



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

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

(11)



1-0043446

(51)^{2022.01} C07D 209/18; C07D 519/00; A61K (13) B
31/4439; A61K 31/444; A61K 31/4545;
A61K 31/506; A61K 31/5377; A61P
31/14; C07D 401/14; C07D 403/04;
C07D 403/14; C07D 405/12; C07D
405/14; C07D 409/14; C07D 413/14;
C07D 417/14; C07D 471/04; C07D
471/10; C07D 487/04; C07D 491/107;
C07D 491/20; C07D 495/10; A61K
31/4045; A61K 31/437

(21) 1-2023-03414

(22) 27/10/2021

(86) PCT/JP2021/039623 27/10/2021

(87) WO 2022/092141 05/05/2022

(30) 2020-180856 28/10/2020 JP

(45) 25/02/2025 443

(43) 27/11/2023 428A

(73) 1. SHIONOGI & CO., LTD. (JP)

1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045 Japan

2. UBE CORPORATION (JP)

1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 7558633 Japan

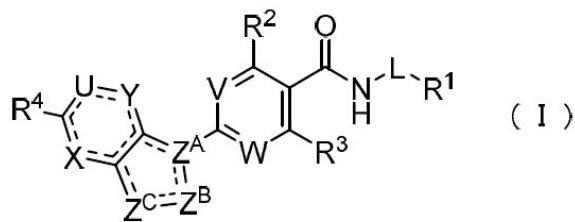
(72) OKANO, Azusa (JP); TATENO, Yusuke (JP); NODU, Kouhei (JP); SUZUKI, Shinji (JP); AKIYAMA, Toshiyuki (JP); MATOYAMA, Masaaki (JP); AKAZA, Hiroto (JP); FUKUDA, Takashi (JP).

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

(54) DẪN XUẤT AMIT CÓ HOẠT TÍNH CHỐNG VIRUT

(21) 1-2023-03414

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bởi công thức (I):



trong đó đường đứt nét biểu thị sự có mặt hoặc không có mặt của liên kết; R^1 là carboxy hoặc tương tự; L là carboxyclydiyl không thơm được thế hoặc không được thế hoặc tương tự; R^2 là alkyl được thế hoặc không được thế; R^3 là nguyên tử hydro hoặc tương tự; X là $=CR^X-$ hoặc $=N-$; Y là $=CR^Y-$ hoặc $=N-$; U là $-CR^U=$ hoặc $-N=$; V là $-CR^V=$ hoặc $-N=$; W là $=CR^W-$ hoặc $=N-$; Z^A là $-C=$ hoặc $-N-$; Z^B là $-CR^5R^6-$ hoặc tương tự; Z^C là $-CR^7R^8-$ hoặc tương tự; R^X , R^Y , R^V và R^W mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro hoặc tương tự; R^U là nguyên tử hydro hoặc tương tự; R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro hoặc tương tự; R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro hoặc tương tự; R^4 là alkyloxy được thế hoặc không được thế hoặc tương tự, hoặc muối được dụng của nó, có hoạt tính kháng virus.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

[0001]

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virus hô hấp hợp bào (dưới đây được gọi là “RSV”) và các bệnh liên quan gây ra bởi sự lây nhiễm và cũng đề cập đến các dược phẩm chứa các hợp chất này. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến các dẫn xuất amit có hoạt tính ức chế RSV.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

[0002]

Virus hô hấp hợp bào (RSV) ở người là virus ARN sợi đơn có nghĩa âm tính, mà thuộc giống Pneumovirus của họ Paramyxoviridae, và là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh viêm tiểu phế quản và viêm phổi ở trẻ em dưới 1 năm tuổi. Hầu hết trẻ em bị lây nhiễm RSV trước sinh nhật lần thứ hai của chúng, và khoảng 1-3% trong số chúng bị lây nhiễm cần điều trị tại bệnh viện. Người cao tuổi và người trưởng thành bị các rối loạn tim, phổi hoặc hệ thống miễn dịch là đặc biệt dễ mắc và có nguy cơ cao vì ốm nặng và các biến chứng (Tài liệu phi sáng chế 1).

[0003]

Có hai kiểu phụ kháng nguyên A và B của RSV. Hai kiểu thường là đồng lan truyền trong bùng phát RSV. Tuy nhiên, tỷ lệ của các kiểu này thay đổi theo địa lý và theo mùa, và đó được coi là một trong số các lý do về tác động lâm sàng khác nhau trong mỗi đợt bùng phát. Do đó, xét về việc điều trị đối với RSV, các tác nhân có hiệu quả chống cả các kiểu phụ A và B là được mong muốn (Tài liệu phi sáng chế 1).

[0004]

Đến nay, không có vaccin có thể ngăn ngừa lây nhiễm RSV. Palivizumab là kháng thể đơn dòng được sử dụng về phương diện phòng chống để ngăn ngừa lây nhiễm RSV ở trẻ em có nguy cơ cao, ví dụ, trẻ sinh non, và trẻ em mắc bệnh tim hoặc phổi. Chi phí điều trị cao với palivizumab đã hạn chế sử dụng thuốc này. Tương tự axit nucleic, ribavirin, được phê chuẩn ở Hợp chủng quốc Hoa Kỳ là tác nhân chỉ kháng virus để điều trị lây nhiễm RSV, nhưng hiệu lực của nó bị hạn chế và có vấn đề về hồ sơ tác dụng phụ. Do đó, có nhu cầu về điều trị RSV an toàn và hiệu quả mà có thể được sử dụng rộng rãi cho tất cả các kiểu RSV và các nhóm tuổi từ trẻ em đến người lớn tuổi (Tài liệu phi sáng chế 1).

[0005]

Các chất ức chế nhắm mục tiêu vào protein F liên quan đến sự dung hợp màng RSV, như là Ziresovir, JNJ-537186 78 và RV-521, các chất ức chế nhắm mục tiêu vào protein N liên quan đến sự làm ổn định hệ gen, như là EDP-938, và các chất ức chế nhắm mục tiêu vào polymeraza của protein L, như là PC786, là về sự phát triển lâm sàng đối với liệu pháp RSV (Tài liệu phi sáng chế 2).

Đến nay, không có dẫn xuất amit nào có hoạt tính ức chế RSV, như là those được mô tả trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này, được biết đến.

Tài liệu trong lĩnh vực kỹ thuật

Tài liệu phi sáng chế

[0006]

Tài liệu phi sáng chế 1: Cellular and Molecular Life Sciences, 2020, Jun 16, 1-14

Tài liệu phi sáng chế 2: Expert Opinion on Investigational Drugs, 2020, Mar 29, 3, 285-294

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần giải quyết bởi sáng chế

[0007]

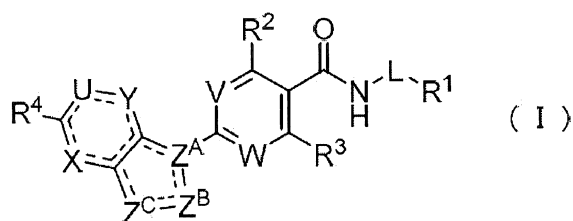
Mục đích của sáng chế này là đề xuất các hợp chất mới có hoạt tính ức chế RSV. Ưu tiên hơn là, sáng chế đề xuất các hợp chất hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa lây nhiễm RSV và các bệnh liên quan gây ra bởi sự lây nhiễm, và các thuốc chứa các hợp chất này.

Biện pháp giải quyết vấn đề

[0008]

Sáng chế đề cập đến các mục (1) đến (17) dưới đây.

(1) Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

đường đứt nét biểu thị sự có mặt hoặc không có mặt của liên kết; R^1 là carboxy, xyano, heterocyclyl thơm được thế hoặc không được thế, $-C(=O)-NR^{1B}R^{1C}$ hoặc $-CH=CHC(=O)-OH$;

R^{1B} và R^{1C} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế hoặc heterocyclylsulfonyl không thơm được thế hoặc không được thế;

L là carboxycyldiyl không thơm được thế hoặc không được thế, heterocyclydiyl không thơm được thế hoặc không được thế hoặc alkylen được thế hoặc không được thế;

R^2 là alkyl được thế hoặc không được thế;

R^3 là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkyloxy được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế hoặc carbamoyl được thế hoặc không được thế;

X là $=CR^X-$ hoặc $=N-$;

Y là $=CR^Y-$ hoặc $=N-$;

U là $-CR^U=$ hoặc $-N=$;

V là $=CR^V=$ hoặc $-N=$;

W là $=CR^W-$ hoặc $=N-$;

Z^A là $-C=$ hoặc $-N-$;

Z^B là $-CR^5R^6-$, $-CR^5=$, $-NR^5-$ hoặc $-N=$;

Z^C là $-CR^7R^8-$, $-CR^7=$, $-NR^7-$ hoặc $=N-$;

R^X , R^Y , R^V và R^W mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, xyano, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế hoặc carbamoyl được thế hoặc không được thế;

R^U là nguyên tử hydro, alkyloxy được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxy không thom được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxy không thom được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, hydroxy, halogen, carboxyclyl thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thom được thế hoặc không được thế hoặc carboxyclyl không thom được thế hoặc không được thế;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, heteroxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, hydroxy hoặc alkyl được thế hoặc không được

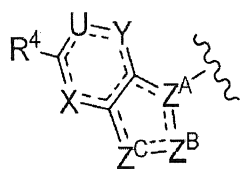
thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo;

R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclylsulfonyl không thơm được thế hoặc không được thế, alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế hoặc vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế; hoặc

