân liều, vị trí dùng, dạng của tá dược và các chất phụ trợ.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với các tác nhân khác nhau để điều trị hoặc các tác nhân để ngăn ngừa bệnh mà hợp chất có công thức (I) được xem là thể hiện tác dụng trên đó. Cách dùng kết hợp có thể được dùng đồng thời, hoặc riêng rẽ kế tiếp, hoặc ở khoảng cách thời gian mong muốn. Tác nhân để dùng đồng thời có thể là tác nhân tạo hợp chất hoặc có thể được bào chế riêng rẽ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tiếp theo là phần trình bày về phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) chi tiết hơn dựa trên các ví dụ. Sáng chế không chỉ giới hạn ở các hợp chất được mô tả trong các ví dụ sau. Ngoài ra, từng phương pháp điều chế của hợp chất khởi đầu được thể hiện trong Các ví dụ điều chế. Hơn nữa, phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) không chỉ giới hạn ở các phương pháp điều chế của các ví dụ cụ thể được thể hiện dưới đây. Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo cách kết hợp các phương pháp điều chế này, hoặc các phương pháp mà là hiển nhiên đối với chuyên gia trong ngành.

Nhiệt độ khởi phát của đường cong DSC thu được bằng cách đo dưới các điều kiện sau được thể hiện trong các bảng sau làm điểm nóng chảy.

Việc đo DSC được tiến hành sử dụng nồi mẫu nhôm trong trạng thái không bao phủ nồi mẫu dưới các điều kiện của khoảng nhiệt độ đo: nhiệt độ trong phòng đến 300°C, tốc độ tăng nhiệt độ: 10°C/phút, và tốc độ dòng nitơ: 50 mL/phút bằng cách sử dụng DSC Q2000 (là sản phẩm của TA Instruments).

Nhiều xạ bột tia X được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị RINT-TTR II (là sản phẩm của RIGAKU Corporation) dưới các điều kiện của ống: Cu, dòng điện ống: 300mA, điện áp ống: 50 kV, độ rộng tạo mẫu: 0,020°, tốc độ quét: 4°/phút, bước sóng: 1,5418 Å, khoảng được đo của góc nhiễu xạ: (2 θ): 2,5 đến 40°.

Khi xét đến mẫu nhiễu xạ bột tia X, bởi vì bản chất dữ liệu của nó, không gian mạng tinh thể và tổng thể các mẫu là quan trọng trong việc nhận diện đồng dạng tinh thể phạm vi lỗi của góc nhiễu xạ (2 θ (°)) trong nhiễu xạ bột tia X thường là $\pm 0,2^\circ$, nhưng góc nhiễu xạ và cường độ nhiễu xạ có thể được thay đổi phụ thuộc vào hướng phát triển tinh thể, cỡ hạt, và các điều kiện đo, và do đó các mẫu không nên được đưa ra nghiêm ngặt.

Các chữ viết tắt sau đôi khi được sử dụng trong các ví dụ, Các ví dụ điều chế, và các bảng sẽ được đưa ra dưới đây.

Pr = Ví dụ điều chế số, Ex = Ví dụ số, Syn = phương pháp điều chế (chỉ ra rằng, điều chế được tiến hành theo cùng cách như trong Ví dụ số hoặc Ví dụ điều chế số được mô tả), Str = công thức cấu trúc, Dat = dữ liệu lý hóa, ESI+ = m/z giá trị của ESI-MS (thể hiện $[M+H]^+$ trừ khi được nêu cụ thể khác đi), ESI- = m/z giá trị của ESI-MS (thể hiện $[M-H]^-$ trừ khi được nêu cụ thể khác đi), NMR1: δ (ppm) của đỉnh trong $^1\text{HNMR}$ trong DMSO- d_6 ở nhiệt độ trong phòng, NMR2: δ (ppm) của đỉnh trong $^1\text{HNMR}$ trong DMSO- d_6 ở 80°C , NMR3: δ (ppm) của đỉnh trong $^1\text{HNMR}$ trong DMSO- d_6 ở 60°C , $[\alpha]_D^{23,5}$: đường D, quay đặc hiệu ở $23,5^\circ\text{C}$, m.p.: điểm nóng chảy, 2θ : góc nhiễu xạ của đỉnh trong nhiễu xạ bột tia X.

HCl trong công thức cấu trúc là hydroclorua, và số đứng trước HCl là tỷ lệ mol. Ví dụ, 2HCl là để chỉ dihydroclorua. Tương tự, SA là suxinat, và 2SA là để chỉ disuxinat (gồm có đồng tinh thể chứa hợp chất và axit suxinic ở tỷ lệ mol bằng 1:2).

Ký hiệu gm được ghi chú trong Ví dụ điều chế số và Ví dụ số là hỗn hợp của các chất đồng phân hình học. Tương tự, ký hiệu em là hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin hoặc hỗn hợp của các epime ở vị trí 3 của vòng pyrrolidin, và ký hiệu dm là hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang có cấu hình không gian khác ở vị trí α của nhóm benzyl và vị trí 4 của vòng pyrrolidin.

Để thuận tiện, nồng độ mol/L được thể hiện là M. Ví dụ, 1M của dung dịch natri hydroxit trong nước là để chỉ 1 mol/L của dung dịch natri hydroxit trong nước.

Ví dụ điều chế 1

Bổ sung N-bromsuxinimit (148,9g) và 47% axit bromhydric (5mL) vào dung dịch MeCN (700mL) của 4-brom-1-metyl-2-(triflometyl) benzen (100g) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí argon. Bổ sung 2,2'-azobis(isobutyronitril) (3,43g) vào hỗn hợp, khuấy ở 70°C trong 10 phút, và sau đó khuấy ở 100°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Làm mát hỗn hợp bằng nước đá, bổ sung dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước, và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Bổ sung nước và EtOAc vào hỗn hợp. Tách lớp hữu cơ và rửa với dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung n-hexan vào phần còn lại, và tách kết tủa rắn bằng cách lọc. Làm đặc

dịch lọc dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung DIPEA (79mL) và diethyl phosphonat (54mL) vào dung dịch THF (500mL) của phần còn lại trong khi làm mát bằng nước đá. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp bằng nước đá và bổ sung nước vào đó. Bổ sung EtOAc vào hỗn hợp, và tách lớp hữu cơ và rửa với axit clohydric (1M), nước, dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung triphenylphosphin (115g) vào dung dịch toluen (700mL) của phần còn lại, và khuấy hỗn hợp qua đêm ở 100°C . Gom phần kết tủa bằng cách lọc và rửa với toluen để thu được [4-brom-2-(triflometyl)benzyl](triphenyl)phosphoni bromua (198,51g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 2

Bổ sung kali tert-butoxit (27,5g) vào dung dịch diclometan (600mL) của [4-brom-2-(triflometyl)benzyl](triphenyl)phosphoni bromua (150g) trong môi trường khí argon trong khi làm mát bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Làm mát hỗn hợp bằng nước đá và bổ sung dung dịch diclometan (150mL) của 1-tert-butyl este 2-metyl este của axit (2S)-4-oxopyrolidin-1,2-dicarboxylic (50g) vào đó, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp và khuấy trong 15 phút. Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp trong nước với clorofom. Rửa lớp hữu cơ gom được với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung EtOAc (40mL) và n-hexan (200mL) vào phần còn lại, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tách phần kết tủa bằng cách lọc, và làm đặc dịch lọc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc) để thu được 1-tert-butyl este 2-metyl este của axit (2S)-4-[4-brom-2-(triflometyl)benzyliden]pyrolidin-1,2-dicarboxylic (hỗn hợp của các chất đồng phân hình học) (51,74g) là chất dầu.

