



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0042411
(51)^{2020.01} C07D 309/10; A61K 31/7034; A61P (13) B
31/04

(21) 1-2021-00572 (22) 08/07/2019
(86) PCT/IB2019/055806 08/07/2019 (87) WO2020/012336 16/01/2020
(30) 62/695,993 10/07/2018 US; 62/755,588 05/11/2018 US
(45) 27/01/2025 442 (43) 25/05/2021 398
(73) 1. GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT
LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom
2. FIMBRION THERAPEUTICS, INC. (US)
20 South Sarah Street, Saint Louis, MO 63108, United States of America
(72) BISHOP, Michael Joseph (US); COLANDREA, Vincent J. (US); LI, Yuehu (CN);
STEWART, Eugene L. (US); STRAMBEANU, Iulia (RO); WIDDOWSON,
Katherine Louisa (US); JANETKA, James Walter (US); MCGRANE, Laurel
Kathryn (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT C-MANNOSIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-00572

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất C-mannosit và dược phẩm chứa hợp chất này. Các hợp chất và dược phẩm này là hữu dụng trong phương pháp ức chế hoạt tính của FimH ở người để điều trị các bệnh như bệnh nhiễm trùng đường niệu.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất C-mannosit mới và các chế phẩm và ứng dụng của chúng làm được phẩm để điều trị bệnh ở người. Các phương pháp ức chế hoạt tính FimH ở người cũng được đề xuất để điều trị các bệnh như nhiễm trùng đường niệu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh nhiễm trùng đường niệu (Urinary tract infection - UTI) là một trong số các bệnh nhiễm trùng thông thường nhất ở phụ nữ. Tỷ suất bệnh và tác động đến kinh tế là rất lớn, với trên 2,5 tỷ đô la phải chi hàng năm cho việc điều trị. Hơn nữa, sự nhiễm trùng tái phát là một vấn đề nghiêm trọng mặc dù đã có liệu pháp kháng sinh thích hợp cho trường hợp nhiễm trùng ban đầu. Phụ nữ có đợt nhiễm trùng đường niệu cấp tính ban đầu sẽ có 25% đến 44% cơ hội phát triển lần thứ hai và 3% cơ hội trải qua ba đợt trong vòng sáu tháng kể từ lần nhiễm trùng đường niệu ban đầu. Hơn nữa, tình trạng kháng thuốc kháng sinh thường được kê đơn để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng đường niệu đang lan truyền nhanh chóng giữa các vi sinh vật gây bệnh đường niệu, làm nổi bật nhu cầu về các liệu pháp mới cho phép sử dụng và dùng ít kháng sinh.

Trên 85% số ca bệnh nhiễm trùng đường niệu là do *Escherichia coli* gây bệnh đường niệu (UPEC) gây ra. Vi khuẩn gram âm như UPEC là tác nhân gây ra nhiều loại bệnh nhiễm trùng cấp tính và mãn tính. Nhiều bệnh nhiễm trùng trong số này được bắt đầu bởi sự tương tác quan trọng giữa các phôi tử vật chủ (thường là các gốc polysacarit) và chất kết dính của vi khuẩn (thường biểu hiện ở đầu xa của các sợi nhung mao polyme được tập hợp bởi con đường chaperone-usher). Các mô hình động vật của UTI đã bộc lộ rằng chất kết dính FimH gắn kết mannoza của các sợi nhung mao typ 1 là rất quan trọng đối với sự xâm chiếm và xâm nhập vào biểu mô bàng quang của UPEC, cũng như các thành viên gây bệnh đường niệu khác của họ Enterobacteriaceae, như các loài *Klebsiella*, *Enterobacter*, và *Citrobacter*.

Các sợi nhung mao typ 1 được neo trong màng ngoài của vi khuẩn và được cấu tạo chủ yếu bởi các tiểu đơn vị protein FimA lặp lại, tạo thành một hình trụ xoắn bao gồm thanh sợi nhung mao dày. Protein kết dính FimH ở xa được kết nối với thanh sợi nhung mao bởi sợi nhỏ ở đầu linh hoạt, bao gồm một bản sao của mỗi FimF và FimG. Protein

đầu kết dính FimH là một protein hai miền bao gồm miền pilin (FimH_P), cho phép nó kết hợp vào nhung mao và miền lectin (FimH_L) có chứa túi liên kết mannoza được bảo tồn. Cấu trúc tinh thể tia X của FimH liên kết với mannoza cho thấy mannoza được liên kết trong một túi tích điện âm trên FimH. Vị trí liên kết mannoza được bảo tồn cao vì nó bất biến trong 300 gen *fimH* được giải trình tự từ các chủng UPEC lâm sàng. Đó là sự tương tác của FimH với các protein vật chủ được mannosyl hóa mà được cho là trung gian cho sự xâm chiếm ở đường niệu dưới của UPEC và các Enterobacteriaceae khác trong bệnh UTI.

Để làm sáng tỏ các chi tiết phân tử của cơ chế bệnh sinh của UPEC, một số mô hình nhiễm trùng ở chuột đã được thiết lập để tóm tắt nhiều biểu hiện lâm sàng thường thấy ở người. Các mô hình này bao gồm nhiễm trùng UPEC cấp tính, nhiễm trùng mãn tính và/hoặc tái phát, và nhiễm trùng đường niệu liên quan đến ống thông. Trong tất cả các mô hình này, chất kết dính FimH đã được chứng minh là đóng một vai trò không thể thiếu trong sinh bệnh học, khiến nó nổi bật để làm đích điều trị tuyệt vời. Tương tác cơ bản giữa FimH và vật chủ được cho là xảy ra với sự liên kết với các glycan chứa mannoza mức độ cao, chẳng hạn như các uroplakin và các protein khác được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào biểu mô bàng quang, bao phủ bề mặt khoang bàng quang. Sự liên kết ban đầu này tạo điều kiện cho sự xâm chiếm của vi khuẩn ở biểu mô bàng quang và sự xâm nhập của vi khuẩn vào các tế bào biểu mô bàng quang. Khi được nội nhập, một vi khuẩn đơn mà thoát vào tế bào chất của tế bào chủ có thể nhanh chóng sao chép và tiến triển để hình thành cộng đồng vi khuẩn nội bào giống màng sinh học (intracellular bacterial community - IBC). Khi các cộng đồng này đạt đến độ trưởng thành, chúng có thể phân tán và thoát ra khỏi tế bào, hình thành sợi để tránh sự thực bào bởi bạch cầu trung tính. Các vi khuẩn dạng sợi này sau đó có thể tiếp tục lây nhiễm sang các tế bào lân cận, tái khởi động sự hình thành IBC và chu kỳ gây bệnh. Quan trọng là, bằng chứng về các IBC và các sợi vi khuẩn đã được quan sát thấy trong nước tiểu của phụ nữ bị nhiễm trùng đường niệu cấp, đã chứng minh tính hợp lệ của mô hình chuột trong việc tóm tắt lại bệnh ở người.

Trái ngược với UTI là bệnh chủ yếu qua trung gian tác nhân gây bệnh là vi khuẩn, bệnh được biểu hiện ở những bệnh nhân mắc bệnh viêm ruột vô căn (idiopathic inflammatory bowel disease - IBD), chẳng hạn như bệnh Crohn (Crohn's disease - CD)

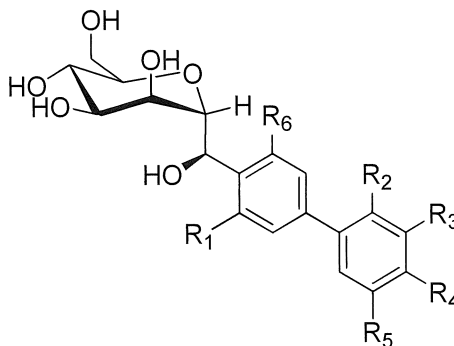
và viêm loét đại tràng (ulcerative colitis - UC), là kết quả của sự tác động lẫn nhau phức tạp giữa vật chủ nhạy về mặt di truyền, hệ thống miễn dịch bị rối loạn chức năng và yếu tố vi sinh vật. Việc kiểm tra mô sinh thiết từ những bệnh nhân bị CD và UC đã làm nổi bật sự gia tăng mức độ nhiều của *E. coli* kết hợp với niêm mạc ruột. Phân tích các vi khuẩn này đã dẫn đến việc phát hiện ra một loại bệnh riêng biệt được biết như là *E. coli* xâm nhập và bám dính (adherent and invasive *E. coli* - AIEC), mặc dù một phần của các chủng này có biểu hiện giống với bộ gen UPEC. Việc xác định AIEC và vai trò giả định của chúng trong CD và UC đã dẫn đến một số nghiên cứu tiếp theo của một số nhóm độc lập kiểm tra hệ vi sinh vật đường ruột ở bệnh nhân bị IBD. Công trình này đã cung cấp bằng chứng đáng kể cho sự phát triển quá mức của AIEC ở bệnh nhân CD hồi tràng, với dữ liệu kém thuyết phục hơn cho các phân nhóm IBD khác, bao gồm UC, CD kết tràng và CD hồi kết tràng. Phân tích các tế bào ruột hồi tràng được phân lập từ bệnh nhân CD đã xác định được biểu hiện bất thường của thụ thể vật chủ phân tử kết dính tế bào liên quan đến kháng nguyên carcinoembryonic 6 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 - CEACAM6), được mannosyl hóa cao và đã được chứng minh là tạo điều kiện liên kết AIEC với các tế bào này thông qua các nhung mao typ 1. Điều thú vị là, sự bám dính và xâm nhập của AIEC vào tế bào biểu mô ruột dẫn đến tăng biểu hiện của thụ thể CEACAM6, gợi ý rằng AIEC có thể thúc đẩy sự xâm chiếm của bản thân chúng vào hồi tràng ở bệnh nhân CD. Việc sử dụng cụm gen họ CEA của chuột chuyển gen biểu hiện gen người, bao gồm CEACAM6, dẫn đến tăng khả năng xâm chiếm của AIEC, gây ra nhiều triệu chứng lâm sàng của CD bao gồm viêm đại tràng nặng, sụt cân và giảm tỷ lệ sống trong mô hình này. Hơn nữa, những triệu chứng này có thể được loại bỏ hoàn toàn thông qua việc sử dụng kháng thể chống CEACAM6 hoặc thông qua việc xóa bỏ di truyền của FimH trong chủng vi khuẩn, chứng tỏ mối liên hệ trực tiếp giữa việc nhận diện CEACAM6 bởi FimH và sự tiến triển của bệnh. Do đó, các liệu pháp hướng đích FimH trong AIEC có thể có lợi ích lớn trong việc làm giảm các triệu chứng ở bệnh nhân CD.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất và các dược phẩm mới, mà đã được phát hiện là ức chế FimH đã được phát hiện, cùng với các phương pháp tổng hợp và sử dụng các hợp chất này bao

gồm các phương pháp để điều trị các bệnh qua trung gian FimH ở bệnh nhân bằng cách dùng các hợp chất.

Cụ thể hơn là, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó:



I

trong đó

R_1 là CH_3 , CF_3 , hoặc Cl ;

R_2 là F , Cl , OR' , hoặc H ;

R_3 , R_4 , và R_5 độc lập là H , F , Cl , Br , $C_{3-6}xycloalkyl$, OR' , $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}alkyl$ (tùy ý được thế bằng tối đa bảy nguyên tử flo, tối đa một hydroxy, tối đa một $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, và tối đa một $-OC_{1-6}alkyl$); với điều kiện là không phải tất cả R_3 , R_4 , và R_5 đều đồng thời là hydro.

R_6 là H hoặc F ;

R' độc lập là H hoặc $C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng tối đa bảy nguyên tử flo;

Theo một phương án, R_1 là CH_3 hoặc CF_3 .

Theo một phương án, R_1 là CH_3 .

Theo một phương án, R_2 là H .

Theo một phương án, R_3 là F hoặc CF_3 .

Theo một phương án, R_4 là CH_3 , Cl , Br , vinyl, CF_3 , F , hoặc H .

Theo một phương án, R_4 là H .

Theo một phương án, R_5 là F hoặc H .

Theo một phương án, R₅ là F.

Theo một phương án, R₆ là H.

Theo một phương án, R₁ là CH₃ hoặc CF₃; R₂ là H; R₃ là F; R₄ là CH₃, Cl, Br, vinyl, CF₃, F, hoặc H; R₅ là F hoặc H; và R₆ là H.

Theo một phương án, hợp chất là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Diflo-3,4'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)methyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

Theo một phương án, hợp chất là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-Clo-3',5'-diflo-3-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)methyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

Theo một phương án, hợp chất là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-Bromo-3',5'-diflo-3-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)methyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

Theo một phương án, hợp chất là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Diflo-3-methyl-4'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)methyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

Theo một phương án, hợp chất là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-Flo-3-methyl-4'-(triflomethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)methyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

Theo một phương án, hợp chất là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-Flo-3-methyl-5'-(triflomethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)methyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

Theo một phương án, hợp chất là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-Hydroxy(3',4',5'-triflo-3-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

Theo một phương án, hợp chất là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Diflo-3-(triflomethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)methyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

Theo một phương án, hợp chất là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Diflo-3-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)methyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng của nó để sử dụng trong điều trị.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng trong điều trị bệnh nhiễm trùng đường niệu (UTI).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó để sử dụng trong bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà được làm thuyên giảm bằng cách ức chế chức năng hoặc hoạt tính của FimH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh UTI.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng trong việc sản xuất thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà được làm thuyên giảm bằng cách ức chế chức năng hoặc hoạt tính của FimH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng trong sản xuất thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh UTI.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng cùng với chất mang được dùng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh qua trung gian FimH bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh nhiễm khuẩn, bệnh Crohn (CD), hoặc bệnh viêm ruột (Inflammatory Bowel Disease - IBD) bằng hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhiễm trùng đường niệu (UTI) bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng.

Theo một phương án, bệnh nhiễm khuẩn đã nêu là nhiễm trùng đường niệu (UTI).

Theo một phương án, bệnh nhiễm trùng đường niệu này là bệnh tái phát.

Theo một phương án, bệnh nhiễm trùng đường niệu này là bệnh mạn tính.

Theo một phương án, bệnh nhiễm khuẩn đã nêu là bệnh nhiễm khuẩn kháng kháng sinh.

Theo một phương án, bệnh này là bệnh Crohn.

Theo một phương án, bệnh này là bệnh viêm ruột.

Theo một phương án, dược phẩm đã nêu được bào chế để dùng qua đường miệng (PO).

Theo một phương án, dược phẩm đã nêu được chọn từ viên nén và viên nang.

Theo một phương án, dược phẩm đã nêu được phối chế để dùng tại chỗ.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh qua trung gian FimH bao gồm bước dùng:

a. lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó, và

b. tác nhân điều trị khác.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến kết hợp của hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng và tác nhân điều trị khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl,” như được sử dụng ở đây, một mình hoặc trong dạng kết hợp, để chỉ gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các gốc C₁₋₆ alkyl bao gồm metyl (Me), etyl (Et), n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl, hexyl, và các gốc tương tự.

Thuật ngữ “C₃₋₆cycloalkyl,” như được sử dụng ở đây, một mình hoặc trong dạng kết hợp, để chỉ nhóm alkyl một vòng bão hòa trong đó mỗi góc vòng chứa từ 3 đến 6 nguyên tử trên vòng là nguyên tử cacbon. Ví dụ là xyclopropyl (cPr), xyclopentyl (cPe), xyclobutyl (cBu), và xyclohexyl (cHex).

Thuật ngữ “C₂₋₆alkenyl”, như được sử dụng ở đây, để chỉ các chuỗi hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 2 đến 6 nguyên tử cacbon, và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ bao gồm etenyl (hoặc etenylen) và propenyl (hoặc propenylen).

Thuật ngữ “C₂₋₆alkynyl”, như được sử dụng ở đây, để chỉ các chuỗi hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 2 đến 6 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các ví dụ bao gồm etynyl (hoặc etynylen) và propynyl (hoặc propynylen).

Thuật ngữ “tùy ý được thế” có nghĩa là nhóm đứng trước có thể được thế hoặc không được thế bằng các nhóm theo sau. Ví dụ, “C₁₋₆alkyl (tùy ý được thế bằng tối đa bảy nguyên tử flo, tối đa một hydroxy, tối đa một -N(C₁₋₆alkyl)₂, và tối đa một -OC₁₋₆alkyl)” bao gồm các nhóm như -CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂NMe, -CH₂OMe, -CHF₂, -CHOHMe, v.v.