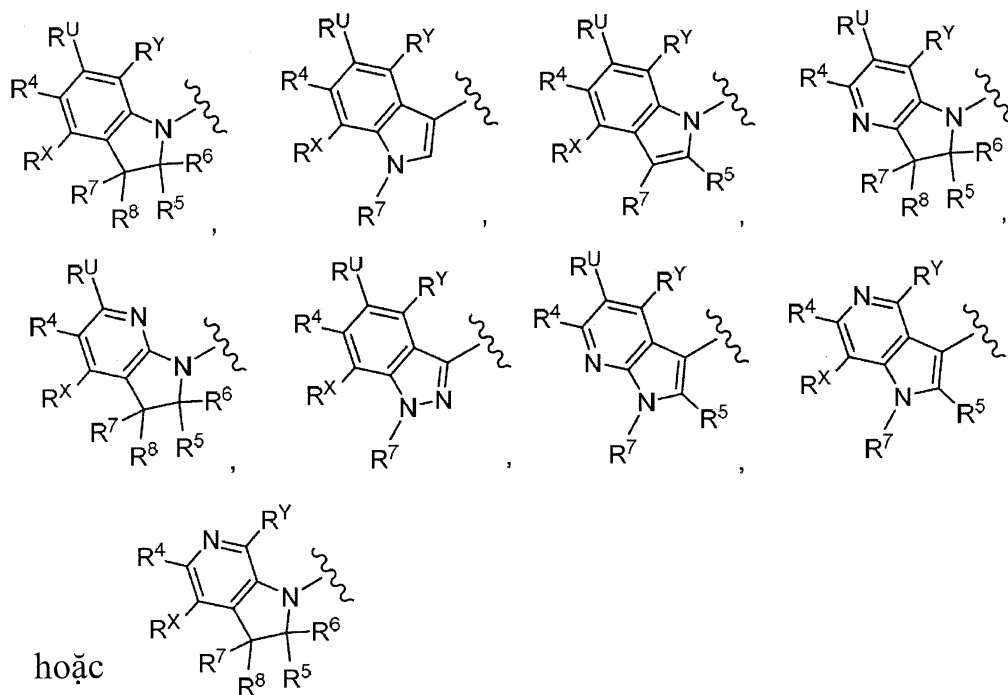
R^5 và R^7 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế hoặc vòng cacbon thơm được thế hoặc không được thế; hoặc

R^4 là nguyên tử hydro, alkyloxy được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxy thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxy thơm được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, hydroxy, halogen, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclylcarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc R^4 và R^U cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc muối được dụng của nó.

- (2) Hợp chất của mục (1), trong đó R^1 là carboxy, hoặc muối được dụng của nó.
- (3) Hợp chất của mục (1) hoặc (2), trong đó L là carboxyclydiyl không thơm được thể hoặc không được thể, hoặc muối được dụng của nó.
- (4) Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3), trong đó R^3 là nguyên tử hydro, hoặc muối được dụng của nó.
- (5) Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4), trong đó V là $-N=$ và W là $=N-$, hoặc muối được dụng của nó.
- (6) Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (5), trong đó nhóm có công thức:

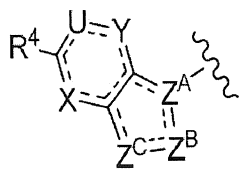


là

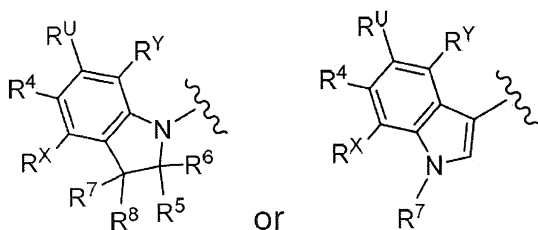


trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong mục (1), hoặc muối được dụng của nó.

(7) Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (6), trong đó nhóm có công thức:

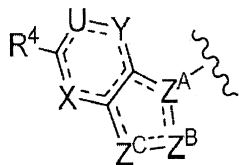


là

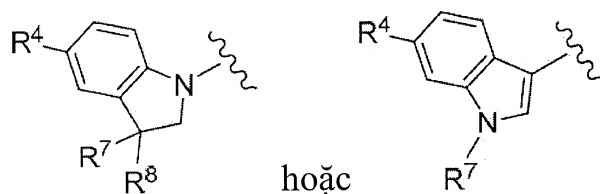


trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong mục (1), hoặc muối được dụng của nó.

(8) Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (7), trong đó nhóm có công thức:

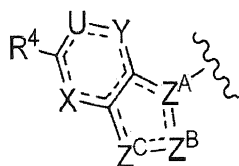


là

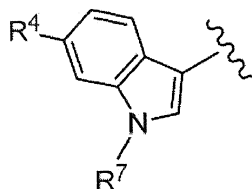


trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong mục (1), hoặc muối được dụng của nó.

(9) Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8), trong đó nhóm có công thức:



là

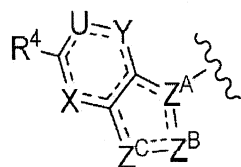


trong đó

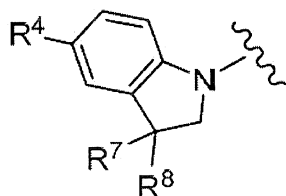
R^4 là như được xác định trong mục (1); và

R^7 là alkyl được thế hoặc không được thế, carboxycyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxycyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxycyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxycyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế hoặc carboxycylsulfonyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc muối được dụng của nó.

(10) Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8), trong đó nhóm có công thức:



là



trong đó

R^4 là như được xác định trong mục (1); và

R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế hoặc vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc muối được dụng của nó.

(11) Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10), trong đó R^4 là alkyloxy được thế hoặc không được thế, heterocycloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxy thơm được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, hydroxy, halogen, carboxycyl thơm được thế hoặc không được thế, heterocycl không thơm được thế hoặc không được thế hoặc carboxycyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc muối được dụng của nó.

(12) Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (11), trong đó R^4 là heterocycloxy không thơm được thế hoặc không được thế hoặc carboxycyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc muối được dụng của nó.

(13) Hợp chất của mục (1) được lựa chọn từ nhóm gồm các hợp chất I-082, I-162, I-481, I-496, I-503, I-506, I-549, I-552, I-568, I-569, I-570, I-571, I-591, I-613, I-617 và I-618 hoặc muối được dụng của nó.

(14) Dược phẩm chứa hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (13) hoặc muối được dụng của nó.

(15) Dược phẩm của mục (14) có hoạt tính kháng virus RS.

(16) Phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa lây nhiễm RSV, khác biệt ở chỗ

hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (13) hoặc muối được dụng của nó được cho dùng.

(17) Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (13) hoặc muối được dụng của nó để điều trị và/hoặc ngăn ngừa lây nhiễm RSV.

(18) Sử dụng hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (13), hoặc muối được dụng của nó để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa lây nhiễm RSV.

Hiệu quả của sáng chế

[0009]

Các hợp chất của sáng chế này có hoạt tính ức chế RSV và là hữu ích làm các tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa đối với lây nhiễm RSV và các bệnh liên quan gây ra bởi lây nhiễm.

Phương án ưu tiên thực hiện sáng chế

[0010]

Dưới đây, ý nghĩa của mỗi thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này sẽ được mô tả. Trừ phi được nêu rõ theo cách khác, mỗi thuật ngữ được sử dụng theo cùng nghĩa, một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác.

Thuật ngữ “gồm có” nghĩa là có chỉ các yếu tố cấu thành.

Thuật ngữ “chứa” nghĩa là các yếu tố không giới hạn ở các yếu tố cấu thành, và các yếu tố không được mô tả không loại trừ.

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả trong khi thể hiện các phương án lấy làm ví dụ. Khắp bản mô tả này, cần hiểu rằng, trừ phi được nêu rõ theo cách khác, cách biểu hiện dạng số ít cũng gồm khái niệm dạng số nhiều của nó. Do đó, cần hiểu rằng, trừ phi được nêu rõ theo cách khác, mạo từ đối với dạng số ít (chẳng

hạn, trong trường hợp tiếng Anh, “a”, “an”, “the”, hoặc tương tự) cũng gồm khái niệm dạng số nhiều của nó.

Thêm nữa, cần hiểu rằng, trừ phi được nêu rõ theo cách khác, các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này được sử dụng theo các nghĩa thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật được mô tả ở trên. Do đó, trừ phi được xác định theo cách khác, tất cả các thuật ngữ và thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này mà sáng chế thuộc về đó. Trong trường hợp ngược lại, ưu tiên là đã được đưa ra cho bản mô tả này (gồm các định nghĩa).

[0011]

“Halogen” gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot. Cụ thể, nguyên tử flo và nguyên tử clo là được ưu tiên.

[0012]

“Alkyl” gồm các nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh mỗi nhóm có 1 đến 15 nguyên tử cacbon, ưu tiên là 1 đến 10 nguyên tử cacbon, ưu tiên hơn là 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và còn ưu tiên hơn là 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, isohexyl, n-heptyl, isoheptyl, n-octyl, isooctyl, n-nonyl, và n-dexyl.

Các phương án được ưu tiên về “alkyl” gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, và n-pentyl. Các phương án được ưu tiên hơn gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, và tert-butyl.

[0013]

“Alkenyl” gồm các nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh mỗi

nhóm có một hoặc nhiều liên kết đôi ở vị trí bất kỳ và có 2 đến 15 nguyên tử cacbon, ưu tiên là 2 đến 10 nguyên tử cacbon, ưu tiên hơn là 2 đến 6 nguyên tử cacbon, và còn ưu tiên hơn là 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ gồm vinyl, alyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, prenyl, butadienyl, pentenyl, isopentenyl, pentadienyl, hexenyl, isohexenyl, hexadienyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, dextenyl, undextenyl, dodextenyl, tridextenyl, tetradextenyl, và pentadextenyl.

Các phương án được ưu tiên về “alkenyl” gồm vinyl, alyl, propenyl, isopropenyl, và butenyl. Các phương án được ưu tiên hơn gồm etenyl và n-propenyl.

[0014]

“Alkynyl” gồm các nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh mỗi nhóm có một hoặc nhiều liên kết ba ở vị trí bất kỳ và có 2 đến 10 nguyên tử cacbon, ưu tiên là 2 đến 8 nguyên tử cacbon, ưu tiên hơn là 2 đến 6 nguyên tử cacbon, và còn ưu tiên hơn là 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Alkynyl có thể còn có liên kết đôi ở vị trí bất kỳ. Các ví dụ gồm etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, và dextynyl.

Các phương án được ưu tiên về “alkynyl” gồm etynyl, propynyl, butynyl, và pentynyl. Các phương án được ưu tiên hơn gồm etynyl và propynyl.

[0015]

“Alkylen” gồm các nhóm hydrocarbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh mỗi nhóm có 1 đến 15 nguyên tử cacbon, ưu tiên là 1 đến 10 nguyên tử cacbon, ưu tiên hơn là 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và còn ưu tiên hơn là 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ gồm metylen, etylen, trimetylen, propylen, tetrametylen, pentametylen, và hexametylen.