Ví dụ điều chế 3

Bổ sung phức boran-THF (1M THF dung dịch, 167mL) vào THF (100mL) dung dịch chứa 1-tert-butyl este 2-metyl este của axit (2S)-4-[4-brom-2-(triflometyl)benzyliden]pyrolidin-1,2-dicarboxylic (hỗn hợp của các chất đồng phân hình học) (25,9g) trong môi trường khí argon trong khi làm mát bằng nước đá. Khuấy hỗn hợp ở 30°C trong 30 phút. Làm mát hỗn hợp sử dụng bể nước đá mà natri clorua được bổ sung vào đó, và bổ sung MeOH (27mL) vào đó. Bổ sung hỗn hợp của NaOH dung dịch trong nước (1M, 112mL) và 30% hydro peroxit dung dịch trong nước (18mL) vào hỗn

hợp, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp bằng nước đá và bổ sung EtOAc và dung dịch natri thiosulfat 14% trong nước. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc) để thu được (2S)-4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](hydroxy)metyl}pyrrolidin-1,2-dicarboxylic 1-tert-butyl este 2-metyl este của axit (hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang có cấu hình không gian khác ở vị trí α của nhóm benzyl và vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (20,96g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 4

Bổ sung 4-metylmorpholin N-oxit (6,1g) và sàng phân tử 4A (8,7g) vào dung dịch diclometan (105mL) chứa (2S)-4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](hydroxy)metyl}pyrrolidin-1,2-dicarboxylic 1-tert-butyl este 2-metyl este của axit (hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang có cấu hình không gian khác ở vị trí α của nhóm benzyl và vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (20,96g) trong môi trường khí nitơ trong khi làm mát bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Bổ sung tetrapropylamoni perutenat (1,5g) vào hỗn hợp trong khi làm mát bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung EtOAc vào hỗn hợp và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Lọc phần còn lại sử dụng silicagel và rửa với EtOAc. Bổ sung dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước vào dịch lọc, và khuấy hỗn hợp. Tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc) để thu được 1-tert-butyl este 2-metyl este của axit (2S)-4-[4-brom-2-(triflometyl)benzoyl]pyrrolidin-1,2-dicarboxylic (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (19,6g) là chất dầu.

Ví dụ điều chế 5

Bổ sung hydro clorua (dung dịch 1,4-dioxan 4M, 395mL) vào dung dịch huyền phù MeOH (395mL) chứa 1-tert-butyl este 2-metyl este của axit (2S)-4-[4-brom-2-(triflometyl)benzoyl]pyrrolidin-1,2-dicarboxylic (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (78,9g) trong khi làm mát bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm đặc hỗn hợp dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung toluen vào hỗn hợp, và làm đặc hỗn hợp dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung axit 1-metylcyclopropanecarboxylic (20g), HATU (76g), và DIPEA (86mL) vào dung dịch

diclometan (630mL) chứa phần còn lại trong môi trường khí nitơ trong khi làm mát bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Làm mát hỗn hợp bằng nước đá, và bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước vào đó. Bổ sung clorofom vào hỗn hợp, và tách lớp hữu cơ và rửa với axit clohydric (1M), dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột amino silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc) và sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc) để thu được 4-[4-brom-2-(triflometyl)benzoyl]-1-[(1-metylxcyclopropyl)cacbonyl]-L-prolin metyl este (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (57,65g) là chất dầu.

Ví dụ điều chế 6

Sử dụng bể phản ứng được làm bằng Teflon (nhãn hiệu đã được đăng ký), bổ sung 4-tert-butyl-2,6-dimetylphenyl lưu huỳnh triflorua (138,6g) và hydro florua pyridin (101,5mL) vào dung dịch diclometan (320mL) chứa 4-[4-brom-2-(triflometyl)benzoyl]-1-[(1-metylxcyclopropyl)cacbonyl]-L-prolin metyl este (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (64g) trong môi trường khí argon, và khuấy hỗn hợp trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dừng khuấy bể phản ứng, và để hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 75 giờ. Bổ sung hỗn hợp này vào hỗn hợp của nước đá và dung dịch amoniac 28% trong nước (1400mL). Bổ sung clorofom vào hỗn hợp, và khuấy hỗn hợp trong 8 giờ. Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp trong nước với clorofom. Rửa lớp hữu cơ gom được với dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, axit clohydric (1M), dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung n-hexan vào phần còn lại, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tách vật liệu không hòa tan bằng cách lọc, và làm đặc dịch lọc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc). Trộn chất dầu thu được với n-hexan (253mL) và EtOAc (2,5mL). Gia nhiệt hỗn hợp, và khi phần rắn kết tủa, hỗn hợp được để làm mát và khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Gom phần kết tủa bằng cách lọc và rửa với hỗn hợp của n-hexan và EtOAc (99: 1) để thu được (4R)-4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-1-[(1-metylxcyclopropyl)cacbonyl]-L-prolin metyl este (26,6g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 7

Bổ sung dung dịch trong nước chứa lithi hydroxit hydrat (1M, 82mL) vào hỗn hợp của (4R)-4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-1-[(1-metylxcyclopropyl)cacbonyl]-L-prolin metyl este (26,57g) và THF (265mL) trong khi làm mát bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp bằng nước đá, và axit clohydric (1M, about 85mL) được bổ sung vào đó. Bổ sung EtOAc vào hỗn hợp, và tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm để thu được (4R)-4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-1-[(1-metylxcyclopropyl)cacbonyl]-L-prolin (26,03g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 8

Bổ sung 1-aminoxyclopropanacarbonitril hydroclorua (7,19g), HATU (21,9g), và DIPEA (23,5mL) vào dung dịch diclometan (258mL) chứa (4R)-4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-1-[(1-metylxcyclopropyl)cacbonyl]-L-prolin (25,80g) trong khi làm mát bằng nước đá. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Bổ sung clorofom và dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào hỗn hợp. Tách lớp hữu cơ và rửa với dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc) để thu được (4R)-4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-[(1-metylxcyclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit (28,68g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 9

Sử dụng bề phản ứng được làm bằng Teflon (nhãn hiệu đã được đăng ký), bổ sung 4-tert-butyl-2,6-dimetylphenyllu huỳnh triflorua (25g) và hydro florua pyridin (18mL) vào dung dịch diclometan (64mL) chứa 4-[4-brom-2-(triflometyl)benzoyl]-1-{[1-(triflometyl)xcyclopropyl]cacbonyl}-L-prolin metyl este (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (12,9g) trong môi trường khí argon, và khuấy hỗn hợp trong 9 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dừng khuấy bề phản ứng, và để hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 11 giờ. Dừng khuấy bề phản ứng, và để hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Bổ sung hỗn hợp này vào hỗn hợp của nước đá, dung dịch amoniac 28% trong nước (220mL), và clorofom, và khuấy trong 3 giờ. Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp trong nước với clorofom. Làm khô lớp hữu cơ gom được trên natri sulfat khan và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung n-hexan

vào phần còn lại, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tách vật liệu không hòa tan bằng cách lọc, và làm đặc dịch lọc dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung toluen vào phần còn lại và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc) để thu được 4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolin metyl este (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (11,67g) là chất dầu.