Các tâm không đối xứng có thể tồn tại trong hợp chất có công thức I. Cần hiểu rằng, sáng chế bao hàm các hợp chất có cấu hình tuyệt đối như được thể hiện trong công thức I.

Vì tiềm năng ứng dụng của chúng trong y tế, các muối của các hợp chất có công thức I tốt hơn là các muối dược dụng. Do đó, viện dẫn đến muối là các muối dược dụng. “Dược dụng” để chỉ các hợp chất (bao gồm các muối), các vật liệu, các chế phẩm, và các dạng liều dùng mà, trong phạm vi y tế, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô người và động vật mà không có phản ứng độc hại, kích ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý. Các muối dược dụng thích hợp bao gồm các muối được mô tả bởi Berge, Bighley và Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19, hoặc các muối được liệt kê trong P H Stahl and C G Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Second Edition Stahl/Wermuth: Wiley- VCH/VHCA, 2011 (xem <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html>).

Nếu hợp chất theo sáng chế là bazơ (chứa gốc bazơ) thì dạng muối mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm xử lý bazơ tự do với axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự, hoặc với axit hữu cơ, như axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit succinic, axit mandelic, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha-hydroxy, như axit xitric hoặc axit tartaric, axit amin, như axit aspartic hoặc axit glutamic, axit thơm, như axit benzoic hoặc axit xinnamic, axit sulfonic, như axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic hoặc các axit tương tự. Các ví dụ về các muối được dụng bao gồm các sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, clorua, bromua, iodua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutytrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutrat, xitrat, lactat, g-hydroxybutytrat, glycolat, tartrat, mandelat, và sulfonat, như xylensulfonat, metansulfonat, propansulfonat, naphtalen-1-sulfonat và naphtalen-2-sulfonat.

Nếu hợp chất bazơ theo sáng chế được tách dưới dạng muối thì dạng bazơ tự do tương ứng của hợp chất đó có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm xử lý muối với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, thích hợp là bazơ vô cơ hoặc hữu cơ có pKa cao hơn dạng bazơ tự do của hợp chất.

Nếu hợp chất theo sáng chế là axit (chứa gốc có tính axit), thì muối mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm xử lý axit tự do với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, như amin (bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba), hydroxit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, hoặc các dạng tương tự. Các ví dụ minh họa về các muối thích hợp gồm các muối hữu cơ được dẫn xuất từ các axit amin, như glyxin và arginin, amoniac, các amin bậc nhất, bậc hai, và bậc ba và các amin vòng, như etylen diamin, dixyclohexylamin, etanolamin, piperidin, morpholin và piperazin, cũng như các muối vô cơ được dẫn xuất từ natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm và lithi.

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tạo thành muối với một hoặc nhiều đương lượng axit (nếu hợp chất này chứa gốc bazơ) hoặc bazơ (nếu hợp chất này chứa gốc axit). Phạm vi của sáng chế bao gồm tất cả các dạng muối tỷ lệ hóa học và không tỷ lệ hóa học khả dĩ.

Vì các hợp chất theo sáng chế có thể chứa cả gốc axit và bazơ nên các muối được dụng có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất này lần lượt với chất phản ứng kiềm hoặc chất phản ứng axit. Do đó, sáng chế còn đề xuất sự chuyển hóa của một muối được dụng của hợp chất theo sáng chế, ví dụ muối hydroclorua, thành muối được dụng khác của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, muối natri hoặc muối dinatri.

Vì các hợp chất theo sáng chế được dự tính là để sử dụng trong dược phẩm nên dễ dàng hiểu rằng mỗi hợp chất này tốt hơn là được tạo ra dưới dạng hầu như tinh khiết, ví dụ độ tinh khiết ít nhất là 60%, thích hợp hơn là độ tinh khiết ít nhất là 75% và tốt hơn là độ tinh khiết ít nhất là 85%, đặc biệt là độ tinh khiết ít nhất là 98% (% là trên cơ sở khối lượng trên khối lượng). Các chế phẩm không tinh khiết của các hợp chất có thể được sử dụng để điều chế các dạng tinh khiết hơn được sử dụng trong dược phẩm.

Thuật ngữ "kết hợp" có nghĩa là việc dùng hai hoặc nhiều tác nhân điều trị để điều trị tình trạng hoặc rối loạn bệnh lý được mô tả trong phần mô tả sáng chế. Việc dùng như vậy bao hàm việc dùng đồng thời các tác nhân điều trị này theo cách về cơ bản là đồng thời, như trong viên nang đơn có tỷ lệ cố định của các thành phần hoạt tính hoặc trong nhiều viên nang riêng rẽ chứa mỗi một thành phần hoạt tính. Ngoài ra, việc dùng như vậy còn bao hàm việc dùng mỗi loại của tác nhân điều trị theo cách thức theo tuần tự. Trong mỗi trường hợp, chế độ điều trị sẽ cung cấp các tác dụng có lợi của kết hợp thuốc trong điều trị các tình trạng hoặc các rối loạn được mô tả ở đây.

“Chất ức chế FimH” hoặc “chất đối kháng FimH”, được sử dụng ở đây để chỉ hợp chất mà thể hiện độ chuẩn HAI (thử nghiệm ức chế ngưng kết hồng cầu) hoặc $EC_{50} > 90$ đối với chức năng/hoạt tính FimH là không lớn hơn khoảng 100 μM và điển hình hơn là không lớn hơn khoảng 50 μM , như được đo trong thử nghiệm ngưng kết hồng cầu (HA) FimH được mô tả chung ở đây. “Độ chuẩn HAI hoặc $EC_{50} > 90$ ” là nồng độ của chất ức chế/chất đối kháng FimH mà làm giảm sự ngưng kết do vi khuẩn đối với các tế bào hồng cầu của chuột lang ở mức độ lớn hơn 90%. Các hợp chất nhất định được bộc lộ ở đây đã được phát hiện là thể hiện sự ức chế chức năng/hoạt tính này của FimH.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất sẽ thể hiện $EC>90$ đối với FimH là không lớn hơn khoảng 10 μM ; theo các phương án khác, các hợp chất sẽ thể hiện $EC>90$ đối với FimH là không lớn hơn khoảng 1 μM ; theo các phương án khác nữa, các hợp chất sẽ thể hiện $EC>90$ đối với FimH là không lớn hơn khoảng 250 nM; theo các phương án khác nữa, các hợp chất sẽ thể hiện $EC>90$ đối với FimH là không lớn hơn khoảng 100 nM, theo các phương án khác nữa, các hợp chất sẽ thể hiện $EC>90$ đối với FimH là không lớn hơn khoảng 50 nM, theo các phương án khác nữa, các hợp chất sẽ thể hiện $EC>90$ đối với FimH là không lớn hơn khoảng 10 nM, như được đo trong thử nghiệm FimH được mô tả ở đây.

Cụm từ "hữu hiệu trong điều trị" được dự tính là để định tính lượng các thành phần hoạt tính được sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn hoặc là về hiệu quả của điểm cuối lâm sàng.

Như được sử dụng ở đây, "điều trị" liên quan đến tình trạng bệnh có nghĩa là: (1) để cải thiện hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh hoặc một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của tình trạng này, (2) để can thiệp vào (a) một hoặc nhiều điểm trong dòng thác sinh học dẫn đến hoặc chịu trách nhiệm về tình trạng bệnh này, hoặc (b) một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của tình trạng này; (3) làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng hoặc ảnh hưởng đi kèm với tình trạng này; hoặc (4) làm chậm quá trình tiến triển của tình trạng bệnh hoặc một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của tình trạng này.

Như được sử dụng ở đây, viện dẫn đến "phòng ngừa" ở bệnh nhân được dự tính là bao gồm điều trị dự phòng. Việc phòng ngừa bệnh có thể bao gồm việc bảo vệ hoàn toàn đối với bệnh, ví dụ như trong trường hợp phòng ngừa sự nhiễm tác nhân gây bệnh, hoặc có thể bao gồm việc phòng ngừa sự tiến triển của bệnh. Ví dụ, việc phòng ngừa bệnh có thể không có nghĩa là loại bỏ hoàn toàn bất kỳ ảnh hưởng nào liên quan đến bệnh ở bất kỳ cấp độ nào, mà thay vào đó có thể có nghĩa là ngăn ngừa các triệu chứng của bệnh đến mức độ có thể phát hiện hoặc có ý nghĩa lâm sàng. Việc phòng ngừa bệnh cũng có thể có nghĩa là việc ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh đến giai đoạn muộn của bệnh.

Thuật ngữ "bệnh nhân" thường đồng nghĩa với thuật ngữ "đối tượng" và bao gồm tất cả các loài động vật có vú bao gồm cả con người. Ví dụ về bệnh nhân bao gồm người,

gia súc như bò, dê, cừu, lợn và thỏ và các động vật bầu bạn như chó, mèo, thỏ và ngựa. Tốt hơn là, bệnh nhân là người.

Mặc dù có thể dùng hợp chất theo sáng chế dưới dạng hóa chất thô, nhưng cũng có thể thể hiện chúng dưới dạng dược phẩm phối chế (hoặc dược đề cập theo cách khác là các dược phẩm). Do đó, sáng chế đề cập đến các dược phẩm phối chế mà chứa một hoặc nhiều hợp chất nhất định được bộc lộ ở đây, hoặc một hoặc nhiều muối, este, tiền dược chất, amit hoặc solvat dược dụng của chúng, cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng của chúng và tùy ý một hoặc nhiều thành phần điều trị khác. (Các) chất mang phải là “chấp nhận được trong điều trị” với nghĩa là tương thích với các thành phần khác của dược phẩm phối chế và không gây hại cho đối tượng nhận nó. Việc phối chế thích hợp là tùy thuộc vào đường dùng được chọn. Bất kỳ trong số các kỹ thuật, các chất mang, và các tá dược đã được biết rõ đều có thể được sử dụng nếu thích hợp như đã được hiểu trong lĩnh vực này. Các dược phẩm được bộc lộ ở đây có thể được sản xuất theo cách thức bất kỳ đã được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bọc đường, nghiền thành bột, nhũ hóa, tạo nang, sấy, hoặc nén thông thường.

Các chế phẩm phối chế bao gồm các chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong chân bì, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong khớp và nội tủy), đường dùng trong màng bụng, qua niêm mạc, qua da, trực tràng, hít, trong mũi và tại chỗ (bao gồm da, niêm mạc, dưới lưỡi và nội nhãn) mặc dù đường dùng thích hợp nhất có thể phụ thuộc vào, ví dụ, tình trạng bệnh và rối loạn của đối tượng nhận. Các chế phẩm phối chế có thể được trình bày một cách thuận tiện dưới dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã được biết rất rõ trong lĩnh vực dược. Thông thường, các phương pháp này bao gồm bước kết hợp hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng, este, amit, tiền dược chất hoặc solvat dược dụng của nó ("thành phần hoạt tính") với chất mang mà tạo thành một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung, các chế phẩm phối chế được bào chế bằng cách kết hợp đồng đều và riêng biệt thành phần hoạt tính với các chất mang lỏng hoặc các chất mang rắn được nghiền mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm thành dạng chế phẩm phối chế mong muốn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "(các) hợp chất theo sáng chế" có nghĩa là hợp chất có công thức I ở dạng bất kỳ, nghĩa là, dạng muối hoặc không phải muối bất kỳ (ví dụ, ở dạng axit hoặc bazơ tự do, hoặc ở dạng muối được dùng của chúng) và dạng vật chất bất kỳ của chúng (ví dụ, bao gồm cả dạng không rắn (ví dụ, dạng lỏng hoặc bán rắn) và dạng rắn (ví dụ, dạng vô định hình hoặc dạng tinh thể, dạng đa hình cụ thể, solvat, bao gồm cả hydrat (ví dụ mono-, di- và hemi- hydrat)), và hỗn hợp các dạng khác nhau.

Các chế phẩm phối chế của các hợp chất được bộc lộ ở đây thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được trình bày dưới dạng các đơn vị riêng biệt như viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi viên chứa một lượng hoạt chất xác định trước của thành phần hoạt tính; dưới dạng bột hoặc hạt; dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng chứa nước hoặc chất lỏng không chứa nước; hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu. Thành phần hoạt tính cũng có thể được trình bày dưới dạng thuốc tiêm, thuốc tê hoặc thuốc dán.

Các dạng bào chế được phẩm mà có thể được sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên nang lấp khít được làm từ gelatin, cũng như viên nang mềm, được gắn kín được làm từ gelatin và chất dẻo hóa, như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nén có thể được tạo ra bằng cách hoặc ép hoặc dập khuôn, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Các viên nén ép có thể được bào chế bằng cách ép trong máy thích hợp thành phần hoạt tính ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tùy ý được kết hợp với chất kết dính, chất pha loãng trợ, hoặc chất làm trơn, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Các viên nén dập khuôn có thể được tạo ra bằng cách đưa vào khuôn, trong máy thích hợp, hỗn hợp của hợp chất dạng bột được tạo ẩm bằng chất lỏng pha loãng trợ. Các viên nén có thể tùy ý được phủ hoặc rạch khía và có thể được phối chế để cung cấp sự giải phóng chậm hoặc có kiểm soát hoạt chất trong đó. Tất cả các chế phẩm phối chế để dùng qua đường miệng nên ở dạng liều lượng thích hợp để dùng như vậy. Các viên nang lấp khít có thể chứa các thành phần hoạt tính dưới dạng hỗn hợp với các chất độn như lactoza, các chất kết dính như tinh bột, và/hoặc các chất làm trơn như talc hoặc magie stearat và, tùy ý, các chất làm ổn định. Trong viên nang mềm, các hợp chất hoạt tính có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng thích hợp, chẳng hạn như dầu béo, parafin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng. Ngoài ra, các chất làm ổn định có thể được bổ sung.

Các nhân viên bao đường được cung cấp các lớp bao phủ thích hợp. Nhằm mục đích này, các dung dịch đường đặc có thể được sử dụng, chúng có thể tùy ý chứa gồm arabic, talc, polyvinyl pyrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, các dung dịch sơn, và các dung môi hoặc các hỗn hợp dung môi hữu cơ thích hợp. Có thể cho các thuốc nhuộm hoặc chất màu vào viên nén hoặc chất bao viên bao đường để nhận diện hoặc để đặc trưng hóa các kết hợp khác nhau của các liều hoạt chất.

Các hợp chất có thể được phối chế để dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm, ví dụ bằng cách tiêm liều lớn hoặc truyền liên tục. Chế phẩm phối chế để tiêm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị, ví dụ trong các ống nhỏ hoặc trong đồ chứa đa liều, có bổ sung chất bảo quản. Chế phẩm có thể có các dạng như hỗn dịch, dung dịch hoặc nhũ tương trong chất dẫn thuốc dạng dầu hoặc nước, và có thể chứa các chất phối chế như chất tạo hỗn dịch, chất làm ổn định và/hoặc chất phân tán. Các dược phẩm phối chế có thể được trình bày trong đồ chứa đơn liều hoặc đa liều, ví dụ, ampun và ống thuốc tiêm bịt kín, và có thể bảo quản ở dạng bột hoặc trong điều kiện sấy khô lạnh (đông khô nhanh) mà chỉ đòi hỏi việc bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ, nước muối hoặc nước vô trùng không có tác nhân gây sốt, ngay trước khi sử dụng. Dung dịch và huyền phù tiêm tùy ứng có thể được bào chế từ các loại bột, thuốc cốm và viên nén vô trùng được mô tả trên đây.

Dược phẩm phối chế để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng (dạng dầu) chứa nước và không chứa nước chứa các hoạt chất, dung dịch này có thể chứa các chất chống oxy hóa, các chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, và các chất tan mà khiến cho dược phẩm có tính đẳng trương với máu của đối tượng nhận dự tính; và huyền phù vô trùng chứa nước hoặc không chứa nước mà có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất làm đặc. Các dung môi hoặc các chất dẫn ưa béo thích hợp bao gồm các dầu béo như dầu vừng, hoặc các este của axit béo tổng hợp, như etyl oleat hoặc các triglyxerit, hoặc các liposom. Các huyền phù để tiêm chứa nước có thể chứa các chất mà làm tăng độ nhớt của huyền phù, như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol, hoặc dextran. Tùy ý, huyền phù này có thể còn chứa các chất làm ổn định thích hợp hoặc các chất mà làm tăng mức độ hòa tan của các hợp chất để cho phép tạo ra được dung dịch có nồng độ cao.