[0016]

“Carboxyclyl thơm” nghĩa là nhóm hydrocarbon thơm vòng có vòng đơn hoặc hai hoặc nhiều vòng. Các ví dụ gồm phenyl, naphthyl, anthryl, và phenanthryl.

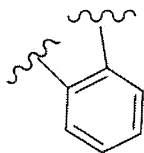
Các phương án được ưu tiên về “carboxyclyl thơm” gồm phenyl.

[0017]

“Vòng cacbon thơm” nghĩa là vòng được dẫn xuất từ “carboxyclyl thơm” ở trên.

[0018]

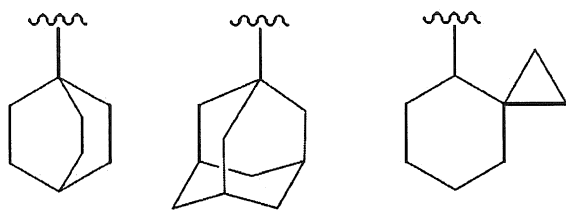
“R⁵ và R⁷ cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon thơm được thế hoặc không được thế” gồm, chẳng hạn, các vòng dưới đây.



[0019]

“Carboxyclyl không thơm” nghĩa là nhóm hydrocarbon bão hòa vòng hoặc nhóm hydrocarbon chưa bão hòa không thơm vòng, cả hai có vòng đơn hoặc hai hoặc nhiều vòng. “Carboxyclyl không thơm” có hai hoặc nhiều vòng cũng gồm carboxyclyl không thơm có vòng đơn hoặc hai hoặc nhiều vòng, mà vòng trong “carboxyclyl thơm” ở trên được ngưng tụ.

Thêm nữa, “carboxyclyl không thơm” cũng gồm nhóm có cầu hoặc nhóm tạo ra vòng spiro, như là dưới đây.



Carboxycyclyl không thơm có vòng đơn ưu tiên là có 3 đến 16 nguyên tử cacbon, ưu tiên hơn là 3 đến 12 nguyên tử cacbon, và còn ưu tiên hơn là 4 đến 8 nguyên tử cacbon. Các ví dụ gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl, xyclodexyl, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và xyclohexadienyl.

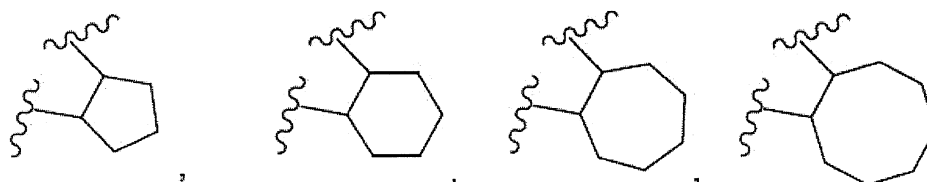
Carboxycyclyl không thơm có hai hoặc nhiều vòng ưu tiên là có 8 đến 20 nguyên tử cacbon, và ưu tiên hơn là 8 đến 16 nguyên tử cacbon. Các ví dụ gồm indanyl, indenyl, axenaphthyl, tetrahydronaphthyl, và fluorenyl.

[0020]

“Vòng cacbon không thơm” nghĩa là vòng được dẫn xuất từ “carboxycyclyl không thơm” ở trên.

[0021]

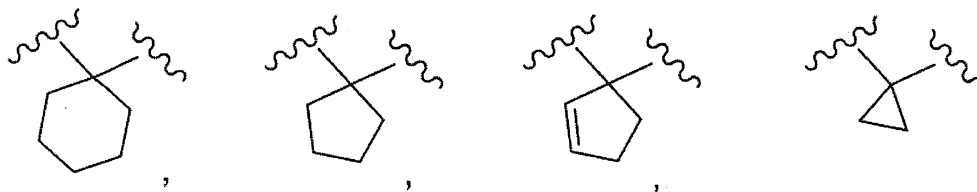
Các ví dụ về “ R^5 và R^7 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế” gồm các vòng dưới đây.



[0022]

Các ví dụ về “ R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế” gồm các vòng

dưới đây.



[0023]

“Carboxyclyldiyl không thơm” nghĩa là nhóm hóa trị hai được dẫn xuất từ “vòng cacbon không thơm” ở trên. Các ví dụ gồm xyclopropandiyl, xyclobutandiyl, xyclopentandiyl, xyclohexandiyl, xycloheptandiyl, xyclooctandiyl, bixyclo[2.2.2]octandiyl, bixyclo[2.2.1]heptandiyl, adamantandiyl. Một nguyên tử cacbon có thể có hai tay liên kết. Các ví dụ gồm xyclohexan-1,1-diyl và adamantan-2,2-diyl.

[0024]

“Heteroxyclyl thơm” nghĩa là nhóm vòng thơm có vòng đơn hoặc hai hoặc nhiều vòng, mà có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn tùy ý từ O, S, và N trong (các) vòng.

Heteroxyclyl thơm có hai hoặc nhiều vòng cũng gồm heteroxyclyl thơm có vòng đơn hoặc hai hoặc nhiều vòng, mà vòng trong “carboxyclyl thơm” ở trên được ngưng tụ, và tay liên kết có thể được mang bởi bất kỳ vòng nào trong số các vòng.

Heteroxyclyl thơm có vòng đơn ưu tiên là vòng có 5 đến 8 cạnh, và ưu tiên hơn là vòng có 5 cạnh hoặc 6 cạnh. Các ví dụ của heteroxyclyl thơm có 5 cạnh gồm pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, và thiadiazolyl. Các ví dụ của heteroxyclyl thơm có 6 cạnh gồm pyridyl pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và triazinyl.

Heteroxyclyl thơm có hai vòng ưu tiên là vòng có 8 đến 10 cạnh, và ưu tiên hơn là vòng có 9 cạnh hoặc 10 cạnh. Các ví dụ gồm indolyl, isoindolyl, indazolyl, indoliziny, quinoliny, isoquinoliny, xinoliny, phthalaziny, quinazoliny, naphthyridiny, quinoxaliny, puriny, pteridiny, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl benzoxadiazolyl, benzisothiazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzothienyl, benzotriazolyl, imidazopyridyl, triazolopyridyl, imidazothiazolyl, pyrazinopyridaziny, oxazolopyridyl, và thiazolopyridyl.

Heteroxyclyl thơm có ba hoặc nhiều vòng ưu tiên là vòng có 13 đến 15 cạnh. Các ví dụ gồm carbazolyl, acridiny, xanthenyl, phenothiaziny, phenoxathiiny, phenoxaziny, và dibenzofuryl.

[0025]

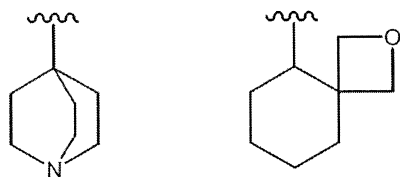
“Vòng dị vòng thơm” nghĩa là vòng được dẫn xuất từ “heteroxyclyl thơm” ở trên.

[0026]

“Heteroxyclyl không thơm” nghĩa là nhóm vòng không thơm có vòng đơn hoặc hai hoặc nhiều vòng, mà có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn tùy ý từ O, S, và N trong (các) vòng. Heteroxyclyl không thơm có hai hoặc nhiều vòng cũng gồm heteroxyclyl không thơm có vòng đơn hoặc hai hoặc nhiều vòng, mà vòng trong mỗi loại trong số “carboxyclyl thơm”, “carboxyclyl không thơm”, và/hoặc “heteroxyclyl thơm” ở trên được ngưng tụ, cũng như carboxyclyl không thơm có vòng đơn hoặc hai hoặc nhiều vòng, mà vòng trong “heteroxyclyl thơm” ở trên được ngưng tụ, và tay liên kết có thể được mang bởi bất kỳ vòng nào trong số các vòng.

Thêm nữa, “heteroxyclyl không thơm” cũng gồm nhóm có cầu hoặc nhóm

tạo ra vòng spiro, như là dưới đây.



Heteroxycycl không thơm có vòng đơn ưu tiên là vòng có 3 đến 8 cạnh, và ưu tiên hơn là vòng có 5 cạnh hoặc 6 cạnh.

Các ví dụ của heteroxycycl không thơm có 3 cạnh gồm thiiranyl, oxiranyl, và aziridinyl. Các ví dụ của heteroxycycl không thơm có 4 cạnh gồm oxetanyl và azetidiny. Các ví dụ của heteroxycycl không thơm có 5 cạnh gồm oxathiolanyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, pyrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, tetrahydrofuryl, dihydrothiazolyl, tetrahydroisothiazolyl, dioxolanyl, dioxolyl, và thiolanyl. Các ví dụ của heteroxycycl không thơm có 6 cạnh gồm dioxanyl, thianyl, piperidyl, piperazinyl, morpholynyl, morpholino, thiomorpholynyl, thiomorpholino, dihydropyridyl, tetrahydropyridyl, tetrahydropyranyl, dihydroxazinyl, tetrahydropyridazinyl, hexahydropyrimidinyl, dioxazinyl, thiinyl, và thiazinyl. Các ví dụ của heteroxycycl không thơm có 7 cạnh gồm hexahydroazepinyl, tetrahydrodiazepinyl, và oxepanyl.

Heteroxycycl không thơm có hai hoặc nhiều vòng ưu tiên là vòng có 8 đến 20 cạnh, và ưu tiên hơn là vòng có 8 đến 10 cạnh. Các ví dụ gồm indolinyl, isoindolinyl, chromanyl, và isochromanyl.

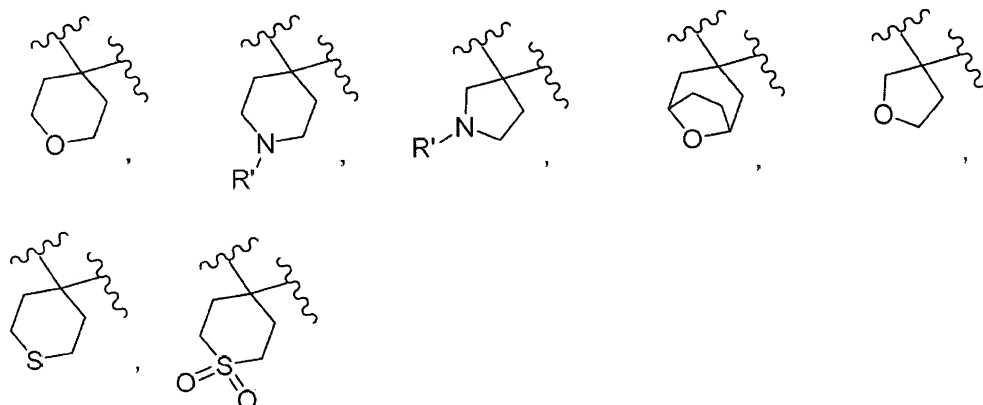
[0027]

“Vòng dị vòng không thơm” nghĩa là vòng được dẫn xuất từ “heteroxycycl không thơm” ở trên.