Ví dụ điều chế 10

Tinh chế 4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolin metyl este (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (3,69g) bằng sắc ký cột (cột: CHIRALPAK IA, dung môi rửa giải: n-hexan/EtOAc) để thu được (4R)-4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolin metyl este (1,91g) là chất dầu.

Ví dụ điều chế 11

Khuấy qua đêm hỗn hợp gồm 1,4-dioxan (10mL) của 4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-1-[(1-metylxyclopropyl)cacbonyl]-L-prolin metyl este (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (478 mg), kali triflo[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]borat(1-) (435 mg), paladi(II) axetat (23 mg), RuPhos (97 mg), và K₃PO₄ (839 mg), và nước (0,072mL) ở 80°C trong môi trường khí argon. Bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước vào hỗn hợp. Bổ sung clorofom vào hỗn hợp, và tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ với nước muối và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột amino silicagel (dung môi rửa giải; clorofom/MeOH) để thu được 4-(diflo{4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-2-(triflometyl)phenyl}metyl)-1-[(1-metylxyclopropyl)cacbonyl]-L-prolin metyl este (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (340 mg) là chất dầu.

Ví dụ điều chế 12

Bổ sung triphenylphosphin (9,75g) vào toluen (70mL) dung dịch chứa 4-brom-1-(brommetyl)-2-clo benzen (10g) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 6 giờ. Làm mát hỗn hợp bằng nước đá và khuấy trong 30 phút. Gom phần kết tủa bằng cách lọc và rửa với toluen để thu được (4-brom-2-clobenzyl)(triphenyl)phosphoni bromua (18,9g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 13

Bổ sung 2,4,6-triclophenyl format (1g), paladi(II) axetat (120 mg), XantPhos (300 mg), và DIPEA (1,5mL) vào dung dịch toluen (30mL) chứa 4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (2,1g) ở 100°C trong môi trường khí argon, và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp bằng nước đá, và bổ sung clorofom và nước muối vào đó. Tách vật liệu không hòa tan bằng cách lọc với Celite, và tách lớp hữu cơ của dịch lọc. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: n-hexan/EtOAc) để thu được 2,4,6-triclophenyl este của axit 4-{[(5S)-5-[(1-xyanoxyclopropyl)carbamoyl]-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}pyrrolidin-3-yl](diflo)metyl}-3-(triflometyl)benzoic (hỗn hợp của các epime ở vị trí 3 của vòng pyrrolidin) (2,4g) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 14

Bổ sung natri bohýdrua (103 mg) vào hỗn hợp của 2,4,6-triclophenyl este của axit 4-{[(5S)-5-[(1-xyanoxyclopropyl)carbamoyl]-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}pyrrolidin-3-yl](diflo)metyl}-3-(triflometyl)benzoic (hỗn hợp của các epime ở vị trí 3 của vòng pyrrolidin) (1g) và THF (20mL) trong khi làm mát bằng nước đá. Bổ sung MeOH (2mL) vào hỗn hợp trong khi làm mát bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp. Bổ sung EtOAc vào hỗn hợp, và tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄ và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc) để thu được N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-{diflo[4-(hydroxymetyl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl}-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (290 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 15

Bổ sung hỗn hợp của 1,2-dibrometan (0,032mL) và clo(trimetyl)silan (0,047mL) vào huyền phù chứa kẽm (365 mg) trong N,N-dimetylaxetamit (2mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí argon, và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 15 phút. Bổ sung dung dịch N,N-dimetylaxetamit (2mL) chứa tert-butyl este của axit 4-iodopiperidin-1-carboxylic (1,73g) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong

15 phút. Bổ sung hỗn hợp trên đây vào dung dịch huyền phù N,N-dimethylacetamid (5mL) chứa 4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolin metyl este (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (1g), phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan (151 mg), và đồng iodua (I) (71 mg) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí argon, và khuấy hỗn hợp ở 80°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung EtOAc, và tách vật liệu không hòa tan bằng cách lọc. Rửa dịch lọc với nước và nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄ và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: n-hexan/EtOAc) để thu được tert-butyl este của axit 4-[4-{diflo[(5S)-5-(metoxycacbonyl)-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}]pyrrolidin-3-yl]metyl}-3-(triflometyl)phenyl]piperidin-1-carboxylic (hỗn hợp của các epime ở vị trí 3 của vòng pyrrolidin) (1,15g) là chất dầu.

Ví dụ điều chế 16

Bổ sung axit trifloaxetic (1,5mL) vào diclometan (15mL) và dung dịch MeCN (7,5mL) chứa tert-butyl este của axit 4-[4-{[(5S)-5-[(1-xyanoxyclopropyl)carbamoyl]-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}]pyrrolidin-3-yl](diflo)metyl}-3-(triflometyl)phenyl]piperidin-1-carboxylic (hỗn hợp của các epime ở vị trí 3 của vòng pyrrolidin) (675 mg) trong khi làm mát bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung axit trifloaxetic (2,25mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp trong 4 giờ. Bổ sung hỗn hợp này vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Bổ sung clorofom vào hỗn hợp, và tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄ và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm để thu được N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-{diflo[4-(piperidin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl}-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamid (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (509 mg) là chất rắn.

Ví dụ điều chế 17

Bổ sung kali cacbonat (5,5g) vào dung dịch diclometan (80mL) chứa (4-brom-2-clobenzyl) (triphenyl)phosphoni bromua (18,9g) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ, và khuấy hỗn hợp trong 20 phút. Bổ sung 1-tert-butyl este 2-metyl este của axit (2S)-4-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylic (6,5g) và 18-crao-6 (110 mg) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp trong khi gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 3

ngày. Làm mát hỗn hợp bằng nước đá, và bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước vào đó. Tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc) để thu được 1-tert-butyl este 2-metyl este của axit (2S)-4-(4-brom-2-clobenzyliden)pyrrolidin-1,2-dicarboxylic (hỗn hợp của các chất đồng phân hình học) (5,17g) là chất dầu.