Ngoài dược phẩm phối chế đã mô tả ở trên, các hợp chất cũng có thể được phối chế ở dạng các chế phẩm dạng chứa dự trữ để giải phóng kéo dài. Các dược phẩm giải phóng kéo dài như vậy có thể được dùng bằng cách cấy (ví dụ, dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Do đó, ví dụ, các hợp chất có thể được phối chế với các vật liệu polyme hoặc vật liệu kỵ nước thích hợp (chẳng hạn ở dạng nhũ tương trong dầu thích hợp) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc ở dạng các dẫn xuất hòa tan từ từ, chẳng hạn, ở dạng muối hòa tan từ từ.

Đối với việc dùng trong miệng hoặc dưới lưỡi, dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên ngậm, viên hình thoi, hoặc gel được phối chế theo cách thông thường. Các dược phẩm này có thể chứa thành phần hoạt tính trong nền có hương vị như sucroza và acacia hoặc tragacanth.

Các hợp chất này cũng có thể được phối chế dưới dạng chế phẩm dùng cho trực tràng như thuốc đặt hoặc thuốc thụt, ví dụ, chứa nền thuốc đặt thông thường như bơ cacao, polyetylen glycol, hoặc các glyxerit khác.

Các hợp chất nhất định được bộc lộ ở đây có thể được dùng tại chỗ, tức là bằng cách dùng không phải đường toàn thân. Cách dùng này bao gồm việc áp dụng hợp chất theo sáng chế từ bên ngoài vào biểu bì hoặc khoang miệng và thẩm thấu hợp chất này vào trực tràng, phổi, khoang âm đạo, tai, mắt và mũi, sao cho hợp chất này không đi vào máu một cách đáng kể. Ngược lại, việc dùng toàn thân đề cập đến việc dùng qua đường miệng, trong tĩnh mạch, trong màng bụng và trong cơ.

Các dược phẩm phối chế thích hợp để dùng tại chỗ bao gồm các dạng bào chế lỏng hoặc bán lỏng thích hợp để xuyên thấm qua da vào vị trí viêm như gel, dầu xoa bóp, thuốc xức ngoài da, kem, thuốc mỡ hoặc thuốc dán, và thuốc nhỏ giọt thích hợp để dùng cho mắt, tai hoặc mũi. Thành phần hoạt tính để dùng tại chỗ có thể chiếm, ví dụ, từ 0,001% đến 10% khối lượng/khối lượng (theo khối lượng) của chế phẩm. Theo các phương án nhất định, thành phần hoạt tính có thể chiếm mức nhiều đến 10% khối lượng/khối lượng. Theo phương án khác, nó có thể chiếm lượng nhỏ hơn 5% khối lượng/khối lượng. Theo các phương án nhất định, thành phần hoạt tính có thể chiếm mức từ 2% khối lượng/khối lượng đến 5% khối lượng/khối lượng. Theo các phương án khác, nó có thể chiếm mức từ 0,1% đến 1% khối lượng/khối lượng của dược phẩm phối chế.

Để dùng bằng cách hít, các hợp chất có thể thuận tiện là được phân phối từ khí cụ bơm, các gói được tạo áp bằng khí dung hoặc các dụng cụ thuận tiện khác để phân phối sol khí. Các gói được tạo áp có thể chứa chất đẩy thích hợp như diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí được tạo áp, đơn vị liều có thể được xác định bằng cách cung cấp van để phân phối một lượng định lượng. Cách khác, để dùng bằng cách hít hoặc dùng khí cụ bơm, các hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng chế phẩm bột khô, ví dụ, hỗn hợp bột của hợp chất và chất nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột. Dược phẩm dạng bột có thể được trình bày dưới dạng liều đơn vị, trong, ví dụ, viên nang, hộp, gói gelatin hoặc vỉ mà từ đó bột có thể được sử dụng với sự hỗ trợ của ống hít hoặc khí cụ bơm.

Các dược phẩm phối chế liều lượng đơn vị được ưu tiên là các dạng chứa liều hữu hiệu của thành phần hoạt tính, như nêu dưới đây, hoặc phân thích hợp của liều này.

Cần hiểu rằng, ngoài các thành phần đặc biệt được nêu trên đây, dược phẩm được mô tả trên đây có thể còn chứa các chất khác thông thường trong lĩnh vực này liên quan đến loại dược phẩm sử dụng, ví dụ các dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng có thể gồm các chất tạo hương.

Các hợp chất có thể được dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm ở mức liều từ 0,1 đến 500 mg/kg trên ngày. Khoảng liều lượng để dùng cho người lớn thường là từ 5 mg đến 2 g/ngày. Các viên nén hoặc các dạng trình bày khác được cung cấp dưới các đơn vị riêng biệt có thể thuận tiện là chứa lượng của một hoặc nhiều hợp chất mà là hữu hiệu ở liều lượng như vậy hoặc dưới dạng nhiều đơn vị giống nhau, ví dụ, chứa 5 mg đến 500 mg, thông thường khoảng 10 mg đến 200 mg. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng khoảng 150mg qd (một lần một ngày) hoặc bid (hai lần một ngày).

Lượng thành phần hoạt tính mà có thể được kết hợp với chất mang để tạo ra dạng liều lượng đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào đối tượng được điều trị, và đường dùng cụ thể.

Hợp chất có thể được dùng theo nhiều đường dùng khác nhau, ví dụ, qua đường miệng, tại chỗ, hoặc bằng cách tiêm. Lượng chính xác của hợp chất được dùng cho bệnh nhân sẽ được chịu trách nhiệm bởi bác sỹ điều trị. Mức liều lượng cụ thể đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ tùy thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn uống,

thời gian dùng thuốc, đường dùng, tốc độ bài tiết, kết hợp thuốc, rối loạn chính xác được điều trị, và độ nặng của chỉ định hoặc tình trạng bệnh lý được điều trị. Đường dùng cũng có thể thay đổi tùy thuộc vào tình trạng bệnh và độ nặng của nó.

Trong các trường hợp nhất định, có thể thích hợp là dùng ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây (hoặc muối, este, hoặc tiền dược chất được dùng của nó) kết hợp với tác nhân điều trị khác. Chỉ là ví dụ, nếu một trong số các tác dụng phụ thấy ở một bệnh nhân khi tiếp nhận một trong số các hợp chất được mô tả ở đây là tăng huyết áp, thì có thể là thích hợp nếu dùng tác nhân chống tăng huyết áp kết hợp với tác nhân điều trị ban đầu. Hoặc, chỉ là ví dụ, hiệu quả điều trị của một trong số các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được tăng cường bằng cách cung cấp tá chất (tức là bản thân tá chất có thể chỉ có tác dụng điều trị tối thiểu, nhưng kết hợp với một tác nhân điều trị khác, hiệu quả chữa bệnh tổng thể cho bệnh nhân lại được tăng cường). Hoặc, chỉ là ví dụ, hiệu quả thấy ở một bệnh nhân có thể tăng lên nhờ cung cấp một trong số các hợp chất được mô tả ở đây cùng với một tác nhân chữa bệnh khác (mà cũng gồm chế độ điều trị) mà cũng tạo ra tác dụng điều trị. Chỉ là ví dụ, trong điều trị bệnh nhiễm trùng đường niệu bao gồm việc dùng một trong số các hợp chất được mô tả ở đây, hiệu quả điều trị tăng lên có thể do cũng cung cấp cho bệnh nhân này một tác nhân điều trị bệnh nhiễm trùng đường niệu khác. Trong trường hợp bất kỳ, bất kể bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý được điều trị, lợi ích chung mà bệnh nhân có được có thể đơn giản là phép cộng lợi ích của hai tác nhân điều trị hoặc bệnh nhân có thể có được lợi ích hiệp đồng.

Trong trường hợp bất kỳ, nhiều tác nhân điều trị (ít nhất một trong số chúng là hợp chất được bộc lộ ở đây) có thể được dùng theo thứ tự bất kỳ hoặc thậm chí có thể được dùng đồng thời. Nếu được dùng đồng thời, nhiều tác nhân điều trị có thể được cung cấp dưới dạng đơn hoặc dạng hợp nhất, hoặc dưới nhiều dạng (ví dụ là, dưới dạng một viên thuốc đơn hoặc dưới dạng các viên thuốc riêng rẽ). Một trong số các tác nhân điều trị có thể được cấp nhiều liều, hoặc cả hai tác nhân điều trị có thể được cấp dưới dạng nhiều liều. Nếu không đồng thời, thời gian giữa các liều có thể là khoảng thời gian bất kỳ từ vài phút đến vài tuần.

Do đó, theo khía cạnh khác, các phương án nhất định đề xuất các phương pháp để điều trị các rối loạn qua trung gian FimH ở đối tượng người hoặc động vật cần việc điều trị này bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hợp chất theo sáng chế

hữu hiệu để giảm hoặc phòng ngừa rối loạn này ở đối tượng, kết hợp với ít nhất một tác nhân bổ sung đã biết trong lĩnh vực để điều trị rối loạn này. Theo khía cạnh liên quan, các phương án nhất định đề xuất các chế phẩm điều trị chứa ít nhất một hợp chất được bộc lộ ở đây kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung để điều trị các rối loạn qua trung gian FimH.

Các bệnh cụ thể được điều trị bằng các hợp chất, các chế phẩm, và các phương pháp được bộc lộ ở đây bao gồm các bệnh nhiễm khuẩn, bệnh Crohn, và hội chứng ruột kích thích (irritable bowel syndrome - IBS). Theo các phương án nhất định, bệnh nhiễm khuẩn là bệnh nhiễm trùng đường niệu.

Ngoài việc hữu dụng để điều trị cho người, các hợp chất và các dược phẩm phối chế nhất định được bộc lộ ở đây có thể còn hữu dụng để điều trị thú y cho động vật bầu bạn, động vật quý hiếm và động vật nuôi trong trang trại, bao gồm các động vật có vú, và các loài tương tự. Các động vật được ưu tiên hơn bao gồm ngựa, chó và mèo.

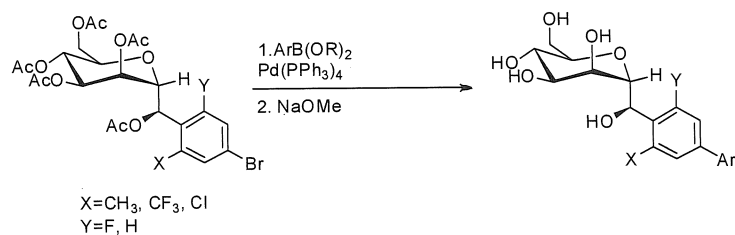
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sơ đồ tổng hợp chung đối với các ví dụ

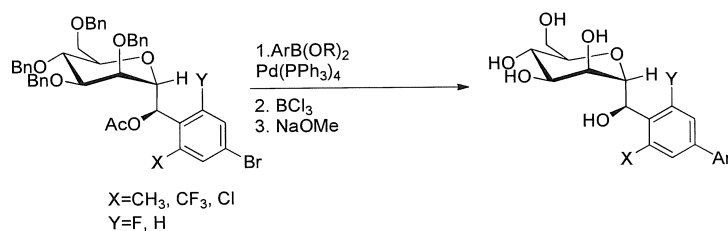
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp hoặc các phương pháp biến thể rõ ràng của chúng được mô tả trong WO2017/156508. Tuy nhiên, không giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ, phần mô tả dưới đây còn đề xuất các phương pháp phản ứng mà có thể được áp dụng để tạo ra các hợp chất theo sáng chế.

Bốn sơ đồ chung (A – D) được sử dụng để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong các ví dụ dưới đây. Tất cả các sơ đồ này đều sử dụng phản ứng kết hợp Suzuki giữa mannosit được thế bằng aryl bromua (hoặc boronat) và este aryl boronat (hoặc aryl halogenua). Các mannosit được bảo vệ bằng các nhóm axetyl hoặc benzyl. Các nhóm axetyl được loại bỏ bằng NaOMe, các nhóm benzyl được loại bỏ bằng BCl_3 hoặc hydro phân bằng Pd/C.

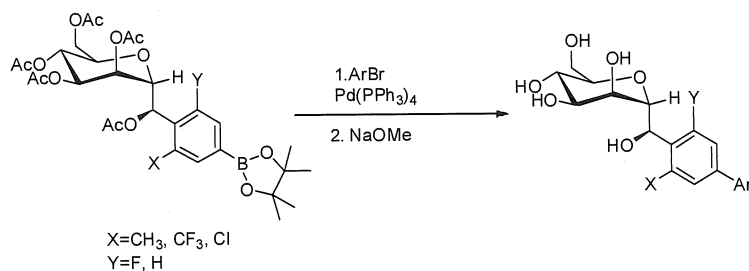
Sơ đồ A:



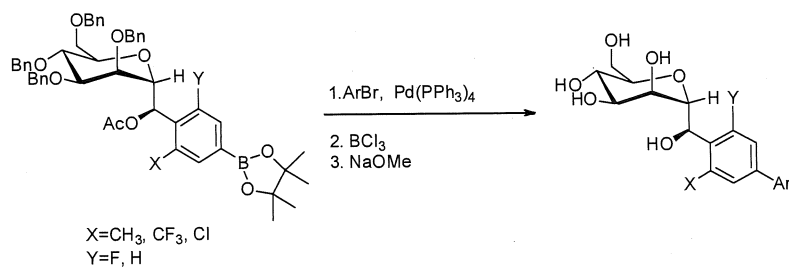
Sơ đồ B:



Sơ đồ C:



Sơ đồ D:



Quy trình chung đối với các phản ứng kết hợp Suzuki:

Bổ sung axit aryl boronic (hoặc boronat) hoặc aryl halogenua (~1,1 đương lượng), xesi cacbonat (~3 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (~0,05 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng (room temperature – rt) vào dung dịch mannosit (1,0 đương lượng) trong dioxan/nước (thể tích/thể tích = 5/1). Hỗn hợp thu được được khử khí ba lần. Sau đó bình phản ứng được đặt trong bể dầu đã được gia nhiệt trước đến 80°C, và được khuấy trong khoảng thời gian đã định (điển hình là từ 30 phút đến 2 giờ). Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi

được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tiếp theo cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel. Sau đó sản phẩm được khử bảo vệ bằng quy trình A hoặc B.