[0028]

Các ví dụ của “R⁷ và R⁸ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo

thành vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế” gồm các vòng dưới đây.

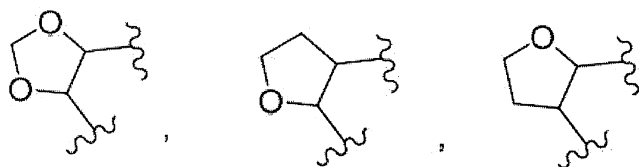


trong đó

R' là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkyloxycarbonyl được thế hoặc không được thế, heterocyclyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, heterocyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế.

[0029]

Các ví dụ của “R⁴ và R^U cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng không thơm được thế” gồm các vòng dưới đây.



[0030]

“Heterocyclyldiyl không thơm” nghĩa là nhóm hóa trị hai được dẫn xuất từ “vòng dị vòng không thơm” ở trên. “Heterocyclyldiyl không thơm” gồm diyl vòng không thơm có 1 đến 9 cacbon chứa 1 đến 4 nguyên tử nitơ, oxy và/hoặc lưu huỳnh. Các ví dụ gồm pyrolindiyl, pyrrolidindiyl, imidazolinediyl,

imidazolidindiy, pyrazolinediy, pyrazolidindiy, piperidindiy, piperazinediy, morpholindiy, tetrahydropyrandiy. Một nguyên tử cacbon có thể có hai tay liên k  ts. Các ví dụ gồm tetrahydropyran-4,4-diyl, và piperidin-4,4-diyl.

[0031]

“Trialkylsilyl” nghĩa là nhóm có ba trong số “các alkyl” ở trên được liên kết với nguyên tử silic. Ba nhóm alkyl có thể giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ gồm trimethylsilyl, triethylsilyl, và tert-butyl dimethylsilyl.

[0032]

Trong bản mô tả này, cụm từ “có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α ” nghĩa là “có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế α ”. Cụm từ này cũng áp dụng cho các nhóm phần tử thế β , γ , và γ' .

[0033]

Các ví dụ của các phần tử thế cho “alkyl được thế”, “alkenyl được thế”, “alkynyl được thế”, “alkyloxy được thế”, “alkenyloxy được thế”, “alkynyloxy được thế”, “alkylcarbonyloxy được thế”, “alkenylcarbonyloxy được thế”, “alkynylcarbonyloxy được thế”, “alkylcarbonyl được thế”, “alkenylcarbonyl được thế”, “alkynylcarbonyl được thế”, “alkyloxycarbonyl được thế”, “alkenyloxycarbonyl được thế”, “alkynyloxycarbonyl được thế”, “alkylsulfanyl được thế”, “alkenylsulfanyl được thế”, “alkynylsulfanyl được thế”, “alkylsulfinyl được thế”, “alkenylsulfinyl được thế”, “alkynylsulfinyl được thế”, “alkylsulfonyl được thế”, “alkenylsulfonyl được thế”, và “alkynylsulfonyl được thế” gồm Nhóm phần tử thế A dưới đây. Một hoặc nhiều (các) nhóm được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế A dưới đây có thể được gắn vào nguyên tử cacbon ở vị trí bất kỳ.

Nhóm phần tử thế A: halogen, hydroxy, carboxy, formyl, formyloxy, sulfanyl,

sulfino, sulfo, thioformyl, thiocarboxy, dithiocarboxy, thiocarbamoyl, xyano, nitro, nitroso, azido, hydrazino, ureido, amidino, guanidino, pentaflorothio, trialkylsilyl,

alkyloxy mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenyloxy mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynyloxy mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylcarbonyloxy mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenylcarbonyloxy mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynylcarbonyloxy mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylcarbonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenylcarbonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynylcarbonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkyloxycarbonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenyloxycarbonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynyloxycarbonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylsulfanyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenylsulfanyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynylsulfanyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylsulfinyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenylsulfinyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynylsulfinyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylsulfonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenylsulfonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynylsulfonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α ,

amino mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế β , imino mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế β , carbamoyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế β , sulfamoyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế β ,

carboxycyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxycyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxycyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxycyl không thơm mà có

21

thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxyclylsulfanyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxyclylsulfinyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxyclylsulfinyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxyclylsulfinyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxyclylsulfinyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxyclylsulfonyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxyclylsulfonyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxyclylsulfonyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , và heteroxyclylsulfonyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' .

[0034]

Nhóm phần tử thế α : halogen, hydroxy, carboxy, alkyloxy, haloalkyloxy, alkenyloxy, alkynyloxy, sulfanyl, và xyano.

[0035]

Nhóm phần tử thế β : halogen, hydroxy, carboxy, xyano, alkyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylcarbonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , và alkenylcarbonyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkynylcarbonyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkylsulfanyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkenylsulfanyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkynylsulfanyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkylsulfinyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkenylsulfinyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynylsulfinyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylsulfonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenylsulfonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynylsulfonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α ,

carboxyclyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxyclyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxyclyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxyclyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxyclylalkyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxyclylalkyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxyclylalkyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxyclylalkyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxyclylcarbonyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxyclylcarbonyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxyclylcarbonyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxyclylcarbonyl không thơm mà có thể được thế bằng nhóm γ' , carboxyclyloxycarbonyl thơm mà có thể được thế bằng nhóm γ , carboxyclyloxycarbonyl không thơm mà có thể được thế bằng nhóm γ' , heteroxyclyloxycarbonyl thơm mà có thể được thế bằng nhóm γ , heteroxyclyloxycarbonyl không thơm mà có thể được thế bằng nhóm γ' , carboxyclylsulfanyl thơm mà có thể được thế bằng nhóm γ , carboxyclylsulfanyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxyclylsulfanyl thơm mà có thể được thế bằng nhóm γ , heteroxyclylsulfanyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxyclylsulfinyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxyclylsulfinyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxyclylsulfinyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxyclylsulfinyl không thơm mà có thể được thế bằng nhóm γ' , carboxyclylsulfonyl thơm mà có thể được thế bằng nhóm γ , carboxyclylsulfonyl không thơm mà có thể được thế bằng nhóm γ' , heteroxyclylsulfonyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , và heteroxyclylsulfonyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' .

[0036]

Nhóm phần tử thế γ : Nhóm phần tử thế α , alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkenyl, alkynyl, alkylcarbonyl, haloalkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, và alkynylcarbonyl.

[0037]

Nhóm phần tử thế γ' : Nhóm phần tử thế γ và oxo.

[0038]

Các ví dụ của các phần tử thế trên vòng của “vòng cacbon thơm được thế” và “vòng dị vòng thơm” đối với “carboxyclyl thơm được thế”, “heteroxyclyl thơm được thế”, “carboxycyloxy thơm được thế”, “heteroxycyloxy thơm được thế”, “carboxyclylcarbonyloxy thơm được thế”, “heteroxyclylcarbonyloxy thơm được thế”, “carboxyclylcarbonyl thơm được thế”, “heteroxyclylcarbonyl thơm được thế”, “carboxycyloxycarbonyl thơm được thế”, “heteroxycyloxycarbonyl thơm được thế”, “carboxycylsulfanyl thơm được thế”, “heteroxycylsulfanyl thơm được thế”, “carboxycylsulfinyl thơm được thế”, “heteroxycylsulfinyl thơm được thế”, “carboxycylsulfonyl thơm được thế”, “heteroxycylsulfonyl thơm được thế”, “vòng cacbon thơm được thế được tạo ra bởi R^5 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào đó” gồm các Nhóm phần tử thế B dưới đây. Một hoặc nhiều (các) nhóm được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế B dưới đây có thể được gắn vào nguyên tử ở vị trí bất kỳ trên vòng.

Nhóm phần tử thế B: halogen, hydroxy, carboxy, formyl, formyloxy, sulfanyl, sulfino, sulfo, thioformyl, thiocarboxy, dithiocarboxy, thiocarbamoyl, xyano, nitro, nitroso, azido, hydrazino, ureido, amidino, guanidino, pentaflorothio, trialkylsilyl,

alkyl được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenyl được thế bằng Nhóm phần tử

thế α , alkynyl được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkyloxy được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenyloxy được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynyloxy được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylcarbonyloxy mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenylcarbonyloxy mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynylcarbonyloxy mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylcarbonyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkenylcarbonyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkynylcarbonyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkyloxycarbonyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkenyloxycarbonyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkynyloxycarbonyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkylsulfanyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenylsulfanyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynylsulfanyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylsulfinyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenylsulfinyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkynylsulfinyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkylsulfonyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkenylsulfonyl mà có thể được thế bằng nhóm α , alkynylsulfonyl mà có thể được thế bằng nhóm α ,

amino mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế β , imino mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế β , carbamoyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế β , sulfamoyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế β ,

carboxyclyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxyclyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxyclyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxyclyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxyclyloxy thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxyclyloxy không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxyclyloxy thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxyclyloxy không thơm mà có thể được thế bằng

Nhóm phần tử thế γ' , carboxycylcarbonyloxy thơm mà có thể được thế bằng
 Nhóm phần tử thế γ , carboxycylcarbonyloxy không thơm mà có thể được thế
 bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxycylcarbonyloxy thơm mà có thể được thế
 bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxycylcarbonyloxy không thơm mà có thể được
 thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxycylcarbonyl thơm mà có thể được thế
 bằng nhóm γ , carboxycylcarbonyl không thơm mà có thể được thế bằng nhóm
 γ' , heteroxycylcarbonyl thơm mà có thể được thế bằng nhóm γ ,
 heteroxycylcarbonyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' ,
 carboxycyloxy carbonyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ ,
 carboxycyloxy carbonyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế
 γ' , heteroxycyloxy carbonyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ ,
 heteroxycyloxy carbonyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử
 thế γ' , carboxycylalkyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ ,
 carboxycylalkyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' ,
 heteroxycylalkyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ ,
 heteroxycylalkyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' ,
 carboxycylalkyloxy thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ ,
 carboxycylalkyloxy không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' ,
 heteroxycylalkyloxy thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ ,
 heteroxycylalkyloxy không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' ,
 carboxycylalkyloxy carbonyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ ,
 carboxycylalkyloxy carbonyl không thơm mà có thể được thế bằng nhóm γ' ,
 heteroxycylalkyloxy carbonyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế
 γ , heteroxycylalkyloxy carbonyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm
 phần tử thế γ' , carboxycylalkyloxy thomalkyl, mà có thể được thế bằng Nhóm
 phần tử thế γ , carboxycylalkyloxy không thomalkyl mà có thể được thế bằng
 Nhóm phần tử thế γ' , heteroxycylalkyloxy thomalkyl mà có thể được thế bằng