Ví dụ điều chế 18

Bổ sung bis(2-metoxymetyl)aminolưu huỳnh triflorua (15mL) vào 4-(4-brom-2-clobenzoyl)-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolin metyl este (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (2,8g) trong môi trường khí argon, và khuấy hỗn hợp ở 90°C trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp bằng nước đá và bổ sung vào hỗn hợp của nước đá và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Bổ sung EtOAc vào hỗn hợp, và tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc) để thu được 4-[(4-brom-2-clophenyl)(diflo)metyl]-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolin metyl este (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (2,37g) là chất dầu.

Ví dụ điều chế 19

Bổ sung lithi hydroxit hydrat (20 mg) vào MeOH (0,7mL) và dung dịch THF (0,7mL) chứa 4-(4-{diflo[(5S)-5-(metoxycacbonyl)-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}pyrrolidin-3-yl]metyl}-3-flophenyl)piperidin-1-carboxylic tert-butyl este của axit (hỗn hợp của các epime ở vị trí 3 của vòng pyrrolidin) (105 mg) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm đặc hỗn hợp dưới điều kiện áp suất giảm để thu được lithi (2S)-4-[[4-[1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl]-2-flophenyl](diflo)metyl]-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}pyrrolidin-2-carboxylat (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (102 mg) là chất rắn.

Ví dụ 1

Bổ sung kali triflo[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl] borat(1-) (4,1g), XPhos (892 mg), xesi cacbonat (12g), và paladi axetat (II) (214 mg) vào dung dịch 1,4-dioxan (50mL) và nước (10mL) chứa (4R)-4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-[(1-metylxyclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit (5g) ở nhiệt độ

trong phòng trong môi trường khí argon, và khuấy hỗn hợp trong 3 giờ trong khi gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung nước vào đó. Tách vật liệu không hòa tan bằng cách lọc với Celite và rửa với clorofom. Bổ sung nước và clorofom vào dịch lọc. Tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc và clorofom/MeOH) để thu được (4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}methyl)-1-[(1-methylxycyclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit (4,7g) là chất rắn.

Ví dụ 2

Bổ sung hydro clorua (dung dịch 1,4-dioxan 4M, 1,39mL) vào EtOAc (7mL) và dung dịch etanol (7mL) chứa (4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}methyl)-1-[(1-methylxycyclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit (1,43g), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Làm đặc hỗn hợp dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung etanol vào phần còn lại, và làm đặc hỗn hợp dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung EtOAc vào phần còn lại, và khuấy hỗn hợp trong khoảng 1 giờ. Làm đặc hỗn hợp dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung etanol (10mL) vào phần còn lại và gia nhiệt ở 95 đến thu được dung dịch. Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Gom phần kết tủa bằng cách lọc và rửa với etanol để thu được (4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}methyl)-1-[(1-methylxycyclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit dihydroclorua (516 mg) là chất rắn.

Ví dụ 4

Khuấy hỗn hợp của (4R)-4-{[4-brom-2-(triflometyl)phenyl](diflo)methyl}-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-{[1-(triflometyl)xycyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit (627,4 mg), kali triflo[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]borat(1-) (705 mg), paladi(II) axetat (25 mg), RuPhos (105 mg), K_3PO_4 (905 mg), 1,4-dioxan (13mL), và nước (1,3mL) ở 80°C trong 6 giờ trong môi trường khí argon. Bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và clorofom vào hỗn hợp. Tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột amino silicagel (dung môi rửa giải; clorofom/MeOH) để thu được (4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)

phenyl}metyl)-1-{[1-(triflometyl)xylopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit (491,4 mg) là chất dầu.

Ví dụ 7

Bổ sung axit clohydric (6M, 0,678mL) vào dung dịch etanol (6mL) chứa tert-butyl este của axit 4-{4-[(3R,5S)-5-[(1-xyanoxyclopropyl)carbamoyl]-1-[(1-metylxylopropyl)cacbonyl]pyrrolidin-3-yl}(diflo)metyl]-3-(triflometyl)benzyl}piperazin-1-carboxylic (339 mg), và khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 5 giờ. Làm mát hỗn hợp bằng nước đá, và bổ sung dung dịch NaOH (1M, 5mL) trong nước vào đó. Bổ sung clorofom vào hỗn hợp, và tách lớp hữu cơ và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột amino silicagel (dung môi rửa giải; clorofom/MeOH). Hydro clorua (dung dịch 1,4-dioxan 4M, 0,285mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,4-dioxan (3mL) và etanol (5mL) của chất dầu thu được, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Làm đặc hỗn hợp dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung EtOAc vào phần còn lại, và gom phần kết tủa bằng cách lọc và rửa với EtOAc để thu được (4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-{diflo[4-(piperazin-1-yl)metyl]-2-(triflometyl)phenyl}metyl)-1-[(1-metylxylopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit dihydroclorua (190 mg) là chất rắn.

Ví dụ 8

Khuấy qua đêm hỗn hợp của 4-(diflo{4-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-2-(triflometyl)phenyl}metyl)-1-[(1-metylxylopropyl)cacbonyl]-L-prolin (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (415 mg), 1-aminoxyclopropanacarbonitril hydroclorua (117 mg), HATU (375 mg), DIPEA (0,338mL), và DMF (8mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp, và chiết hỗn hợp với clorofom. Làm đặc lớp hữu cơ dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột amino silicagel (dung môi rửa giải; clorofom/MeOH). Tinh chế chất dầu thu được bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (dung môi rửa giải; dung dịch axit formic 0,1% trong nước/MeCN). Bổ sung hydro clorua (dung dịch 1,4-dioxan 4M, 0,115mL) vào dung dịch diclometan (1mL) chứa phần còn lại thu được, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Làm đặc hỗn hợp dưới điều kiện áp suất giảm để thu được N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-2-(triflometyl)phenyl}metyl)-1-[(1-metylxylopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit dihydroclorua (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (62 mg) là chất rắn.

Ví dụ 9

Bổ sung axit trifloaxetic (0,11mL) vào diclometan (0,42mL) và dung dịch MeCN (0,11mL) chứa tert-butyl este của axit 4-[4-[(3R,5S)-5-[(1-xyanoxyclopropyl)carbamoyl]-1-{[1-(triflometyl)xylopropyl]cacbonyl}pyrrolidin-3-yl](diflo)metyl]-3-(triflometyl)benzyl]piperazin-1-carboxylic (35 mg) trong khi làm mát bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Làm đặc hỗn hợp dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột amino silicagel (dung môi rửa giải; clorofom/MeOH). Hydro clorua (dung dịch 1,4-dioxan 4M, 0,015mL) được bổ sung vào dung dịch 1,4-dioxan (0,35mL) chứa phần còn lại thu được, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Làm đặc hỗn hợp dưới điều kiện áp suất giảm, và bổ sung diisopropyl ete vào phần còn lại. Gom phần kết tủa bằng cách lọc để thu được (4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-{diflo[4-(piperazin-1-ylmetyl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl}-1-{[1-(triflometyl)xylopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit dihydroclorua (22 mg) là chất rắn.

