



(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)



1-0037383

(51)^{2020.01} C07D 491/20; A61K 31/436; A61P
35/00

(13) B

(21) 1-2020-05839

(22) 19/03/2019

(86) PCT/JP2019/011439 19/03/2019

(87) WO 2019/181939 A1 26/09/2019

(30) 2018-052971 20/03/2018 JP

(45) 27/11/2023 428

(43) 25/02/2021 395

(73) Sumitomo Pharma Co., Ltd. (JP)

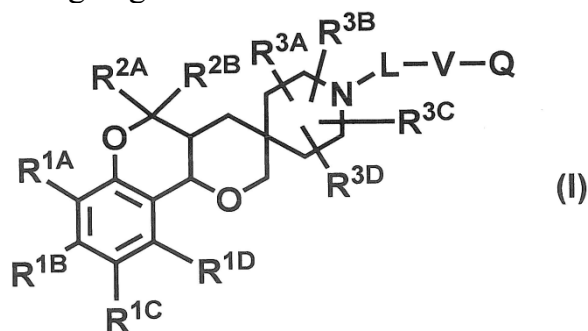
6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

(72) BAN, Hitoshi (JP); KAMIOKA, Seiji (JP); SAWAYAMA, Yusuke (JP);
HASHIZUME, Miki (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT DIHYDROCROMEN, THUỐC VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} là nguyên tử hydro, v.v..., R^{2A} và R^{2B} là nguyên tử hydro, v.v..., R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} là nguyên tử hydro, v.v..., L là liên kết, v.v..., V là C_{1-6} alkylen, Q là imidazol tùy ý được thế, hoặc muối được dụng của nó, như là một thuốc chống ung thư mới hướng đến các tế bào gốc ung thư (CSCs) mà được cho là có liên quan chặt chẽ đến sự tăng sinh liên tục của khối u ác tính, sự di căn hoặc sự tái phát của bệnh ung thư, và tình trạng kháng thuốc chống ung thư.



Sáng chế cũng đề cập đến thuốc và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất dihydrocromen và muối được dụng của nó mà hữu ích làm thuốc, và đề cập đến thuốc chống khối u chứa dẫn xuất này làm thành phần hoạt tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các phép điều trị ung thư thông thường đôi khi không được mong đợi là mang lại hiệu quả cao cho sự sống ngay cả khi chúng có thể làm thoái hóa các khối u, một phần bởi vì hiện nay, các tế bào gốc ung thư (dưới đây được gọi là "CSCs" khi cần thiết) được cho là có liên quan chặt chẽ đến sự tăng sinh liên tục của khối u ác tính, sự di căn hoặc sự tái phát của bệnh ung thư, và sự kháng thuốc chống khối u. CSCs được xác định ở gần như tất cả các bệnh ung thư chính ở người như ung thư vú, ung thư đại tràng, ung thư phổi, và bệnh máu ác tính (tài liệu phi patent 1). Ngoài ra, CSCs có thể rất khác biệt về đặc điểm sinh lý so với các tế bào ung thư thông thường thu được từ sự biệt hóa của CSCs, và vì thế sự phát triển tác nhân chống u mà nhắm tới CSCs được mong đợi sẽ mang đến một chiến lược mới cho các phép điều trị bệnh ung thư (tài liệu phi patent 2).

Một trong những đặc điểm ở CSCs là khả năng tự đổi mới (tài liệu phi patent 3). Các phương pháp đáng tin cậy được thiết lập để xác định khả năng tự đổi mới của các tế bào bao gồm, ví dụ, phương pháp xác định khả năng hình thành tế bào hình cầu của các tế bào ung thư trong điều kiện không bám dính khi không có huyết thanh (tài liệu phi patent 4).

Cho đến nay không có tài liệu nào bộc lộ rằng hợp chất theo sáng chế có công thức (1) được thể hiện dưới đây có thể có hoạt tính chống ung thư hoặc hoạt tính ức chế khả năng hình thành tế bào hình cầu của các tế bào ung thư.

Tài liệu kỹ thuật đã biết

Tài liệu tham khảo phi patent

[tài liệu phi patent 1] Boman et al., Journal of Clinical Oncology 26(17): 2795-2799. 2008

[tài liệu phi patent 2] Lobo et al., Annu Rev Cell Dev Biol 23: 675-99.

2007

[tài liệu phi patent 3] Al-Hajj et al., Oncogene 23(43): 7274-82. 2004

[tài liệu phi patent 4] Ponti et al., Cancer Res 65(13): 5506-11. 2005

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

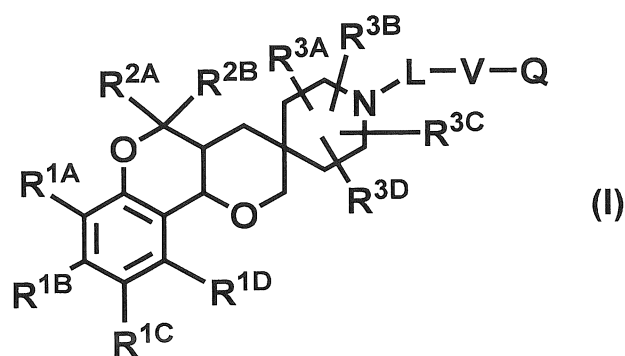
Mục đích của sáng chế là đề cập đến các hợp chất hữu ích làm thuốc chống khối u mới mà nhằm tới CSCs mà được cho là có liên quan chặt chẽ đến sự tăng sinh liên tục của khối u ác tính, sự di căn hoặc sự tái phát của bệnh ung thư, và tình trạng kháng thuốc chống ung thư.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục đích nêu trên, và sau đó đã phát hiện thấy rằng hợp chất có công thức (1) dưới đây hoặc muối được dụng của hợp chất này (dưới đây được gọi là "hợp chất theo sáng chế", khi cần thiết) có hiệu quả ức chế hữu hiệu đối với khả năng hình thành tế bào hình cầu của các tế bào ung thư và rất hữu ích làm thuốc chống khối u mới. Sáng chế đạt được dựa trên những phát hiện này.

Sáng chế là như được mô tả dưới đây.

(Mục 1) Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, azit, hoặc xyano, với điều kiện là tất cả R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} đều không phải là nguyên tử hydro,

mỗi R^{2A} và R^{2B} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl,

mỗi R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-CO_2R^4$, $-NR^5R^6$, hoặc $-NR^7COR^8$, hoặc bất kỳ hai trong số R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} có thể được kết hợp cùng nhau ở nguyên tử cacbon chung mà chúng liên kết với để tạo thành $=O$,

L là liên kết hoặc $-C(O)-$,

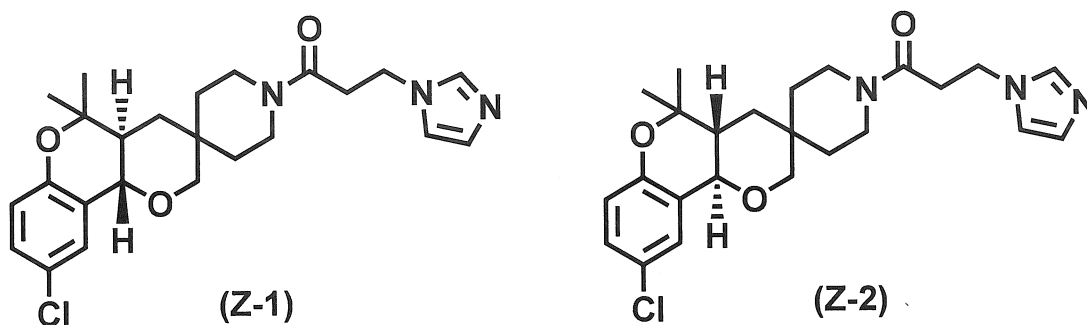
V là C_{1-6} alkylen mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử flo, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxyclyl no có 3-7 cạnh, xyano, và azit,

Q là nhóm imidazol tùy ý được thế,

mỗi R^4 và R^8 độc lập là C_{1-3} alkyl, và

mỗi R^5 , R^6 , và R^7 độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc nếu cả R^5 và R^6 đều là C_{1-3} alkyl, thì chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo thành heteroxyclyl no chứa nitơ có từ 3-6 cạnh,

với điều kiện là các hợp chất có công thức (Z-1) và (Z-2) dưới đây:



bị loại trừ.

(Mục 2) Hợp chất theo mục 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Q là nhóm imidazol mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, xyano, C_{1-6} alkyl (mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, xyano, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, $-NR^{5a}R^{6a}$, và $-NR^{7a}COR^{8a}$), C_{2-6} alkenyl (mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy), $-CO_2R^{4a}$, và $-CONR^9R^{10}$,

mỗi R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^9 , và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc

nếu cả R^{5a} và R^{6a} đều là C_{1-3} alkyl, thì chúng có thể được kết hợp với

nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo thành heterocyclyl no chứa nitơ có từ 3-6 cạnh, và

nếu cả R^9 và R^{10} đều là C_{1-3} alkyl, thì chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo thành heterocyclyl no chứa nitơ có từ 3-6 cạnh, và

R^{4a} và R^{8a} độc lập là C_{1-3} alkyl.

(Mục 3) Hợp chất theo mục 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} là nguyên tử hydro.

(Mục 4) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{2A} và R^{2B} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl.

(Mục 5) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{2A} và R^{2B} độc lập là C_{1-3} alkyl.

(Mục 6) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{2A} và R^{2B} là methyl.

(Mục 7) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là liên kết.

(Mục 8) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là $-CO-$.

(Mục 9) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó V là C_{1-6} alkylen.

(Mục 10) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó V là C_{1-3} alkylen.

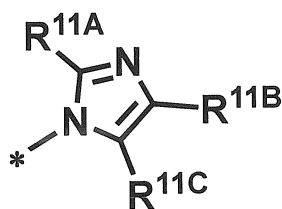
(Mục 11) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó V là etylen.

(Mục 12) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó V là metylen.

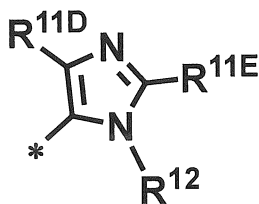
(Mục 13) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo, với điều kiện là tất cả R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} ,

và R^{1D} đều không phải là nguyên tử hydro.

(Mục 14) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q là công thức (Q-1) hoặc (Q-2):



(Q-1)



(Q-2)

trong đó

mỗi R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} , và R^{11E} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, xyano, C_{1-6} alkyl (mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, xyano, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, $-NR^{5a}R^{6a}$, và $-NR^{7a}COR^{8a}$), C_{2-6} alkenyl (mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy), $-CO_2R^{4a}$, hoặc $-CONR^9R^{10}$,

mỗi R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^9 , và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc

nếu cả R^{5a} và R^{6a} đều là C_{1-3} alkyl, thì chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo thành heterocyclyl no chứa nitơ có từ 3-6 cạnh, và

nếu cả R^9 và R^{10} đều là C_{1-3} alkyl, thì chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo thành heterocyclyl no chứa nitơ có từ 3-6 cạnh,

R^{4a} và R^{8a} độc lập là C_{1-3} alkyl,

R^{12} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl, và

dấu hoa thị (*) là điểm liên kết với V.

(Mục 15) Hợp chất theo mục 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} , và R^{11E} độc lập là nguyên tử hydro, xyano, C_{1-6} alkyl (mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử flo, hydroxy, và $-NR^{7a}COR^{8a}$), C_{2-6} alkenyl (mà có thể được thế bằng

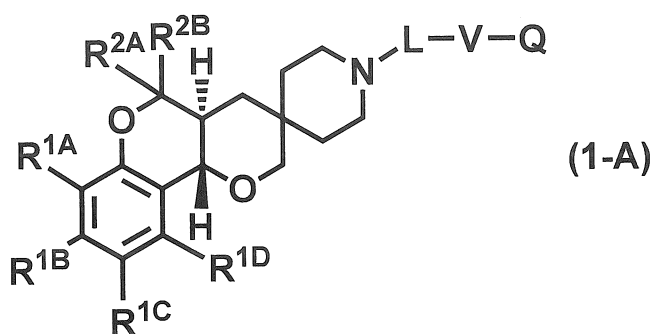
một nhóm hydroxy), hoặc $-\text{CO}_2\text{R}^{4a}$.

(Mục 16) Hợp chất theo mục 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} , và R^{11E} độc lập là nguyên tử hydro, xyano, C_{1-3} alkyl, hoặc C_{2-6} alkenyl, trong đó mỗi alkyl và alkenyl có thể độc lập được thế bằng một nhóm hydroxy.

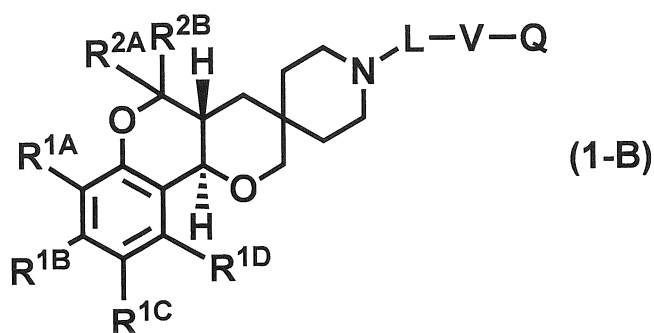
(Mục 17) Hợp chất theo mục 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} , và R^{11E} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl.

(Mục 18) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14 đến 17, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{12} là nguyên tử hydro.

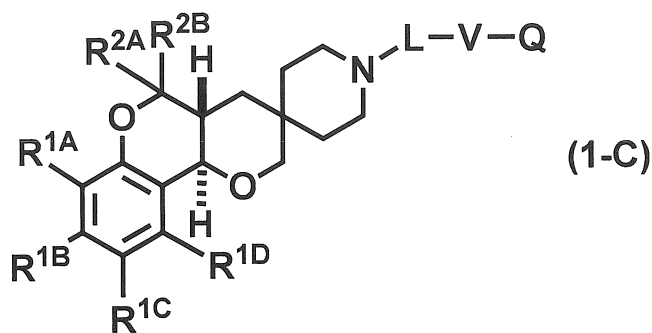
(Mục 19) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 18, hoặc muối được dụng của nó, trong đó công thức (I) là công thức (1-A):



(Mục 20) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 18, hoặc muối được dụng của nó, trong đó công thức (I) là công thức (1-B):



(Mục 21) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 18, hoặc muối được dụng của nó, trong đó công thức (I) là công thức (1-C):



(Mục 22) Hợp chất theo mục 1 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18),

(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 24),

(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 24),

(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 32),

(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 32),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 33),

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 33),

(4'aS,10'bS)-7'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 34),

(4'aR,10'bR)-7'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 34),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38),

(4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38),

(4'aS,10'bS)-9'-flo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 39),

(4'aR,10'bR)-9'-flo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 39),

(4'aR,10'bR)-9'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 40),

(4'aS,10'bS)-9'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 40),

(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43),

(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43),

(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 46),

(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 46),

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 49),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 49),

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol (ví dụ 52),

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol (ví dụ 52),

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol (ví dụ 53),

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol (ví dụ 53),

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol (ví dụ 54),

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol (ví dụ 54),

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-5-metyl-1H-imidazol-4-yl)metanol (ví dụ 56),

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]ethyl}-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)metanol (ví dụ 56),

(4'aS,10'bR)-8'-clo-1-[(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 64),
và

(4'aR,10'bS)-8'-clo-1-[(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 64).

(Mục 23) Hợp chất theo mục 1 hoặc muối được dùng của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18),

(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 24),

(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 24),

(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 32),

(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 32),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 33),

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 33),

(4'aS,10'bS)-7'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 34), và

(4'aR,10'bR)-7'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 34).

(Mục 24) Hợp chất theo mục 1 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38),

(4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38),

(4'aS,10'bS)-9'-flo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 39),

(4'aR,10'bR)-9'-flo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 39),

(4'aR,10'bR)-9'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 40),

(4'aS,10'bS)-9'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 40),

(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43),

(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43),

(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 46),

(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 46),

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 49),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 49),

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol (ví dụ 52),

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol (ví dụ 52),

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol (ví dụ 53),

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol (ví dụ 53),

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol (ví dụ 54),

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol (ví dụ 54),

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]ethyl}-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)metanol (ví dụ 56), và

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]ethyl}-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)metanol (ví dụ 56).

(Mục 25) Hợp chất theo mục 1 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38),

(4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38),

(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43), và

(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43).

(Mục 26) Hợp chất theo mục 1 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18).

(Mục 27) Hợp chất theo mục 1 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18).

(Mục 28) Hợp chất theo mục 1 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38).

(Mục 29) Hợp chất theo mục 1 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38).

(Mục 30) Hợp chất theo mục 1 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43).

(Mục 31) Hợp chất theo mục 1, hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43).

(Mục 32) Hợp chất theo mục 1 hoặc phosphat của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38),

(4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38),

(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43), và

(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43).

(Mục 33) Hợp chất theo mục 1 hoặc fumarat của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38),

(4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38),

(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43), và

(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43).

(Mục 34) Hợp chất theo mục 1 hoặc p-toluensulfonat của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 18),

(4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38),

(4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 38),

(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43), và

(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] (ví dụ 43).

(Mục 35) Thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 34 hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

(Mục 36) Thuốc chống u chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 34 hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

(Mục 37) Thuốc chống u theo mục 36, trong đó khối u là bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tế bào lympho mãn tính, bệnh bạch cầu dòng tế bào tuỷ xương mãn tính, bệnh đa hồng cầu, u lympho ác tính, u tuỷ xương, u não, ung thư đầu và cổ, ung thư thực quản, ung thư tuyến giáp, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư vú, ung thư dạ dày, ung thư túi mật/đường mật, ung thư gan, ung thư tuyến tụy, ung thư đại tràng, ung thư trực tràng, ung thư buồng trứng, ung thư nhau, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư tế bào thận, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, u Wilms, ung thư tế bào hắc tố, u nguyên bào thần kinh, ung thư xương, ung thư mô liên kết xương Ewing, hoặc ung thư mô mềm.

(Mục 38) Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 34 hoặc muối dược dụng của nó, mà được sử dụng kết hợp với một tác nhân khác hoặc muối dược dụng của nó, trong đó tác nhân khác là ít nhất được chọn từ nhóm bao gồm chất alkyl hóa chống ung thư, chất chống chuyển hoá chống ung thư, thuốc kháng sinh chống ung thư, thuốc chống ung thư có dẫn xuất thực vật, hợp chất phức platin chống ung thư, dẫn xuất camptothecin chống ung thư, chất ức chế tyrosin kinaza chống ung thư, chất ức chế serin/threonin kinaza

chống ung thư, chất ức chế phospholipit kinaza chống ung thư, kháng thể đơn dòng chống ung thư, interferon, chất điều chỉnh đáp ứng sinh học, chế phẩm hoocmon, chất ức chế tạo mạch, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, chất ức chế phân tử liên kết với biểu sinh, chất ức chế sửa đổi sau phiên mã protein, chất ức chế phân giải protein, và các thuốc chống u khác.