Nhóm phần tử thể γ , heteroxyclylalkyloxy không thomalkyl mà có thể được thể bằng Nhóm phần tử thể γ' , carboxyclylsulfanyl thom mà có thể được thể bằng Nhóm phần tử thể γ , carboxyclylsulfanyl không thom mà có thể được thể bằng Nhóm phần tử thể γ' , heteroxyclylsulfanyl thom mà có thể được thể bằng Nhóm phần tử thể γ , heteroxyclylsulfanyl không thom mà có thể được thể bằng nhóm γ' , carboxyclylsulfinyl thom mà có thể được thể bằng nhóm γ , carboxyclylsulfinyl không thom mà có thể được thể bằng nhóm γ' , heteroxyclylsulfinyl thom mà có thể được thể bằng Nhóm phần tử thể γ , heteroxyclylsulfinyl không thom mà có thể được thể bằng Nhóm phần tử thể γ' , carboxyclylsulfonyl thom mà có thể được thể bằng Nhóm phần tử thể γ , carboxyclylsulfonyl không thom mà có thể được thể bằng Nhóm phần tử thể γ' , heteroxyclylsulfonyl thom mà có thể được thể bằng Nhóm phần tử thể γ , và heteroxyclylsulfonyl không thom mà có thể được thể bằng Nhóm phần tử thể γ' .

[0039]

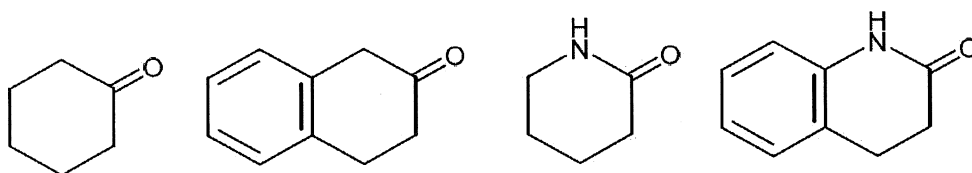
Các ví dụ của các phần tử thể trên vòng của “vòng cacbon không thom” hoặc “vòng dị vòng không thom” đối với “carboxyclyl không thom được thể”, “heteroxyclyl không thom được thể”, “carboxyclyloxy không thom được thể”, “heteroxyclyloxy không thom được thể”, “carboxyclylcarbonyloxy không thom được thể”, “heteroxyclylcarbonyloxy không thom được thể”, “carboxyclylcarbonyl không thom được thể”, “heteroxyclylcarbonyl không thom được thể”, “carboxyclyloxycarbonyl không thom được thể”, “heteroxyclyloxycarbonyl không thom được thể”, “carboxyclylsulfanyl không thom được thể”, “heteroxyclylsulfanyl không thom được thể”, “carboxyclylsulfinyl không thom được thể”, “heteroxyclylsulfinyl không thom được thể”, “carboxyclylsulfonyl không thom được thể”, “heteroxyclylsulfonyl không thom được thể”, “carboxyclyldiyl không thom được thể”,

“heteroxyclyldiyl không thơm được thế”, “carboxyclyloxyimino không thơm được thế”, “carboxycyliminooxy không thơm được thế”, “vòng cacbon không thơm được thế được tạo ra bởi R^5 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào đó”, “vòng cacbon không thơm được thế được tạo ra bởi R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào đó”, “vòng dị vòng không thơm được thế được tạo ra bởi R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào đó” và “vòng dị vòng không thơm được thế được tạo ra bởi R^4 và R^U cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào đó” gồm Nhóm phần tử thế C dưới đây. Một hoặc nhiều (các) nhóm được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế C dưới đây có thể được gắn vào nguyên tử ở vị trí bất kỳ của vòng.

Nhóm phần tử thế C: Nhóm phần tử thế B và oxo.

[0040]

Khi “vòng cacbon không thơm” hoặc “vòng dị vòng không thơm” được thế bằng “oxo”, nghĩa là vòng trong đó hai nguyên tử hydro trên nguyên tử cacbon được thế, như sau.



[0041]

Các ví dụ của nhóm phần tử thế đối với “amino được thế”, “imino được thế”, “carbamoyl được thế” và “sulfamoyl được thế” là như được liệt kê trong Nhóm phần tử thế D, như sau, và có thể một hoặc hai nhóm được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế D.

Nhóm phần tử thế D: halogen, hydroxy, carboxy, xyano, alkyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần

tử thế α , alkynyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylcarbonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , và alkenylcarbonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynylcarbonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylsulfanyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenylsulfanyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α alkynylsulfanyl, alkylsulfinyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenylsulfinyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynylsulfinyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkylsulfonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkenylsulfonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , alkynylsulfonyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế α , amino mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế β , imino mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế β , carbamoyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế β , sulfamoyl mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế β , sulfamoyl mà có thể được thế bằng nhóm phần tử thế,

carboxyclyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxyclyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxyclyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxyclyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxyclylalkyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxyclylalkyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxyclylalkyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxyclylalkyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxyclylcarbonyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxyclylcarbonyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heteroxyclylcarbonyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heteroxyclylcarbonyl không thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxycyloxycarbonyl thơm mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử

thế γ , carboxycyloxy carbonyl không thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heterocyloxy carbonyl thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heterocyloxy carbonyl không thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxycylsulfanyl thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxycylsulfanyl không thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heterocylsulfanyl thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heterocylsulfanyl không thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxycylsulfinyl thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxycylsulfinyl không thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heterocylsulfinyl thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , heterocylsulfinyl không thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , carboxycylsulfonyl thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , carboxycylsulfonyl không thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' , heterocylsulfonyl thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ , và heterocylsulfonyl không thom mà có thể được thế bằng Nhóm phần tử thế γ' .

[0042]

Trong hợp chất có công thức (I), các phương án được ưu tiên đối với R^1 , R^{1B} , R^{1C} , L, R^2 , R^3 , X, Y, U, V, W, Z^A , Z^B , Z^C , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^X , R^Y , R^V , R^W , R^U và R^4 được thể hiện dưới đây. Các phương án của hợp chất có công thức (I) gồm bất kỳ sự kết hợp nào trong số các ví dụ cụ thể dưới đây.

[0043]

R^1 là carboxy, xyano, heterocyclyl thom được thế hoặc không được thế, $-C(=O)-NR^{1B}R^{1C}$ hoặc $-CH=CHC(=O)-OH$; trong đó R^{1B} và R^{1C} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế hoặc heterocylsulfonyl không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là a-1).

R^1 là carboxy hoặc $-C(=O)-NR^{1B}R^{1C}$; trong đó R^{1B} và R^{1C} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxycylsulfonyl không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là a-2).

R^1 là carboxy (dưới đây được gọi là a-3).

[0044]

L là carboxycyldiyl không thom được thế hoặc không được thế, heteroxycyldiyl không thom được thế hoặc không được thế hoặc alkylen được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là b-1).

L là carboxycyldiyl không thom được thế hoặc không được thế hoặc heteroxycyldiyl không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là b-2).

L là carboxycyldiyl không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là b-3).

L là adamantandiyl được thế hoặc không được thế hoặc cyclohexandiyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là b-4).

L là adamantan-2,2-diyl được thế hoặc không được thế hoặc cyclohexan-1,1-diyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là b-5).

L là carboxycyldiyl không thom được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế a (Nhóm phần tử thế a: xyano, alkyloxy, hydroxy và halogen) hoặc carboxycyldiyl không thom không được thế (dưới đây được gọi là b-6).

L là adamantandiyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế a, hoặc adamantandiyl không được thế (dưới đây được gọi là b-7).

L là adamantan-2,2-diyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế a hoặc adamantan-2,2-diyl không được thế (dưới đây được gọi là b-8).

L là xyclohexandiyl được thế bằng halogen hoặc xyclohexandiyl không được thế (dưới đây được gọi là b-9).

L là xyclohexan-1,1-diyl được thế bằng halogen hoặc xyclohexan-1,1-diyl không được thế (dưới đây được gọi là b-10).

L là adamantandiyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế a, adamantandiyl không được thế, xyclohexandiyl được thế bằng halogen hoặc xyclohexandiyl không được thế (dưới đây được gọi là b-11).

L là adamantan-2,2-diyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế a, adamantan-2,2-diyl không được thế, xyclohexan-1,1-diyl được thế bằng halogen hoặc xyclohexan-1,1-diyl không được thế (dưới đây được gọi là b-12).

L là adamantan-2,2-diyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế a (dưới đây được gọi là b-13).

L là adamantan-2,2-diyl không được thế (dưới đây được gọi là b-14).

L là xyclohexan-1,1-diyl được thế bằng halogen (dưới đây được gọi là b-15).

L là xyclohexan-1,1-diyl không được thế (dưới đây được gọi là b-16).

[0045]

R^2 là alkyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là c-1).

R^2 là alkyl được thế bằng halogen hoặc alkyl không được thế (dưới đây được gọi là c-2).

R^2 là alkyl được thế bằng halogen (dưới đây được gọi là c-3).

[0046]

R^3 là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkyloxy được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, hoặc carbamoyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là d-1).

R^3 là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkyloxy được thế hoặc không được thế hoặc amino được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là d-2).

R^3 là nguyên tử hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là d-3).

R^3 là nguyên tử hydro hoặc alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế b (Nhóm phần tử thế b: dialkylamino, amino và hydroxy) hoặc alkyl không được thế (dưới đây được gọi là d-4).

R^3 là nguyên tử hydro (dưới đây được gọi là d-5).