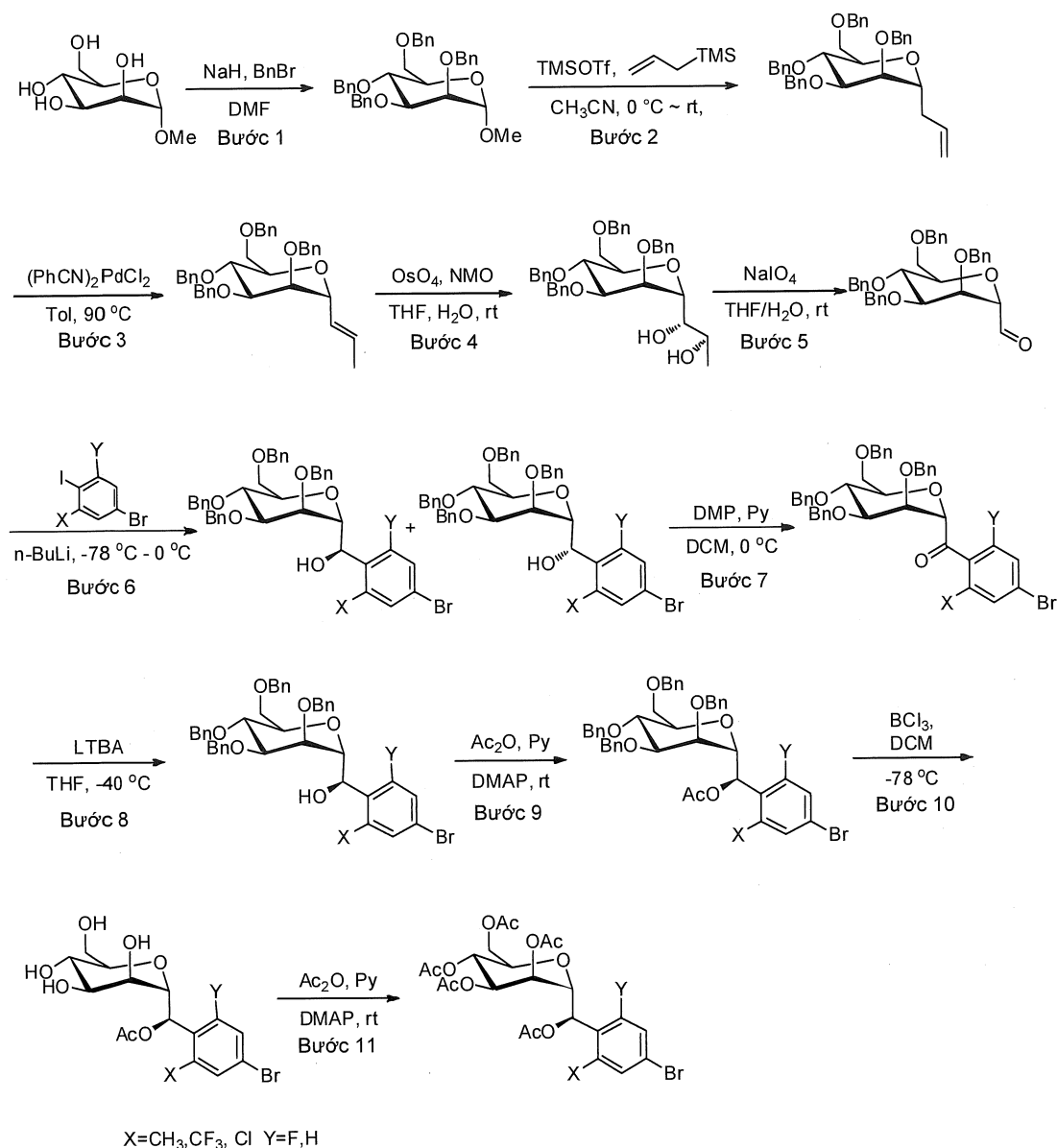
Quy trình khử bảo vệ A:

Trừ khi có quy định khác, các nhóm bảo vệ axetat được loại bỏ bằng cách hòa tan mannosit được tinh chế một phần từ phản ứng Suzuki vào MeOH, và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung từng giọt natri metoxit [1M] trong MeOH vào cho đến khi đạt được độ pH bằng từ 9 đến 10. Sau 5 phút, bồn nước đá được lấy ra và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian cụ thể. Khi hoàn thành, phản ứng được chấm dứt bằng nước hoặc dung dịch HCl 1N và được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế với các điều kiện khác nhau.

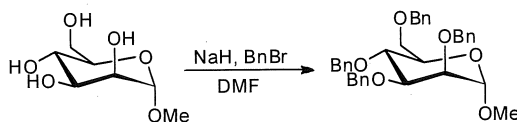
Quy trình khử bảo vệ B:

Trừ khi có quy định khác, các benzyl ete được khử bảo vệ bằng cách bổ sung BCl₃ (8,0 đương lượng, 1M trong DCM) vào dung dịch chứa mannosit được tinh chế một phần từ phản ứng Suzuki trong DCM (10 mL) ở -78°C. Phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian cụ thể ở -78°C. Sau khi hoàn thành, phản ứng được chấm dứt bằng MeOH (1 mL) ở -78°C. Tiếp theo phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất được khử bảo vệ benzyl. Sau đó nhóm axetyl được loại bỏ bằng phương pháp được mô tả trong quy trình A.

Tổng hợp khối xây dựng C-Mannosit:



Các hợp chất trung gian được sử dụng trong quy trình điều chế các hợp chất ví dụ được điều chế bằng cách sử dụng các bước chung nêu trên mà được mô tả cụ thể hơn dưới đây.



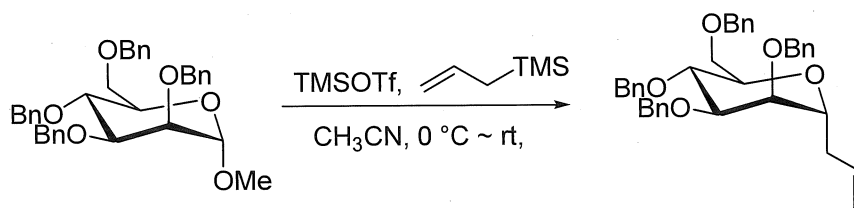
Metyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosit

Bổ sung từng phần NaH (37,1 g, 0,93 mol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch được khuấy chứa metyl α -D-mannopyranosit bán trên thị trường (30,0 g, 0,15 mol) trong DMF khan (1000 mL) được làm lạnh bằng bể nước đá. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản

ứng được khuấy ở nhiệt độ này cho đến khi sự giải phóng khí giảm dần (điển hình là trong 30 phút), và sau đó nó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Benzyl bromua (158,7 g, 0,92 mol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 48 giờ, tại thời điểm đó phân tích TLC chỉ ra rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót cẩn thận vào nước đá (2500 mL) trong khi khuấy, và hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM (2500 mL x 3). Lốp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và bay hơi trên thiết bị bay hơi quay để thu được cặn dạng dầu, cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ (0~20%) để thu được hợp chất tinh khiết (71,0 g, hiệu suất 83%) dưới dạng dầu không màu.

Công thức: $C_{35}H_{38}O_6$ Khối lượng chính xác; 554,27, Khối lượng phân tử: 554,67.

Dữ liệu phân tích: ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{35}H_{38}O_6Na^+)$ 577,27, phát hiện được 577,0.

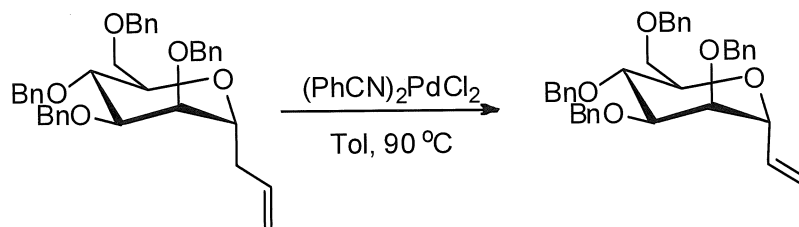


(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-Allyl-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran

Alyltrimethylsilan (33,0 g, 0,29 mol) và trimethylsilyl triflometansulfonat (16,0 g, 0,07 mol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được khuấy chứa methyl 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosit (78,0 g, 0,14 mol) trong ACN khan (300 mL) đã được làm lạnh trong bể nước đá. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cẩn thận rót vào nước đá (200 mL) trong khi khuấy, và hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (300 mL x 3). Lốp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Dịch lọc được bay hơi trên thiết bị bay hơi quay để thu được cặn dạng dầu, cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ (1~6%) để thu được sản phẩm tinh khiết mong muốn (68,0 g, hiệu suất 86%) dưới dạng dầu màu vàng.

Công thức: $C_{37}H_{40}O_5$ Khối lượng chính xác; 564,29, Khối lượng phân tử: 564,71.

Dữ liệu phân tích: ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{37}H_{40}O_5Na^+)$ 587,29, phát hiện được 587,30.

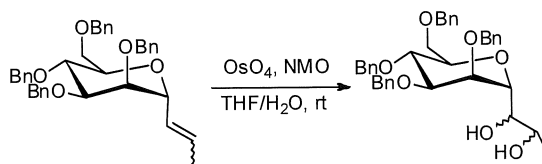


(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)metyl)-6-(prop-1-en-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran

$Pd(PhCN)_2Cl_2$ (7,0 g, 0,018 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-allyl-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran (68,0 g, 0,12 mol) được hòa tan trong toluen khô (350 mL) trong khí quyển nito. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 90°C qua đêm trong khí quyển N_2 . Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc trong ete dầu mỏ để thu được sản phẩm mong muốn (48,0 g, hiệu suất 71%, hỗn hợp các chất đồng phân cis và trans) dưới dạng dầu màu vàng.

Công thức: $C_{37}H_{40}O_5$ Khối lượng chính xác; 564,29, Khối lượng phân tử: 564,71.

Dữ liệu phân tích: MS (ESI+) tính toán được đối với $(C_{37}H_{40}O_5Na^+)$ $[M+Na]^+$ 587,29, phát hiện được 587,30.



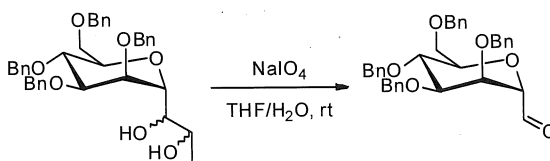
1-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-(benzyloxymetyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propan-1,2-diol

OsO_4 (5 g, trong 70 mL *t*-BuOH) được bổ sung vào dung dịch chứa (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)metyl)-6-(prop-1-en-1-

yl)tetrahydro-2*H*-pyran (48 g, 0,085 mol) và 4-metylmorpholin *N*-oxit (39,8 g, 0,34 mol) trong hệ hỗn hợp của THF/nước (100 mL/100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch Na₂S₂O₃ nước bão hòa (300 mL) và chiết bằng EtOAc (300 mL x 3), làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong DCM (10~20%) để thu được sản phẩm mong muốn (34,0 g, hiệu suất 67%, hỗn hợp các chất đồng phân) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Công thức: C₃₇H₄₂O₇ Khối lượng chính xác; 598,29, Khối lượng phân tử: 598,73.

Dữ liệu phân tích: ¹H-NMR (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,42 – 7,12 (m, 20H), 4,66 – 4,36 (m, 7H), 4,08 – 3,93 (m, 3H), 3,92-3,85(m, 2 H), 3,83 – 3,68 (m, 2H), 3,64 – 3,58 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 1 H), 1,25 – 1,17 (m, 3H). MS (ESI⁺) tính toán được đối với (C₃₇H₄₂O₇Na⁺) [M+Na]⁺ 621,29, phát hiện được 621,30.

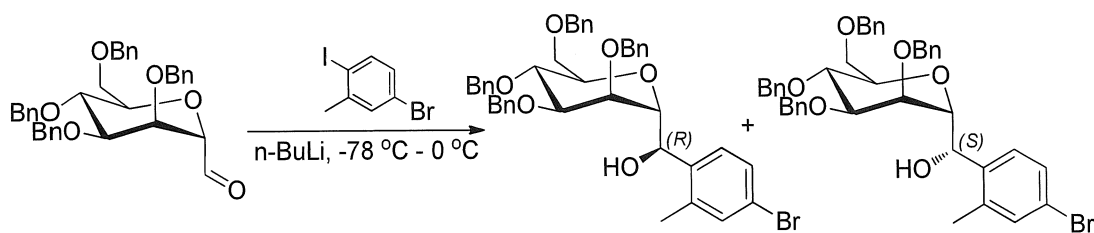


(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-carbaldehyt

Bổ sung NaIO₄ (13,0 g, 60,75 mmol) vào dung dịch chứa 1-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-benzyloxymetyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propan-1,2-diol (13,0 g, 21,7 mmol) trong THF/nước (120 mL/120 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khí quyển N₂ trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, phản ứng được chấm dứt bằng nước đá (100 mL) và chiết bằng DCM (250 mL x 3). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (12,9 g, thô) sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Công thức: C₃₅H₃₆O₆ Khối lượng chính xác; 552,25, Khối lượng phân tử: 552,66.

Dữ liệu phân tích: ESI-MS [M+Na]⁺ tính toán được đối với (C₃₅H₃₆NaO₆ Na⁺) 575,24, phát hiện được 575,20.



(R/S)-(4-Bromo-2-metylphenyl)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metanol

Quy trình chuẩn: Bỏ sung 4-bromo-1-iodo-2-metylbenzen (22,6 g, 76,1 mmol) trong Et₂O khan (10 mL) vào bình chứa 150 mL Et₂O ở -78°C trong khí quyển N₂. Sau đó n-BuLi trong hexan (2,5 M, 26 mL, 65 mmol) được bỏ sung từng giọt vào ở -78°C và khuấy thêm một giờ. Sau đó, (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2H-pyran-2-carbaldehyt thô mới được điều chế (12,0 g, 21,7 mmol) được hòa tan trong Et₂O (90 mL) được bỏ sung qua ống thông trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút, và sau đó làm ấm từ từ đến 0°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chấm dứt bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (250 mL x 3). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel DCM/EtOAc/ete dầu mỡ để thu được (R)-(4-bromo-2-metylphenyl)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metanol (4,0 g, hiệu suất 25% đối với hai bước) dưới dạng dầu màu vàng nhạt và (S)-(4-bromo-2-metylphenyl)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metanol (8,0 g, hiệu suất 51% đối với hai bước) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Chất đồng phân (R):

Công thức: C₄₂H₄₃BrO₆ Khối lượng chính xác: 722,22 Khối lượng phân tử: 723,69

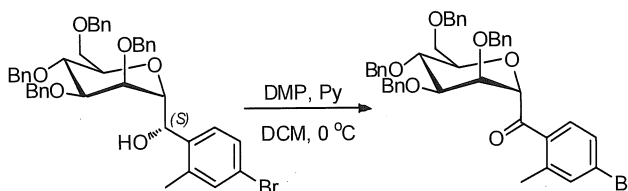
Dữ liệu phân tích đối với 1R: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,28 (m, 21H), 7,18-7,13 (m, 2H), 5,08 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,64-4,56 (m, 3H), 4,49 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 4,10 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,89 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,49 (br. s., 1H),

2,29 (s, 3H). ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{42}H_{43}BrO_6Na)$ phát hiện được: 745,5 (100%), 747,5 (97,3%).

Chất đồng phân (*S*):

Công thức: $C_{42}H_{43}BrO_6$ Khối lượng chính xác: 722,22 Khối lượng phân tử: 723,69.

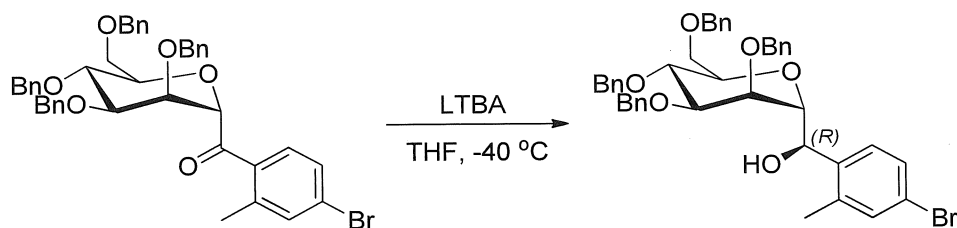
Dữ liệu phân tích đối với 1S: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 - 7,16 (m, 23H), 5,06 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,73 - 4,67 (m, 1H), 4,62 - 4,44 (m, 7H), 4,11 - 4,03 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 3H), 3,73 - 3,67 (m, 2H), 3,19 (br. s., 1H), 2,18 (s, 3H). ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $C_{42}H_{43}BrO_6Na^+$ 745,21, phát hiện được 745,5 (100%), 747,5 (97,3%).



(4-Bromo-2-methylphenyl)((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanon

Bổ sung pyridin khô (0,79 g, 0,01mol) vào dung dịch được khuấy chứa (*S*)-(4-bromo-2-methylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanol (2,9 g, 0,004 mol) trong DCM khô (200 mL), trong khí quyển N_2 ở 0°C. Dess-Martin periodinan (3,4 g, 0,008 mol) được bổ sung từng phần vào và hỗn hợp phản ứng được giữ ở 0°C trong 1 giờ, và sau đó được để ấm đến 15°C trong 1,5 giờ nữa. Bình phản ứng được làm lạnh trong bể nước đá, và hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của dung dịch $Na_2S_2O_3$ 10% (30 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL) được bổ sung, và phản ứng được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó các lớp được phân tách và lớp nước được chiết bằng DCM (20 mL x 3). Các phân đoạn hữu cơ được gom lại và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$, sau đó được phân tách, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô trong chân không mà không gia nhiệt và được tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ (12%) để thu được keton (2,03 g, 70%) dưới dạng dầu màu vàng (2,03 g, 70%, thô).

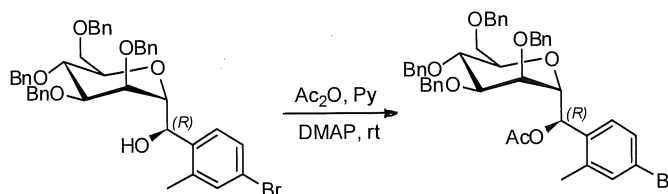
Công thức: $C_{42}H_{41}BrO_6$ Khối lượng chính xác; 720,21, Khối lượng phân tử: 721,68.