(Mục 39) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 34 hoặc muối được dụng của nó để điều trị ung thư, mà được sử dụng kết hợp với một tác nhân khác hoặc muối được dụng của nó, trong đó tác nhân khác là ít nhất được chọn từ nhóm bao gồm chất alkyl hoá chống ung thư, chất chống chuyển hoá chống ung thư, thuốc kháng sinh chống ung thư, thuốc chống ung thư có dẫn xuất thực vật, hợp chất phức platin chống ung thư, dẫn xuất camptothecin chống ung thư, chất ức chế tyrosin kinaza chống ung thư, chất ức chế serin/threonin kinaza chống ung thư, chất ức chế phospholipit kinaza chống ung thư, kháng thể đơn dòng chống ung thư, interferon, chất điều chỉnh đáp ứng sinh học, chế phẩm hoocmon, chất ức chế tạo mạch, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, chất ức chế phân tử liên kết với biểu sinh, chất ức chế sửa đổi sau phiên mã protein, chất ức chế phân giải protein, và các thuốc chống u khác.

(Mục 40) Phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 34 hoặc muối được dụng của nó cho bệnh nhân cần đến nó.

(Mục 41) Sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 34 hoặc muối được dụng của nó trong việc sản xuất thuốc điều trị bệnh ung thư.

(Mục 42) Dược phẩm bao gồm hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 34 hoặc muối được dụng của nó để sử dụng để điều trị bệnh ung thư.

Hiệu quả thực hiện sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể có hiệu quả ức chế đối với khả năng hình thành CSC, và bởi vậy đó nó hữu ích làm thuốc chống khối u. Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất theo sáng chế được mong đợi là có độ an toàn cao vì nó có độ lệch lớn giữa nồng độ ức chế tăng sinh tế bào và nồng độ ức chế dòng hERG.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này được giải thích như sau.

Trong trường hợp mà "tùy ý được thế" hoặc "được thế" được sử dụng trong phần định nghĩa của các nhóm phần tử thế, số lượng các nhóm thế là không bị giới hạn miễn là có các phần tử thế, tức là một hoặc nhiều phần tử thế.

Trừ khi có quy định khác, định nghĩa của mỗi nhóm phần tử thế còn bao hàm cả trường hợp có một phần nhóm phần tử thế hoặc trường hợp nhóm phần tử thế này tồn tại trong một nhóm phần tử thế khác.

"Nguyên tử halogen" bao gồm, ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iốt. Tốt hơn là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo.

"C₁₋₆ alkyl" có nghĩa là alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và định nghĩa này được áp dụng cho trường hợp các số cacbon khác.

"C₁₋₆ alkyl" là nhóm hydrocarbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. C₁₋₆ alkyl tốt hơn là bao gồm "C₁₋₄ alkyl", tốt hơn nữa là "C₁₋₃ alkyl". "C₁₋₃ alkyl" bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, và tương tự. "C₁₋₄ alkyl" bao gồm, ví dụ, butyl, 1,1-dimetyletyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, và tương tự, ngoài các ví dụ được liệt kê trong "C₁₋₃ alkyl" này. "C₁₋₆ alkyl" bao gồm, ví dụ, pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, hexyl, và tương tự, ngoài các ví dụ được liệt kê cho "C₁₋₄ alkyl" nêu trên.

"C₂₋₆ alkenyl" là nhóm hydrocarbon không bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và 1 đến 3 liên kết đôi. "C₂₋₆ alkenyl" tốt hơn là bao gồm "C₂₋₄ alkenyl". "C₂₋₄ alkenyl" bao gồm, ví dụ, vinyl, propenyl, metylpropenyl, butenyl, và tương tự. "C₂₋₆ alkenyl" bao gồm, ví dụ, pentenyl, hexenyl, và tương tự, ngoài các ví dụ được liệt kê cho "C₂₋₄ alkenyl" nêu trên.

"C₁₋₆ alkoxy" là "C₁₋₆ alkyloxy", và phần "C₁₋₆ alkyl" là như được định nghĩa ở "C₁₋₆ alkyl" nêu trên. "C₁₋₆ alkoxy" tốt hơn là bao gồm "C₁₋₄ alkoxy", tốt hơn nữa là "C₁₋₃ alkoxy". "C₁₋₃ alkoxy" bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, 1-metyletoxy, và tương tự. "C₁₋₄ alkoxy" bao gồm, ví dụ, butoxy, 1,1-

dimetyloxy, 1-metylpropoxy, 2-metylpropoxy, và tương tự, ngoài các ví dụ được liệt kê cho "C₁₋₃ alkoxy" nêu trên. "C₁₋₆ alkoxy" bao gồm, ví dụ, pentyloxy, 1,1-dimetylpropoxy, 1,2-dimetylpropoxy, 1-metylbutoxy, 2-metylbutoxy, 4-metylpentyloxy, 3-metylpentyloxy, 2-metylpentyloxy, 1-metylpentyloxy, hexyloxy, và tương tự, ngoài các ví dụ được liệt kê cho "C₁₋₄ alkoxy" nêu trên.

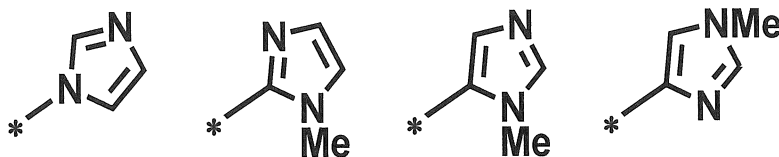
"C₁₋₆ alkylen" là nhóm hydrocarbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. "C₁₋₆ alkylen" tốt hơn là bao gồm "C₁₋₃ alkylen". "C₁₋₃ alkylen" bao gồm, ví dụ, metylen, etylen, propylen, 1-metyletylen, và tương tự.

"C₃₋₇ xycloalkyl" là nhóm hydrocarbon vòng bão hòa có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, mà có thể có liên kết không bão hòa một phần hoặc có cấu trúc bắc cầu. "C₃₋₇ xycloalkyl" bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và tương tự.

"Heteroxyclyl no có 3-7 cạnh" là dị vòng bão hòa có 3 đến 7 nguyên tử bao gồm nguyên tử cacbon và 1 đến 2 nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, mà có thể có liên kết không bão hòa một phần và có cấu trúc bắc cầu. "Heteroxyclyl no có 3-7 cạnh" thường bao gồm "heteroxyclyl đơn vòng bão hòa có từ 3 đến 7 cạnh", tốt hơn là, "heteroxyclyl đơn vòng bão hòa có từ 4 đến 7 cạnh", tốt hơn nữa là "heteroxyclyl đơn vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh". "Heteroxyclyl đơn vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh" bao gồm, ví dụ, tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dioxothiomorpholinyl, hexametyleniminyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, oxoimidazolidinyl, dioxoimidazolidinyl, oxooxazolidinyl, dioxooxazolidinyl, dioxothiazolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và tương tự. "Heteroxyclyl đơn vòng bão hòa có từ 3 đến 7 cạnh" bao gồm, ví dụ, epoxy, aziridin, oxetanyl, azetidin, và tương tự, ngoài các ví dụ được liệt kê cho "heteroxyclyl đơn vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh" nêu trên.

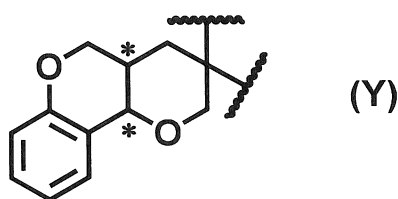
"Nhóm imidazol" là nhóm vòng imidazol, mà cũng có thể được đề cập là nhóm imidazolyl. Nhóm imidazol là không bị giới hạn miễn là vị trí liên kết trực tiếp là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ mà có vòng imidazol, vòng này có công thức dưới đây. Trong công thức dưới đây, * biểu thị vị trí liên kết. Trong

công thức dưới đây, khi vị trí liên kết là nguyên tử cacbon, cấu trúc trong đó nhóm NH của vòng imidazol được thế bằng vòng methyl được lấy làm ví dụ.

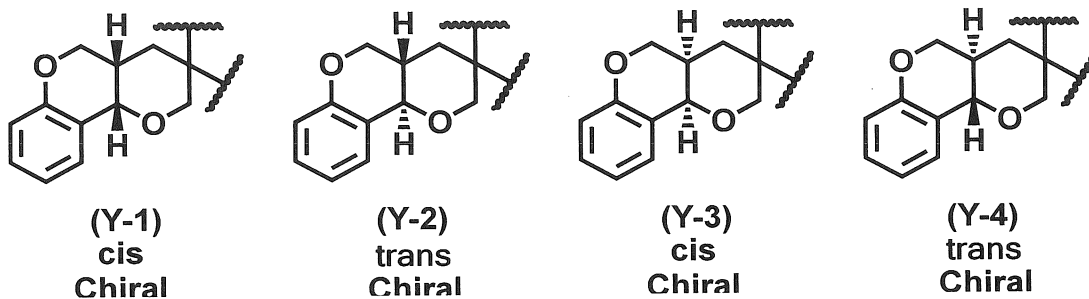


"Ung thư" và "khối u" có thể được sử dụng thay cho nhau, và cả hai đều có nghĩa là khối u ác tính mà bao hàm ung thư, sarcoma và bệnh máu ác tính. "Ung thư" và "khối u" bao gồm, ví dụ, bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tế bào lympho mãn tính, bệnh bạch cầu dòng tế bào tuỷ xương mãn tính, hội chứng rối loạn sinh tuỷ, ung thư máu/tế bào bạch huyết T ở người lớn, bệnh đa hồng cầu, u lympho ác tính, u tuỷ xương, u não, ung thư đầu và cổ, ung thư thực quản, ung thư tuyến giáp, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư vú, ung thư dạ dày, ung thư túi mật/đường mật, ung thư gan, ung thư tuyến tụy, ung thư đại tràng, ung thư trực tràng, ung thư buồng trứng, ung thư nhau, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư tế bào thận, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, u Wilms, ung thư tế bào hắc tố, u nguyên bào thần kinh, ung thư xương, ung thư mô liên kết xương Ewing, chondrosarcoma, ung thư mô mềm, ung thư da, và tương tự.

Hợp chất được thể hiện ở đây như công thức (Y) dưới đây:

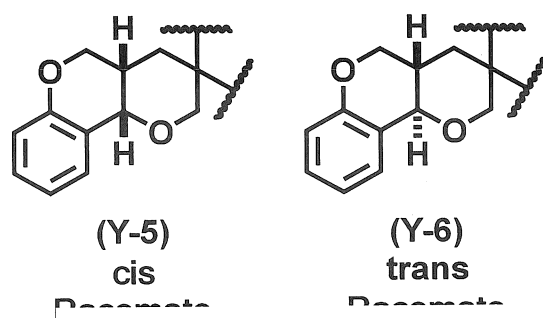


có thể bao gồm 4 chất đồng phân lập thể mà được dẫn xuất từ các hóa học lập thể của hai nguyên tử cacbon ở các phần ngưng tụ của vòng tetrahydropyranocromen (hai phần *). Tức là, hợp chất có công thức (Y) bao hàm ít nhất một hợp chất được chọn từ 4 chất đồng phân có công thức dưới đây (Y-1), (Y-2), (Y-3), và (Y-4):



Bất đối
trôi, do hóa học lập thể của nguyên tử cacbon ở các phần ngưng tụ có công thức (Y-1), (Y-2), (Y-3), và (Y-4) được thể hiện theo cấu hình tuyệt đối.

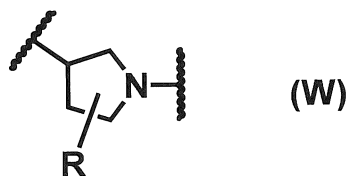
Các raxemat của hợp chất có công thức (Y) bao gồm các dạng cis- và trans- có công thức (Y-5) và (Y-6) dưới đây:



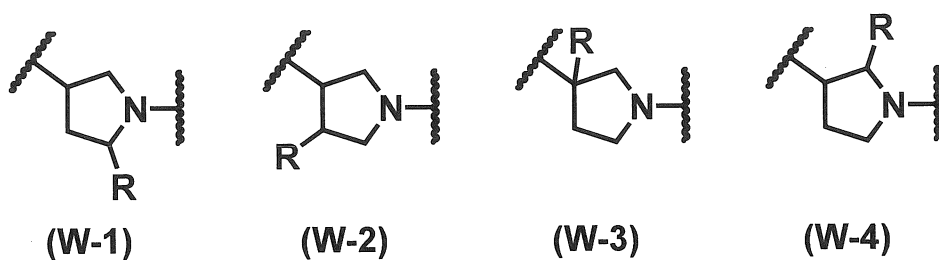
Raxemat
trong do hóa học lập thể của nguyên tử cacbon ở các phần ngưng tụ có công thức (Y-5) và (Y-6) được thể hiện theo cấu hình tương đối, tức là, một trong số hai hóa học lập thể ở mỗi cấu hình được thể hiện.

Hóa học lập thể của tất cả các hợp chất được thể hiện trong bản mô tả này được xác định dựa trên hóa học lập thể của các cấu trúc hóa học hoặc tên hóa học cụ thể. Trong trường hợp mà hóa học lập thể không được xác định rõ rệt, hóa học lập thể có thể bao gồm nhiều chất đồng phân như công thức (Y) nêu trên.

Trong bản mô tả này, "thanh liên kết" bắt chéo vòng như công thức (W) dưới đây có nghĩa là phần tử thế "R" gắn vào ở vị trí có thể bất kỳ của vòng. Ví dụ, công thức (W) dưới đây:



có nghĩa là công thức (W-1), (W-2), (W-3), hoặc (W-4) dưới đây:



Ở hợp chất theo sáng chế có công thức (1), R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , R^{10} , R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} , R^{11E} , R^{12} , L, V, và Q là như dưới đây, nhưng phạm vi kỹ thuật của sáng chế là không bị giới hạn ở phạm vi của các hợp chất được liệt kê dưới đây.

R^{1A} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, và nguyên tử brom. Tốt hơn nữa nếu nó là nguyên tử hydro.

R^{1B} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, và nguyên tử brom. Tốt hơn nữa nếu nó là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, còn tốt hơn nữa là nguyên tử clo.

R^{1C} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, và nguyên tử brom. Tốt hơn nữa nếu nó là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, còn tốt hơn nữa là nguyên tử clo.

R^{1D} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, và nguyên tử brom. Còn tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

Theo một phương án mà R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} , R^{1A} , R^{1C} , và R^{1D} là nguyên tử hydro, và R^{1B} là nguyên tử flo. Theo một phương án khác, R^{1A} , R^{1C} , và R^{1D} là nguyên tử hydro, và R^{1B} là nguyên tử clo. Theo một phương án khác R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} , R^{1A} , R^{1B} , và R^{1D} là nguyên tử hydro, và R^{1C} là nguyên tử flo. Theo một phương án khác, R^{1A} , R^{1B} , và R^{1D} là nguyên tử hydro, và R^{1C} là nguyên tử clo.

R^{2A} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl. Tốt hơn nữa là methyl.

R^{2B} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl. Tốt hơn nữa là methyl.

Theo một phương án, cả R^{2A} và R^{2B} đều là methyl.

R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} tốt hơn là nguyên tử hydro.

R^4 và R^{4a} tốt hơn là bao gồm C_{1-3} alkyl. Tốt hơn nữa là metyl.

R^5 và R^{5a} tốt hơn là nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl.

R^6 và R^{6a} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl.

R^7 và R^{7a} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl.

R^8 và R^{8a} tốt hơn là bao gồm C_{1-3} alkyl.

R^9 tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl.

R^{10} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl.

R^{11A} , R^{11B} , và R^{11C} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro, xyano, và C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bằng một hydroxy. Tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc metyl, còn tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

R^{11D} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl. Tốt hơn nữa là metyl.

R^{11E} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro, C_{1-3} alkyl, và C_{2-6} alkenyl mà có thể được thế bằng một hydroxy. Tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

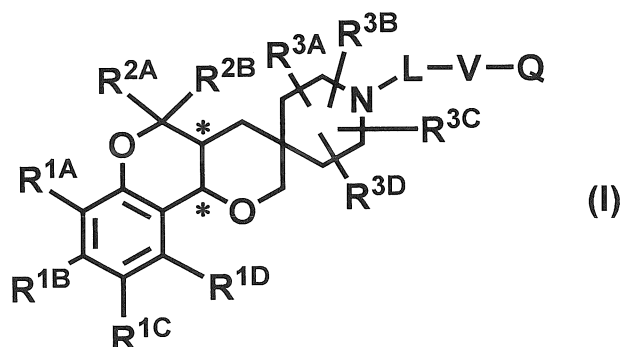
R^{12} tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl. Tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

Theo một phương án, L là liên kết. Theo một phương án khác, L là $-C(O)-$.

V tốt hơn là bao gồm C_{1-3} alkylen. Tốt hơn nữa là metylen hoặc etylen. Theo một phương án, V là metylen. Theo một phương án khác, V là etylen.

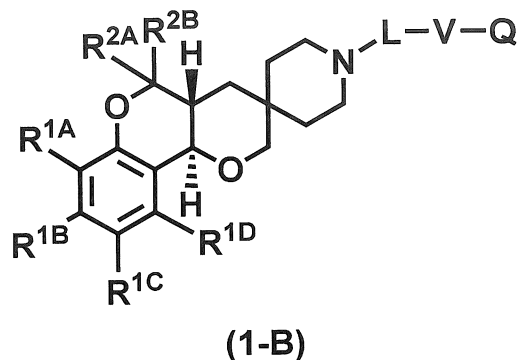
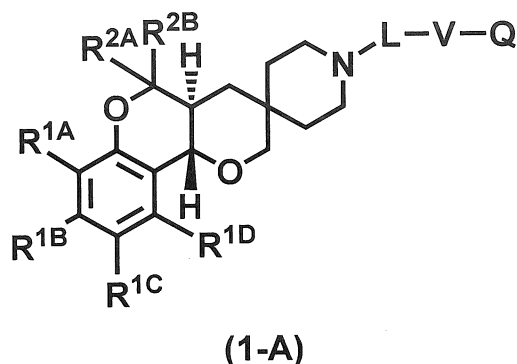
Q tốt hơn là bao gồm nhóm imidazol mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano; C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và $-NR^{7a}COR^{8a}$; và C_{2-6} alkenyl mà có thể được thế bằng một hydroxy. Theo một phương án, Q là công thức (Q-1). Theo một phương án khác, Q là công thức (Q-2). Theo một phương án của R^{11A} , R^{11B} , và R^{11C} ở công thức (Q-1), R^{11A} , R^{11B} , và R^{11C} đều là nguyên tử hydro. Theo một phương án khác, R^{11A} là metyl, và R^{11B} và R^{11C} đều là nguyên tử hydro. Theo một phương án của R^{11D} , R^{11E} , và R^{12} ở công thức (Q-2), R^{11D} là metyl, và R^{11E} và R^{12} là nguyên tử hydro.

Hợp chất có công thức (1) có thể bao gồm 4 chất đồng phân lập thể mà dẫn xuất từ các hóa học lập thể của hai nguyên tử cacbon ở các phần ngưng tụ của vòng tetrahydropyranocromen (hai phần *).