[0047]

X là $=CR^X-$ hoặc $=N-$, trong đó R^X là nguyên tử hydro, xyano, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế hoặc carbamoyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là e-1).

X là $=CR^X-$ hoặc $=N-$, trong đó R^X là nguyên tử hydro, halogen hoặc alkyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là e-2).

X là $=CR^X-$ hoặc $=N-$, trong đó R^X là nguyên tử hydro, halogen hoặc alkyl không được thế (dưới đây được gọi là e-3).

X là $=CH-$ hoặc $=N-$ (dưới đây được gọi là e-4).

X là $=CH-$ (dưới đây được gọi là e-5).

X là $=N-$ (dưới đây được gọi là e-6).

[0048]

Y là $=CR^Y-$ hoặc $=N-$, trong đó R^Y là nguyên tử hydro, xyano, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế hoặc carbamoyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là f-1).

Y là $=CR^Y-$ hoặc $=N-$, trong đó R^Y là nguyên tử hydro hoặc halogen (dưới đây được gọi là f-2).

Y là $=CH-$ hoặc $=N-$ (dưới đây được gọi là f-3).

Y là $=CH-$ (dưới đây được gọi là f-4).

Y là $=N-$ (dưới đây được gọi là f-5).

[0049]

U là $-CR^U=$ hoặc $-N=$, trong đó R^U là nguyên tử hydro, alkyloxy được thế hoặc không được thế, heteroxycyloxy không thom được thế hoặc không được thế, carboxycyloxy không thom được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, hydroxy, halogen, carboxycyl thom được thế hoặc không được thế, heteroxycyl thom được thế hoặc không được thế, heteroxycyl không thom được thế hoặc không được thế hoặc carboxycyl không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là g-1).

U là $-CR^U=$ hoặc $-N=$, trong đó R^U là nguyên tử hydro, halogen, carboxycyloxy không thom được thế hoặc không được thế, heteroxycyloxy không thom được thế hoặc không được thế hoặc alkyloxy được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là g-2).

U là $-CR^U=$ hoặc $-N=$, trong đó R^U là nguyên tử hydro, halogen, carboxycyloxy không thom được thế bằng pyrazolyl hoặc carboxycyloxy không thom không được thế, heteroxycyloxy không thom được thế bằng

oxetanyl hoặc heteroxycyloxy không thơm không được thế, hoặc alkyloxy không được thế (dưới đây được gọi là g-3).

U là $-\text{CH}=\text{}$ hoặc $-\text{N}=\text{}$ (dưới đây được gọi là g-4).

U là $-\text{CH}=\text{}$ (dưới đây được gọi là g-5).

U là $-\text{N}=\text{}$ (dưới đây được gọi là g-6).

[0050]

V là $-\text{CR}^{\text{V}}=\text{}$ hoặc $-\text{N}=\text{}$, trong đó R^{V} là nguyên tử hydro, xyano, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế hoặc carbamoyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là h-1).

V là $-\text{CR}^{\text{V}}=\text{}$ hoặc $-\text{N}=\text{}$, trong đó R^{V} là nguyên tử hydro, xyano hoặc carbamoyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là h-2).

V là $-\text{CR}^{\text{V}}=\text{}$ hoặc $-\text{N}=\text{}$, trong đó R^{V} là nguyên tử hydro, xyano hoặc không được thế carbamoyl (dưới đây được gọi là h-3).

V là $-\text{CH}=\text{}$ hoặc $-\text{N}=\text{}$ (dưới đây được gọi là h-4).

V là $-\text{CH}=\text{}$ (dưới đây được gọi là h-5).

V là $-\text{N}=\text{}$ (dưới đây được gọi là h-6).

[0051]

W là $=\text{CR}^{\text{W}}-\text{}$ hoặc $=\text{N}-\text{}$, trong đó R^{W} là nguyên tử hydro, xyano, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế hoặc carbamoyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là i-1).

W là $=\text{CH}-\text{}$ hoặc $=\text{N}-\text{}$ (dưới đây được gọi là i-2).

W là $=\text{CH}-\text{}$ (dưới đây được gọi là i-3).

W là $=\text{N}-\text{}$ (dưới đây được gọi là i-4).

[0052]

Z^A là $-C=$ hoặc $-N-$ (dưới đây được gọi là j-1).

Z^A là $-C=$ (dưới đây được gọi là j-2).

Z^A là $-N-$ (dưới đây được gọi là j-3).

[0053]

Z^B là $-CR^5R^6-$, $-CR^5=$, $-NR^5-$ hoặc $-N=$, trong đó R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, hydroxy hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo (dưới đây được gọi là k-1).

Z^B là $-CR^5R^6-$, $-CR^5=$ hoặc $-NR^5-$, trong đó R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, hydroxy hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo (dưới đây được gọi là k-2).

Z^B là $-CR^5R^6-$ hoặc $-CR^5=$, trong đó R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, hydroxy hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo (dưới đây được gọi là k-3).

Z^B là $-CR^5R^6-$, trong đó R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, hydroxy hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo (dưới đây được gọi là k-4).

Z^B là $-CR^5=$, trong đó R^5 là nguyên tử hydro, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, hydroxy hoặc alkyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là k-5).

Z^B là $-CR^5R^6-$ hoặc $-CR^5=$, trong đó R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo (dưới đây được gọi là k-6).

Z^B là $-CR^5R^6-$, trong đó R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo (dưới đây được gọi là k-7).

Z^B là $-CR^5=$, trong đó R^5 là nguyên tử hydro hoặc heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là k-8).

Z^B là $-CR^5R^6-$ hoặc $-CR^5=$, trong đó R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro (dưới đây được gọi là k-9).

Z^B là $-CR^5R^6-$, trong đó R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro (dưới đây được gọi là k-10).

Z^B là $-CR^5=$, trong đó R^5 là nguyên tử hydro (dưới đây được gọi là k-11).

Z^B là $-CR^5R^6-$ hoặc $-CR^5=$, trong đó R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro hoặc heteroxyclyl không thơm không được thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo (dưới đây được gọi là k-12).

Z^B là $-CR^5R^6-$, trong đó R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro hoặc heteroxyclyl không thơm không được thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo (dưới đây được gọi là được gọi là k-13).

Z^B là $-CR^5=$, trong đó R^5 là nguyên tử hydro hoặc dị vòng không được thế không thơm (dưới đây được gọi là k-14).

Z^B là $-CH_2-$ (dưới đây được gọi là k-15).

Z^B là $-CH=$ (dưới đây được gọi là k-16).

[0054]

Z^C là $-CR^7R^8-$, $-CR^7=$, $-NR^7-$ hoặc $=N-$, trong đó R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thom được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxycarbonyl không thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxycarbonyl không thom được thế hoặc không được thế, carboxyclylsulfonyl không thom được thế hoặc không được thế, alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thom được thế hoặc không được thế hoặc vòng dị vòng không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là l-1).

Z^C là $-CR^7R^8-$, $-CR^7=$ hoặc $-NR^7-$, trong đó R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thom được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxycarbonyl không thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxycarbonyl không thom được thế hoặc không được thế, carboxyclylsulfonyl không thom được thế hoặc không được thế, alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thom được thế hoặc không được thế hoặc vòng dị vòng không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là l-2).

Z^C là $-CR^7R^8-$ hoặc $-NR^7-$, trong đó R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thom được thế

hoặc không được thế, carboxycyloxy carbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heterocyloxy carbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycylsulfonyl không thơm được thế hoặc không được thế, alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế hoặc vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là 1-3).

Z^C là $-CR^7R^8-$, trong đó R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxycyl không thơm được thế hoặc không được thế, heterocyyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyl thơm được thế hoặc không được thế, heterocyyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxy carbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heterocyloxy carbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycylsulfonyl không thơm được thế hoặc không được thế, alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế hoặc vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là 1-4).

Z^C là $-NR^7-$, trong đó R^7 là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxycyl không thơm được thế hoặc không được thế, heterocyyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyl thơm được thế hoặc không được thế, heterocyyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxy carbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heterocyloxy carbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycylsulfonyl không thơm được thế hoặc không được thế hoặc alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là 1-5).

Z^C là $-CR^7R^8-$ hoặc $-NR^7-$, trong đó R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thom được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxycarbonyl không thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxycarbonyl không thom được thế hoặc không được thế, carboxyclylsulfonyl không thom được thế hoặc không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thom được thế hoặc không được thế hoặc vòng dị vòng không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là 1-6).

Z^C là $-CR^7R^8-$, trong đó R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thom được thế hoặc không được thế hoặc vòng dị vòng không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là 1-7).

Z^C là $-NR^7-$, trong đó R^7 là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thom được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxycarbonyl không thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxycarbonyl không thom được thế hoặc không được thế, hoặc carboxyclylsulfonyl không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là 1-8).

Z^C là $-CR^7R^8-$ hoặc $-NR^7-$, trong đó R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm

phần tử thế c (Nhóm phần tử thế c: halogen, hydroxy, alkyloxy, carboxyclyl không thơm, carboxyclyl không thơm được thế bằng halogen, heteroxyclyl không thơm, heteroxyclylcarbonyl không thơm và carboxyclyl thơm) hoặc alkyl không được thế, carboxyclyl không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế d (Nhóm phần tử thế d: halogen, alkyloxy, xyano, hydroxy, haloalkyl và alkyloxy được thế bằng phenyl) hoặc carboxyclyl không thơm không được thế, heteroxyclyl không thơm được thế bằng haloalkyl hoặc heteroxyclyl không thơm không được thế, carboxyclyl thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế e (Nhóm phần tử thế e: halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy và xyano) hoặc carboxyclyl thơm không được thế, heteroxyclyl thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế f (Nhóm phần tử thế nhóm f: alkyl, halogen, haloalkyl, alkyloxy, hydroxy và xyano) hoặc heteroxyclyl thơm không được thế, carboxycyloxy carbonyl không thơm không được thế, heteroxycyloxy carbonyl không thơm không được thế, carboxycylsulfonyl không thơm không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế bằng halogen hoặc vòng cacbon không thơm không được thế hoặc để tạo thành vòng dị vòng không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế g (Nhóm phần tử thế g: alkyl, haloalkyl, alkylcarbonyl, alkyloxy carbonyl được thế bằng phenyl, alkyloxy carbonyl, heteroxyclyl không thơm, alkylcarbonyl, carboxyclyl không thơm, heteroxyclyl thơm và heteroxyclyl thơm được thế bằng halogen) hoặc vòng dị vòng không thơm không được thế (dưới đây được gọi là được gọi là 1-9).