(*R*)-(4-Bromo-2-metylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanol

Bổ sung LTBA (8,2 mL, 8,2 mmol, dung dịch 1M trong THF) vào dung dịch được khuấy chứa (4-bromo-2-metylphenyl)((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanon (2,03 g, 2,8 mmol) trong THF khô (200 mL) trong khí quyển N₂ ở -40°C. Hỗn hợp được làm ấm đến 0°C và khuấy thêm 1 giờ. Khi phân tích TLC chỉ ra rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (400 mL). Dung dịch nước kali natri tartrat bão hòa (200 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy mạnh trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x100mL), các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và dịch lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel DCM/EtOAc/ete dầu mỏ để thu được chất đồng phân 1*R* mong muốn (1,62 g, hiệu suất 80%) dưới dạng dầu màu vàng.

Dữ liệu phân tích — như được báo cáo ở trên.



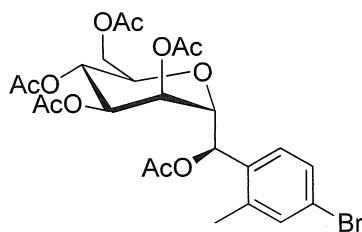
(*R*)-(4-Bromo-2-metylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl axetat

Hòa tan dimetylaminopyridin (21 mg, 0,17 mmol) và (*R*)-(4-bromo-2-metylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanol (2,45 g, 3,4 mmol) trong pyridin khô (10 mL) trong khí quyển N₂. Anhydrit axetic (518 mg, 5,08 mmol) được bổ sung từng giọt vào trong 5 phút. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và chấm dứt bằng MeOH (2 mL) và dung môi được bay hơi trong chân không. Cặn được hòa tan lại trong DCM (30 mL) và được rửa lần lượt bằng nước (30

mL), dung dịch nước HCl 1N (30 mL x 2), và nước (30 mL), và sau đó làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ (0~20%) để thu được sản phẩm mong muốn **3** (2,5 g, hiệu suất 96%) dưới dạng dầu màu vàng.

Công thức: C₄₄H₄₅BrO₇ Khối lượng chính xác; 764,23, Khối lượng phân tử: 765,73.

Dữ liệu phân tích: ¹H-NMR (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,32 – 7,24 (m, 14H), 7,23 – 7,14 (m, 8H), 7,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,61 – 4,30 (m, 7H), 4,25 (dd, *J* = 6,9 Hz, 3,7 Hz, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 2H), 3,78 – 3,52 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,85 (s, 3H). ESI-MS [M+Na]⁺ tính toán được đối với (C₄₄H₄₅BrO₇Na⁺) 787,22, phát hiện được 787 & 789.



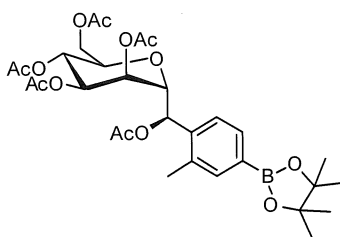
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((*R*)-Axetoxyl(4-bromo-2-methylphenyl)methyl)-6-(axetoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetat

(*R*)-(4-bromo-2-methylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl axetat (340 mg, 0,44 mmol) được hòa tan trong DCM khô (15 mL) trong khí quyển N₂, và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C. Bo trichlorua (3,56 mL, 1M trong DCM, 3,56 mmol) được bổ sung từng giọt vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Khi hoàn thành, phản ứng được chấm dứt bằng cách bổ sung MeOH (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel (MeOH/DCM) để thu được hợp chất trung gian đã được khử bỏ benzyl. Hợp chất trung gian này (~150 mg) được hòa tan lại trong pyridin khô (3 mL) trong khí quyển N₂, và phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Dimethylaminopyridin (2,5 mg, 0,02 mmol) được bổ sung, sau đó là anhydrit axetic (230 mg, 2,3 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở 0°C và sau đó được đưa đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, phản ứng được làm lạnh lần nữa đến 0°C, và chấm dứt bằng MeOH (2 mL). Các dung môi được loại bỏ trong chân không, và sau

đó cần được hòa tan lại trong DCM (25 mL) và rửa lần lượt bằng nước (10 mL), dung dịch nước HCl 1N (10 mL x 2), và nước (10 mL). Lốp hữu cơ được phân tách, làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Dịch lọc được cô trong chân không và cần được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ để thu được sản phẩm mong muốn (200 mg, 79% đối với hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Công thức: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrNaO}_{11}$ Khối lượng chính xác; 572,09, Khối lượng phân tử: 573,38.

Dữ liệu phân tích: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,36-7,32 (m, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 6,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,54 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,37 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, 1H), 5,18 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 2H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán được đối với ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrNaO}_{11}\text{Na}^+$), 595,08, phát hiện được 595,2 (100%), 597,3 (97,3%).



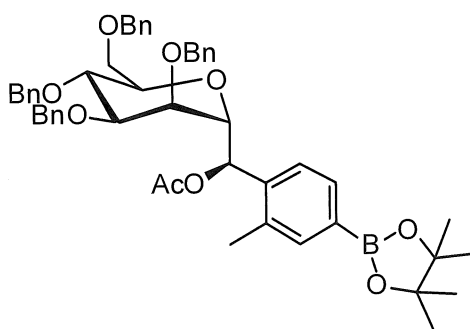
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((*R*)-Axetoxy(2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metyl)-6-(axetoxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triaxetat

Trong khí quyển nitơ, hỗn hợp của (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(axetoxymetyl)-6-(4-bromo-2-metylbenzoyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triaxetat (500 mg, 0,87 mmol), bis(pinacolato) dibo (243,5 mg, 0,96 mmol), kali axetat (256,1 mg, 2,61 mmol) và phức hợp (1.1'-bis(diphenylphosphino) feroxen)diclopaladi(II) diclometan ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$) (71mg, 0,09 mmol) trong dioxan (10 mL) được gia nhiệt ở 90°C với việc khuấy trong 3 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cần thu được được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ (0~25%) để thu được sản phẩm mong muốn (480 mg, hiệu suất 89%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt (độ tinh khiết 90%).

Công thức: $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{BO}_{13}$ Khối lượng chính xác; 620,26, Khối lượng phân tử: 620,46.

Dữ liệu phân tích: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{Cloroform-}d$) δ 7,66–7,56 (m, 1H), 7,38–7,28 (m, 1H), 7,22–7,19(m, 1H), 6,21 (dd, $J = 26,3$ Hz, 6,8 Hz, 1H), 5,58–5,52 (m, 1H), 5,41–5,33 (m, 1H), 5,20–5,11 (m, 1H), 4,25–4,19 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 2,42 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07–1,98 (m, 9H), 1,94 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 1,32–1,19 (m, 12H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán được đối với ($\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{BO}_{13}\text{H}$) 621,26, phát hiện được 621,0



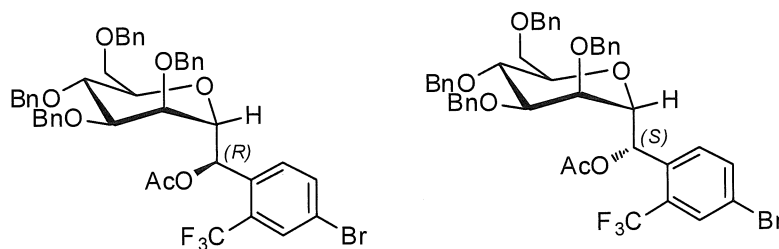
(*R*)-(2-Metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-(benzyloxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl axetat

Trong khí quyển nitơ, hỗn hợp của (*R*)-(4-bromo-2-metylphenyl)-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl axetat (1,2 g, 1,57 mmol), bis(pinacolato) dibo (438 mg, 1,72 mmol), kali axetat (462 mg, 4,71 mmol) và phức hợp (1.1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)-diclopaladi(II)diclometan ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$) (131 mg, 0,16 mmol) trong dioxan (10 mL) được khuấy trong 16 giờ ở 90°C . Khi hoàn thành, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó nó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ (0–20%) để thu được boronat mong muốn (920 mg, hiệu suất 72%) dưới dạng dầu màu vàng.

Công thức: $\text{C}_{50}\text{H}_{57}\text{BO}_9$ Khối lượng chính xác; 812,14, Khối lượng phân tử: 812,79.

Dữ liệu phân tích: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{Cloroform-}d$) δ 7,66–7,56 (m, 1H), 7,38–7,28 (m, 1H), 7,22–7,19(m, 1H), 6,21 (dd, $J = 26,3$ Hz, 6,8 Hz, 1H), 5,58–5,52 (m, 1H), 5,41–5,33 (m, 1H), 5,20–5,11 (m, 1H), 4,25–4,19 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 2,42 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07–1,98 (m, 9H), 1,94 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 1,32–1,19 (m, 12H).

ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{50}H_{57}BO_9NH_4^+)$ 830,41, phát hiện được 830,5.



(*R*)-(4-Bromo-2-triflometylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl axetat và (*S*)-(4-bromo-2-triflometylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl axetat

Theo quy trình được mô tả trên đây đối với (*R*)-(4-bromo-2-metylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanol, 4-bromo-1-iodo-2-(triflometyl)benzen (6,24 g, 18 mmol) được xử lý với *n*-BuLi và được phản ứng với (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-carbaldehyt (3,3 g, 6,0 mmol). Nó được tinh chế bằng cách sắc ký kết hợp nhanh (Pha A: ete dầu mỏ; pha B: DCM/EtOAc/ete dầu mỏ (20/1/2), Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Gradien 30%B - 70% B trong 60 phút. Rượu-(*R*) được rửa giải ở 30 phút và rượu-(*S*) được rửa giải ở 50 phút thu được rượu-(*R*) (1,2 g, giả định, 26% đối với hai bước) dưới dạng dầu màu vàng nhạt và rượu-(*S*) (1,2 g, giả định, 26% đối với hai bước) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Theo quy trình axetyl hóa đã được mô tả đối với (*R*)-(4-bromo-2-metylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl axetat, rượu-(*S*) (1,1 g) được bảo vệ để thu được (*S*)-axetat (1,1 g, 95%) và rượu-(*R*) (1,1 g) được bảo vệ để thu được (*R*)-axetat (1,2 g, 99%).

Công thức: $C_{44}H_{42}BrF_3O_7$ Khối lượng chính xác: 818,21 Khối lượng phân tử: 819,7.

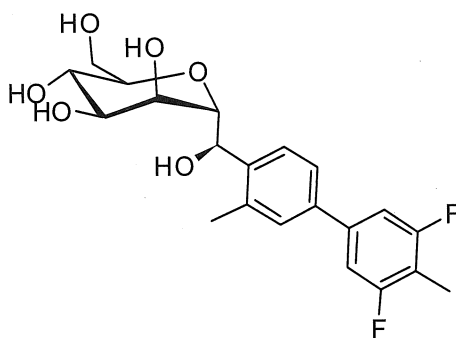
Dữ liệu phân tích đối với chất đồng phân (*R*): 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 2H), 7,33 – 7,17 (m, 20H), 6,20 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 4H), 4,43 – 4,37 (m, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 3H), 4,03 – 4,00 (m, 1H), 3,89 – 3,86 (m, 1H), 3,77 – 3,72 (m, 2H), 3,61 – 3,45 (m, 2H), 1,92

(s, 3H). ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{44}H_{42}BrF_3O_7Na^+)$ 841,20, phát hiện được 841,40, 843,40.

Dữ liệu phân tích đối với chất đồng phân (*S*): 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 7,36 – 7,20 (m, 20H), 6,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,60 – 4,56 (m, 4H), 4,52 (s, 1H), 4,39 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,22 – 4,18 (m, 2H), 4,11 – 3,99 (m, 3H), 3,85 – 3,82 (m, 1H), 3,69 – 3,66 (m, 1H), 3,58 – 3,52 (m, 1H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 1,96 (s, 3H). ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{44}H_{42}BrF_3O_7Na^+)$ $[M+Na]^+$ 841,20, phát hiện được 841,0.

Ví dụ 1

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((*R*)-(3',5'-Diflo-3,4'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol



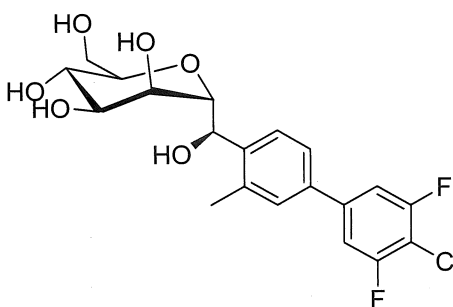
Theo sơ đồ D, (*R*)-(2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl axetat (200 mg, 0,25 mmol) và 5-bromo-1,3-diflo-2-metylbenzen (56 mg, 0,27 mmol) được phản ứng thông qua quy trình kết hợp Suzuki chuẩn (1 giờ ở 80°C), sau đó là quy trình khử bảo vệ B (BCl_3 , 1M trong DCM, 60 phút ở -78°C) và sau đó là quy trình khử bảo vệ A (1 giờ ở nhiệt độ trong phòng), và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế với các điều kiện: cột XBridge Prep C18 OBD 19×150 mm 5 μ m; pha động A: nước (10 mmol/L NH_4HCO_3), pha động B: ACN; tốc độ dòng: 20 mL/phút; Gradien: 27% B đến 50% B trong 7 phút; 254 nm; thời gian lưu: 6,23 phút tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (30 mg, hiệu suất 30% đối với ba bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Công thức: $C_{21}H_{24}F_2O_6$, Khối lượng chính xác: 410,15, Khối lượng phân tử: 410,41.

Dữ liệu phân tích: ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,24 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 6,8$ Hz, 2,6 Hz, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,80 – 3,62 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). ESI-MS $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ tính toán được đối với ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_6\text{NH}_4^+$) 428,19, phát hiện được 428,20.

Ví dụ 2

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((*R*)-(4'-Clo-3',5'-diflo-3-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol



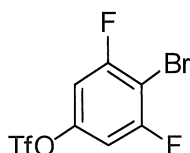
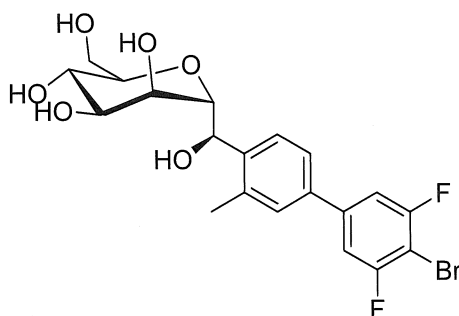
Theo sơ đồ D, (*R*)-(2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl axetat (200 mg, 0,25 mmol) và 5-bromo-2-clo-1,3-diflobenzen (67 mg, 0,29 mmol) được phản ứng thông qua quy trình kết hợp Suzuki chuẩn (40 phút ở 80°C), sau đó là quy trình khử bảo vệ B (BCl_3 , 1M trong DCM, 40 phút ở -78°C) và sau đó là quy trình khử bảo vệ A (40 phút ở 0°C). Tinh chế phân cặn bằng HPLC điều chế với các điều kiện: cột XBridge Prep OBD C18 30 × 150 mm 5 μm ; Pha động A: nước (10 mmol/L NH_4HCO_3), Pha động B: ACN; Tốc độ dòng: 60 mL/phút; Gradien: 5% B đến 65% B trong 1 phút; 254 nm; Thời gian lưu: 6,17 phút thu được hợp chất nêu ở đề mục này (41,0 mg, hiệu suất 39% đối với ba bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Công thức: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{O}_6$ Khối lượng chính xác: 430,10 Khối lượng phân tử: 430,83

Dữ liệu phân tích: ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 4H), 5,25 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 6,7$, 2,6 Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,74 – 3,62 (m, 4H), 2,51 (s, 3H). ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán được đối với ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{O}_6\text{Na}^+$), 453,09, phát hiện được 453,10.