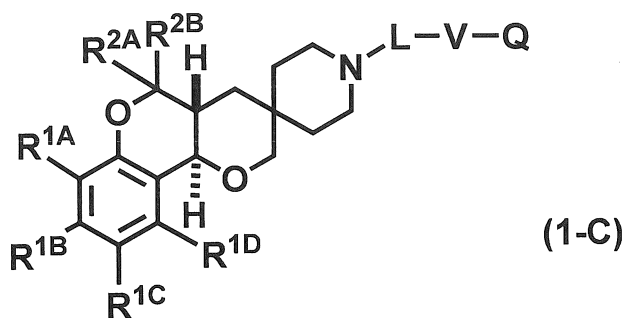
Chi tiết hơn, hợp chất có công thức (1) bao hàm 4 hợp chất vòng ngưng tụ có công thức nêu trên (Y-1), (Y-2), (Y-3), và (Y-4).

Các hợp chất có công thức (1-A) và (1-B) được thể hiện dưới đây là vòng tetrahydropyranocromen ngưng tụ trans, trong đó các hóa học lập thể của hai nguyên tử cacbon ở các phần ngưng tụ trong công thức (1-A) và (1-B) được thể hiện theo cấu hình tuyệt đối.



Hai hợp chất có công thức (1-A) và (1-B) là các chất đồng phân quang với nhau, tức là, các hóa học lập thể của hai nguyên tử cacbon ở các phần ngưng tụ trong vòng tetrahydropyranocromen là đối nghịch, nếu không có cacbon bất đối khác ở vòng tetrahydropyranocromen.

Hợp chất có công thức (1-C) được thể hiện theo cấu hình tương đối trong đó vòng tetrahydropyranocromen là vòng ngưng tụ trans dù cấu trúc của công thức (1-C) dưới đây có một hóa học lập thể có đường đứt nét và đường nét đậm từ hai nguyên tử cacbon để thuận tiện.



Hợp chất chứa cả hai chất đồng phân lập thể có công thức (1-A) và (1-B) với lượng ngang nhau có thể được thể hiện bằng công thức (1-C).

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (1) bao gồm (A) dưới đây.

(A)

Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo, với điều kiện là tất cả R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} đều không phải là nguyên tử hydro,

mỗi R^{2A} và R^{2B} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl,

R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} đều là nguyên tử hydro,

L là liên kết hoặc $-C(O)-$,

V là C_{1-3} alkylen, và

Q là nhóm imidazol mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyno; C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và $-NR^{7a}COR^{8a}$; và C_{2-6} alkenyl mà có thể được thế bằng một hydroxy.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (1) bao gồm (B) dưới đây.

(B)

Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo, với điều kiện là tất cả R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} đều không phải là

nguyên tử hydro,

mỗi R^{2A} và R^{2B} độc lập là nguyên tử hydro hoặc metyl,

R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} đều là nguyên tử hydro,

L là liên kết,

V là C_{1-3} alkylen, và

Q là nhóm imidazol mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano; C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và $-NR^{7a}COR^{8a}$; và C_{2-6} alkenyl mà có thể được thế bằng một hydroxy.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (1) bao gồm (C) dưới đây.

(C)

Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo, với điều kiện là tất cả R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} đều không phải là nguyên tử hydro,

mỗi R^{2A} và R^{2B} độc lập là nguyên tử hydro hoặc metyl,

R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} đều là nguyên tử hydro,

L là liên kết,

V là metylen, và

Q là nhóm imidazol mà có thể được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} alkyl và C_{2-6} alkenyl mà có thể được thế bằng một hydroxy.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (1) bao gồm (D) dưới đây.

(D)

Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc

nguyên tử clo, với điều kiện là tất cả R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} đều không phải là nguyên tử hydro,

R^{2A} và R^{2B} là nguyên tử hydro hoặc metyl,

R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} đều là nguyên tử hydro,

L là liên kết,

V là etylen, và

Q là nhóm imidazol mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano và C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bằng 1 đến 2 hydroxy.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (1) bao gồm (E) dưới đây.

(E)

Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo, với điều kiện là tất cả R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} không phải là nguyên tử hydro,

R^{2A} và R^{2B} là nguyên tử hydro hoặc metyl,

R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} đều là nguyên tử hydro,

L là liên kết,

V là etylen,

Q là công thức (Q-1), và

mỗi R^{11A} , R^{11B} , và R^{11C} độc lập là nguyên tử hydro, xyano, C_{1-3} alkyl, hoặc C_{2-6} alkenyl, trong đó mỗi alkyl và alkenyl có thể độc lập được thế bằng một nhóm hydroxy.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (1) bao gồm (F) dưới đây.

(F)

Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo, với điều kiện là tất cả R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} không phải là nguyên tử hydro,

R^{2A} và R^{2B} là nguyên tử hydro hoặc metyl,

R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} đều là nguyên tử hydro,

L là liên kết,

V là metylen,

Q là công thức (Q-2),

mỗi R^{11D} và R^{11E} độc lập là nguyên tử hydro, xyano, C_{1-3} alkyl, hoặc C_{2-6} alkenyl, trong đó mỗi alkyl và alkenyl có thể độc lập là được thế bằng một nhóm hydroxy, và

R^{12} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

Hợp chất có công thức (1) đôi khi có thể tồn tại dưới dạng chất hỗn biến của nó. Vì thế, hợp chất theo sáng chế còn bao gồm chất hỗn biến của hợp chất (1).

Hợp chất có công thức (1) đôi khi có thể có ít nhất một nguyên tử cacbon bất đối. Vì thế, hợp chất theo sáng chế còn bao gồm hợp chất hoạt tính quang (1) cũng như raxemat của hợp chất (1).

Hợp chất có công thức (1) trong đó bất kỳ một hoặc nhiều nguyên tử 1H được thay thế bằng nguyên tử $^2H(D)$ cũng bao hàm trong phạm vi của công thức (1) theo sáng chế.

Hợp chất có công thức (1) và muối được dụng của nó cũng có thể ở dạng hydrat và/hoặc solvat, vì thế hợp chất theo sáng chế bao hàm hydrat của hợp chất và solvat của chúng như etanolat. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các phương án khác nhau của dạng tinh thể của nó.

Muối được dụng của hợp chất có công thức (1), khi hợp chất có nhóm axit, bao gồm, ví dụ, muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali; muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magiê; muối kim loại vô cơ như muối kẽm; và muối bazơ hữu cơ như trietylamin, trietanolin, tri(hydroxymetyl)aminometan,

và axit amin có tính bazơ.

Muối được dụng của hợp chất có công thức (1), khi hợp chất có nhóm bazơ, bao gồm, ví dụ, muối axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, sulfat, phosphat, và nitrat; và muối axit hữu cơ như axetat, propionat, succinat, lactat, malat, tartrat, xitrat, maleat, fumarat, metansulfonat, p-toluensulfonat, benzensulfonat, ascorbat, và axit amin có tính axit.

Muối được ưu tiên của các chất ban đầu và các chất trung gian và muối chấp nhận được dưới dạng thuốc có thể là các muối thông thường. Các muối này bao gồm, ví dụ, các muối cộng axit như muối axit hữu cơ (như axetat, trifloaxetat, maleat, fumarat, xitrat, tartrat, metansulfonat, benzensulfonat, format, và toluensulfonat) và muối axit vô cơ (như hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, sulfat, nitrat, và phosphat), muối với axit amin (như arginin, aspartat, và glutamat), muối kim loại như muối kim loại kiềm (như muối natri, và muối kali) và muối kim loại kiềm thổ (như muối canxi, và muối magie), muối amoni, và muối bazơ hữu cơ (như muối trimetylamin, muối trietylamin, muối pyridin, muối picolin, muối dixyclohexylamin, và muối N,N'-dibenzyletylendiamin), hoặc có thể được chọn một cách thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Quy trình điều chế

Sau đây, các quy trình điều chế hợp chất có công thức (1) theo sáng chế được minh họa bằng các ví dụ, nhưng các quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này. Hợp chất được sử dụng trong quy trình dưới đây có thể tồn tại dưới dạng muối của chúng trừ phi chúng ảnh hưởng đến phản ứng.

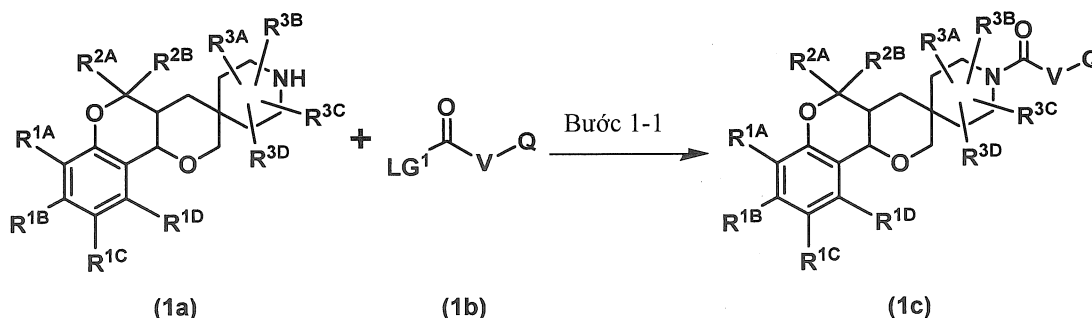
Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ các hợp chất đã biết làm chất ban đầu, ví dụ, theo phương pháp dưới đây hoặc phương pháp tương tự với nó, hoặc tùy ý kết hợp với phương pháp tổng hợp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết.

Ở mỗi quy trình được minh họa dưới đây, các nhóm phức bất kỳ mà cần được bảo vệ có thể tùy ý được bảo vệ, và sau đó có thể được loại bỏ nhóm bảo vệ sau khi phản ứng hoặc chuỗi phản ứng hoàn thành để thu được hợp chất

mong muốn, cho dù việc sử dụng nhóm bảo vệ không được mô tả cụ thể. Việc kết hợp và loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện bằng các phương pháp thông thường được sử dụng trong hóa học tổng hợp hữu cơ (ví dụ, xem tài liệu "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)), hoặc phương pháp tương tự.

Quy trình 1

Hợp chất theo sáng chế có công thức (1c) có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình sau:



trong đó R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , V, và Q là như được định nghĩa ở mục 1, và LG^1 biểu thị nhóm rời chuyển mà bao gồm, ví dụ, nguyên tử halogen, và hydroxy.

Hợp chất (1b) có thể được điều chế theo phương thức đã biết được mô tả trong, ví dụ, tài liệu Journal of Medicinal chemistry, 60(15): 6678-6692 (2017), Journal of Medicinal chemistry, 60(22): 9376-9392 (2017), v.v... hoặc theo phương thức tương tự, hoặc có bán sẵn.

Bước 1-1

Hợp chất (1c) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (1a) được điều chế theo quy trình dưới đây phản ứng với hợp chất (1b) như hợp chất axit carboxylic và hợp chất axit clorua dưới sự có mặt hoặc không có mặt của chất làm ngưng tụ thích hợp và/hoặc bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp.

Bazơ được sử dụng ở đây bao gồm các amin như trietylamin, diisopropyletylamin, và pyridin; các carbonat kim loại kiềm như kali carbonat, natri carbonat, và natri bicarbonat; và tương tự. Tốt hơn là bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin, và pyridin.

Chất làm ngưng tụ được sử dụng ở đây có thể được chọn theo cách thích

hợp từ các chất làm ngưng tụ mà được sử dụng trong hóa học tổng hợp hữu cơ, tốt hơn là bao gồm 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua, và 1-hydroxybenzotriazol.

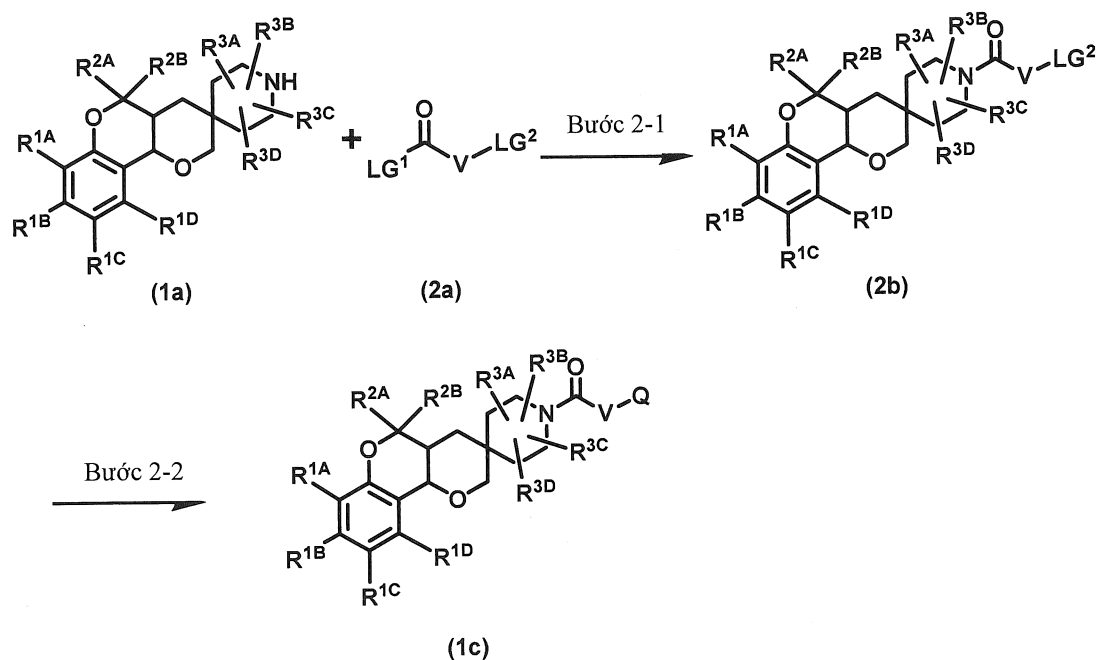
Dung môi được sử dụng ở đây là không bị giới hạn trừ khi dung môi phản ứng dưới điều kiện phản ứng của bước này, nhưng nó bao gồm, ví dụ, dung môi ête như dietyl ête, diisopropyl ête, tetrahydrofuran, methylxyclopentyl ête, anisol, và 1,4-dioxan; các dung môi hydrocarbon thơm như benzen, toluen, clobenzen, và xylen; dung môi este như etyl axetat, và methyl axetat; dung môi aprotic như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetat, N-metyl-2-pyrrolidinon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, axetonitril, và dimetylsulfoxit; và hỗn hợp của chúng. Dung môi bao gồm, tốt hơn là, tetrahydrofuran, toluen, N,N-dimetylformamit, và axetonitril.

Thời gian phản ứng thông thường là 5 phút đến 72 giờ, tốt hơn là 30 phút đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là từ -78°C đến 200°C , tốt hơn là -78°C đến 80°C .

Quy trình 2

Hợp chất theo sáng chế có công thức (1c) cũng có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình dưới đây:



trong đó R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , V , và Q là như được

định nghĩa ở mục 1, LG¹ là như được định nghĩa ở quy trình 1, và LG² biểu thị nhóm rời chuyển bao gồm, ví dụ, nguyên tử halogen, metansulfonyloxy, etansulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy, và triflometansulfonyloxy.

Hợp chất (2a) có thể được điều chế theo phương thức đã biết được mô tả trong, ví dụ, tài liệu ACS chemical biology, 12(8): 2124-2131 (2017), v.v... hoặc theo phương thức tương tự, hoặc có bán sẵn.

Bước 2-1

Hợp chất (2b) có thể được điều chế từ hợp chất (1a) được điều chế theo quy trình dưới đây và hợp chất (2a), theo phương pháp được mô tả ở Bước 1-1 ở quy trình 1, hoặc phương pháp tương tự.

Bước 2-2

Hợp chất (1c) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (2b) và dẫn xuất imidazol (QH) phản ứng dưới sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp.

Bazơ được sử dụng ở đây bao gồm, ví dụ, bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, tributylamin, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), pyridin, dimetylaminopyridin, picolin, và N-metylmorpholin (NMM), và bazơ vô cơ như natri bicarbonat, kali bicarbonat, natri carbonat, kali carbonat, xesi carbonat, natri hydroxit, và kali hydroxit. Tốt hơn là bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin, và kali carbonat.

Dung môi được sử dụng ở đây là không bị giới hạn trừ khi dung môi phản ứng dưới điều kiện phản ứng của bước này, nhưng nó bao gồm, ví dụ, dung môi ête như dietyl ête, diisopropyl ête, tetrahydrofuran, methylxyclopentyl ête, anisol, 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như benzen, toluen, clobenzen, và xylen; dung môi este như etyl axetat, và methyl axetat; dung môi aprotic như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidinon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, axetonitril, và dimetylsulfoxit; và hỗn hợp của chúng. Dung môi bao gồm, tốt hơn là, tetrahydrofuran, toluen, N,N-dimetylformamit, và axetonitril.

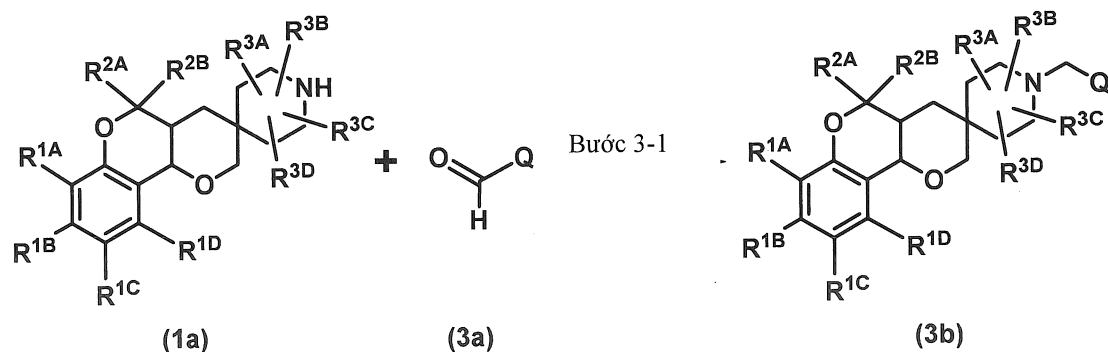
Nhiệt độ phản ứng thông thường là -80°C đến nhiệt độ hồi lưu, tốt hơn là

25°C đến 90°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 30 phút đến 48 giờ, tốt hơn là 6 đến 12 giờ.

Quy trình 3

Hợp chất có công thức (3b) có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình dưới đây:



trong đó $\text{R}^{1\text{A}}$, $\text{R}^{1\text{B}}$, $\text{R}^{1\text{C}}$, $\text{R}^{1\text{D}}$, $\text{R}^{2\text{A}}$, $\text{R}^{2\text{B}}$, $\text{R}^{3\text{A}}$, $\text{R}^{3\text{B}}$, $\text{R}^{3\text{C}}$, $\text{R}^{3\text{D}}$, và Q là như được định nghĩa ở mục 1.