Z^C là $-CR^7R^8-$, trong đó R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl không được thế, carboxyclyl không thơm không được thế, heteroxyclyl

không thơm không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế bằng halogen hoặc vòng cacbon không thơm không được thế hoặc để tạo thành vòng dị vòng không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế hoặc vòng dị vòng không thơm không được thế (dưới đây được gọi là l-10).

Z^C là $-NR^7-$, trong đó R^7 là nguyên tử hydro, alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế c hoặc alkyl không được thế, carboxycyl không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế d hoặc carboxycyl không thơm không được thế, heteroxycyl không thơm được thế bằng haloalkyl hoặc heteroxycyl không thơm không được thế, carboxycyl thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế e hoặc carboxycyl thơm không được thế, heteroxycyl thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế f hoặc heteroxycyl thơm không được thế, carboxycyloxycarbonyl không thơm không được thế, heteroxycyloxycarbonyl không thơm không được thế, hoặc carboxycylsulfonyl không thơm không được thế (dưới đây được gọi là được gọi là l-11).

Z^C là $-CR^7R^8-$, trong đó R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là alkyl không được thế (dưới đây được gọi là l-12).

Z^C là $-NR^7-$, trong đó R^7 là alkyl không được thế (dưới đây được gọi là l-13).

[0055]

R^4 là nguyên tử hydro, alkyloxy được thế hoặc không được thế, heteroxycyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxy thơm được thế hoặc không được thế, heteroxycyloxy thơm được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, amino

được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, hydroxy, halogen, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclylcarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc R^4 và R^U cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là m-1).

R^4 là alkyloxy được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxy thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxy thơm được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, hydroxy, halogen, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclylcarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc R^4 và R^U cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là được gọi là m-2).

R^4 là alkyloxy được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxy thơm được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, hydroxy, halogen, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc

không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclylcarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc R^4 và R^U cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là m-3).

R^4 là alkyloxy được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn từ Nhóm phân tử thế h (Nhóm phân tử thế h: halogen, hydroxy, alkyloxy, xyano, alkylcarbonyloxy, heteroxyclyl thơm được thế (các phân tử thế: alkyl hoặc alkyloxy), heteroxyclyl không thơm, được thế, heteroxyclyl không thơm (các phân tử thế: heteroxyclyl thơm, alkyl hoặc halogen), heteroxyclylamino thơm, carboxyclyl thơm, và carboxyclyl thơm được thế bằng alkyloxy) hoặc alkyloxy không được thế;

heteroxyclyloxy không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn từ Nhóm phân tử thế j (Nhóm phân tử thế j: alkyl, halogen, haloalkyl, xyanoalkyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonyl, alkyloxycarbonyl, alkyloxyalkyl, alkylsulfonylalkyl, heteroxyclyl không thơm, heteroxyclyl thơm được thế (các phân tử thế: alkyl, alkyloxy, halogen, haloalkyl hoặc xyano), heteroxyclyl thơm, carboxyclyl không thơm, carboxyclyl không thơm được thế bằng halogen, heteroxyclyl không thơm được thế (các phân tử thế: halogen hoặc alkylcarbonyl), heteroxyclylalkyl không thơm, carboxyclylalkyl không thơm, carboxyclylalkyl không thơm được thế bằng halogen, heteroxyclylalkyl thơm được thế bằng alkyl, heteroxyclylcarbonyl không thơm, carboxyclylcarbonyl không thơm, heteroxyclylcarbonyl thơm, carboxyclylalkyloxy carbonyl thơm, và carboxyclylsulfonyl không thơm) hoặc heteroxyclyloxy không thơm không được thế;

carboxyclyloxy không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn từ Nhóm phân tử thế k (Nhóm phân tử thế k: alkyl, halogen, haloalkyl,

alkyloxy, alkylsulfonyl, haloalkylamino, alkylamino, heterocyclyl thơm, heterocyclyl không thơm được thế bằng halogen, heterocyclyl không thơm, heterocyclyl thơm được thế bằng halogen, heterocyclylamino thơm được thế bằng halogen, heterocyclylalkyl không thơm được thế bằng halogen, carboxycyloxy không thơm, và carboxycyliminoxy không thơm được thế bằng halogen) hoặc carboxycyloxy không thơm không được thế;

carboxycyloxy thơm;

alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế l (Nhóm phần tử thế l: halogen, carboxycyl thơm, carboxycyl không thơm được thế bằng alkyloxy, heterocyclyl không thơm, và heterocyclyl không thơm được thế (các phần tử thế: heterocyclyl thơm, heterocyclyl không thơm được thế bằng alkyl hoặc halogen), và carboxycyloxyimino không thơm được thế bằng halogen) hoặc alkyl không được thế;

alkenyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế m (Nhóm phần tử thế m: carboxycyl thơm được thế bằng alkyloxy, heterocyclyl không thơm, và heterocyclyl không thơm được thế bằng carboxycylalkyloxycarbonyl thơm) hoặc alkenyl không được thế;

amino được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế n (Nhóm phần tử thế n: carboxycylalkyl thơm được thế bằng alkyloxy, carboxycylcarbonyl thơm được thế bằng alkyloxy, heterocyclyl không thơm được thế bằng heterocyclyl thơm, heterocyclyl thơm, carboxycylsulfonyl thơm, carboxycylcarbonyl thơm, alkyl, và heterocyclyl thơm được thế bằng haloalkyl) hoặc amino không được thế;

carbamoyl được thế bằng haloalkyl hoặc carbamoyl không được thế;

hydroxy;

halogen;

carboxyclyl thơm được thế bằng alkyloxyalkyl hoặc carboxyclyl thơm không được thế;

hetroxyclyl thơm không được thế;

hetroxyclyl không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế o (Nhóm phần tử thế o: heteroxyclyl thơm, carboxyclylalkyl thơm, heteroxyclylalkyl thơm, và haloalkyl) hoặc hetroxyclyl không thơm không được thế;

carboxyclyl không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế p (Nhóm phần tử thế p: carbamoyl và dialkylcarbamoyl) hoặc carboxyclyl không thơm không được thế;

heteroxyclylcarbonyl không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế q (Nhóm phần tử thế q: heteroxyclyl thơm, haloalkyl, heteroxyclyl không thơm được thế bằng halogen, heteroxyclyl thơm được thế bằng halogen, halogen, và alkyloxy) hoặc heteroxyclylcarbonyl không thơm không được thế;

carboxyclyloxyimino không thơm được thế bằng halogen; hoặc

R^4 và R^U cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng không thơm được thế bằng halogen hoặc vòng dị vòng không thơm không được thế (dưới đây được gọi là m-4).

R^4 là alkyloxy được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carbamoyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclylcarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là được gọi là m-5).

R^4 là alkyloxy được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế h hoặc alkyloxy không được thế, heteroxycyloxy không thom được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế j hoặc heteroxycyloxy không thom không được thế, carboxycyloxy không thom được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế k hoặc carboxycyloxy không thom không được thế, carbamoyl được thế bằng haloalkyl hoặc carbamoyl không được thế, hoặc heteroxycylcarbonyl không thom được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế q hoặc heteroxycylcarbonyl không thom không được thế (dưới đây được gọi là m-6).

R^4 là alkyloxy được thế hoặc không được thế, heteroxycyloxy không thom được thế hoặc không được thế, hoặc carboxycyloxy không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là m-7).

R^4 là alkyloxy được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế h hoặc alkyloxy không được thế, heteroxycyloxy không thom được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế j hoặc heteroxycyloxy không thom không được thế, hoặc carboxycyloxy không thom được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế k hoặc carboxycyloxy không thom không được thế (dưới đây được gọi là m-8).

R^4 là alkyloxy được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là m-9).

R^4 là alkyloxy được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế h hoặc alkyloxy không được thế (dưới đây được gọi là m-10).

R^4 là heteroxycyloxy không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là m-11).

R^4 là heteroxycyloxy không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế j hoặc heteroxycyloxy không thơm không được thế (dưới đây được gọi là m-12).

R^4 là carboxycyloxy không thơm được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là m-13).

R^4 là carboxycyloxy không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế k hoặc carboxycyloxy không thơm không được thế (dưới đây được gọi là m-14).

R^4 là carboxycyloxy không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế k (dưới đây được gọi là m-15).

R^4 là carboxycyloxy không thơm được thế (phần tử thế: heteroxyclyl không thơm được thế bằng halogen) (dưới đây được gọi là m-16).

R^4 là heteroxycyloxy không thơm được thế (các phần tử thế: heteroxyclyl thơm) (dưới đây được gọi là m-17).

R^4 là heteroxycyloxy không thơm được thế (các phần tử thế: heteroxyclyl thơm được thế bằng halogen) (dưới đây được gọi là m-18).

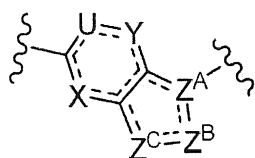
R^4 là heteroxycyloxy không thơm được thế (các phần tử thế: haloalkyl) (dưới đây được gọi là m-19).

R^4 là carboxycyloxy không thơm được thế (phần tử thế: haloalkylamino) (dưới đây được gọi là m-20).

[0056]

Thêm nữa, các ví dụ về hợp chất có công thức (I) bao hàm tất cả sự kết hợp của các ví dụ cụ thể như được thể hiện dưới đây.