Ví dụ 10

Bổ sung metansulfonyl clorua (0,011mL) và TEA (0,039mL) vào dung dịch diclometan (2mL) chứa N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-{diflo[4-(hydroxymetyl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl}-1-{[1-(triflometyl)xylopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (50 mg), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Làm đặc hỗn hợp dưới điều kiện áp suất giảm. Bổ sung DMF (2mL), 1-etyl piperazin (0,024mL), và kali cacbonat (86 mg) vào phần còn lại, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung nước và EtOAc vào hỗn hợp, và tách lớp hữu cơ và rửa với nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột amino silicagel (dung môi rửa giải: n-hexan/clorofom, và clorofom/MeOH) để thu được N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-[{4-[(4-etyl piperazin-1-yl)metyl]-2-(triflometyl)phenyl}(diflo)metyl]-1-{[1-(triflometyl)xylopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (52 mg) là chất rắn.

Ví dụ 12

Bổ sung hydro clorua (dung dịch EtOAc 4M, 0,455mL) vào dung dịch EtOAc (12mL) và etanol (1,2mL) chứa (4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-

methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl)methyl-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit (565,9 mg), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Gom phần kết tủa bằng cách lọc và rửa với EtOAc để thu được (4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl)methyl}-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit dihydroclorua (508 mg) là chất rắn.

Ví dụ 15

Bổ sung axit axetic (0,010mL) và natri triaxetoxibohydrua (50 mg) vào dung dịch dicloetan (1mL) chứa N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-{diflo[2-flo-4-(piperidin-4-yl)phenyl]methyl}-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (32 mg) trong môi trường khí argon trong khi làm mát bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp trong vài phút. Bổ sung axetaldehyt (0,030mL) vào hỗn hợp trong khi làm mát bằng nước đá, và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước vào hỗn hợp trong khi làm mát bằng nước đá, và tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột amino silicagel (dung môi rửa giải; n-hexan/EtOAc) để thu được N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-{[4-(1-etyl piperidin-4-yl)-2-flophenyl](diflo)methyl}-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (27 mg) là chất rắn.

Ví dụ 17

Bổ sung axit axetic (0,019mL) và axetaldehyt (0,045mL) vào dicloetan (1,9mL) dung dịch chứa N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-{diflo[4-(piperidin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]methyl}-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (95 mg) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp trong 5 phút. Natri triaxetoxibohydrua (136 mg) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Bổ sung nước và clorofom vào hỗn hợp, và tách lớp hữu cơ và rửa với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄ và làm đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải; clorofom/MeOH). Bổ sung hydro clorua (dung dịch 1,4-dioxan 4M, 0,025mL) vào dung dịch diclometan (2mL) chứa chất dầu thu được, và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Làm đặc hỗn hợp dưới điều kiện áp suất giảm để thu được N-(1-

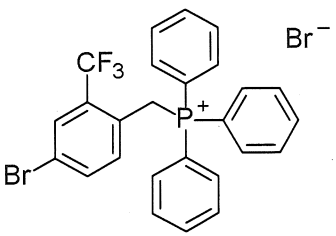
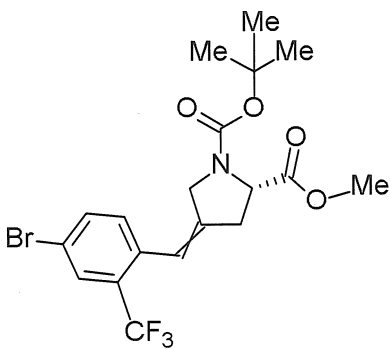
xyanoxyclopropyl)-4-{[4-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl](diflo)metyl}-1-{[1-(triflometyl)xcyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit hydroclorua (hỗn hợp của các epime ở vị trí 4 của vòng pyrrolidin) (60,6 mg) là chất rắn.

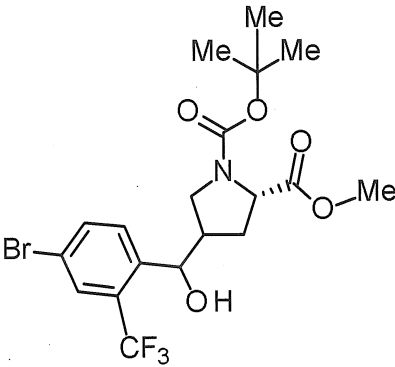
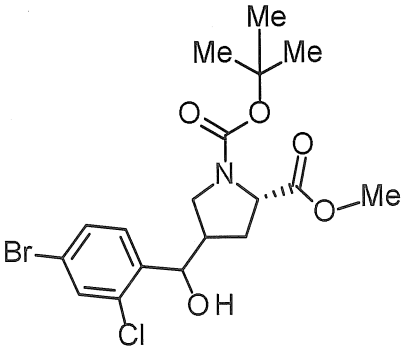
Ví dụ 18

Bổ sung axit suxinic (104 mg) vào 2-propanol (2,5mL) dung dịch chứa (4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-2-(triflometyl)phenyl}metyl)-1-[(1-metylxcyclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit (250 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 5 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung 2-propanol (2,5mL) vào hỗn hợp và khuấy trong 10 phút. Gom phần kết tủa bằng cách lọc và rửa với lượng nhỏ của 2-propanol để thu được tinh thể (281 mg) ở tỷ lệ 1:2 gồm (4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-2-(triflometyl)phenyl}metyl)-1-[(1-metylxcyclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit và axit suxinic (ở bản mô tả này trong một số trường hợp, được gọi là “disuxinat”).

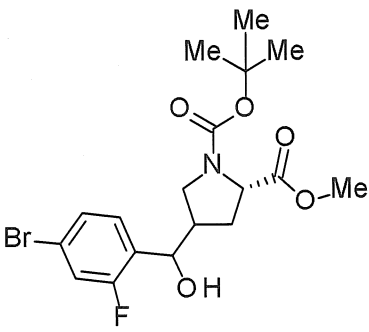
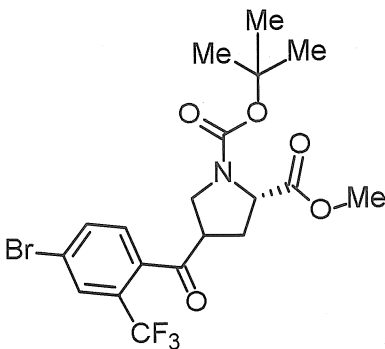
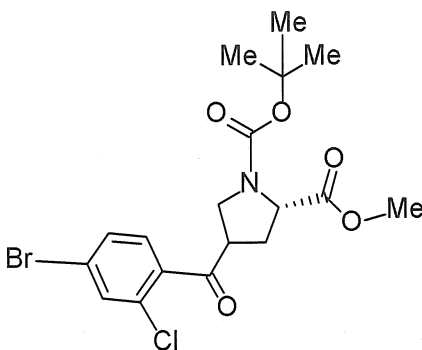
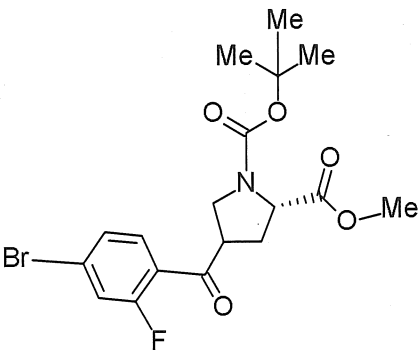
Các hợp chất của Các ví dụ điều chế và Các ví dụ được thể hiện trong các bảng sau được điều chế theo cùng cách như trong Các ví dụ điều chế hoặc Các ví dụ được mô tả trên đây.