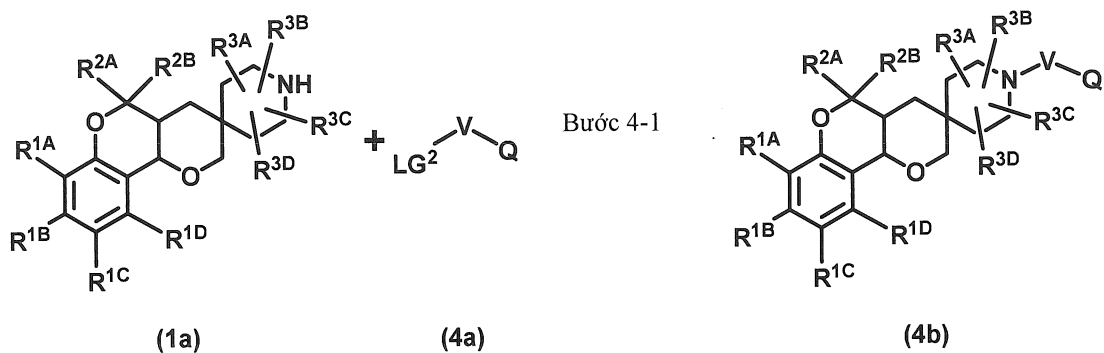
Hợp chất (3a) có thể được điều chế theo phương thức đã biết được mô tả trong, ví dụ, tài liệu RSC Advances, 4(76): 40561-40568 (2014), Journal of the American Chemical Society, 117(43): 10605-10613 (1995), v.v... hoặc theo phương thức tương tự, hoặc có bán sẵn.

Bước 3-1

Hợp chất (3b) có thể được điều chế từ hợp chất (1a) và hợp chất (3a) theo phương thức đã biết được mô tả trong, ví dụ, tài liệu Journal of the American Chemical Society, 93(12): 2897-2904 (1971), Journal of Organic Chemistry, 37(10): 1673-1674 (1972), Journal of Organic Chemistry, 61(11): 3849-3862 (1996), Tetrahedron, 60: 7899-7906 (2004), v.v... hoặc theo phương thức tương tự với chúng.

Quy trình 4

Hợp chất có công thức (4b) có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình dưới đây:



trong đó R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , V, và Q là như được định nghĩa ở mục 1, và LG^2 là như được định nghĩa ở quy trình 2.

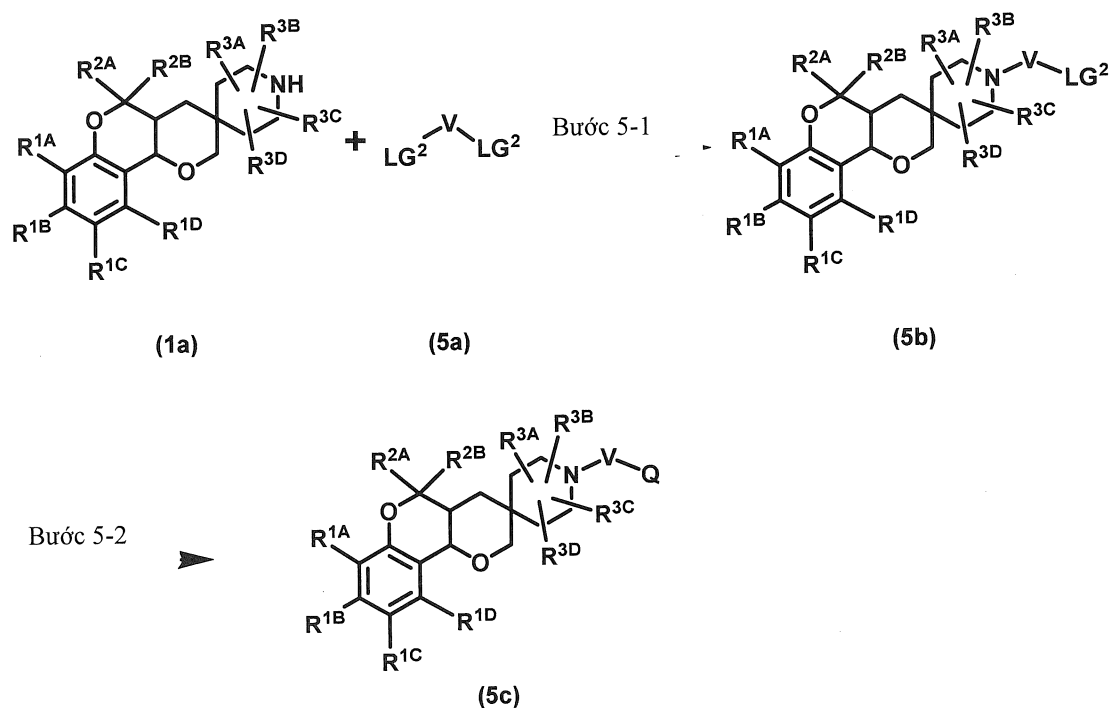
Hợp chất (4a) có thể được điều chế theo phương thức đã biết được mô tả trong, ví dụ, tài liệu Journal of Medicinal Chemistry, 39(19): 3806-3813 (1996), Advanced Synthesis & Catalysis, 356(9), 1955-1961 (2014), v.v... hoặc theo phương thức tương tự với chúng, hoặc có bán sẵn.

Bước 4-1

Hợp chất (4b) có thể được điều chế từ hợp chất (1a) được điều chế theo quy trình dưới đây và hợp chất (4a), theo phương pháp được mô tả ở Bước 2-2 theo quy trình 2, hoặc phương pháp tương tự.

Quy trình 5

Hợp chất có công thức (5c) có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình dưới đây:



trong đó R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , V, và Q là như được định nghĩa ở mục 1, và LG^2 độc lập là như được định nghĩa theo quy trình 2.

Hợp chất (5a) có thể được điều chế theo phương thức đã biết được mô tả trong, ví dụ, tài liệu Journal of Organic Chemistry, 25: 24-26 (1960), v.v... hoặc theo phương thức tương tự với chúng, hoặc có bán sẵn.

Bước 5-1

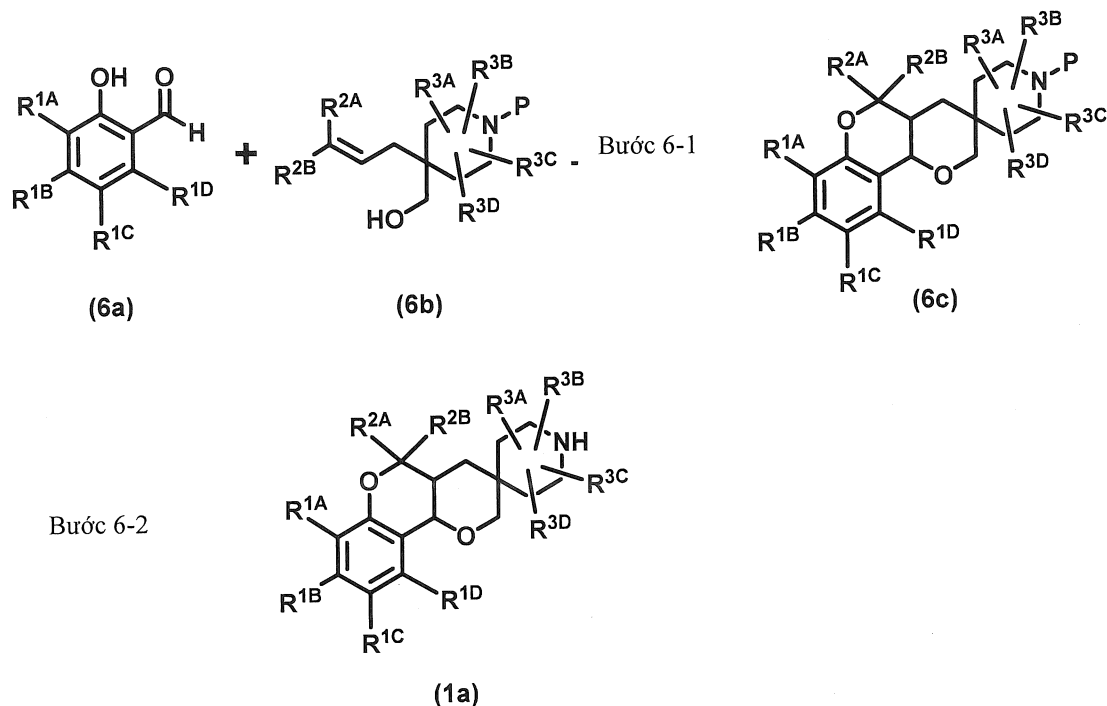
Hợp chất (5b) có thể được điều chế từ hợp chất (1a) được điều chế theo quy trình dưới đây và hợp chất (5a), theo phương pháp được mô tả ở Bước 2-1 theo quy trình 2, hoặc phương pháp tương tự.

Bước 5-2

Hợp chất (5c) có thể được điều chế từ hợp chất (5b) và Hợp chất Q, theo phương pháp được mô tả ở Bước 2-2 theo quy trình 2, hoặc phương pháp tương tự.

Quy trình 6

Chất trung gian điều chế có công thức (1a) có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình dưới đây:



trong đó R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} là như được định nghĩa ở mục 1, và P là nhóm bảo vệ amino mà bao gồm các nhóm bảo vệ amino

được mô tả trong tài liệu *Protective Groups in Organic Synthesis* (biên tập bởi Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, phát hành bởi John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

Bước 6-1

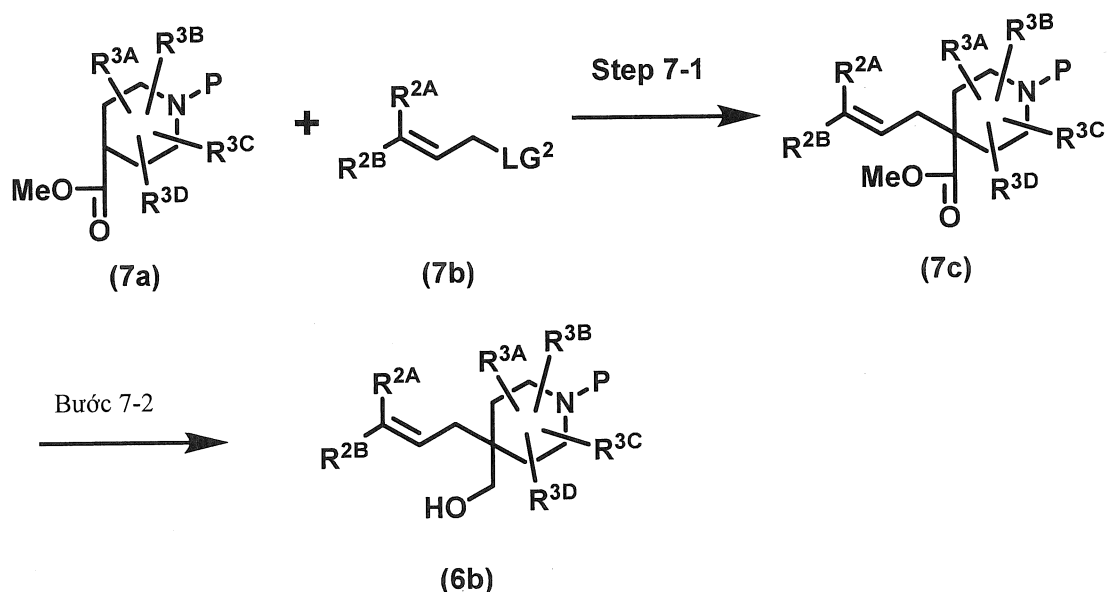
Hợp chất (6c) có thể được điều chế từ hợp chất có bán sẵn (6a) và hợp chất (6b) thu được theo quy trình được thể hiện dưới đây theo phương thức đã biết được mô tả trong, ví dụ, tài liệu *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (11): 1401-1404 (2002), *Chemistry Letters*, (10): 889-890 (1996), *Journal of Organic Chemistry*, 64(26): 9507-9511 (1999), *Synthesis*, 44(23), 3579-3589 (2012), *Tetrahedron Letters*, 54(28), 3639-3642 (2013), *Synlett*, 26(15), 2151-2155 (2015), *organic Letters*, 3(17), 2669-2672 (2001), v.v... hoặc theo phương thức tương tự với chúng.

Bước 6-2

Hợp chất (1a) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ P ở hợp chất (6c). Bước này có thể được thực hiện theo, ví dụ, tài liệu *Protective Groups in Organic Synthesis* (biên tập bởi Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, do John Wiley & Sons, Inc. xuất bản, 1999).

Quy trình 7

Chất trung gian điều chế có công thức (6b) có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình dưới đây:



trong đó R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} là như được định nghĩa ở mục 1, P là như được định nghĩa ở quy trình 6, và LG^2 là như được định nghĩa ở quy trình 2.

Bước 7-1

Hợp chất (7c) có thể được điều chế từ hợp chất (7a) có bán sẵn và hợp chất (7b) có bán sẵn theo phương thức đã biết được mô tả trong, ví dụ, tài liệu Journal of the American Chemical Society, 137(46): 14590-14593 (2015), European Journal of Medicinal Chemistry, 45(7): 2827-2840 (2010), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(14): 3675-3678 (2004), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13(13): 2167-2172 (2003), Synthesis, (20): 3241-3246 (2011), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(22): 6375-6378 (2010), v.v... hoặc theo phương thức tương tự với chúng.

Bước 7-2

Hợp chất (6b) có thể được điều chế từ hợp chất (7c) theo phương thức đã biết được mô tả trong, ví dụ, tài liệu Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25(22): 5032-5035 (2015), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(17): 4453-4459 (2004), Angewandte Chemie, International Edition, 56(4), 1152-1157 (2017), Tetrahedron Letters, 51(49), 6415-6417 (2010), Organic Process Research & Development, 17(2): 257-264 (2013), v.v... hoặc theo phương thức tương tự với chúng.

Hợp chất theo sáng chế mà có phần tử thể mong muốn ở các vị trí mong muốn có thể thu được bằng cách kết hợp các quy trình nêu trên một cách thích hợp. Các chất trung gian và hợp chất mong muốn theo các quy trình nêu trên có thể được tách/tinh chế bằng phương pháp tinh chế thông thường được sử dụng trong hóa học hữu cơ, ví dụ, lọc, chiết, rửa, làm khô, cô, kết tinh, các phép sắc ký, v.v... hoặc kết hợp các phương pháp này. Một số chất trung gian có thể được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Các hợp chất ban đầu hoặc các chất trung gian trong các quy trình nêu trên có thể tồn tại ở dạng muối như hydroclorua, hoặc trực tiếp ở các dạng tự do, phụ thuộc vào điều kiện phản ứng, v.v... Nếu cần phải sử dụng dạng tự do của hợp chất ban đầu hoặc chất trung gian ở dạng muối, thì dạng muối này có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong dung môi thích hợp và trung hòa bằng

bazơ như nước natri bicarbonat, hoặc axit để được chuyển hóa thành dạng tự do của nó.

Hợp chất có công thức (1) hoặc muối được dụng của nó đôi khi có thể tồn tại dưới dạng chất hỗn biến như dạng keto-enol, chất đồng phân vị trí, chất đồng phân hình học, hoặc chất đồng phân quang. Tất cả các chất đồng phân có thể và hỗn hợp của chúng theo tỉ lệ hỗn hợp bất kỳ cũng được bao hàm theo sáng chế.

Chất đồng phân quang có thể được phân chia bằng bước tách đã biết như phương pháp có cột hoạt tính quang và phương pháp kết tinh phân đoạn, ở bước thích hợp của các quy trình nêu trên. Ngoài ra, chất ban đầu có hoạt tính quang có thể được sử dụng.

Nếu hợp chất có công thức (1) cần thu được dưới dạng muối, thì khi hợp chất có công thức (1) thu được dưới dạng muối, nó có thể được tinh chế mà không cần phản ứng thêm, và khi nó thu được ở dạng muối tự do, nó có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong dung môi hữu cơ thích hợp và axit hoặc bazơ có thể được bổ sung vào để tạo thành muối. Hợp chất có công thức (1) hoặc muối được dụng của nó đôi khi tồn tại dưới dạng dung môi với nước hoặc các dung môi khác nhau. Các dung môi này cũng được bao hàm trong sáng chế.

Thuật ngữ "điều trị" được sử dụng ở đây có nghĩa là việc sử dụng thành phần hoạt tính theo sáng chế cho người mà được bác sĩ chẩn đoán là có diễn tiến bệnh (tức là, bệnh nhân).

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trực tiếp qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa hoặc ở dạng dược phẩm thích hợp. Dạng định liều bao gồm, ví dụ, viên nén, viên nang, bột, hạt, chất lỏng, huyền phù, chế phẩm tiêm truyền, miếng dán, thuốc đắp và tương tự, nhưng không chỉ giới hạn ở những chế phẩm này. Dược phẩm được bào chế theo phương pháp thông thường bằng cách sử dụng các chất phụ gia được dụng.

Dưới dạng chất phụ gia, có thể sử dụng tá dược, chất gây rã, chất kết dính, chất hóa lỏng, chất làm trơn, chất phủ, chất hòa tan, chất trợ hòa tan, chất làm đặc, chất phân tán, chất ổn định, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, tùy thuộc vào mục đích. Chất phụ gia được sử dụng ở đây bao gồm, ví dụ, lactoza, manitol, xenluloza tinh thể, hydroxypropylxenluloza được thể thấp, tinh bột ngô, tinh bột

tiền gelatin hóa một phần, carmenloza canxi, croscarmenloza natri, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, rượu polyvinyl, magie stearat, natri stearyl fumarat, polyetylen glycol, propylen glycol, titan oxit, bột talc và tương tự.