Ví dụ 3

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((*R*)-(4'-Bromo-3',5'-diflo-3-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol

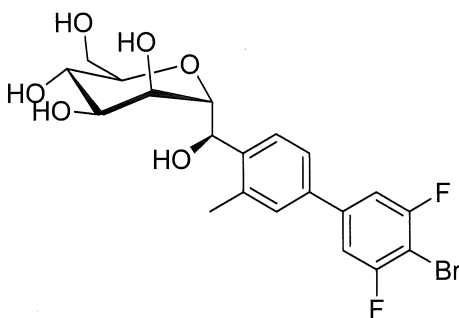


4-Bromo-3,5-diflophenyl triflometansulfonat

Bổ sung NaOtBu (276 mg, 2,9 mmol) và PhN(SO₂CF₃)₂ (569 mg, 1,6 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-3,5-diflophenol (300 mg, 1,44 mmol) trong THF (5 mL) ở 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Phản ứng được chấm dứt bằng nước (10 mL), chiết bằng EtOAc (20 mL x 3), và làm khô bằng Na₂SO₄. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ (0~10%) để thu được 4-bromo-3,5-diflophenyl triflometansulfonat (120 mg, hiệu suất 25%) dưới dạng dầu không màu.

Công thức: C₇H₂BrF₅O₃S Khối lượng chính xác; 339,88, Khối lượng phân tử: 341,05.

MS (ESI⁺) [M+H]⁺ tính toán được đối với (C₇H₂BrF₅O₃SH⁺) 340,89, không có tín hiệu MS.



(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((*R*)-(4'-Bromo-3',5'-diflo-3-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol

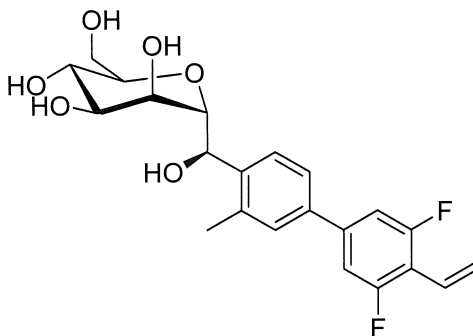
Theo sơ đồ D, (*R*)-(2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl axetat (200 mg, 0,25 mmol) và 4-bromo-3,5-diflophenyl triflometansulfonat (100 mg, 0,29 mmol) được phản ứng thông qua quy trình kết hợp Suzuki chuẩn (2 giờ ở 80°C), sau đó là quy trình khử bảo vệ B (BCl₃, 1M trong DCM, 60 phút ở -78°C) và sau đó là quy trình khử bảo vệ A (1 giờ ở nhiệt độ trong phòng). Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế với các điều kiện: Cột: cột XBridge Shield RP 18 OBD 30×150 mm 5 um; Pha động A: Nước (10 mmol/L NH₄HCO₃), Pha động B: ACN; Tốc độ dòng: 60 mL/phút; Gradient: 5% B đến 60% B trong 7 phút; 254 nm; Thời gian lưu: 6,50 phút thu được hợp chất nêu ở đề mục này (24 mg, hiệu suất 20% đối với ba bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

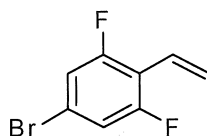
Công thức: C₂₀H₂₁BrF₂O₆. Khối lượng chính xác: 474,05, Khối lượng phân tử: 475,28.

Dữ liệu phân tích: ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 5,25 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 6,7 Hz, 2,6 Hz, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,76 – 3,60 (m, 4H), 2,52 (s, 3H). ESI-MS [M+NH₄]⁺ tính toán được đối với (C₂₀H₂₁BrF₂O₆NH₄⁺) 492,08, phát hiện được 492,05.

Ví dụ 4

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((*R*)-(3',5'-Diflo-3-metyl-4'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol



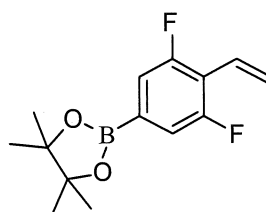


5-Bromo-1,3-difluoro-2-vinylbenzen

Bổ sung NaHMDS (17,8 mL, 1M trong THF) vào dung dịch chứa methyltriphenylphosphoni bromua (6,92 g, 19,4 mmol) trong THF (20 mL) ở 0°C trong khí quyển N₂. Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Sau đó, 4-bromo-2,6-diflobenzaldehyt (3,0 g 13,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch này ở 0°C. Dung dịch thu được được khuấy trong 3 giờ ở 0°C. Phản ứng được chấm dứt bằng nước (20 mL), chiết bằng EtOAc (20 mL x 3), sau đó làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,5 g, 50%) dưới dạng dầu màu vàng.

Công thức: C₈H₅BrF₂ Khối lượng chính xác; 217,95, Khối lượng phân tử: 219,03.

MS (ESI+) [M+H]⁺ tính toán được đối với (C₈H₅BrF₂H⁺) 220,04, không có tín hiệu khối lượng.

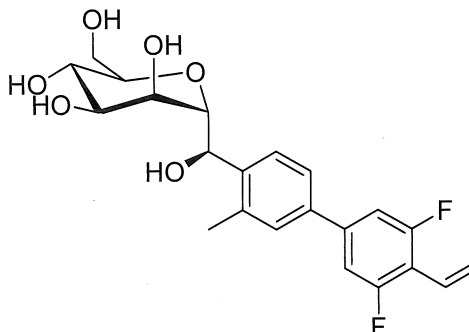


2-(3,5-Difluoro-4-vinylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan

Hỗn hợp của 5-bromo-1,3-difluoro-2-vinylbenzen (500 mg, 2,3 mmol), bis(pinacolato) dibo (640 mg, 2,5 mmol), phức hợp (1.1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen)diclopaladi(II) diclometan (187 mg, 0,23 mmol) và KOAc (674 mg, 6,9 mmol) trong dioxan (5 mL) được khuấy trong 12 giờ ở 80°C trong khí quyển N₂. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm nguội đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (10 mL x 3), làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (270 mg, 44%) dưới dạng dầu màu vàng.

Công thức: $C_{14}H_{17}BF_2O_2$ Khối lượng chính xác: 266,13, Khối lượng phân tử: 266,09.

MS (ESI+) $[M+H]^+$ tính toán được đối với ($C_{14}H_{17}BF_2O_2H^+$) 267,14, không có tín hiệu khối lượng.



(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((*R*)-(3',5'-Diflo-3-metyl-4'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxymetyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol

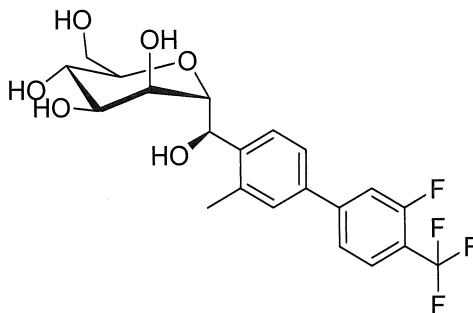
Theo sơ đồ B, (*R*)-(4-bromo-2-metylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl axetat (200 mg, 0,26 mmol) và 2-(3,5-diflo-4-vinylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (80 mg, 0,3 mmol) được phản ứng thông qua quy trình kết hợp Suzuki chuẩn (40 phút ở 80 °C), sau đó là quy trình khử bảo vệ B (BCl_3 , 1M trong DCM, 40 phút ở -78°C) và sau đó là quy trình khử bảo vệ A (40 phút ở 23°C). Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế với các điều kiện: Cột: cột XBridge Shield RP18 OBD 30*150 mm, 5 μ m; Pha động A: Nước (axit formic 0,1%), Pha động B: ACN; Tốc độ dòng: 60 mL/phút; Gradien: 5% B đến 50% B trong 10 phút; 254 nm; thời gian lưu: 9,77 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (30 mg, hiệu suất 27% đối với ba bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Công thức: $C_{22}H_{24}F_2O_6$, Khối lượng chính xác: 422,15, Khối lượng phân tử: 422,42.

Dữ liệu phân tích: 1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,82-6,72 (m, 1H), 6,04 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 2,6$ Hz, 9,4 Hz, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 4H), 2,50 (s, 3H). ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với ($C_{22}H_{24}F_2O_6NH_4^+$) 440,16, phát hiện được 440,20.

Ví dụ 5

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((*R*)-(3'-Flo-3-metyl-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol



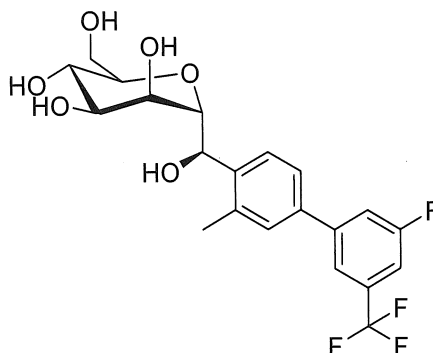
Theo sơ đồ B, (*R*)-(4-bromo-2-metylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metyl axetat (220 mg, 0,29 mmol) và axit (3-flo-4-(triflometyl) phenyl)boronic có bán trên thị trường (72 mg, 0,35 mmol) được phản ứng thông qua quy trình kết hợp Suzuki chuẩn (45 phút ở 80°C), sau đó là quy trình khử bảo vệ B (BCl₃, 1M trong DCM, 45 phút ở -78°C) và quy trình khử bảo vệ A (1 giờ ở 0°C). Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế với các điều kiện: cột XBridge Prep OBD C18 19×150 mm 5 um; Pha động A: Nước (10 mmol/L NH₄HCO₃), Pha động B: ACN; Tốc độ dòng: 20 mL/phút; Gradient: 25% B đến 55% B trong 7 phút; 254/220 nm; thời gian lưu: 6,17 phút thu được sản phẩm mong muốn (49,0 mg, 38% đối với ba bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Công thức: C₂₁H₂₂F₄O₆ Khối lượng chính xác: 446,14, Khối lượng phân tử: 446,39.

Dữ liệu phân tích: ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,75 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,51 (m, 5H), 5,26 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 6,7 Hz, 2,6 Hz, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 1H), 3,72 - 3,67 (m, 4H), 2,53 (s, 3H). ESI-MS [M+Na]⁺ tính toán được đối với (C₂₁H₂₂F₄O₆Na⁺) 469,13, phát hiện được 469,25.

Ví dụ 6

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((*R*)-(3'-Flo-3-metyl-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol



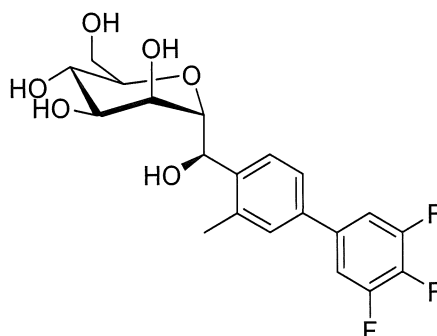
Theo sơ đồ B, (*R*)-(4-bromo-2-methylphenyl)((*2R,3S,4S,5R,6R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl axetat (200 mg, 0,26 mmol) và axit (3-flo-5-(triflometyl)phenyl)boronic có bán trên thị trường (108 mg, 0,52 mmol) được phản ứng thông qua quy trình kết hợp Suzuki chuẩn (1,0 giờ ở 80°C), sau đó là quy trình khử bảo vệ B (BCl₃, 1M trong DCM, 1 giờ ở -78°C) và sau đó là quy trình khử bảo vệ A (1 giờ ở 25°C). Tinh chế phần cận bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn (40,0 mg, 34% đối với ba bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Công thức: C₂₁H₂₂F₄O₆ Khối lượng chính xác: 446,14, Khối lượng phân tử: 446,39.

Dữ liệu phân tích: ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,75 (s, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 2H), 7,55 (dd, *J*=8,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 5,27 (d, *J*= 6,7 Hz, 1H), 4,25 (t, *J*= 3,0 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J*= 6,8 Hz, 2,6 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J*= 8,0 Hz, 3,5 Hz, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 4H), 2,53 (s, 3H). ESI-MS [M+NH₄]⁺ tính toán được đối với (C₂₁H₂₂F₄O₆NH₄⁺) 464,17, phát hiện được 464,05.

Ví dụ 7

(*2R,3S,4S,5S,6R*)-2-((*R*)-Hydroxy(3',4',5'-triflo-3-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol



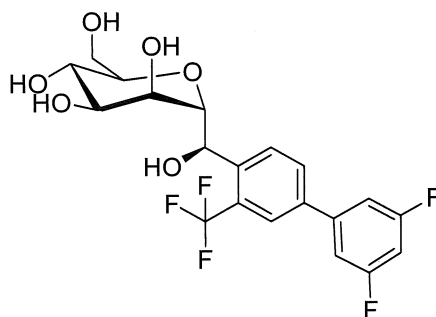
Theo sơ đồ B, (*R*)-(4-bromo-2-methylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl axetat (200 mg, 0,26 mmol) và axit (3,4,5-triflophenyl)boronic có bán trên thị trường (91 mg, 0,52 mmol) được phản ứng thông qua quy trình kết hợp Suzuki chuẩn (1 giờ ở 80°C), sau đó là quy trình khử bảo vệ B (BCl₃, 1M trong DCM, 1 giờ ở -78°C) và sau đó là quy trình khử bảo vệ A (1 giờ ở 25°C). Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn (25,0 mg, 23% đối với ba bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Công thức: C₂₀H₂₁F₃O₆ Khối lượng chính xác: 414,13, Khối lượng phân tử: 414,37.

Dữ liệu phân tích: ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 5,25 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 6,8 Hz, 2,6 Hz, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,77 - 3,58 (m, 4H), 2,51 (s, 3H). ESI-MS [M+NH₄]⁺ tính toán được đối với (C₂₀H₂₄F₃O₆NH₄⁺) 432,16, phát hiện được 432,15.

Ví dụ 8

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((*R*)-(3',5'-Diflo-3-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)methyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol



Theo sơ đồ B, (*R*)-(4-bromo-2-triflometylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl axetat (200 mg, 0,24 mmol) và axit (3,5-diflophenyl)boronic có bán trên thị trường (50 mg, 0,32 mmol) được phản ứng thông qua quy trình kết hợp Suzuki chuẩn (1 giờ ở 80°C), sau đó là quy trình khử bảo vệ B (BCl₃, 1M trong DCM, 30 phút ở -78°C) và sau đó là quy trình khử bảo vệ A (1 giờ ở 25°C). Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế (với các điều kiện: Cột: cột Xbridge Shield RPC18 OBD, 19×150 mm, 5 um; Pha động A: Nước (10 mmol/L NH₄HCO₃), Pha động B: ACN; Tốc độ dòng: 20 mL/phút; Gradien:

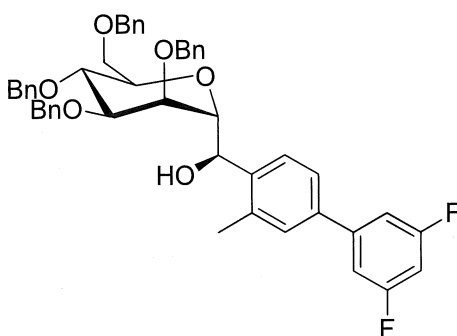
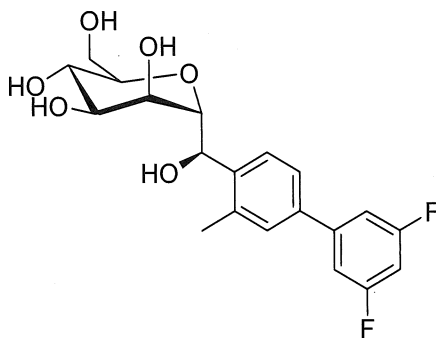
25% B đến 50% B trong 7 phút; 254 nm; thời gian lưu: 5,98 phút) thu được sản phẩm mong muốn (60 mg, 56% đối với ba bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Công thức: $C_{20}H_{19}F_5O_6$ Khối lượng chính xác: 450,11, Khối lượng phân tử: 450,36.

Dữ liệu phân tích: 1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,02 - 7,90 (m, 3H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 5,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,32 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 6,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,02 (dd, $J = 8,8$ Hz, 3,4 Hz, 1H), 3,75 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 3H). ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với ($C_{20}H_{19}F_5O_6NH_4^+$) 468,14, phát hiện được 468,20.