Bảng 3

Hợp chất số	Str
Pr1	
Pr2 /gm	

Pr3 /dm	 Chemical structure of Pr3/dm: A cyclopentane ring substituted with a 4-bromo-3-(trifluoromethyl)phenyl group, a hydroxyl group (OH), a methyl ester group (COOMe) on a dashed bond, and a tert-butyl carbamate group (OC(=O)CMe₃).
Pr3-1 /dm	 Chemical structure of Pr3-1/dm: A cyclopentane ring substituted with a 4-bromo-3-chlorophenyl group, a hydroxyl group (OH), a methyl ester group (COOMe) on a dashed bond, and a tert-butyl carbamate group (OC(=O)CMe₃).

Bảng 4

Hợp chất số	Str
Pr3-2 /dm	
Pr4 /em	
Pr4-1 /em	
Pr4-2 /em	

Bảng 5

Hợp chất số	Str
Pr5 /em	
Pr5-1 /em	
Pr5-2 /em	
Pr5-3 /em	

Bảng 6

Hợp chất số	Str
Pr6	
Pr7	
Pr7-1 /em	
Pr7-2 /em	

Bảng 7

Hợp chất số	Str
Pr7-3 /em	
Pr7-4 /em	
Pr7-5	
Pr8	

Bảng 8

Hợp chất số	Str
Pr8-1 /em	
Pr8-2 /em	
Pr8-3 /em	

Bảng 9

Hợp chất số	Str
Pr8-4 /em	
Pr8-5	
Pr9 /em	
Pr9-1 /em	

Bảng 10

Hợp chất số	Str
Pr10	
Pr11/em	
Pr11-1	

Bảng 11

Hợp chất số	Str
Pr11-2	
Pr12	
Pr12-1	

Bảng 12

Hợp chất số	Str
Pr13 /em	
Pr14 /em	
Pr15 /em	

Bảng 13

Hợp chất số	Str
Pr15-1 /em	
Pr15-2 /em	
Pr16 /em	
Pr16-1 /em	

Bảng 14

Hợp chất số	Str
Pr16-2 /em	
Pr17 /gm	
Pr17-1 /gm	
Pr18 /em	

Bảng 15

Hợp chất số	Str
Pr18-1 /em	
Pr19 /em	

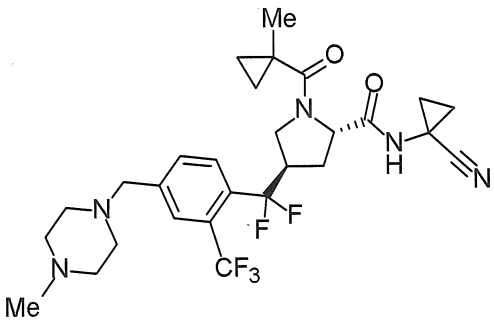
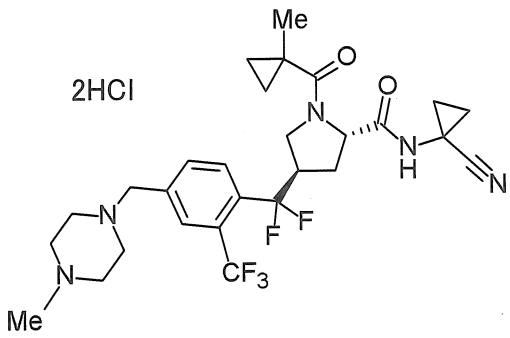
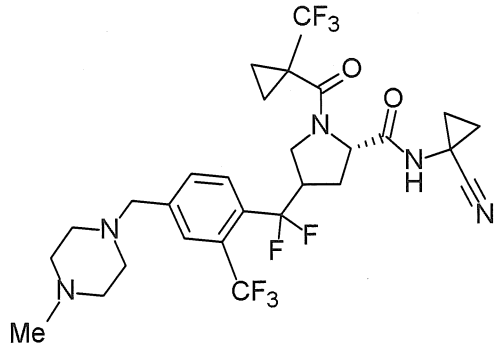
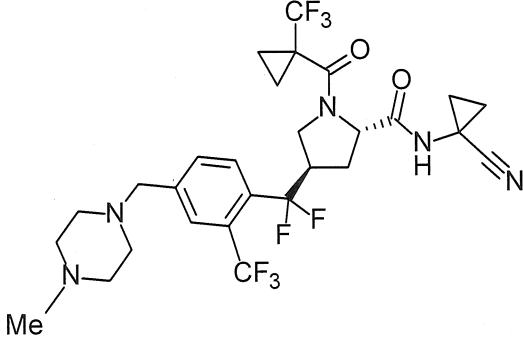
Bảng 16

Hợp chất số	Syn	Dat
Pr1	Pr1	ESI+: 501 [M] ⁺
Pr2	Pr2	ESI+: 488 [M+Na] ⁺
Pr3	Pr3	ESI+: 482
Pr3-1	Pr3	ESI+: 450
Pr3-2	Pr3	ESI+: 454 [M+Na] ⁺
Pr4	Pr4	ESI+: 502, 504 [M+Na] ⁺
Pr4-1	Pr4	ESI+: 468, 470 [M+Na] ⁺
Pr4-2	Pr4	ESI+: 432
Pr5	Pr5	ESI+: 464
Pr5-1	Pr5	ESI+: 466
Pr5-2	Pr5	ESI+: 482, 484
Pr5-3	Pr5	ESI+: 516
Pr6	Pr6	ESI+: 486 NMR1: 0,48-0,59 (2H,M), 0,71-0,87 (2H,M), 1,25 (3H, s), 1,87-1,97 (1H,M), 2,24-2,35 (1H,M), 3,27-3,34 (1H,M), 3,58 (3H, s), 3,83-3,95 (2H,M), 4,38-4,47 (1H,M), 7,76 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,06-8,10 (1H,M), 8,11-8,13 (1H,M)
Pr7	Pr7	ESI+: 470
Pr7-1	Pr7	ESI+: 524, 526
Pr7-2	Pr7	ESI+: 651 [M+Na] ⁺
Pr7-3	Pr7	ESI+: 617, 619 [M+Na] ⁺
Pr7-4	Pr7	ESI+: 504
Pr7-5	Pr7	ESI+: 526
Pr8	Pr8	ESI+: 536
Pr8-1	Pr8	ESI+: 681 [M+Na] ⁺
Pr8-2	Pr8	ESI+: 665 [M+Na] ⁺
Pr8-3	Pr8	ESI+: 590
Pr8-4	Pr8	ESI+: 715 [M+Na] ⁺
Pr8-5	Pr8	ESI+: 588