Đường sử dụng nên được chọn là đường có hiệu quả nhất cho việc điều trị, bao gồm sử dụng qua đường miệng và sử dụng ngoài đường tiêu hóa như tiêm trong tĩnh mạch, thông, hít, và nhỏ mắt. Đường sử dụng được ưu tiên là sử dụng qua đường miệng. Dạng định liều bao gồm, ví dụ, viên nén và chế phẩm tiêm, và tốt hơn là viên nén. Liều dùng của dược phẩm và số lần sử dụng của chúng có thể phụ thuộc vào đường sử dụng, và bệnh của bệnh nhân, triệu chứng, độ tuổi, trọng lượng cơ thể v.v..., vì thế không thể xác định rõ ngay được. Nói chung, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho người lớn với lượng từ khoảng 0,0001 – khoảng 5000mg/ngày, tốt hơn là khoảng 0,001 – khoảng 1000mg/ngày, tốt hơn nữa là khoảng 0,1 – khoảng 500mg, đặc biệt tốt hơn là khoảng 1 – khoảng 300mg, mà có thể được sử dụng một lần một ngày hoặc vài lần một ngày, tốt hơn là một lần đến ba lần một ngày.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng nhau hoặc kết hợp với một thuốc khác, để nâng cao hiệu quả và/hoặc giảm tác dụng phụ. Thuốc khác mà có thể được sử dụng cùng hoặc kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, chất alkyl hóa chống ung thư, chất chống chuyển hóa chống ung thư, thuốc kháng sinh chống ung thư, chất chống ung thư nguồn gốc từ thực vật, phức chất platin chống ung thư, dẫn xuất camptothecin chống ung thư, chất ức chế tyrosin kinaza chống ung thư, chất ức chế serin/threonin kinaza chống ung thư, chất ức chế phospholipid kinaza chống ung thư, kháng thể đơn dòng chống ung thư, interferon, chất điều hòa đáp ứng sinh học, chế phẩm hormon, chất ức chế tạo mạch, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, chất ức chế phân tử có liên quan đến biểu sinh, chất ức chế sửa đổi sau dịch mã protein, chất ức chế proteasome, và các thuốc chống ung thư khác, hoặc muối dược dụng của nó. Cụ thể hơn, thuốc khác bao gồm, ví dụ, azaxytidin, vorinostat, dexitabin, romidepsin, idarubixin, daunorubixin, doxorubixin, enoxitabin, xytarabin, mitoxantron, thioguanin, etoposid, ifosfamid, xyclophosphamid, dacarbazin, temozolomit, nimustin, busulfan, procarbazin, melphalan, ranimustin, axit all-

trans-retinoic, tamibaroten, xisplatin, carboplatin, oxaliplatin, irinotecan, bleomycin, mitomycin C, metotrexat, paclitaxel, doxorubicin, gemcitabine, tamoxifen, thiotepa, tegafur, fluorouracil, everolimus, temsirolimus, gefitinib, erlotinib, imatinib, crizotinib, osimertinib, afatinib, dasatinib, bosutinib, vandetanib, sunitinib, axitinib, pazopanib, lenvatinib, lapatinib, nilotinib, ibrutinib, ceritinib, alectinib, tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib, olaparib, sorafenib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, palbociclib, bortezomib, carfilzomib, rituximab, cetuximab, trastuzumab, bevacizumab, panitumumab, nivolumab, atezolizumab, mogamulizumab, alemtuzumab, ofatumumab, ipilimumab, ramucirumab, brentuximab vedotin, gemtuzumab ozogamixin, và inotuzumab ozogamixin. Ngoài ra, các thuốc khác nhau mà có thể được sử dụng cùng với hợp chất theo sáng chế cũng có thể là các thuốc dạng tế bào. Thuốc dạng tế bào được sử dụng cùng bao gồm, ví dụ, tế bào CAR-T. Cụ thể hơn, thuốc dạng tế bào bao gồm, ví dụ, tisagenlecleuxel, và axicabtagen ciloleuxel.

Khoảng thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế và thuốc khác được sử dụng cùng sẽ không bị giới hạn. Chúng có thể được sử dụng đồng thời cho đối tượng cần đến chúng, hoặc có thể được sử dụng với khoảng cách thời gian. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế và thuốc khác có thể được kết hợp dưới dạng thuốc hỗn hợp. Liều dùng của thuốc khác được sử dụng cùng hợp chất có thể được xác định một cách thích hợp dựa trên liều dùng được sử dụng lâm sàng. Tỷ lệ hỗn hợp hợp chất theo sáng chế và thuốc khác được sử dụng cùng hợp chất có thể được xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào đối tượng cần điều trị, đường sử dụng, và bệnh của đối tượng, triệu chứng, hỗn hợp, v.v... Khi đối tượng cần điều trị là người, thuốc khác được sử dụng cùng hợp chất có thể được sử dụng, ví dụ, theo liều dùng từ 0,01 - 100 phần theo trọng lượng trên một phần hợp chất theo sáng chế.

Các nhóm bảo vệ, chất làm ngưng tụ, v.v... được sử dụng ở đây đôi khi được thể hiện bằng những từ viết tắt theo IUPAC-IUB, mà thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tuy nhiên, các tên hợp chất ở đây không phải luôn dựa trên hệ thống danh pháp IUPAC.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn dưới đây bằng các ví dụ tham khảo,

các ví dụ và các thử nghiệm; tuy nhiên, phạm vi kỹ thuật của sáng chế sẽ không bị giới hạn ở đó. Các tên hợp chất được sử dụng trong ví dụ tham khảo và ví dụ sẽ không phải luôn luôn dựa trên hệ thống danh pháp IUPAC.

Trong bản mô tả này, các từ viết tắt được thể hiện dưới đây đôi khi được sử dụng.

Hex: hexan

IPA: rượu isopropyl

THF: tetrahydrofuran

TFA: axit trifloaxetic

MeCN: axetonitril

Me: metyl

Et: etyl

Pr: propyl

Ph: phenyl

Boc: tert-butoxycarbonyl

Dữ liệu NMR được sử dụng để xác định các hợp chất thu được bằng thiết bị JEOL JNM-AL series AL400.

Các ký hiệu được sử dụng trong NMR biểu thị các ý nghĩa như sau, s là vạch đơn, d là vạch đôi, dd là vạch đôi kép, t là vạch ba, td là bộ ba vạch đôi, q là vạch bốn, m là vạch bội, br là dải rộng, brs vạch đơn dải rộng, brm là vạch bội dải rộng, và J là hằng số ghép cặp.

Các điều kiện phân tích LC/MS được sử dụng để xác định các hợp chất được thể hiện dưới đây. Các trị số khối phổ [MS(m/z)] được thể hiện theo $[M+H]^+$ hoặc $[M+2H]^{2+}$, và thời gian lưu được thể hiện là Rt (phút).

Phương pháp phân tích LC/MS (Điều kiện 1):

Thiết bị dò: Thiết bị dò ACQUITY™ SQ (Water Corporation)

HPLC: hệ thống ACQUITY™ UPLC

Cột: Waters ACQUITY™ UPLC BEH C18 (1,7μm, 2,1mm × 30mm)

Dung môi: A: axit formic 0,06%/H₂O, B: axit formic 0,06%/MeCN

Điều kiện gradien: 0,0 đến 1,3 phút gradien tuyến tính từ B 2% đến B 96%

Tốc độ dòng: 0,8 ml/phút

UV: 220nm và 254nm

Phương pháp phân tích LC/MS (Điều kiện 2):

Hệ thống LCMS-2020 (Shimadzu Corporation)

Cột: cột Minibore 1,7 μ m Kinetex™, C18 (30mm $\times$ 2,1mm)

Dung môi: A: 0,05% TFA/H₂O, B: MeCN

Điều kiện gradien: 0,0 đến 1,7 phút gradien tuyến tính từ B 10% đến B 99%, 1,9 phút B 99%

Tốc độ dòng: 0,50 ml/phút

UV: 220nm và 254nm

Hoạt tính quang của hợp chất theo sáng chế và chất trung gian tổng hợp của chúng được phân tích theo các điều kiện dưới đây.

Hệ thống HPLC để phân giải quang

Bơm: LC-20AD (Shimadzu Corporation)

Thiết bị dò: SPD-20A (Shimadzu Corporation)

Bơm: SIL-20A (Shimadzu Corporation)

Điều kiện A

Cột: CHIRALPAK IE

Kích thước: đường kính trong 0,46cm x chiều dài 25cm

Pha động: n-Hex/EtOH/i-PrNH₂ = 90/10/0,1 <thể tích/thể tích>

Tốc độ dòng: 1,0ml/phút

Nhiệt độ: 40°C

Độ dài bước sóng: 287nm

Điều kiện B

Cột: CHIRALPAK IE

Cỡ: đường kính trong 0,46cm x chiều dài 25cm

Pha động: n-Hex/IPA/i-PrNH₂ = 80/20/0,1 <thể tích/thể tích>

Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút

Nhiệt độ: 40°C

Độ dài bước sóng: 285nm

Điều kiện C

Cột: CHIRALPAK IE

Cỡ: đường kính trong 0,46cm x chiều dài 25cm

Pha động: MeOH/i-PrNH₂ = 100/0,1 <thể tích/thể tích>

Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút

Nhiệt độ: 40°C

Độ dài bước sóng: 280nm

Điều kiện D

Cột: CHIRALPAK AD-H

Cỡ: đường kính trong 0,46cm x chiều dài 25cm

Pha động: n-Hex/IPA/EtOH/i-PrNH₂ = 85/5/10/0,1 <thể tích/thể tích>

Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút

Nhiệt độ: 40°C

Độ dài bước sóng: 280nm

Điều kiện E

Cột: CHIRALPAK AD-H

Cỡ: đường kính trong 0,46cm x chiều dài 25cm

Pha động: MeOH/Et₂NH = 100/0,1 <thể tích/thể tích>

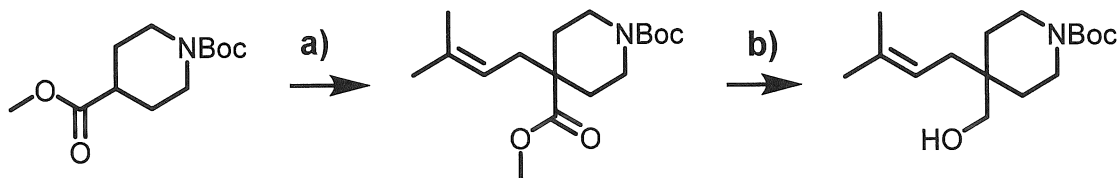
Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút

Nhiệt độ: 40°C

Độ dài bước sóng: 280nm

Ví dụ tham khảo 1

tert-butyl 4-(hydroxymetyl)-4-(3-metylbut-2-en-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Ví dụ tham khảo 1

a) Điều chế 1-tert-butyl 4-metyl 4-(3-metylbut-2-en-1-yl)piperidin-1,4-dicarboxylat

Bổ sung nhỏ giọt natri bis(trimetylsilyl)amit 1mol/l (326ml) vào dung dịch 1-tert-butyl 4-metyl piperidin-1,4-dicarboxylat (69,0g) trong tetrahydrofuran (700ml) ở -78°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ đến -20°C , và khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Bổ sung nhỏ giọt 1-bromo-3-metyl-2-buten (42,6ml) vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ đến -20°C , và khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước amoni clorua được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được tách thành lớp etyl axetat và lớp nước trong phễu tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (69,0g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5,01 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,87-3,72 (2H, m), 3,68 (3H, s), 2,86 (2H, dd, $J = 2,7, 11,4$ Hz), 2,21 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,06 (2H, d, $J = 14,2$ Hz), 1,69 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,43-1,34 (2H, m).

LC-MS (Điều kiện 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,3/Rt (phút) 1,24

b) Điều chế tert-butyl 4-(hydroxymetyl)-4-(3-metylbut-2-en-1-yl)piperidin-1-carboxylat (Ví dụ tham khảo 1)

Bổ sung dung dịch 1-tert-butyl 4-metyl 4-(3-metylbut-2-en-1-yl)piperidin-

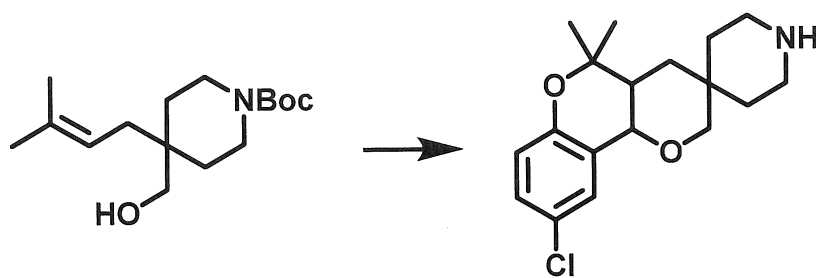
1,4-dicarboxylat (69,0g) mà thu được ở Bước a) trong tetrahydrofuran (300ml) vào dung dịch lithi nhôm hydrua (9,25g) trong tetrahydrofuran (700ml) ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -20°C trong môi trường nitơ trong 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước natri sulfat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ, và được làm khô bằng magie sulfat. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite, và dung môi chứa chất lọc được loại bỏ trong chân không. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất của ví dụ tham khảo 1 (58,0g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 5,17 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,48-3,41 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,38-3,31 (2H, m), 2,09 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 1,73 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,51-1,37 (4H, m), 1,46 (9H, s).

LC-MS (Điều kiện 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284,3/ R_t (phút) 1,08

Ví dụ tham khảo 2

Raxemat của (4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzofuran] và (4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzofuran]



Ví dụ tham khảo 1

Ví dụ tham khảo 2

Bổ sung 5-clo-2-hydroxybenzaldehyt (48,0g), trimetyl orthoformat (100ml), và sau đó là monohidrat của axit p-toluensulfonic (1,90g) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 1 (69,0g) trong diclometan (1000ml) ở 0°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong môi trường nitơ trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và axit clohydric 4mol/l trong ethyl axetat (300ml) được bổ sung vào chất cặn thu được ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy

ở 0°C trong một giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel amin (cloform/metanol) để thu được raxemat của ví dụ tham khảo 2 (61,5g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,38 (1H, s), 7,11 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,12 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 4,08 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 3,31 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 2,90-2,86 (3H, m), 2,81-2,77 (1H, m), 1,91-1,80 (3H, m), 1,57-1,53 (1H, m), 1,39-1,37 (2H, m), 1,38 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,11-1,05 (1H, m).

LC-MS (Điều kiện 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2/ R_t (phút) 0,77

Hợp chất của ví dụ tham khảo 2 tùy ý được phân giải để thu được hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và ví dụ tham khảo 4 mà là các hợp chất hoạt tính quang của ví dụ tham khảo 2.

Ví dụ tham khảo 3:

Điều kiện A; R_t (phút) = 10,35

LC-MS (Điều kiện 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2/ R_t (phút) 0,77

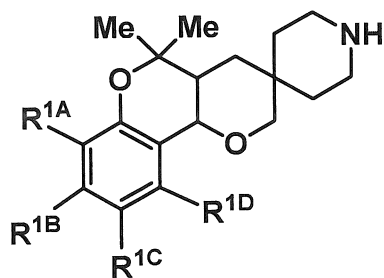
Ví dụ tham khảo 4:

Điều kiện A; R_t (phút) = 12,07

LC-MS (Điều kiện 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,2/ R_t (phút) 0,77

Các ví dụ tham khảo 5 - 15

Các ví dụ tham khảo từ 5 đến 15 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế từ mỗi hợp chất ban đầu tương ứng theo cách thức của ví dụ tham khảo 2.



Ví dụ tham khảo	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	Raxemic hoặc bất đối	Rt (phút) (Điều kiện)	LC-MS (Điều kiện 1) [M+H] ⁺ /Rt (phút)
5	Cl	H	H	H	Raxemic	-	322,5/0,72
6	Br	H	H	H	Raxemic	-	366,2/0,74
7	H	Cl	H	H	Raxemic	-	322,5/0,75
8	H	Cl	H	H	Bất đối	8,09 (Điều kiện C)	322,5/0,74
9	H	Cl	H	H	Bất đối	11,27 (Điều kiện C)	322,5/0,76
10	H	Br	H	H	Raxemic	-	366,2/0,77
11	H	H	F	H	Raxemic	-	306,5/0,65
12	H	H	F	H	Chiral	6,07 (Điều kiện B)	306,5/0,63
13	H	H	F	H	Chiral	7,35 (Điều kiện B)	306,5/0,65
14	H	H	Br	H	Raxemic	-	366,2/0,75
15	H	H	N ₃	H	Raxemic	-	329,3/0,78

Dữ liệu NMR của các ví dụ tham khảo 5, 6, 7, 10, 11, và 14 ở bảng trên được thể hiện dưới đây.

Ví dụ tham khảo 5

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7,28 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,27 (1H, d, J = 6,7

Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 7,3, 7,9$ Hz), 4,17 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,94 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,34-3,27 (1H, m), 2,69-2,58 (4H, m), 1,82-1,74 (2H, m), 1,55-1,51 (1H, m), 1,41-1,37 (1H, m), 1,37 (3H, s), 1,24-1,22 (2H, m), 1,15 (3H, s), 1,10-1,06 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 6

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7,42 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,79 (1H, dd, $J = 7,6, 7,9$ Hz), 4,18 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,94 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 3,29 (2H, d, $J = 11,2$ Hz), 2,65-2,60 (4H, m), 1,81-1,76 (2H, m), 1,54-1,51 (1H, m), 1,43-1,38 (1H, m), 1,37 (3H, s), 1,24-1,21 (2H, m), 1,15 (3H, s), 1,15-1,10 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 7

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,33 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,80 (1H, s), 4,14-4,07 (2H, m), 3,32 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,90-2,80 (4H, m), 1,93-1,82 (2H, m), 1,58-1,51 (1H, m), 1,38-1,34 (1H, m), 1,36 (3H, s), 1,27-1,19 (2H, m), 1,24 (3H, s), 1,12-1,06 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7,23 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,91 (1H, s), 4,09 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 3,94 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,28 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,64-2,57 (4H, m), 1,80-1,69 (2H, m), 1,54-1,50 (1H, m), 1,40-1,35 (1H, m), 1,32 (3H, s), 1,22-1,21 (2H, m), 1,13 (3H, s), 1,11-1,04 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 11

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7,03-6,94 (2H, m), 6,74-6,70 (1H, m), 4,12 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,95 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,27 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,64-2,57 (4H, m), 1,80-1,69 (2H, m), 1,54-1,51 (1H, m), 1,41-1,37 (1H, m), 1,31 (3H, s), 1,22-1,21 (2H, m), 1,13 (3H, s), 1,07-1,04 (1H, m).

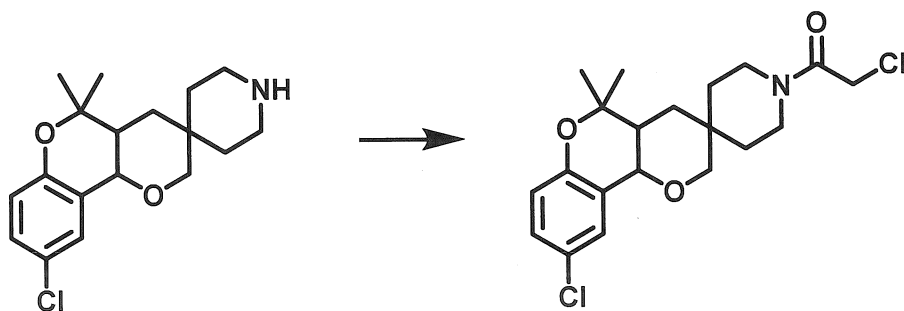
Ví dụ tham khảo 14

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7,37 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 4,14 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 3,95 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 3,28 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 2,64-2,57 (4H, m), 1,80-1,68 (2H, m), 1,54-1,50 (1H, m), 1,40-1,35 (1H, m), 1,32 (3H, s), 1,22-1,21 (2H, m), 1,12 (3H, s), 1,11-

1,04 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 16

Raxemat của 1-[(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]-2-cloetan-1-on và 1-[(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]-2-cloetan-1-on



Ví dụ tham khảo 2

Ví dụ tham khảo 16

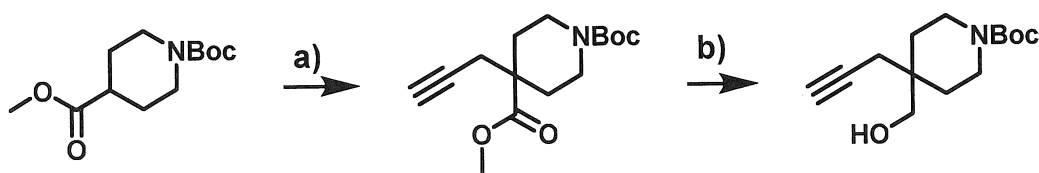
Kali carbonat (4,30g), và sau đó là cloaxetyl clorua (0,7ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 2 (2,00g) trong tetrahydrofuran (150ml) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong môi trường nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất của ví dụ tham khảo 16 (2,05g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7,37 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,12-4,05 (4H, m), 3,85-3,76 (1H, m), 3,60-3,36 (4H, m), 1,90-1,84 (2H, m), 1,79-1,74 (1H, m), 1,66-1,57 (1H, m), 1,49-1,40 (2H, m), 1,36 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,15-1,10 (1H, m).