Ví dụ 9

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((*R*)-(3',5'-Diflo-3-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxymetyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol



(*R*)-(3',5'-Diflo-3-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanol

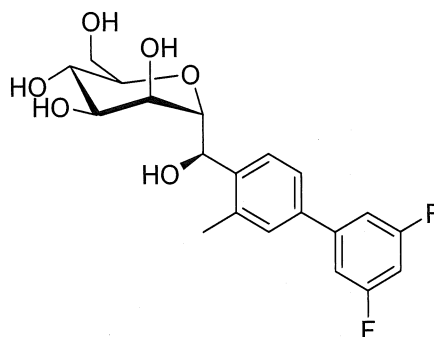
Cho vào bình đáy tròn 3 cổ, dung tích 10 L đã được làm sạch và duy trì khí quyển nitơ. Thêm (R)-(4-bromo-2-metylphenyl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanol (230 g, 317 mmol, 1 đương lượng), Dioxan:H₂O (4:1) (2,3 L), axit (3,5-diflophenyl)boronic (55,2 g, 349 mmol, 1,1 đương lượng), Cs₂CO₃ (310,6 g, 953 mmol, 3,0 đương lượng), và Pd(PPh₃)₄ (18,4 g,

15,9 mmol, 0,05 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở 80°C trong bể dầu. Các chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được chiết bằng 3x4 L etyl axetat. Hỗn hợp thu được được rửa bằng 2x4 L NaCl bão hòa. Hỗn hợp được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong ete dầu mỏ (3%) để thu được 197 g (82%) sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Công thức: $C_{48}H_{46}F_2O_6$ Khối lượng chính xác: 756,33, Khối lượng phân tử: 756,87.

Dữ liệu phân tích: 1H NMR (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,30 (dddd, $J = 20,6, 8,1, 6,4, 3,9$ Hz, 21H), 7,16 (dd, $J = 6,6, 2,9$ Hz, 2H), 7,11 – 7,00 (m, 2H), 6,81 (tt, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,40 – 6,26 (m, 1H), 5,19 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 4,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 4,37 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,25 – 4,01 (m, 5H), 3,89 – 3,75 (m, 2H), 3,69 (dd, $J = 10,6, 4,2$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{48}H_{46}F_2O_6Na^+)$ 779,33, phát hiện được 779,33.



(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((*R*)-(3',5'-Diflo-3-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol

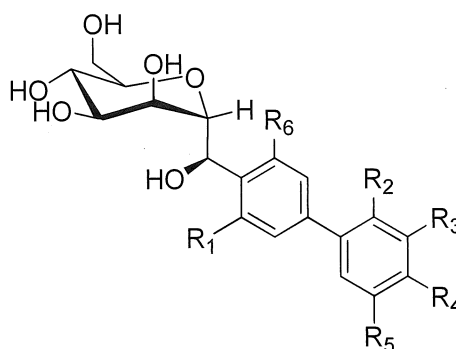
Dung dịch chứa (*R*)-(3',5'-diflo-3-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)metyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanol (1,00 g, 1,32 mmol) được chuẩn bị trong metanol (20 mL, 20 thể tích) bằng cách gia nhiệt hai chất với nhau đến gần nhiệt độ hồi lưu. Hỗn hợp được chuyển vào thiết bị phản ứng cao áp Hastelloy, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và paladi trên cacbon hoạt tính JM Loại 10T755 (10% khối lượng/khối lượng Pd) (100 mg, 10% khối lượng) được bổ sung thành một phần vào đó. Huyền phù này được hydro hóa ở áp suất H_2 là 60 psig

trong thời gian 5,75 giờ ở 45°C. Huyền phù được lọc qua nút Celite mà được rửa bằng MeOH bổ sung và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám (525 mg, 1,32 mmol, hiệu suất thô ~100%).

Công thức: $C_{20}H_{22}F_2O_6$ Khối lượng chính xác: 396,14, Khối lượng phân tử: 396,38

Dữ liệu phân tích: 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 2,39 (s, 3H), 3,55-3,60 (m, 4H), 3,92-3,96 (m, 1H), 3,99 (dd, $J = 6,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,80 (tt, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H). ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với ($C_{20}H_{22}F_2O_6NH_4^+$) 414,17, phát hiện được 414,15.

Các hợp chất (các ví dụ) dưới đây trong bảng 1 đã được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được bộc lộ ở đây, trong đó các hợp chất này có công thức I.



Bảng 1

Ví dụ số	R ₁	R ₆	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Đặc trưng MS
10	Me	H	O-iPr	H	H	Cl	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với ($C_{23}H_{29}ClO_7Na^+$) 475,91, phát hiện được 475,2977
11	Me	H	F	H	Me	Cl	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với ($C_{20}H_{22}ClFO_6Na^+$) 449,85, phát hiện được 449,2958

12	Me	H	H	Me	Cl	Me	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{27}ClO_6Na^+)$ 445,89, phát hiện được 445,3463
13	Me	H	H	Me	OCF ₃	Me	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{25}F_3O_7Na^+)$ 481,41, phát hiện được 481,3141
14	Me	H	H	Me	H	tBu	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{25}H_{34}O_6Na^+)$ 453,52, phát hiện được 453,4106
15	Me	H	H	Cl	Cl	H	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{22}Cl_2O_6Na^+)$ 451,07, phát hiện được 451,00.
16	Me	H	H	Cl	H	Cl	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{22}Cl_2O_6NH_4^+)$ 446,11, phát hiện được 446,10.
17	Me	H	F	H	H	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{22}F_2O_6NH_4^+)$ 414,17, phát hiện được 414,15.
18	Me	H	F	F	H	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{22}F_2O_6NH_4^+)$ 414,17, phát hiện được 414,15.
19	Me	H	OH	H	Cl	Cl	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{22}Cl_2O_7Na^+)$ 467,06, phát hiện được 467,15.
20	Me	H	OMe	H	Cl	Cl	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{24}Cl_2O_7Na^+)$ 481,08, phát hiện được 481,20.
21	Me	H	OcPe	H	Me	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{26}H_{34}O_7NH_4^+)$ 476,26, phát hiện được 476,20.

22	Me	H	H	F	H	Cl	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{22}ClFO_6NH_4^+)$ 430,14, phát hiện được 430,05.
23	Me	H	H	F	F	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{22}F_2O_6NH_4^+)$ 414,17, phát hiện được 414,15.
24	Me	H	H	OMe	H	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{25}FO_7NH_4^+)$ 426,19, phát hiện được 426,15.
25	Me	H	H	CF ₃	F	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{22}F_4O_6NH_4^+)$ 464,17, phát hiện được 464,05.
26	Me	H	H	CF ₃	H	Cl	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{22}ClF_3O_6NH_4^+)$ 480,14, phát hiện được 480,05.
27	Me	H	H	OMe	F	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{25}FO_7NH_4^+)$ 426,19, phát hiện được 426,10.
28	Me	H	H	F	OCF ₃	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{22}F_4O_7NH_4^+)$ 480,16, phát hiện được 480,05.
29	Cl	H	H	F	H	F	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{19}H_{19}ClF_2O_6Na^+)$ 439,07, phát hiện được 439,30.
30	Me	H	H	CF ₃	Cl	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{22}ClF_3O_6NH_4^+)$ 480,14, phát hiện được 480,05.
31	Me	H	H	OCF ₃	F	H	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{22}F_4O_7Na^+)$ 485,12, phát hiện được 485,40.

32	CF ₃	F	H	F	H	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₀ H ₁₈ F ₆ O ₆ NH ₄ ⁺) 486,13, phát hiện được 486,45.
33	Me	H	H	OMe	H	OMe	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₂ H ₂₈ O ₈ NH ₄ ⁺) 438,21, phát hiện được 438,10.
34	Me	H	H	OMe	F	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺) 444,18, phát hiện được 444,20.
35	Me	H	H	F	OMe	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₇ Na ⁺) 449,14, phát hiện được 449,15.
36	Me	H	H	OCF ₃	H	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₇ Na ⁺) 485,12, phát hiện được 485,15.
37	Me	F	H	F	H	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₀ H ₂₁ F ₃ O ₆ Na ⁺) 437,12, phát hiện được 437,00.
38	Me	H	H	F	cPr	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₃ H ₂₇ FO ₆ Na ⁺) 441,17, phát hiện được 441,05.
39	Me	H	H	OMe	F	OMe	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₂ H ₂₇ FO ₈ NH ₄ ⁺) 456,20, phát hiện được 456,25.
40	Me	H	F	H	Cl	Me	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₄ ClFO ₆ Na ⁺) 449,85, phát hiện được 449,4.
41	Me	H	H	Cl	CF ₃	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₂ ClF ₃ O ₆ Na ⁺) 485,83, phát hiện được 485,3.

42	Me	H	F	H	CF ₃	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₆ Na ⁺) 469,38, phát hiện được 469,4.
43	Me	H	F	H	H	OCF ₃	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₇ Na ⁺) 485,38, phát hiện được 485,4.
44	Me	H	F	H	H	Cl	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₀ H ₂₂ ClFO ₆ Na ⁺) 435,83, phát hiện được 435,4.
45	Me	H	F	H	Me	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₄ F ₂ O ₆ Na ⁺) 433,4, phát hiện được 433,3.
46	Me	H	F	H	H	CF ₃	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₂ F ₄ O ₆ Na ⁺) 469,38, phát hiện được 469,4.
47	Me	H	F	H	Cl	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₀ H ₂₁ ClF ₂ O ₆ Na ⁺) 453,82, phát hiện được 453,3.
48	Me	H	F	H	F	Cl	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₀ H ₂₁ ClF ₂ O ₆ Na ⁺) 453,82, phát hiện được 453,3.
49	Me	H	F	F	CF ₃	H	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₁ F ₅ O ₆ Na ⁺) 487,37, phát hiện được 487,3.
50	Me	H	Cl	H	Me	F	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₄ ClFO ₆ Na ⁺) 449,85, phát hiện được 449,4.
51	Me	H	H	F	H	OcPr	ESI-MS [M+Na] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₃ H ₂₇ FO ₇ Na ⁺) 457,16, phát hiện được 457,15.

52	Cl	F	H	F	H	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{19}H_{18}ClF_3O_6NH_4^+)$ 452,11, phát hiện được 452,10.
53	Me	H	H	F	cPr	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{23}H_{26}F_2O_6NH_4^+)$ 454,20, phát hiện được 454,20.
54	Me	H	F	H	H	cPr	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{23}H_{27}FO_6Na_2^+)$ 464,43, phát hiện được 464,5.
55	Me	H	OCF ₃	H	H	Cl	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{22}ClF_3O_7Na^+)$ 501,83, phát hiện được 501,4.
56	Me	H	F	H	cPr	Cl	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{23}H_{26}ClFO_6NH_4^+)$ 470,17, phát hiện được 470,15.
57	Me	H	H	F	Me	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{25}FO_6NH_4^+)$ 410,20, phát hiện được 410,20.
58	CF ₃	H	H	OMe	H	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{22}F_4O_7NH_4^+)$ 480,16, phát hiện được 480,15.
59	CF ₃	H	H	F	H	CF ₃	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{19}F_7O_6NH_4^+)$ 518,14, phát hiện được 518,10.
60	Me	H	H	F	H	Me	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{25}FO_6NH_4^+)$ 410,20, phát hiện được 410,20.
61	Me	H	H	OMe	H	CF ₃	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{25}F_3O_7NH_4^+)$ 476,19, phát hiện được 476,25.

62	Me	H	H	F	H	cPr	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{23}H_{27}FO_6NH_4^+)$ 436,21, phát hiện được 436,25.
63	Me	H	H	OMe	CH ₃	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{27}FO_7NH_4^+)$ 440,21, phát hiện được 440,25.
64	Me	H	H	F	CF ₃	F	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{21}F_5O_6Na^+)$ 487,12, phát hiện được 487,10.
65	Me	H	H	OMe	H	Me	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{28}O_7NH_4^+)$ 422,22, phát hiện được 422,20.
66	Me	H	H	Me	CF ₃	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{25}F_3O_6NH_4^+)$ 460,19, phát hiện được 460,15.
67	Me	H	H	CF ₃	CF ₃	H	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{22}F_6O_6Na^+)$ 519,12, phát hiện được 519,10.
68	Me	H	H	CF ₃	H	Me	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{25}F_3O_6NH_4^+)$ 460,19, phát hiện được 460,20.
69	Me	H	H	CF ₃	OMe	H	ESI-MS $[M+2Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{25}F_3O_7Na_2^+)$ 504,2, phát hiện được 504,5.
70	Me	H	F	F	H	F	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{21}F_3O_6Na^+)$ 437,1, phát hiện được 437,4.
71	Me	H	H	F	OMe	Cl	ESI-MS $[M+2Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{24}ClFO_7Na_2^+)$ 488,1, phát hiện được 488,5.

72	Me	H	H	OiPr	H	F	ESI-MS $[M+2Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{29}FO_7Na_2^+)$ 482,2, phát hiện được 482,6.
73	Me	H	H	F	F	Cl	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{21}ClF_2O_6Na^+)$ 453,1, phát hiện được 453,3.
74	Me	H	H	CF ₃	H	CF ₃	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{22}F_6O_6Na^+)$ 519,13, phát hiện được 519,4
75	Me	H	H	CF ₃	H	H	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{23}F_3O_6Na^+)$ 451,15, phát hiện được 451,3.
76	Me	H	H	OMe	CF ₃	H	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{25}F_3O_7Na^+)$ 481,2, phát hiện được 481,4.
77	Me	H	H	F	H	H	ESI-MS $[M+2Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{23}FO_6Na_2^+)$ 424,15, phát hiện được 424,4.
78	Me	H	H	OEt	H	F	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{23}F_3O_6Na^+)$ 451,15, phát hiện được 451,3.
79	Me	H	H	CF ₂ C F ₃	H	H	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{25}F_3O_7Na^+)$ 481,2, phát hiện được 481,4.
80	CF ₃	H	H	F	CF ₃	H	ESI-MS $[M+2Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{23}FO_6Na_2^+)$ 424,15, phát hiện được 424,4.
81	Me	H	H	F	OEt	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{27}FO_7NH_4^+)$ 440,21, phát hiện được 440,25.

82	Me	H	F	H	OMe	F	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{24}F_2O_7Na^+)$ 449,14, phát hiện được 449,15.
83	Me	H	H	F	CH ₂ N Me ₂	H	ESI-MS $[M+1]^+$ tính toán được đối với $(C_{23}H_{30}FNO_6)$ 435,21, phát hiện được 436,3.
84	Me	H	H	F	Me	Me	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{27}FO_6NH_4^+)$ 424,21, phát hiện được 424,25.
85	Me	H	H	F	H	CHF ₂	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{23}F_3O_6NH_4^+)$ 446,18, phát hiện được 446,15.
86	Me	H	H	CHF ₂	H	CHF ₂	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{24}F_4O_6NH_4^+)$ 478,18, phát hiện được 478,15.
87	Me	H	H	OMe	CF ₃	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{24}F_4O_7NH_4^+)$ 494,18, phát hiện được 494,25.
88	Me	H	H	F	F	Me	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{24}F_2O_6NH_4^+)$ 428,19, phát hiện được 428,15.
89	Me	H	H	F	iPr	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{23}H_{28}F_2O_6NH_4^+)$ 456,22, phát hiện được 456,25.
90	Me	H	H	OiPr	H	CF ₃	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{24}H_{29}F_3O_7NH_4^+)$ 504,22, phát hiện được 504,25.
91	Me	H	H	F	OiPe	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{24}H_{30}F_2O_7NH_4^+)$ 486,23, phát hiện được 486,30.

92	Me	H	H	F	Pr	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{23}H_{28}F_2O_6NH_4^+)$ 456,22, phát hiện được 456,20.
93	Me	H	H	F	OiPr	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{23}H_{28}F_2O_7NH_4^+)$ 472,21, phát hiện được 472,30.
94	Me	H	H	F	Et	F	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{26}F_2O_6Na^+)$ 447,16, phát hiện được 447,20.
95	Me	H	H	F	CHO HMe	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{22}H_{26}F_2O_7NH_4^+)$ 458,20, phát hiện được 458,15.
96	Me	H	H	F	OCH F ₂	F	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{22}F_4O_7NH_4^+)$ 480,16, phát hiện được 480,25.
97	CF ₃	H	H	F	F	F	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{18}F_6O_6Na^+)$ 491,09, phát hiện được 490,95.
98	Me	H	H	H	F	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{23}FO_6NH_4^+)$ 396,18, phát hiện được 396,25.
99	Me	H	H	H	Cl	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{20}H_{23}ClO_6NH_4^+)$ 412,15, phát hiện được 412,15.
100	Me	H	H	H	cPr	H	ESI-MS $[M+NH_4]^+$ tính toán được đối với $(C_{23}H_{28}O_6NH_4^+)$ 418,22, phát hiện được 418,20.
101	Me	H	H	F	OCF ₃	F	ESI-MS $[M+Na]^+$ tính toán được đối với $(C_{21}H_{21}F_5O_7Na^+)$ 503,11, phát hiện được 503,15.