Bảng 17

Hợp chất số	Syn	Dat
Pr9	Pr9	ESI+: 560 [M+Na] ⁺
Pr9-1	Pr9	ESI+: 486
Pr10	Pr10	ESI+: 540
Pr11	Pr11	ESI+: 518
Pr11-1	Pr11	ESI+: 708
Pr11-2	Pr11	ESI+: 654
Pr12	Pr12	ESI+: 465, 467 [M] ⁺
Pr12-1	Pr12	ESI+: 449 [M] ⁺
Pr13	Pr13	ESI+: 734
Pr14	Pr14	ESI+: 540
Pr15	Pr15	ESI+: 665 [M+Na] ⁺
Pr15-1	Pr15	ESI+: 615 [M+Na] ⁺
Pr15-2	Pr15	ESI+: 631, 633 [M+Na] ⁺
Pr16	Pr16	ESI+: 593
Pr16-1	Pr16	ESI+: 543
Pr16-2	Pr16	ESI+: 559
Pr17	Pr17	ESI+: 452, 454 [M+Na] ⁺
Pr17-1	Pr17	ESI+: 438 [M+Na] ⁺
Pr18	Pr18	ESI+: 504, 506
Pr18-1	Pr18	ESI+: 490
Pr19	Pr19	ESI+: 579

Bảng 18

Hợp chất số	Str
Ex1	
Ex2	2HCl 
Ex3 /em	
Ex4	

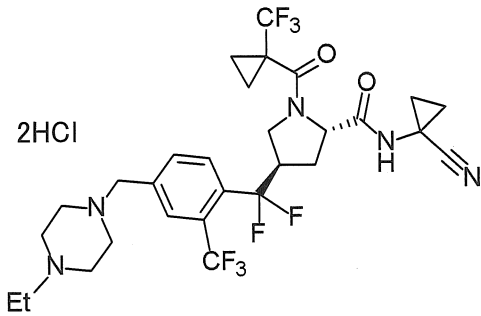
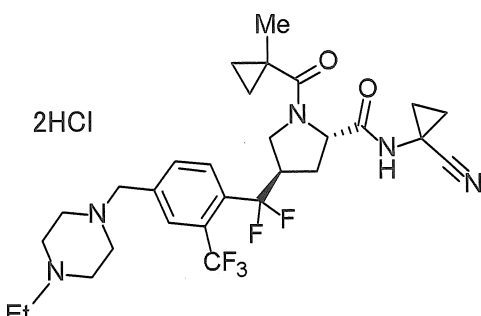
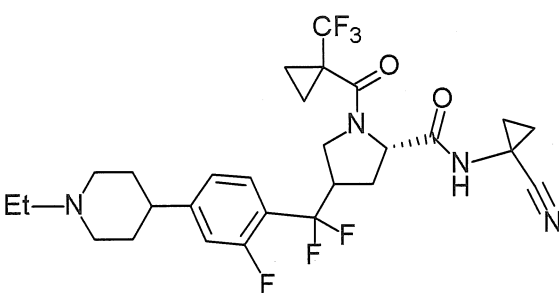
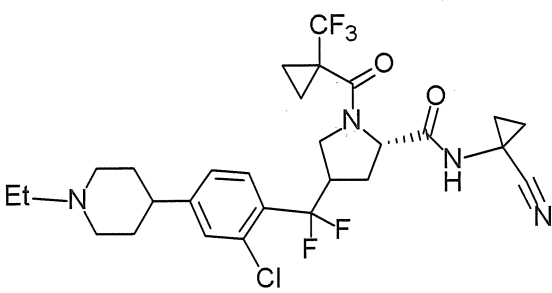
Bảng 19

Hợp chất số	Str
Ex5	
Ex6	
Ex7	2HCl
Ex8 /em	2HCl

Bảng 20

Hợp chất số	Str
Ex9	2HCl
Ex10 /em	
Ex11 /em	
Ex12	2HCl

Bảng 21

Hợp chất số	Str
Ex13	
Ex14	
Ex15 /em	
Ex16 /em	

Bảng 22

Hợp chất số	Str
Ex17 /em	HCl
Ex18	2SA

Bảng 23

Hợp chất số	Syn	Dat
Ex1	Ex1	ESI+: 569
Ex2	Ex2	ESI+:568 NMR2: 0,46-0,54 (2H,M), 0,75-0,81 (1H,M), 0,82-0,89 (1H,M), 1,05-1,14 (2H,M), 1,23 (3H, s), 1,37-1,44 (2H,M), 1,81-1,90 (1H,M), 2,17-2,32 (1H,M), 2,75 (3H, s), 2,71-3,45 (9H,M), 3,60-4,17 (4H,M), 4,42-4,55 (1H,M), 7,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,98 (1H, s), 8,76 (1H, brs) [α] _D ^{23,5} = -21,2 (c=1, MeOH)
Ex3	Ex4	ESI+: 623
Ex4	Ex4	ESI+: 622
Ex5	Ex4	ESI+: 636
Ex6	Ex4	ESI+: 582
Ex7	Ex7	ESI+: 554
Ex8	Ex8	ESI+: 568
Ex9	Ex9	ESI+: 608
Ex10	Ex10	ESI+:636
Ex11	Ex10	ESI+: 650
Ex12	Ex12	ESI+: 622 NMR2: 1,02-1,19 (3H,M), 1,19-1,33 (3H,M), 1,34-1,48 (2H,M), 1,81-1,94 (1H,M), 2,18-2,33 (1H,M), 2,54-3,64 (9H,M), 2,75 (3H, s), 3,72-3,98 (4H,M), 4,40-4,64 (1H,M), 7,76 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,96 (1H, s), 8,83 (1H, brs)
Ex13	Ex12	ESI+: 636 NMR2: 1,02-1,20 (3H,M), 1,21-1,31 (6H,M), 1,38-1,45 (2H,M), 1,83-1,93 (1H,M), 2,20-2,32 (1H,M), 2,76-3,24 (6H,M), 3,10 (2H, q, J = 7,6Hz), 3,30-3,53 (3H,M), 3,61-4,32 (2H,M), 3,96 (2H, s), 4,44-4,60 (1H,M), 7,77 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,99 (1H, s), 8,85 (1H, brs)