LC-MS (Điều kiện 1); [M+H]⁺ 398,2/Rt (phút) 1,17

Ví dụ tham khảo 17

tert-butyl 4-(hydroxymetyl)-4-(prop-2-yn-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Ví dụ tham khảo 17

a) Điều chế 1-tert-butyl 4-methyl 4-(prop-2-yn-1-yl)piperidin-1,4-dicarboxylat

Dung dịch 1-tert-butyl 4-methyl piperidin-1,4-dicarboxylat (1,00g) trong THF (24,0ml) được làm lạnh đến -78°C . Dung dịch natri hexametyldisilazit 1,0mol/l được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh trong THF (8,22ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút, và sau đó ở -18°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C , và sau đó propargyl bromua (0,62ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp phản ứng được nâng nhiệt độ dần từ -78°C đến -20°C , và sau đó nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần, và lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat khan. Hỗn hợp được lọc, và dung môi chứa chất lọc được loại bỏ trong chân không. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (982mg).

LC-MS (Điều kiện 1); $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 282,3/Rt (phút) 1,02

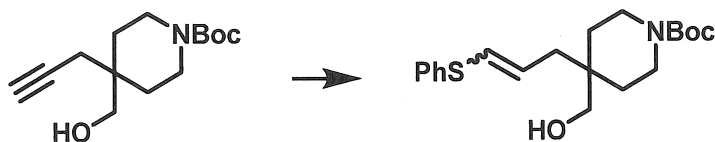
b) Điều chế tert-butyl 4-(hydroxymethyl)-4-(prop-2-yn-1-yl)piperidin-1-carboxylat (Ví dụ tham khảo 17)

Dung dịch chứa hợp chất thu được ở Bước a) (928mg) trong hỗn hợp gồm metanol (8,2ml) và THF (8,2ml) được gia nhiệt đến 55°C . Bổ sung natri borohydrua (449mg) vào dung dịch đã được gia nhiệt, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong một giờ. Natri borohydrua (449mg) được bổ sung thêm vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat ba lần, và lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat khan. Hỗn hợp được lọc, và dung môi chứa chất lọc được loại bỏ trong chân không. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất của ví dụ tham khảo 17 (515mg).

LC-MS (Điều kiện 1); $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 254,3/Rt (phút) 0,84

Ví dụ tham khảo 18

Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-(hydroxymethyl)-4-[(2E)-3-(phenylsulfanyl)prop-2-en-1-yl]piperidin-1-carboxylat và tert-butyl 4-(hydroxymethyl)-4-[(2Z)-3-(phenylsulfanyl)prop-2-en-1-yl]piperidin-1-carboxylat



Ví dụ tham khảo 17

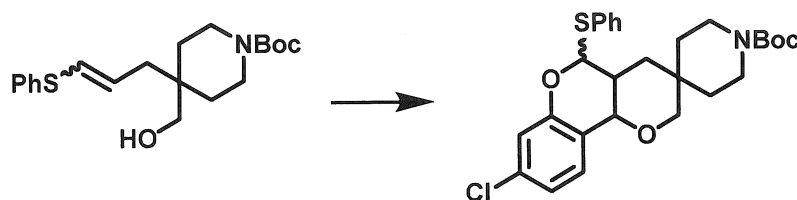
Ví dụ tham khảo 18

Dung dịch chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 17 (515mg), azobisisobutyronitril (100mg), và benzenethiol (207μl) trong toluen (10ml) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong một giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất của ví dụ tham khảo 18 (498mg).

LC-MS (Điều kiện 1); [M+H]⁺ 364,3/Rt (phút) 1,17

Ví dụ tham khảo 19

Raxemat của tert-butyl (4'aS,10'bS)-8'-clo-5'-(phenylsulfanyl)-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-carboxylat và tert-butyl (4'aR,10'bR)-8'-clo-5'-(phenylsulfanyl)-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-carboxylat



Ví dụ tham khảo 18

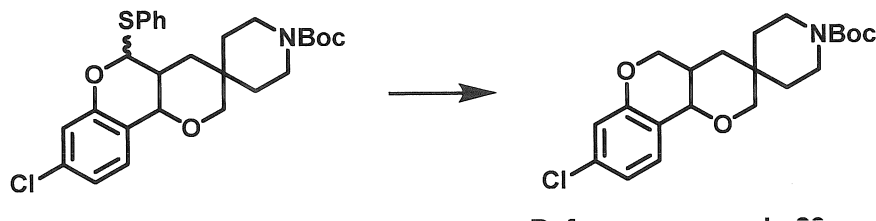
Ví dụ tham khảo 19

Dung dịch chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 18 (479mg), trimethyl orthoformat (288 μL), và monohydrat của axit p-toluensulfonic (12,5mg) trong diclometan (6,6ml) được khuấy ở 0°C. 4-clo-2-hydroxybenzaldehyt (411mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột amino (cloform) để thu được hợp chất của ví dụ tham khảo 19 (691mg).

LC-MS (Điều kiện 1); [M+H]⁺ 446,3/Rt (phút) 1,45

Ví dụ tham khảo 20

Raxemat của tert-butyl (4'aS,10'bR)-8'-clo-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-carboxylat và tert-butyl (4'aR,10'bS)-8'-clo-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-carboxylat



Ví dụ tham khảo 19

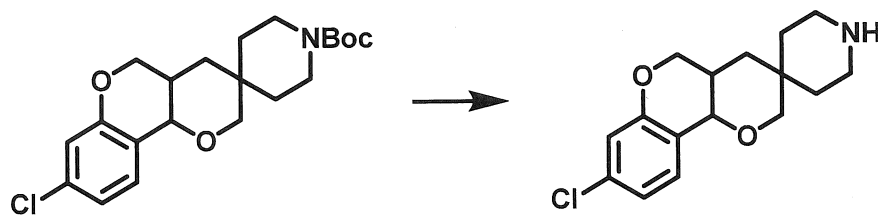
Ví dụ tham khảo 20

Dung dịch chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 19 (309mg), azobisisobutyronitril (10mg), và tributyltin hydrua (489 μ l) trong toluen (6,2ml) được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong một giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất của ví dụ tham khảo 20 (167mg).

LC-MS (Điều kiện 1); $[M+H]^+$ 338,3/Rt (phút) 1,35

Ví dụ tham khảo 21

Raxemat của (4'aR,10'bS)-8'-clo-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] và (4'aS,10'bR)-8'-clo-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]



Ví dụ tham khảo 20

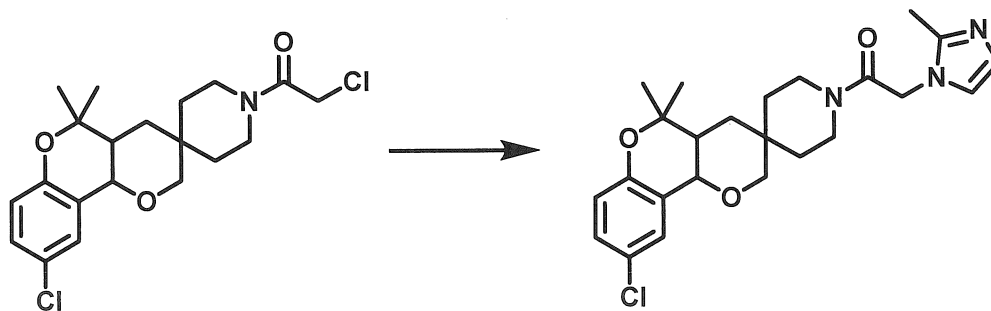
Ví dụ tham khảo 21

Dung dịch chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 20 (167mg) trong 4mol/l axit clohydric/dioxan (1,7ml) được khuấy ở 70°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột amino (cloform/metanol) để thu được hợp chất của ví dụ tham khảo 21 (105mg).

LC-MS (Điều kiện 1); $[M+H]^+$ 294,3/Rt (phút) 0,70

Ví dụ 1

Raxemat của 1-[(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]-2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etan-1-on và 1-[(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]-2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etan-1-on



Ví dụ tham khảo 16

Ví dụ 1

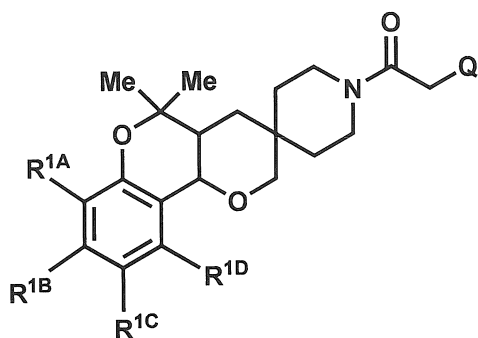
Bổ sung kali carbonat (4,0g) và 2-metyl-1H-imidazol (1,53g) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 16 (2,0g) trong tetrahydrofuran (50ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc bằng Celite, và dung môi được loại bỏ trong chân không, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất của ví dụ 1 (2,05g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7,36 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97-6,90 (1H, m), 6,83-6,75 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,65 (2H, s), 4,11-4,06 (2H, m), 3,85-3,76 (1H, m), 3,47-3,36 (4H, m), 2,34 (3H, s), 1,90-1,70 (4H, m), 1,60-1,50 (1H, m), 1,43-1,37 (2H, m), 1,35 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,15-1,10 (1H, m).

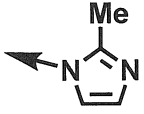
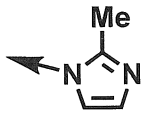
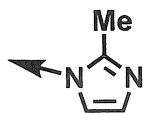
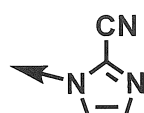
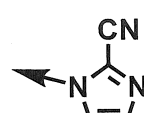
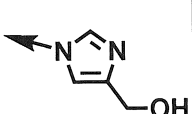
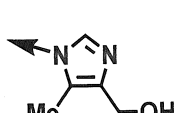
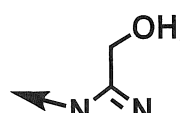
LC-MS (điều kiện 1); [M+H]⁺ 443,9/Rt (phút) 0,79

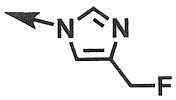
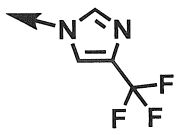
Ví dụ 2 - 17

Các ví dụ từ 2 - 17 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế từ hợp chất ban đầu tương ứng theo cách thức của ví dụ tham khảo 16 và ví dụ 1.



Ví dụ	R ^{1A}	R ¹ _B	R ¹ _C	R ¹ _D	Q	Raxemic hoặc bất đôi	Chất ban đầu	LC-MS (Điều kiện 1): [M+H] ⁺ /Rt (phút)
2	H	H	F	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 11	428,2/0,73
3	H	H	Cl	H		Bất đôi	Ví dụ tham khảo 3	443,9/0,79
4	H	H	Cl	H		Bất đôi	Ví dụ tham khảo 4	443,9/0,79
5	H	Cl	H	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 7	444,0/0,83
6	Cl	H	H	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 5	444,0/0,78
7	H	H	Br	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo	488,0/0,82

							14	
8	H	Br	H	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 10	488,0/0,83
9	Br	H	H	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 6	488,0/0,81
10	H	H	N ₃	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 15	451,0/0,75
11	H	H	N ₃	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 15	462,4/1,09
12	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	455,3/1,12
13	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	460,6/0,75
14	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	474,0/0,76
15	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	460,0/0,78

16	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	462,0/0,85
17	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	498,4/1,15

Dữ liệu NMR của các ví dụ từ 2 và 7 ở bảng nêu trên được thể hiện dưới đây.

Ví dụ 2

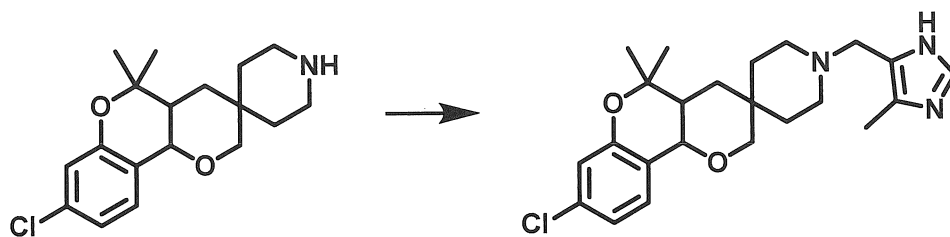
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7,08-6,95 (2H, m), 6,90-6,86 (1H, m), 6,79-6,69 (1H, m), 6,66 (1H, m), 4,89 (2H, m), 4,18 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,00 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,50-3,30 (5H, m), 2,12 (3H, s), 1,86-1,83 (1H, m), 1,74-1,66 (2H, m), 1,64-1,50 (1H, m), 1,40-1,33 (2H, m), 1,35-1,30 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,17-1,13 (1H, m), 1,13 (3H, s).

Ví dụ 7

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7,39 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (1H, s), 6,72-6,66 (2H, m), 4,90-4,88 (2H, m), 4,19 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,01 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,50-3,36 (5H, m), 2,12 (3H, s), 1,86-1,83 (1H, m), 1,76-1,66 (2H, m), 1,64-1,53 (1H, m), 1,40-1,33 (2H, m), 1,36-1,31 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,18-1,13 (1H, m), 1,14 (3H, s).

Ví dụ 18

Raxemat của (4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] và (4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]



Ví dụ tham khảo 7

Ví dụ 18

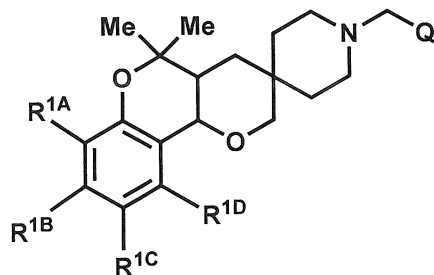
Bổ sung 4-metyl-1H-imidazol-5-carbaldehyt (137mg), và sau đó là natri triaxetoxymetanol (397mg) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 7 (200mg) trong tetrahydrofuran (10ml) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong môi trường nitơ trong 2 giờ. Bổ sung nước và natri carbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước natri carbonat bão hòa và nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và sau đó cô trong chân không. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloform/metanol) để thu được hợp chất của ví dụ 18 (49mg).

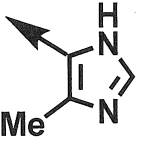
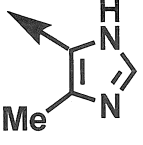
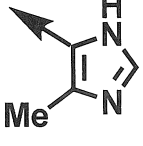
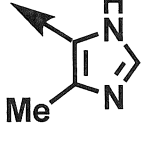
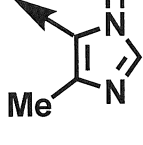
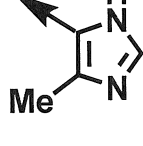
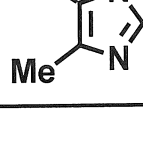
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 11,61 (1H, d, $J = 17,7$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,77 (1H, s), 4,11 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 3,87 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 3,34-3,26 (3H, m), 2,49 (3H, s), 2,31-2,22 (4H, m), 2,11-2,03 (1H, m), 1,71-1,67 (2H, m), 1,60-1,56 (1H, m), 1,49-1,44 (1H, m), 1,31 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,13-1,08 (2H, m).

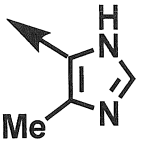
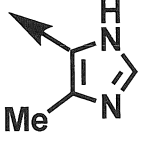
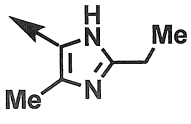
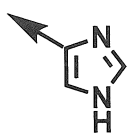
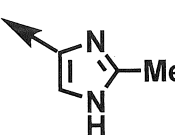
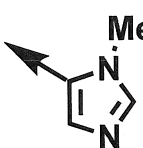
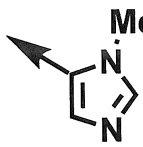
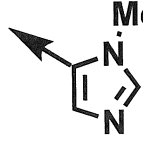
LC-MS (Điều kiện 1); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,7/ R_t (phút) 0,59

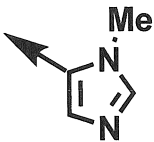
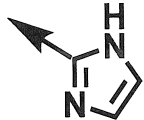
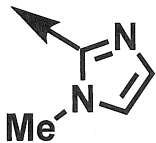
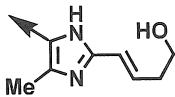
Các ví dụ 19 - 37

Các ví dụ 19 - 37 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế từ hợp chất ban đầu tương ứng theo cách thức của ví dụ 18.



Ví dụ	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	Q	Raxemic hoặc Bất đối	Chất ban đầu	LC-MS(Điều kiện 1): [M+H] ⁺ /Rt (phút)
19	H	Cl	H	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 8	416,3/0,60
20	H	Cl	H	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 9	416,3/0,59
21	H	H	F	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 11	400,4/0,61
22	H	H	F	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 12	400,3/0,60
23	H	H	F	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 13	400,3/0,61
24	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	416,0/0,60
25	H	H	Cl	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo	416,0/0,61

							3	
26	H	H	Cl	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 4	416,1/0,60
27	Cl	H	H	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 5	416,4/0,66
28	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	444,3/0,66
29	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	402,3/0,75
30	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	416,3/0,70
31	H	H	F	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 11	400,4/0,55
32	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	416,6/0,57
33	H	Cl	H	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 7	416,6/0,93

34	Cl	H	H	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 5	416,3/0,62
35	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	402,0/0,70
36	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	416,0/0,77
37	H	Cl	H	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 9	486,4/0,65

Dữ liệu NMR của các ví dụ 20 và 33 trong bảng nêu trên được thể hiện dưới đây.

Ví dụ 20

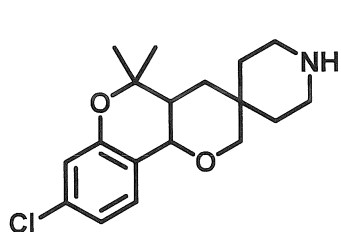
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 11,61 (1H, d, $J = 17,7$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,77 (1H, s), 4,11 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 3,87 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 3,34-3,26 (3H, m), 2,49 (3H, s), 2,31-2,22 (4H, m), 2,11-2,03 (1H, m), 1,71-1,67 (2H, m), 1,60-1,56 (1H, m), 1,49-1,44 (1H, m), 1,31 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,13-1,08 (2H, m).

Ví dụ 33

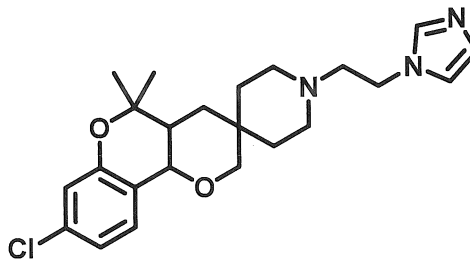
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7,50 (1H, s), 7,29 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,77 (1H, s), 6,71 (1H, s), 4,12 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 3,88 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 3,58 (3H, m), 3,44-3,30 (2H, m), 2,39-2,20 (4H, m), 1,74-1,70 (2H, m), 1,60-1,51 (2H, m), 1,50-1,30 (2H, m), 1,32 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,13-1,10 (1H, m).