102	Me	H	H	F	CH ₂ O Me	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺) 458,20, phát hiện được 458,25.
103	Me	H	H	F	CCH	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₂ H ₂₂ F ₂ O ₆ NH ₄ ⁺) 438,17, phát hiện được 438,20.
104	Me	H	H	F	NMe ₂	F	ESI-MS [M+H] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₂ H ₂₇ F ₂ NO ₆ H ⁺) 440,19, phát hiện được 440,15.
105	Me	H	H	H	CF ₃	H	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₃ F ₃ O ₆ NH ₄ ⁺) 446,18, phát hiện được 446,20.
106	Me	H	H	OMe	F	CF ₃	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₂ H ₂₄ F ₄ O ₇ NH ₄ ⁺) 494,18, phát hiện được 494,15.
107	Me	H	H	F	CHO HMe	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺) 458,20, phát hiện được 458,15.
108	Me	H	H	F	CHO HMe	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₂ H ₂₆ F ₂ O ₇ NH ₄ ⁺) 458,20, phát hiện được 458,15.
109	Me	H	H	F	H	N(C H ₃) ₂	ESI-MS [M+H] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₂ H ₂₈ FNO ₆ H ⁺) 422,20, phát hiện được 422,25.
110	Me	H	H	CF ₃	F	F	ESI-MS [M+NH ₄] ⁺ tính toán được đối với (C ₂₁ H ₂₁ F ₅ O ₆ NH ₄ ⁺) 482,16, phát hiện được 482,14.

Các phương thức sinh học được sử dụng để đánh giá các hợp chất theo sáng chế

Các hoạt tính của các hợp chất ví dụ 1-108 nêu trên làm chất đối kháng/chất ức chế FimH được thu bằng (các) thử nghiệm dưới đây, và kết quả được cung cấp trong bảng 2. Các kết quả mà không được cung cấp có nghĩa là hoạt tính không được thử nghiệm.

Thử nghiệm ức chế ngưng kết hồng cầu (Hemagglutination Inhibition Assay - HAI)

Thử nghiệm ức chế ngưng kết hồng cầu (HAI) được thực hiện đối với vi khuẩn UTI89 và các tế bào hồng cầu chuột lang, như đã được mô tả (S. J. Hultgren, W. R. Schwan, A. J. Schaeffer, J. L. Duncan Infect. Immun. 1986, 54, 613-620 và Jarvis, C.; Han, Z.; Kalas, V.; Klein, R.; Pinkner, J. S.; Ford, B.; Binkley, J.; Cusumano, C. K.; Cusumano, Z.; Mydock-McGrane, L.; Hultgren, S. J.; Janetka, J. W., ChemMedChem 2016, 11, 367–373). Kết quả được thể hiện trong Bảng 2. Các giá trị không được liệt kê là không được thử nghiệm.

Các thử nghiệm chung để thu các giá trị AUC qua đường miệng $h^*\mu\text{m}$, %F, và Ue% PO

1.1. Động vật

Chuột Wistar Han đực được mua từ công ty Vital River Laboratory Animal Technology Co. Ltd (Bắc Kinh, Trung Quốc). Các con vật này xấp xỉ 6 đến 8 tuần tuổi với thể trọng từ 200 đến 300 g vào ngày dùng liều. Các con vật được nhốt trong môi trường có chu kỳ 12 giờ sáng/12 giờ tối và có thể tự do ăn và uống. Tất cả các con vật được cho ăn trước khi dùng liều. Các nghiên cứu được phê chuẩn bởi Ủy ban chăm sóc và sử dụng động vật của tổ chức Pharmaron (Pharmaron Institutional Animal Care and Use Committee - IACUC).

1.2. Thiết kế nghiên cứu

Các con chuột đực Wistar Han ($n=3$ con trên một nhóm dùng liều) được đưa vào 1 nhóm như được thể hiện trong bảng dưới đây. Chất thử nghiệm được dùng bằng cách truyền trong tĩnh mạch trong 1 giờ (1 mg/kg) ở mức liều 5 mL/kg/giờ. Sau 48 giờ, các con vật nhận liều đơn dùng qua đường miệng (5 mg/kg, dạng tự do) tương ứng ở thể tích liều là 10 mL/kg. Các mẫu máu được thu thập ở các thời điểm khác nhau sau khi truyền trong tĩnh mạch và dùng qua đường miệng. Các mẫu nước tiểu được thu thập ở các thời điểm khác nhau sau khi truyền trong tĩnh mạch và dùng qua đường miệng.

Nhóm	Mức liều lượng (mg/kg)	Tốc độ truyền (mL/kg/giờ)	Thể tích liều (mL/kg)	Nồng độ (mg/mL)	Đường dùng	Số lượng con vật
1	1	5	-	0,2	Truyền trong tĩnh mạch	3/nhóm
2	5	-	10	0,5	Đường miệng	3/nhóm

1.3. Dạng bào chế dược phẩm

Bào chế liều để dùng bằng cách truyền trong tĩnh mạch (1 mg/kg):

Chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO với sự khuấy lắc mạnh và siêu âm để thu được dung dịch gốc. Phần phân ước của dung dịch gốc được trộn với 10% HP- β -CD trong dung dịch nước muối với sự khuấy lắc mạnh để thu được dung dịch với nồng độ chất thử nghiệm ở mức 0,2 mg/mL.

Bào chế liều để dùng qua đường miệng (5 mg/kg):

Chất thử nghiệm được bổ sung vào 1% Metyl xenluloza với sự khuấy lắc mạnh và siêu âm để thu được huyền phù đồng nhất với nồng độ chất thử nghiệm là 0,5 mg/mL.

1.4. Thu thập mẫu

Các mẫu máu:

Đối với việc dùng bằng cách truyền trong tĩnh mạch (1 mg/kg), các mẫu máu được thu thập từ mỗi con vật ở 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,08, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 3, 5, 8, 12, 24 giờ sau khi dùng liều.

Đối với việc dùng qua đường miệng (5 mg/kg), các mẫu máu được thu thập từ mỗi con vật ở 0, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 giờ sau khi dùng liều.

Các mẫu máu (50 μ L) được thu thập từ mỗi con vật thông qua tĩnh mạch cổ. Các mẫu máu này được đưa vào các ống chứa K₂EDTA. Máu toàn phần được trộn với cùng

thể tích nước và được đảo ngược vài lần. Các mẫu máu được bảo quản ở $-75\pm 15^{\circ}\text{C}$ cho đến khi phân tích.

Các mẫu nước tiểu:

Đối với việc dùng bằng cách truyền trong tĩnh mạch (1 mg/kg), các mẫu nước tiểu được thu thập từ mỗi con vật ở 0 đến 4, 4 đến 8, 8 đến 12, 12 đến 24 giờ sau khi dùng liều.

Đối với việc dùng qua đường miệng (5 mg/kg), các mẫu nước tiểu được thu thập từ mỗi con vật ở 0 đến 4, 4 đến 8, 8 đến 12, 12 đến 24 giờ sau khi dùng liều.

Các mẫu nước tiểu được thu thập liên tục vào các đồ chứa được giữ trên đá khô ở các khoảng thời gian nêu dưới đây và được bảo quản ở -80°C trước khi phân tích.

1.5. Điều chế các dung dịch chuẩn để phân tích LC-MS/MS

Dung dịch gốc của chất thử nghiệm ở nồng độ 10 mg/mL được pha loãng với DMSO để thu được dung dịch gốc chuẩn nồng độ 1 mg/mL (dạng tự do).

Các dung dịch thử nghiệm chuẩn hiệu chuẩn được điều chế ở nồng độ 5, 10, 20, 50, 100, 500, 1000, 5000 và 10000 ng/mL bằng cách pha loãng theo chuỗi dung dịch gốc chuẩn trong 50% axetonitril trong nước. Các dung dịch thử nghiệm đối chứng chất lượng ở nồng độ 10, 500 và 8000 ng/mL được điều chế bằng cách pha loãng theo chuỗi dung dịch gốc chuẩn trong 50% axetonitril trong nước. Các mẫu đối chứng chất lượng (QC) này được điều chế vào ngày phân tích theo cách giống như các mẫu chuẩn hiệu chuẩn.

1.6. Xử lý mẫu

5 μL mỗi dung dịch thử nghiệm chuẩn hiệu chuẩn (nồng độ 5, 10, 20, 50, 100, 500, 1000, 5000 và 10000 ng/mL) được bổ sung vào 50 μL máu của chuột Wistar Han trống (máu trống:nước=1:1) hoặc nước tiểu để đạt được các chuẩn hiệu chuẩn nồng độ từ 0,5 đến 1000 ng/mL (0,5, 1, 2, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 ng/mL) trong tổng thể tích 55 μL . Các mẫu đối chứng chất lượng (Quality Control - QC) ở nồng độ 1 ng/mL (thấp), 50 ng/mL (trung bình), 800 ng/mL (cao) đối với máu hoặc nước tiểu được chuẩn bị một cách độc lập đối với các mẫu được sử dụng cho các đường cong hiệu chuẩn. Các mẫu đối chứng chất lượng (QC) này được điều chế vào ngày phân tích theo cách giống như các mẫu chuẩn hiệu chuẩn.

55 μL mẫu chuẩn, 55 μL mẫu QC hoặc 55 μL mẫu chưa biết (50 μL máu hoặc nước tiểu với 5 μL 50% axetonitril) được trộn với 200 μL axetonitril chứa IS (dexamethason) để kết tủa protein. Sau đó các mẫu được khuấy lắc mạnh trong 30 giây. Sau khi ly tâm ở 4°C , tốc độ 4700 vòng/phút trong 30 phút, và 5 μL dịch nổi được tiêm vào hệ thống LC-MS/MS để phân tích định lượng.

1.7. Phân tích dược động học

Nồng độ chất thử nghiệm trong máu và nước tiểu đối với mỗi con vật sau khi truyền trong tĩnh mạch ở mức liều 1 mg/kg và sau khi dùng qua đường miệng ở mức liều 5 mg/kg được sử dụng để tính các thông số dược động học bằng cách sử dụng phương pháp phân tích không ngăn (Phoenix TM WinNonlin® 7.0). Thuật toán hình thang tuyến tính được sử dụng để tính AUC.

AUC qua đường miệng $h \cdot uM$: Diện tích dưới biên dạng nồng độ máu – thời gian (đơn vị: $h \cdot \mu M$) sau khi dùng qua đường miệng

%F: Sinh khả dụng qua đường miệng (%) thu được từ tỷ lệ liều-AUC chuẩn hóa sau khi dùng qua đường miệng và trong tĩnh mạch

Ue% PO: Phần trăm liều dùng qua đường miệng được thanh thải không đổi trong nước tiểu

Bảng 2

Ví dụ số	Độ chuẩn HAI EC>90	AUC dùng qua đường miệng $h \cdot uM$	%F	Ue% po
1	"++++"	"+"	"++"	"++"
2	"++++"	"+++"	"++"	"++"
3	"++++"	"+++"	"++"	"++"
4	"++++"	"+"	"++"	"++"
5	"++++"	"++"	"++"	"++"

6	"++++"	"+"	"++"	"++"
7	"++++"	"++"	"++"	"++"
8	"++++"	"+"	"++"	"++"
9	"++++"	"++"	"++"	"++"
10	"++++"			
11	"++++"	"++"	"++"	"++"
12	"++++"			
13	"++++"			
14	"++++"			
15	"++++"	"+"	"++"	"++"
16	"++++"	"++"	"++"	"++"
17	"++++"			
18	"++++"			
19	"++++"			
20	"++++"			
21	"++++"			
22	"++++"			
23	"++++"			
24	"++++"	"+"	"++"	"++"
25	"++++"			
26	"++++"			
27	"++++"			
28	"+"			
29	"++++"			
30	"++++"			
31	"++++"			
32	"++++"	"+"	"++"	"++"
33	"++++"			
34	"++++"			
35	"++++"			

36	"++++"			
37	"++++"			
38	"+++"			
39	"++++"			
40	"+++"			
41	"++++"			
42	"+++"			
43	"+++"			
44	"+++"			
45	"++++"			
46	"+++"			
47	"++++"			
48	"+++"			
49	"+++"			
50	"+++"			
51	"++++"			
52	"+++"			
53	"++++"			
54	"+++"			
55	"+++"			
56	"+++"			
57	"+++"			
58	"++++"			
59	"++++"			
60	"+++"			
61	"++++"	"++"	"++"	"+"
62	"+++"			
63	"++++"			
64	"++++"	"++"	"++"	"++"
65	"+++"			

66	"++++"			
67	"++++"			
68	"++++"			
69	"++++"			
70	"++++"			
71	"++++"			
72	"++++"			
73	"++++"	"+"	"++"	"++"
74	"++++"	"++"	"++"	"+"
75	"++++"			
76	"++++"			
77	"++++"			
78	"++++"			
79	"++++"			
80	"++++"			
81	"++++"			
82	"++++"			
83	"++++"			
84	"++++"			
85	"++++"			
86	"++++"			
87	"++++"			
88	"++++"			
89	"++++"			
90	"++++"			
91	"++++"			
92	"++++"			
93	"++++"	"+"	"++"	"+"
94	"++++"	"+"	"++"	"+"
95	"++++"			

96	"++++"			
97	"++++"			
98	"+++"			
99	"+++"			
100	"+++"			
101	"++++"	"+"	"++"	"+"
102	"++++"			
103	"++++"			
104	"++++"			
105	"+++"			
106	"++++"			
107	"++++"			
108	"++++"			
109	"++++"			
110	"++++"			

Chú thích đối với bảng 2

	AUC dùng qua đường miệng h* μ M n=3	%F	Ue% po
"+"	<0,5h. μ M	<10%	<0,5%
"++"	0,5<=x<=1h. μ M	10<=x<=30%	0,5<=x<=5%
"+++"	>1h. μ M	>30%	>5%

HAI nM

<50 "++++"

50-200 "+++"

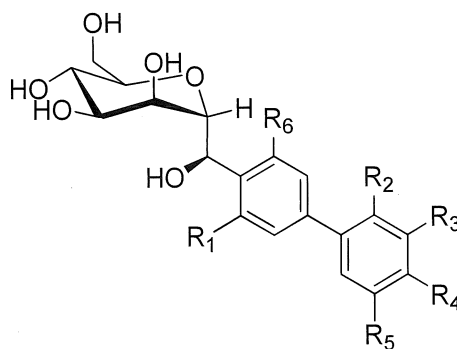
201-1000 “++”

>1000 “+”

Từ phần mô tả nêu trên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng hiểu các đặc điểm cơ bản của sáng chế này, có thể tạo ra các thay đổi và biến đổi khác nhau đối với sáng chế, mà không trệch khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế, để làm thích ứng nó với các việc sử dụng và các điều kiện khác nhau.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó,



(I)

trong đó

R_1 là CH_3 , CF_3 , hoặc Cl ;

R_2 là F , Cl , OR' , hoặc H ;

R_3 , R_4 , và R_5 độc lập là H , F , Cl , Br , $C_{3-6}xycloalkyl$, OR' , $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{1-6}alkyl$ (tùy ý được thế bằng tối đa bảy nguyên tử flo, tối đa một hydroxy, tối đa một $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, và tối đa một $-OC_{1-6}alkyl$); với điều kiện là không phải tất cả R_3 , R_4 , và R_5 đều đồng thời là hydro;

R_6 là H hoặc F ;

R' độc lập là H hoặc $C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng tối đa bảy nguyên tử flo.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R_1 là CH_3 hoặc CF_3 .

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_1 là CH_3 .

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 trong đó

R_1 là CH_3 hoặc CF_3 ;

R_2 là H ;

R_3 là F ;

R₄ là CH₃, Cl, Br, vinyl, CF₃, F, hoặc H;

R₅ là F hoặc H; và

R₆ là H.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Diflo-3,4'-dimetyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

6. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-Clo-3',5'-diflo-3-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

7. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-Bromo-3',5'-diflo-3-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

8. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Diflo-3-metyl-4'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

9. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-Flo-3-metyl-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

10. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-Flo-3-metyl-5'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

11. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-Hydroxy(3',4',5'-triflo-3-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

12. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Diflo-3-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

13. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-Diflo-3-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

14. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 cùng với chất mang dược dụng.

15. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 được bào chế để dùng qua đường miệng (PO).

16. Dược phẩm như được nêu trong điểm 15, trong đó dược phẩm này được chọn từ viên nén và viên nang.

17. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 được bào chế để dùng tại chỗ.