Bảng 24

Hợp chất số	Syn	Dat
Ex14	Ex12	ESI+: 582 NMR2: 0,46-0,54 (2H,M), 0,73-0,81 (1H,M), 0,82-0,91 (1H,M), 1,04-1,14 (2H,M), 1,20-1,30 (6H,M), 1,37-1,45 (2H,M), 1,81-1,91 (1H,M), 2,19-2,32 (1H,M), 2,84-3,60 (9H,M), 3,11 (2H, q, J = 7,2Hz), 3,64-3,90 (2H,M), 4,06 (2H, s), 4,14-4,82 (1H,M), 7,78 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,6Hz), 8,05 (1H, s), 8,78 (1H, brs)
Ex15	Ex15	ESI+: 571
Ex16	Ex15	ESI+: 587, 589
Ex17	Ex17	ESI-: 619
Ex18	Ex18	ESI+: 568 NMR3: 0,45-0,55 (2H,M), 0,74-0,81 (1H,M), 0,81-0,89 (1H,M), 1,02-1,11 (2H,M), 1,22 (3H, s), 1,37-1,47 (2H,M), 1,78-1,88 (1H,M), 2,17-2,30 (4H,M), 2,37-2,45 (16H,M), 2,75-3,47 (1H,M), 3,62 (2H, s), 3,65-3,89 (2H,M), 4,30-4,56 (1H,M), 7,68-7,77 (2H,M), 7,84 (1H, s), 8,73 (1H, br) m.p.: 134,3°C 2θ: 2,7, 5,3, 9,8, 10,4, 13,5, 14,0, 15,1, 16,6, 17,4, 24,4°

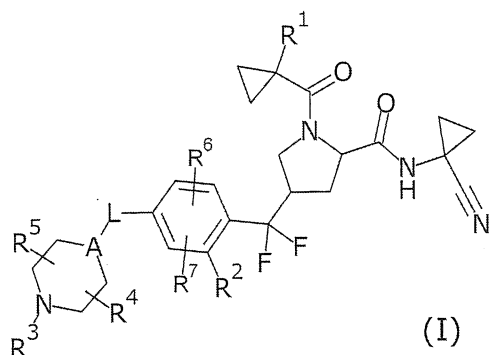
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất prolinamit được thể phenyldiflometyl theo sáng chế có tác dụng ức chế cathepsin S và được kỳ vọng làm tác nhân để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tự miễn dịch, gồm có bệnh SLE và viêm thận luput, dị ứng, hoặc thải loại mảnh ghép cơ quan, tủy xương hoặc mô.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó:

Công thức hóa học 15



trong đó, trong công thức này,

R^1 là alkyl thấp hoặc halogen-alkyl thấp,

R^2 là halogen hoặc halogen-alkyl thấp,

L là liên kết hoặc $-CH_2-$,

A là CH hoặc N,

R^3 là H hoặc alkyl thấp,

R^4 và R^5 là giống nhau hoặc khác nhau, và là H hoặc alkyl thấp,

R^6 và R^7 là giống nhau hoặc khác nhau, và là H, alkyl thấp, hoặc halogen.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1,

trong đó L là $-CH_2-$.

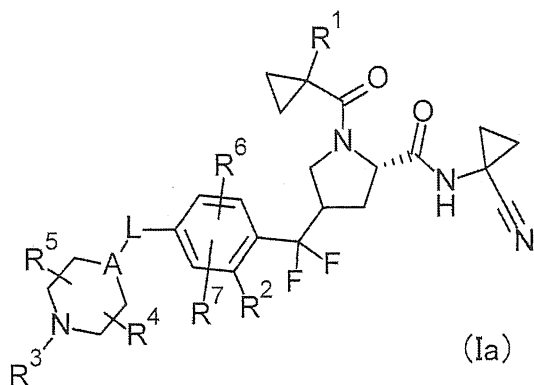
3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 2,

trong đó R^2 là halogen-alkyl thấp, A là N, R^3 là alkyl thấp, R^4 là H, R^5 là H, R^6 là H, và R^7 là H.

4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1,

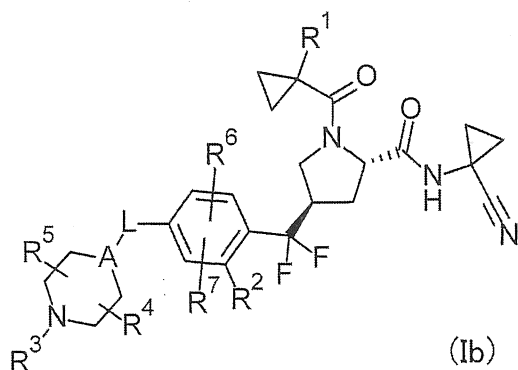
trong đó công thức (I) là công thức (Ia).

Công thức hóa học 16



5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1,
trong đó công thức (I) là công thức (Ib).

Công thức hóa học 17



6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 3,
trong đó công thức (I) là công thức (Ib) như được xác định theo điểm 5.

7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, được lựa chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

(4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-metylpipezazin-1-yl)metyl]-2-(triflometyl)phenyl}metyl)-1-[(1-metylxclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit,

(4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-metylpipezazin-1-yl)metyl]-2-(triflometyl)phenyl}metyl)-1-{[1-(triflometyl)xclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit,

(4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-[{4-[(4-etylpipezazin-1-yl)metyl]-2-(triflometyl)phenyl}(diflo)metyl]-1-{[1-(triflometyl)xclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit,

(4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-[{4-[(4-etylpipezazin-1-yl)metyl]-2-(triflometyl)phenyl}(diflo)metyl]-1-[(1-metylxclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit, và

muối của nó.

8. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 7, mà là (4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}methyl)-1-[(1-methylxycyclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit hoặc muối của nó.
9. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 7, mà là (4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}methyl)-1-{[1-(triflometyl)xycyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit hoặc muối của nó.
10. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 7, mà là (4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-[[4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}(diflo)methyl]-1-{[1-(triflometyl)xycyclopropyl]cacbonyl}-L-prolinamit hoặc muối của nó.
11. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 7, mà là (4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-[[4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}(diflo)methyl]-1-[(1-methylxycyclopropyl)cacbonyl]-L-prolinamit hoặc muối của nó.
12. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, và một hoặc nhiều tá dược.
13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó hợp chất hoặc muối của nó là hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 7.
14. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 8, mà là (4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}methyl)-1-[(1-methylxycyclopropyl)carbonyl]-L-prolinamit disucxinat.
15. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 14, mà là tinh thể của hợp chất (4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(diflo{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2-(triflometyl)phenyl}methyl)-1-[(1-methylxycyclopropyl)carbonyl]-L-prolinamit disucxinat.
16. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 15, mà là tinh thể có các đỉnh gần $2\theta(^{\circ})$ 2,7, 5,3, 9,8, 10,4, 13,5, 14,0, 15,1, 16,6, 17,4, và 24,4 bằng nhiễu xạ bột tia X sử dụng Cu làm ống.
17. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 16, mà là tinh thể có nhiệt độ khởi phát của đỉnh thu nhiệt trong phân tích DSC là 134,3°C.