Ví dụ 38

Raxemat của (4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] và (4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]



Ví dụ tham khảo 7



Ví dụ 38

Bổ sung 2-bromoetanol (137mg) và trietylamin (0,70ml) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 7 (200mg) trong axetonitril (10,0ml) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong môi trường nitơ trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, và cô. Diclometan (10,0ml), trietylamin (0,57ml), và metansulfonyl clorua (0,09ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Imidazol (0,50g) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong môi trường nitơ trong một giờ. Bổ sung nước natri carbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước natri carbonat bão hòa và sau đó bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và sau đó cô trong chân không. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cloform/metanol) để thu được hợp chất của ví dụ 38 (49mg).

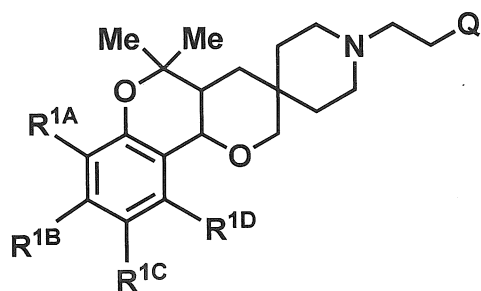
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7,59 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,15 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,83 (1H, s), 6,78 (1H, s), 4,12 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,04-4,01 (2H, m), 3,90 (1H, d, J = 10,8 Hz), 3,32-3,26 (3H, m), 2,59 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,52-2,46 (4H, m), 2,43-2,25 (4H, m), 1,73 (2H, d, J = 7,9 Hz), 1,60-1,56 (1H, m), 1,49-1,44 (1H, m), 1,32 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,13-1,08 (2H, m).

LC-MS (Điều kiện 1); [M+H]⁺ 416,7/Rt (phút) 0,59

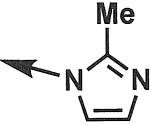
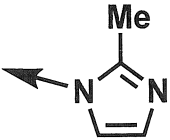
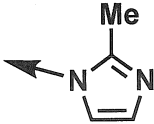
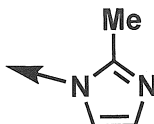
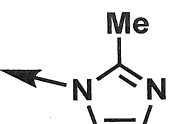
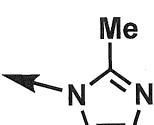
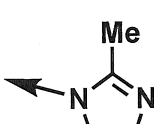
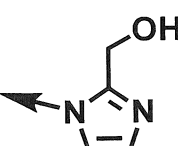
Các ví dụ 39 - 63

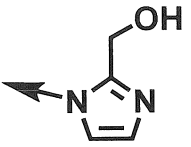
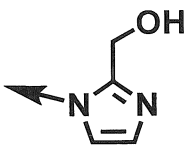
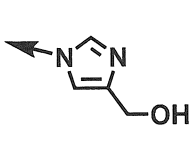
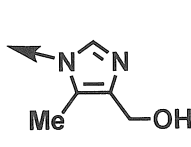
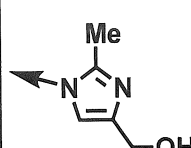
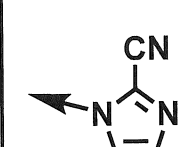
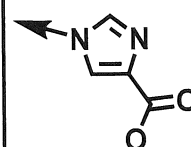
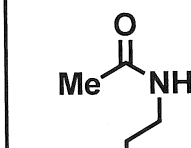
Các ví dụ 39 - 63 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế từ hợp

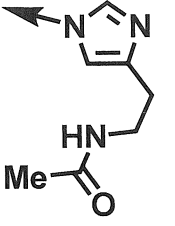
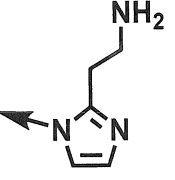
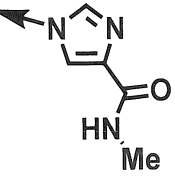
chất ban đầu tương ứng theo cách thức của ví dụ 38.



Ví dụ	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{1D}	Q	Raxemic hoặc Bất đối	Chất ban đầu	LC-MS (Điều kiện): [M+H] ⁺ /Rt (phút)
39	H	H	F	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 11	400,4/0,52
40	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	416,3/0,57
41	H	Cl	H	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 8	416,3/0,57
42	H	Cl	H	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 9	416,3/0,58
43	H	H	F	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 11	414,4/0,53
44	H	H	F	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo	414,4/0,54

							12	
45	H	H	F	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 13	414,4/0,54
46	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	430,3/0,57
47	H	H	Cl	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 3	430,3/0,57
48	H	H	Cl	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 4	430,4/0,58
49	H	Cl	H	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 7	430,3/0,60
50	H	Cl	H	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 8	430,3/0,63
51	H	Cl	H	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 9	430,3/0,61
52	H	H	F	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 11	430,4/0,55

53	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	446,3/0,61
54	H	Cl	H	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 7	446,3/0,61
55	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	446,3/0,61
56	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	460,3/0,63
57	H	Cl	H	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 7	460,3/0,62
58	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	441,0/0,84
59	H	H	Cl	H		Raxemic	Ví dụ tham khảo 2	474,3/1,15
60	H	Cl	H	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 9	501,2/0,76

61	H	Cl	H	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 9	501,3/0,66
62	H	Cl	H	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 9	459,2/0,89
63	H	Cl	H	H		Bất đối	Ví dụ tham khảo 9	473,3/0,74

Dữ liệu NMR của các ví dụ 42, 60, 61, và 63 ở bảng trên được thể hiện dưới đây.

Ví dụ 42

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7,59 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,15 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,83 (1H, s), 6,78 (1H, s), 4,12 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,04-4,01 (2H, m), 3,90 (1H, d, J = 10,8 Hz), 3,32-3,26 (3H, m), 2,59 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,52-2,46 (4H, m), 2,43-2,25 (4H, m), 1,73 (2H, d, J = 7,9 Hz), 1,60-1,56 (1H, m), 1,49-1,44 (1H, m), 1,32 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,13-1,08 (2H, m).

Ví dụ 60

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, s), 6,99-6,90 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,82 (1H, s), 4,11-4,07 (2H, m), 4,00-3,96 (2H, m), 3,76-3,72 (2H, m), 3,33 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,93-2,90 (2H, m), 2,67-2,66 (2H, m), 2,55-2,45 (3H, m), 2,39-2,32 (1H, m), 1,99 (3H, s), 1,91-1,87 (2H, m), 1,80-1,77 (1H, m), 1,65-1,55 (1H, m), 1,44-1,41 (2H, m), 1,41 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,21-1,12 (1H, m).

Ví dụ 61

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,42 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (1H, s),

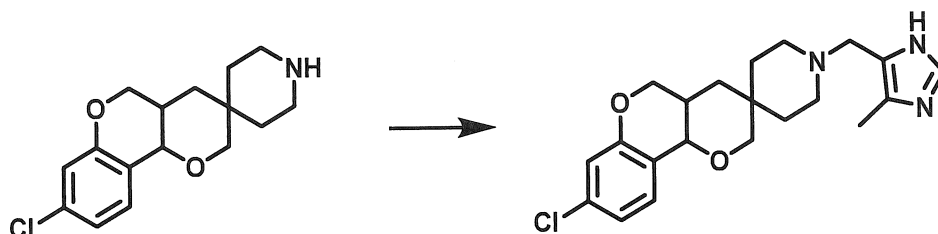
6,77 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,69-6,67 (2H, m), 6,54 (1H, s), 3,99-3,96 (2H, m), 3,91-3,88 (2H, m), 3,43-3,42 (2H, m), 3,21 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 2,67-2,64 (2H, m), 2,61-2,58 (2H, m), 2,45-2,35 (3H, m), 2,30-2,24 (1H, m), 1,87 (3H, s), 1,76-1,67 (2H, m), 1,53-1,49 (1H, m), 1,42-1,38 (1H, m), 1,35-1,30 (1H, m), 1,28 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,04-0,97 (1H, m).

Ví dụ 63

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,18 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 7,72 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,29 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,77 (1H, s), 4,37-4,33 (2H, m), 4,10 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,88 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,31-3,26 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,57-2,53 (2H, m), 2,37-2,29 (4H, m), 1,72-1,67 (2H, m), 1,60-1,55 (1H, m), 1,50-1,40 (1H, m), 1,32-1,23 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,13-1,06 (1H, m).

Ví dụ 64

Raxemat của (4'aS,10'bR)-8'-clo-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran] và (4'aR,10'bS)-8'-clo-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]



Ví dụ tham khảo 21

Bổ sung natri triaxetoxiborohydrua (223mg) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 21 (103mg) và 4-metyl-1H-imidazol-5-carbaldehyt (77mg) trong THF (3,5ml) và metanol (1,0ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung thêm natri triaxetoxiborohydrua (77mg) vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa. Dung dịch phản ứng được cô và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/metanol) để thu được hợp chất của ví dụ 64 (97mg).

Ví dụ 64

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 11,65 (0,5H, s), 11,60 (0,5H, s), 7,35 (1H, s), 7,25 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,89 (1H, dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 1,8$ Hz),

4,17 (1H, dd, $J = 11,0, 3,7$ Hz), 4,12 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 3,86-3,92 (2H, m), 3,26-3,38 (3H, m), 2,21-2,37 (4H, m), 2,11 (1,5H, s), 2,03 (1,5H, s), 1,86-1,95 (1H, m), 1,75 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 1,55 (2H, br), 1,27 (2H, br), 0,95 (1H, t, $J = 12,5$ Hz),

LC-MS (Điều kiện 1); $[M+H]^+$ 388,7/Rt (phút) 0,57

Các ví dụ 64a và 64b

Hợp chất của ví dụ 64 thu được tùy ý được phân giải quang để thu được hợp chất của ví dụ 64a và ví dụ 64b mà là các hợp chất hoạt tính quang của hợp chất của ví dụ 64.

Ví dụ 64a:

Điều kiện D; Rt (phút) = 10,26

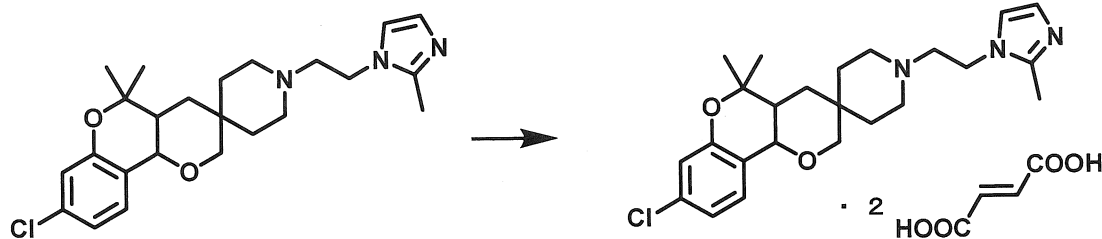
LC-MS (Điều kiện 1); $[M+H]^+$ 388,1/Rt (phút) 0,60

Ví dụ 64b:

Điều kiện D; Rt (phút) = 14,02

LC-MS (Điều kiện 1); $[M+H]^+$ 388,0/Rt (phút) 0,61

Ví dụ 65



Ví dụ 51

Ví dụ 65

Bổ sung axit fumaric (8,1mg) vào dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 51 (15mg) trong metanol (0,2ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và làm khô bằng cách bay hơi. Bổ sung etyl axetat (0,3ml) vào chất cặn, và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 4 giờ. Chất rắn kết tủa thu được trên thiết bị lọc Kiriama, rửa bằng etyl axetat, và làm khô ở 50°C trong chân không để thu được hợp chất của ví dụ 65 (15mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,29 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 1,2$

Hz), 6,88(1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 6,81 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,59 (4H, s), 4,12 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,90 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,30 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,59 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,46-2,39 (2H, m), 2,38-2,25 (2H, m), 2,32 (3H, s), 1,81-1,65 (2H, m), 1,65-1,55 (1H, m), 1,37-1,23 (1H, m), 1,32 (3H, s), 1,15-1,05 (1H, m), 1,13 (3H, s).

LC-MS (Điều kiện 2); [M+H]⁺ 430/Rt (phút) 1,519

Các ví dụ 66 - 78

Các ví dụ 66 - 78 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế từ hợp chất ban đầu tương ứng bằng cách hóa muối như cách thức của ví dụ 65.

Ví dụ	Muối	Hoá trị	Chất ban đầu	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ:
66	phosphat	2	Ví dụ 20	7,66 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,70 (9H, brs), 4,15 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,94 (3H, s), 3,36 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,01-2,77 (4H, m), 2,19 (3H, s), 1,84-1,62 (4H, m), 1,54-1,47 (2H, m), 1,34 (3H, s), 1,14 (3H, s).
67	phosphat	2	Ví dụ 32	7,73 (1H, s), 7,24 (1H, dd, J = 2,7, 0,9 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,92 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,58 (10H, brs), 4,15 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,91 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,67 (2H, s), 3,63 (3H, s), 3,33 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,59-2,52 (2H, m), 1,83-1,52 (5H, m), 1,41-1,35 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,14-1,10 (1H,

				m).
68	fumarate	2	Ví dụ 34	7,56 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 4,6 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,76 (1H, s), 6,60 (4H, s), 4,12 (1H, d, J = 10,5 Hz), 3,88 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,59 (3H, s), 3,47 (2H, s), 3,31 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,44-2,34 (3H, m), 2,33-2,24 (1H, m), 1,80-1,66 (2H, m), 1,65-1,45 (2H, m), 1,35-1,28 (2H, m), 1,32 (3H, s), 1,15-1,06 (1H, m), 1,13 (3H, s).
69	phosphat	2	Ví dụ 34	7,71 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,90 (1H, s), 6,89 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,23 (13H, brs), 4,13 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 3,90 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,65 (2H, s), 3,63 (3H, s), 3,33 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,60-2,48 (3H, m), 1,84-1,50 (4H, m), 1,40-1,35 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,15-10,8 (2H, m), 1,13 (3H, s).
70	p-toluen-sulfonat	2	Ví dụ 34	9,62-9,14 (0,5H, brm), 9,05 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,47 (4H, dt, J = 7,9, 2,1 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,11 (4H, d, J = 7,9 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 6,80 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,49 (1,5H, brs), 4,34 (0,5H, brs), 4,17 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,87 (3H, s), 3,63-

				2,94 (2H, m), 2,28 (6H, s), 1,79-1,69 (1H, m), 1,67-1,22 (6H, m), 1,15 (3H, s).
71	fumarat	2	Ví dụ 42	7,66 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,18 (1H, s), 6,91-6,82 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,61 (4H, s), 4,15-3,99 (3H, m), 3,90 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,30 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,65 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,47-2,29 (2H, m), 1,80-1,56 (3H, m), 1,56-1,44 (1H, m), 1,35-1,29 (2H, m), 1,32 (3H, s), 1,19-1,05 (1H, m), 1,13 (3H, s).
72	phosphat	2	Ví dụ 42	7,74 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,21 (1H, s), 6,92 (1H, s), 6,89 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,15-4,07 (3H, m), 3,90 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,31 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,72 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,45-2,36 (2H, m), 1,81-1,58 (3H, m), 1,58-1,47 (1H, m), 1,38-1,27 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,17-1,06 (1H, m), 1,13 (3H, s).
73	p-toluensulfonat	2	Ví dụ 42	9,11 (1H, s), 7,78 (1H, t, J = 1,6), 7,72 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,47 (4H, dt, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,11 (4H, d, J = 8,2 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,62 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,17 (1H, d, J

				= 11,0 Hz), 3,65 (2H, brs), 3,28-2,89 (3H, m), 2,28 (6H, s), 2,23-2,00 (1H, m), 1,80-1,68 (1H, m), 1,68-1,43 (3H, m), 1,42-1,26 (4H, m), 1,15 (3H, s).
74	fumarat	2	Ví dụ 44	7,10 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 9,1, 3,2 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 3,2 Hz), 6,80 (1H, d, J = 1,4 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 8,9, 4,8 Hz), 6,59 (4H, s), 4,13 (1H, d, J = 10,5 Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,91 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,30 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,59 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,46-2,38 (3H, m), 2,38-2,31 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,79-1,56 (3H, m), 1,55-1,44 (1H, m), 1,36-1,26 (2H, m), 1,31 (3H, s), 1,14-1,05 (1H, m), 1,11 (3H, s).
75	phosphat	2	Ví dụ 44	7,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,04-6,98 (2H, m), 6,96 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 8,7, 4,6 Hz), 6,09 (10H, brs), 4,13 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,91 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,31 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,68 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,45-2,39 (2H, m), 2,40 (3H, s), 1,80-1,58 (3H, m), 1,57-1,46 (1H, m), 1,37-1,30 (2H, m), 1,31 (3H, s), 1,14-1,07 (1H, m), 1,11 (3H, s).

76	p-toluensulfonat	2	Ví dụ 44	9,41-9,16 (1H, brm), 7,66 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,47 (4H, dt, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,11 (4H, d, J = 7,8 Hz), 7,06-6,96 (2H, m), 6,74 (1H, dd, J = 8,9, 4,8 Hz), 4,50 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,38-4,12 (2H, m), 3,69-3,51 (3H, m), 3,28-2,98 (3H, m), 2,61 (3H, s), 2,28 (6H, s), 1,90 (1,5H, s), 1,80-1,59 (2H, m), 1,69-1,46 (2H, m), 1,40-1,27 (5H, m), 1,18-1,08 (4H, m).
77	phosphat	2	Ví dụ 51	7,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,47 (10H, brs), 4,12 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,90 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,31 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,64 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,48-2,42 (2H, m), 2,42-2,33 (2H, m), 2,37 (3H, s), 1,80-1,67 (2H, m), 1,66-1,56 (1H, m), 1,56-1,45 (1H, m), 1,38-1,27 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,15-1,07 (1H, m), 1,13 (3H, s).
78	p-toluensulfonat	2	Ví dụ 51	9,39-9,16 (1H, brm), 7,65 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,47 (4H, dt, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,33-7,27 (1H, m), 7,11 (4H, dt, J = 7,8 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,2,

				2,3 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,50 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,37-4,12 (2H, m), 3,68-3,51 (3H, m), 3,28-2,98 (3H, m), 2,61 (3H, s), 2,28 (6H, s), 2,25-2,07 (2H, m), 1,90 (1,5H, s), 1,80-1,47 (5H, m), 1,45-1,27 (5H, m), 1,21-1,08 (4H, m).
--	--	--	--	---

Ví dụ thử nghiệm

Sau đây, các kết quả mà các hợp chất theo sáng chế được đánh giá bằng các thử nghiệm được lý được thể hiện, mà cũng được giải thích về hoạt tính được lý của các hợp chất, tuy nhiên, phạm vi kỹ thuật của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ thử nghiệm 1: Kiểm tra mức ức chế trong thử nghiệm hình thành tế bào hình cầu của tế bào ung thư

Phương pháp tin cậy được thiết lập để xác định khả năng tự làm mới của các tế bào mà là một trong các đặc tính của CSC là phương pháp xác định khả năng hình thành tế bào hình cầu của tế bào ung thư trong điều kiện không bám dính khi không có huyết thanh (Cancer Res 65, 5506-5511 (2005)). Tế bào HT-29 có bán sẵn từ American Type Culture Collection (ATCC). Tế bào HT-29 được nuôi cấy ở 37°C trong môi trường CO₂ 5% sử dụng môi trường McCoy's 5a chứa 10% huyết thanh thai bò (FBS) và 1% penixilin/streptomycin. Tế bào HT-29 được đưa vào vi đĩa bám dính tia siêu thấp đáy trong màu đen có 384 lỗ (Corning Cat. No.3827) với lượng 350-800 tế bào/lỗ sử dụng môi trường DMEM/F12 chứa 2% phần bổ sung B27 (GIBCO), 20ng/ml yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF) (peprotech), 10ng/ml yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (bFGF) (peprotech), 5µg/ml insulin (Sigma), và 1% penixillin/streptomycin. Mỗi hợp chất thử nghiệm được cho vào mỗi lỗ để điều chỉnh nồng độ đích của DMSO đến 0,1%, và các tế bào được nuôi cấy trong 4 ngày. Sau đó, số lượng các tế bào sống sót ở mỗi lỗ được xác định bằng thử nghiệm sàng lọc khả năng tồn tại của tế bào dựa trên huỳnh quang CellTiter-Glo™ (Promega) để tính nồng độ của mỗi hợp chất thử nghiệm đối với mức ức chế 50% sự tăng sinh tế bào (trị

số Sphere IC₅₀; µmol/l).

Thí nghiệm của ví dụ thử nghiệm 1 được thực hiện cho mỗi hợp chất của mỗi ví dụ. Nồng độ của mỗi hợp chất thử nghiệm đối với mức ức chế 50% sự tăng sinh tế bào (trị số Sphere IC₅₀; µmol/l) được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	IC ₅₀ (µmol/l)	Ví dụ	IC ₅₀ (µmol/l)	Ví dụ	IC ₅₀ (µmol/l)
1	0,08	31	0,06	61	1,30
2	0,24	32	<0,01	62	N.D.
3	0,08	33	<0,01	63	6,8
4	0,31	34	<0,01	64	0,07
5	0,41	35	0,21	64a	<0,01
6	0,61	36	0,04	64b	0,05
7	0,09	37	0,25		
8	0,31	38	<0,01		
9	0,77	39	<0,01		
10	0,24	40	<0,01		
11	4,09	41	<0,01		
12	0,55	42	<0,01		
13	1,20	43	0,05		
14	0,40	44	<0,01		
15	0,30	45	<0,01		
16	4,40	46	<0,01		

17	8,30	47	<0,01		
18	0,02	48	<0,01		
19	0,04	49	<0,01		
20	<0,01	50	0,03		
21	0,21	51	<0,01		
22	0,24	52	<0,01		
23	0,06	53	<0,01		
24	0,09	54	<0,01		
25	0,07	55	0,06		
26	<0,01	56	<0,01		
27	0,35	57	0,07		
28	0,09	58	0,07		
29	0,81	59	0,98		
30	2,28	60	0,16		

Như thể hiện ở bảng nêu trên, các ví dụ 20, 26, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 56, và 64a bộc lộ hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào mạnh trong điều kiện nuôi cấy hình cầu.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm đánh giá sự ức chế hERG

Bổ sung mỗi hợp chất thử nghiệm vào dòng tế bào CHO đã được nuôi cấy mà biểu hiện hERG một cách ổn định để điều chỉnh nồng độ đích của DMSO đến 0,0135 đến 0,5%. Dòng hERG được xác định bằng QPatch HT (Sophion Inc.), và nồng độ mà 50% dòng hERG bị ức chế bởi mỗi hợp chất thử nghiệm (trị số IC₅₀; μ M) được tính.

Hợp chất của các ví dụ được thử nghiệm theo ví dụ thử nghiệm 2. Và hERG/HT-29 được tính bằng cách lấy nồng độ hợp chất thu được ở ví dụ thử nghiệm 2 (50% dòng hERG bị ức chế) chia cho nồng độ hợp chất thu được ở ví dụ thử nghiệm 1 (50% sự tăng sinh tế bào HT-29 bị ức chế). Các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Ức chế gắn kết (IC ₅₀ , µM)	hERG/HT-29	Ví dụ	Ức chế gắn kết (IC ₅₀ , µM)	hERG/HT-29
1	<0,3	-	36	1,0	25,0
2	<0,3	-	37	N.D.	-
3	0,2	2,50	38	0,8	>80
4	<0,3	-	39	1,0	>100
5	<0,3	-	40	1,4	>140
6	<0,3	-	41	0,7	>70
7	<0,3	-	42	1,4	>140
8	0,3	0,97	43	1,0	20
9	<0,3	-	44	3,6	>360
10	<0,3	-	45	0,4	>40
11	4,9	1,20	46	1,2	>120
12	2,9	5,27	47	1,9	>190
13	1,3	1,08	48	0,8	>80
14	0,3	0,75	49	1,4	>140
15	1,6	5,33	50	1,5	50

16	1,9	0,43	51	0,9	>90
17	3,0	0,36	52	1,5	>150
18	0,6	30	53	0,8	>80
19	0,4	10	54	1,4	>140
20	1,4	>140	55	1,6	26,7
21	1,5	7,14	56	0,8	>80
22	1,6	6,67	57	1,1	15,7
23	1,4	23,3	58	1,9	27,1
24	3,8	42,2	59	0,4	0,41
25	0,4	5,7	60	1,1	6,88
26	0,6	>60	61	N.D.	-
27	0,4	1,14	62	6,3	-
28	0,7	7,78	63	N.D.	-
29	2,6	3,21	64	0,4	5,71
30	1,7	7,46	64a	0,6	>60
31	1,4	23,3	64b	<0,3	-
32	0,8	>80			
33	1,4	>140			
34	1,4	>140			
35	3,5	16,7			

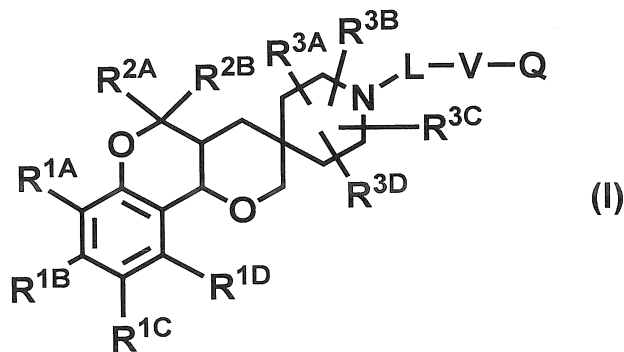
Như thể hiện ở bảng trên, các ví dụ 20, 26, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 56, và 64a bộc lộ độ lệch tốt giữa nồng độ ức chế 50% sự tăng sinh tế bào và nồng độ ức chế 50% dòng hERG.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có hiệu quả ức chế mạnh đối với khả năng hình thành tế bào hình cầu của các tế bào ung thư và vì vậy hữu ích làm thuốc chống khối u.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, azit, hoặc xyano, với điều kiện là tất cả R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , và R^{1D} đều không phải là nguyên tử hydro,

mỗi R^{2A} và R^{2B} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl,

mỗi R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-CO_2R^4$, $-NR^5R^6$, hoặc $-NR^7COR^8$, hoặc hai nhóm bất kỳ trong số R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} có thể được kết hợp với nhau ở nguyên tử cacbon chung mà chúng gắn vào để tạo thành $=O$,

L là liên kết hoặc $-C(O)-$,

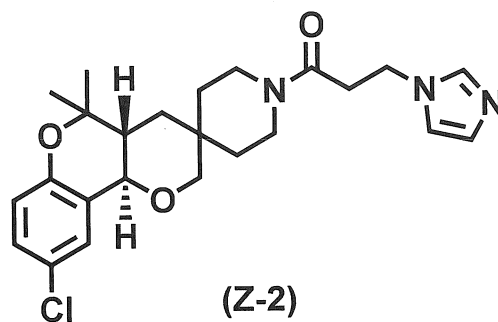
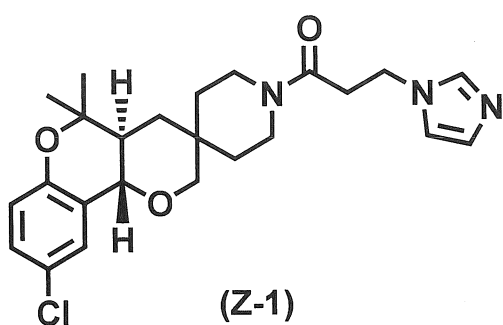
V là C_{1-6} alkylen mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phân tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử flo, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxyclyl no có 3-7 cạnh, xyano, và azit,

Q là nhóm imidazol tùy ý được thế,

mỗi R^4 và R^8 độc lập là C_{1-3} alkyl, và

mỗi R^5 , R^6 , và R^7 độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc nếu cả R^5 và R^6 đều là C_{1-3} alkyl, thì chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nito mà chúng gắn vào để tạo thành heteroxyclyl no chứa nito có từ 3-6 cạnh,

với điều kiện là các hợp chất có công thức (Z-1) và (Z-2) dưới đây:



được loại trừ.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Q là nhóm imidazol mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, xyano, C_{1-6} alkyl (mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, xyano, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, $-NR^{5a}R^{6a}$, và $-NR^{7a}COR^{8a}$), C_{2-6} alkenyl (mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy), $-CO_2R^{4a}$, và $-CONR^9R^{10}$,

mỗi R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^9 , và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc

nếu cả R^{5a} và R^{6a} đều là C_{1-3} alkyl, thì chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo thành heteroxyclyl no chứa nitơ có từ 3-6 cạnh, và

nếu cả R^9 và R^{10} đều là C_{1-3} alkyl, thì chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo thành heteroxyclyl no chứa nitơ có từ 3-6 cạnh, và

mỗi R^{4a} và R^{8a} độc lập là C_{1-3} alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , và R^{3D} là nguyên tử hydro.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{2A} và R^{2B} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc

trong đó mỗi R^{2A} và R^{2B} độc lập là C_{1-3} alkyl, hoặc

trong đó R^{2A} và R^{2B} là methyl.

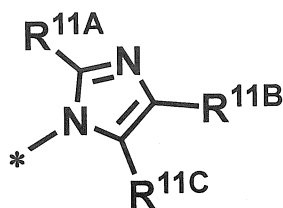
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được

dụng của nó, trong đó L là liên kết, hoặc
trong đó L là -CO-.

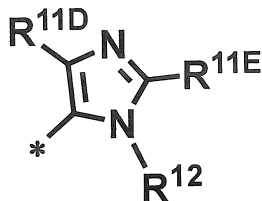
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được
dụng của nó, trong đó V là C₁₋₆ alkylen, hoặc
trong đó V là C₁₋₃ alkylen, hoặc
trong đó V là etylen, hoặc
trong đó V là metylen.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được
dụng của nó, trong đó mỗi R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, và R^{1D} độc lập là nguyên tử hydro,
nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo, với điều kiện là tất cả R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, và R^{1D}
đều không phải là nguyên tử hydro.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được
dụng của nó, trong đó Q là công thức (Q-1) hoặc (Q-2):



(Q-1)



(Q-2)

trong đó:

mỗi R^{11A}, R^{11B}, R^{11C}, R^{11D}, và R^{11E} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử
halogen, xyano, C₁₋₆ alkyl (mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập
được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, xyano, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy,
-NR^{5a}R^{6a}, và -NR^{7a}COR^{8a}), C₂₋₆ alkenyl (mà có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm
hydroxy), -CO₂R^{4a}, hoặc -CONR⁹R¹⁰,

mỗi R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R⁹, và R¹⁰ độc lập là nguyên tử hydro hoặc C₁₋₃ alkyl,
hoặc

nếu cả R^{5a} và R^{6a} đều là C₁₋₃ alkyl, thì chúng có thể được kết hợp với
nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo thành heterocyclyl no chứa nitơ có từ 3-
6 cạnh, và

nếu cả R^9 và R^{10} đều là C_{1-3} alkyl, thì chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo thành heterocyclyl no chứa nitơ có từ 3-6 cạnh,

mỗi R^{4a} và R^{8a} độc lập là C_{1-3} alkyl,

R^{12} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl, và

dấu hoa thị (*) là điểm liên kết với V.

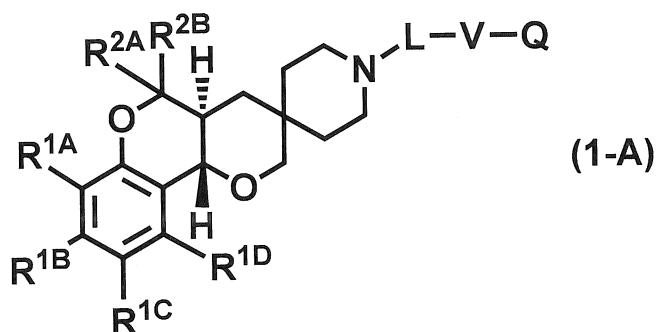
9. Hợp chất theo điểm 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} , và R^{11E} độc lập là nguyên tử hydro, xyano, C_{1-6} alkyl (mà có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử flo, hydroxy, và $-NR^{7a}COR^{8a}$), C_{2-6} alkenyl (mà có thể được thế bằng một nhóm hydroxy), hoặc $-CO_2R^{4a}$, hoặc

trong đó mỗi R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} , và R^{11E} độc lập là nguyên tử hydro, xyano, C_{1-3} alkyl, hoặc C_{2-6} alkenyl, trong đó mỗi alkyl và alkenyl độc lập được thế bằng một nhóm hydroxy, hoặc

trong đó mỗi R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} , và R^{11E} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl.

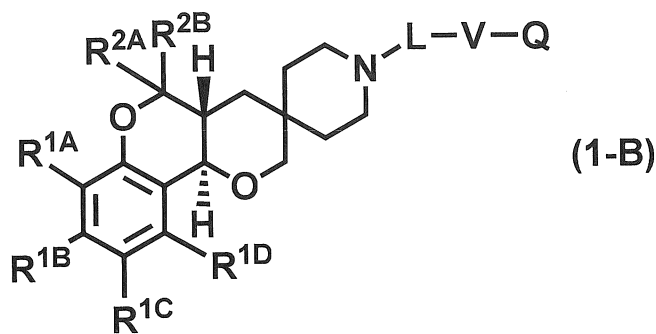
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{12} là nguyên tử hydro.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó công thức (I) là công thức (1-A):



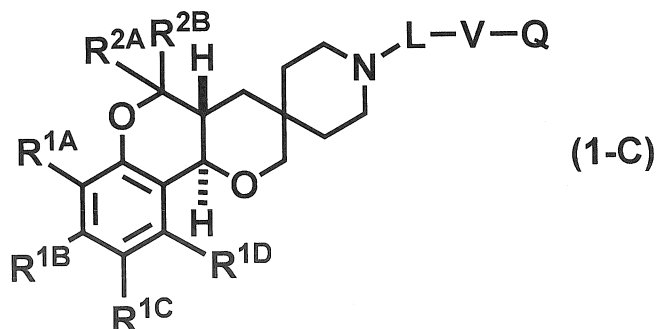
, hoặc

trong đó công thức (I) là công thức (1-B):



, hoặc

trong đó công thức (I) là công thức (1-C):



12. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

- (4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aS,10'bS)-7'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aR,10'bR)-7'-clo-5',5'-dimethyl-1-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aS,10'bS)-9'-flo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aR,10'bR)-9'-flo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aR,10'bR)-9'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aS,10'bS)-9'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
- (4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-5-metyl-1H-imidazol-4-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-5-metyl-1H-imidazol-4-yl)metanol,

(4'aS,10'bR)-8'-clo-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran], và

(4'aR,10'bS)-8'-clo-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran].

13. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-7'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

và

(4'aR,10'bR)-7'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran].

14. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-9'-flo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-9'-flo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-9'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-9'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimethyl-1-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]ethyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]ethyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimethyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]ethyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-1H-imidazol-2-yl)metanol,

(1-{2-[(4'aS,10'bS)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-5-metyl-1H-imidazol-4-yl)metanol, và

(1-{2-[(4'aR,10'bR)-9'-clo-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran]-1-yl]etyl}-5-metyl-1H-imidazol-4-yl)metanol.

15. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
và

(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran].

16. Hợp chất theo điểm 1 hoặc phosphat của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

và

(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran].

17. Hợp chất theo điểm 1 hoặc fumarat của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

và

(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran].

18. Hợp chất theo điểm 1 hoặc p-toluensulfonat của nó, mà được chọn từ:

(4'aS,10'bS)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-5',5'-dimetyl-1-[(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aR,10'bR)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-8'-clo-1-[2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]-5',5'-dimetyl-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],

(4'aS,10'bS)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran],
và

(4'aR,10'bR)-9'-flo-5',5'-dimetyl-1-[2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]-4'a,10'b-dihydro-2'H,4'H,5'H-spiro[piperidin-4,3'-pyrano[3,2-c][1]benzopyran].

19. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

20. Thuốc chống u chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 hoặc muối được dụng của nó kết hợp với một chất khác hoặc muối được dụng của nó, trong đó chất khác này là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm chất alkyl hoá chống ung thư, chất chống chuyển hoá chống ung thư, thuốc kháng sinh chống ung thư, thuốc chống ung thư có dẫn xuất thực vật, hợp chất phức platin chống ung thư, dẫn xuất camptothecin chống ung thư, chất ức chế tyrosin kinaza chống ung thư, chất ức chế serin/threonin kinaza chống ung thư, chất ức chế phospholipid kinaza chống ung thư, kháng thể đơn dòng chống ung thư, interferon, chất điều chỉnh đáp ứng sinh học, chế phẩm hormone, chất ức chế tạo mạch, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, chất ức chế phân tử liên kết với biểu sinh, chất ức chế sửa đổi sau phiên mã protein, chất ức chế phân giải protein, và các thuốc chống u khác.

22. Tổ hợp dùng để điều trị ung thư, tổ hợp này bao gồm hợp chất theo điểm bất

kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 hoặc muối được dụng của nó và một thuốc khác, trong đó thuốc khác là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm chất alkyl hoá chống ung thư, chất chống chuyển hoá chống ung thư, thuốc kháng sinh chống ung thư, thuốc chống ung thư có dẫn xuất thực vật, hợp chất phức platin chống ung thư, dẫn xuất camptothecin chống ung thư, chất ức chế tyrosin kinaza chống ung thư, chất ức chế serin/threonin kinaza chống ung thư, chất ức chế phospholipid kinaza chống ung thư, kháng thể đơn dòng chống ung thư, interferon, chất điều chỉnh đáp ứng sinh học, chế phẩm hormone, chất ức chế tạo mạch, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, chất ức chế phân tử liên kết với biểu sinh, chất ức chế sửa đổi sau phiên mã protein, chất ức chế phân giải protein, và các thuốc chống u khác.

23. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.