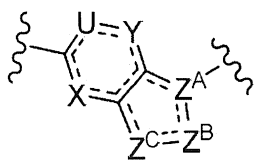
Các phương án được ưu tiên của nhóm có công thức:



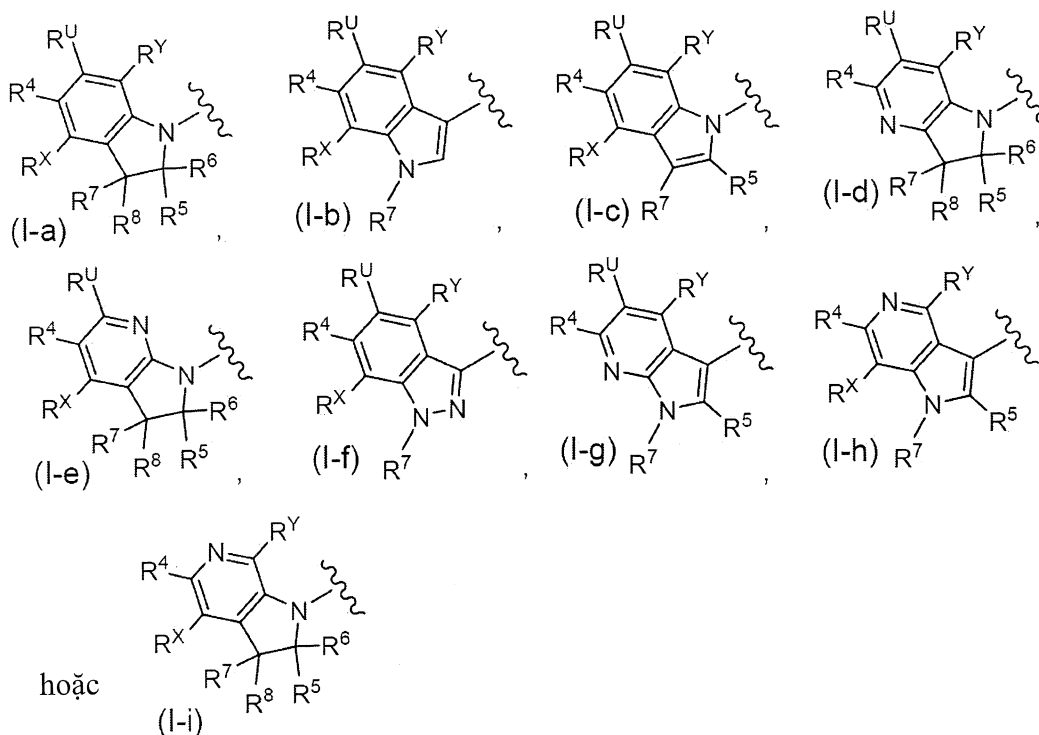
và R^1 , R^{1B} , R^{1C} , L , R^2 , R^3 , V , W , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^X , R^Y , R^V , R^W , R^U và R^4 được thể hiện dưới đây.

[0057]

Nhóm có công thức:

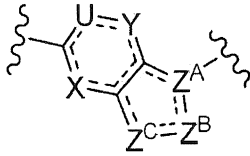


là nhóm được thể hiện bởi công thức (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h) hoặc (I-i) như sau.



[0058]

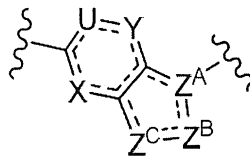
Nhóm có công thức:



là nhóm được thể hiện bởi công thức (I-a), (I-b), (I-h) hoặc (I-i).

[0059]

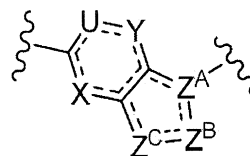
Nhóm có công thức:



là nhóm được thể hiện bởi công thức (I-a), (I-b) hoặc (I-i).

[0060]

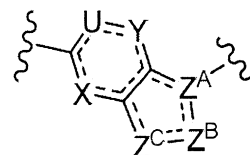
Nhóm có công thức:



là nhóm được thể hiện bởi công thức (I-a) hoặc (I-b).

[0061]

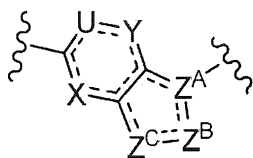
Nhóm có công thức:



là nhóm được thể hiện bởi công thức (I-a).

[0062]

Nhóm có công thức:



là nhóm được thể hiện bởi công thức (I-b).

[0063]

R^X là nguyên tử hydro, xyano, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế hoặc carbamoyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là ee-1).

R^X là nguyên tử hydro, halogen hoặc alkyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là ee-2).

R^X là nguyên tử hydro, halogen hoặc alkyl không được thế (dưới đây được gọi là ee-3)

R^X là nguyên tử hydro (dưới đây được gọi là ee-4).

[0064]

R^Y là nguyên tử hydro, xyano, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế hoặc carbamoyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là ff-1).

R^Y là nguyên tử hydro hoặc halogen (dưới đây được gọi là ff-2).

R^Y là nguyên tử hydro (dưới đây được gọi là ff-3).

[0065]

R^U là nguyên tử hydro, alkyloxy được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxy không thom được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxy không thom được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, hydroxy, halogen, carboxyclyl thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thom được thế hoặc

không được thế hoặc carboxyclyl không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là gg-1).

R^U là nguyên tử hydro, halogen, carboxyclyloxy không thom được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxy không thom được thế hoặc không được thế hoặc alkyloxy được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là gg-2).

R^U là nguyên tử hydro, halogen, carboxyclyloxy không thom được thế bằng pyrazolyl hoặc carboxyclyloxy không thom không được thế, heteroxyclyloxy không thom được thế bằng oxetanyl hoặc heteroxyclyloxy không thom không được thế, hoặc alkyloxy không được thế (dưới đây được gọi là gg-3).

R^U là nguyên tử hydro (dưới đây được gọi là gg-4).

[0066]

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, heteroxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, hydroxy hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo (dưới đây được gọi là kk-1).

R^5 là nguyên tử hydro, heteroxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, hydroxy hoặc alkyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là kk-5).

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, heteroxyclyl không thom được thế hoặc không được thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo (dưới đây được gọi là kk-6).

R^5 là nguyên tử hydro, heteroxyclyl không thom được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là kk-8).

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro (dưới đây được gọi là kk-9).

R^5 là nguyên tử hydro (dưới đây được gọi là kk-10).

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, heterocyclyl không thơm không được thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo (dưới đây được gọi là kk-12).

R^5 là nguyên tử hydro hoặc heterocyclyl không thơm không được thế (dưới đây được gọi là kk-14).

[0067]

R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heterocyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heterocyclyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heterocycyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclylsulfonyl không thơm được thế hoặc không được thế, alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế hoặc vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là ll-1).

R^7 là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heterocyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heterocyclyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heterocycyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclylsulfonyl không thơm được thế hoặc không được thế hoặc alkylsulfonyl được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là ll-5).

R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không

được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclylsulfonyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế hoặc vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là 11-6).

R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế hoặc vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là 11-7).

R^7 là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc carboxyclylsulfonyl không thơm được thế hoặc không được thế (dưới đây được gọi là 11-8).

R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế c hoặc alkyl không được thế, carboxyclyl không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế d hoặc carboxyclyl không thơm không được

thế, heteroxyclyl không thơm thế bằng haloalkyl hoặc heteroxyclyl không thơm không được thế, carboxyclyl thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế e hoặc carboxyclyl thơm không được thế, heteroxyclyl thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế f hoặc heteroxyclyl thơm không được thế, carboxycyloxycarbonyl không thơm không được thế, heteroxycyloxycarbonyl không thơm không được thế, carboxycylsulfonyl không thơm không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế bằng halogen hoặc vòng cacbon không thơm không được thế hoặc vòng dị vòng không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế g hoặc vòng dị vòng không thơm không được thế (dưới đây được gọi là II-9).

R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl không được thế, carboxyclyl không thơm không được thế, heteroxyclyl không thơm không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế bằng halogen hoặc vòng cacbon không thơm không được thế hoặc vòng dị vòng không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế g hoặc vòng dị vòng không thơm không được thế (dưới đây được gọi là II-10).

R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là alkyl không được thế (dưới đây được gọi là II-11).

R^7 là nguyên tử hydro, alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế c hoặc alkyl không được thế, carboxyclyl không thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế d hoặc carboxyclyl không thơm không được thế, heteroxyclyl không thơm được thế bằng haloalkyl hoặc heteroxyclyl không thơm không được thế,

carboxyclyl thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế e hoặc carboxyclyl thơm không được thế, heteroxyclyl thơm được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ Nhóm phần tử thế f hoặc heteroxyclyl thơm không được thế, carboxyclyloxycarbonyl không thơm không được thế, heteroxyclyloxycarbonyl không thơm không được thế hoặc carboxyclylsulfonyl không thơm không được thế (dưới đây được gọi là ll-12).

R^7 là alkyl không được thế (dưới đây được gọi là ll-13).

R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng không thơm không được thế (dưới đây được gọi là ll-14).

R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế bằng halogen (dưới đây được gọi là ll-15).

R^7 là được thế vòng cacbon không thơm (phần tử thế: halogen) (dưới đây được gọi là ll-16).

R^7 là alkyl được thế (phần tử thế: alkyloxy) (dưới đây được gọi là ll-17).

[0068]

R^1 là như được xác định trong (a-1), (a-2) hoặc (a-3) ở trên.

[0069]

L là như được xác định trong (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7), (b-8), (b-9), (b-10), (b-11), (b-12), (b-13), (b-14), (b-15) hoặc (b-16) ở trên.

[0070]

R^2 là như được xác định trong (c-1), (c-2) hoặc (c-3) ở trên.

[0071]

R^3 là như được xác định trong (d-1), (d-2), (d-3), (d-4) hoặc (d-5) ở trên.

[0072]

V là như được xác định trong (h-1), (h-2), (h-3), (h-4), (h-5) hoặc (h-6) ở trên.

[0073]

W là như được xác định trong (i-1), (i-2), (i-3) hoặc (i-4) ở trên.

[0074]

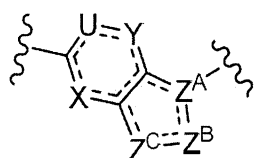
R^4 là như được xác định trong (m-1), (m-2), (m-3), (m-4), (m-5), (m-6), (m-7), (m-8), (m-9), (m-10), (m-11), (m-12), (m-13), (m-14), (m-15), (m-16), (m-17), (m-18), (m-19) hoặc (m-20) ở trên.

[0075]

(1-A)

Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất, trong đó

nhóm có công thức:



là như được xác định trong (I-a),

R^X là như được xác định trong (ee-4),

R^Y là như được xác định trong (ff-3),

R^U là như được xác định trong (gg-4),

R^5 và R^6 là như được xác định trong (kk-9),

R^7 và R^8 là như được xác định trong (ll-14),

R^1 là như được xác định trong (a-3),

L là như được xác định trong (b-14),

R^2 là như được xác định trong (c-3),

R^3 là như được xác định trong (d-5),

V là như được xác định trong (h-6),

W là như được xác định trong (i-4), và

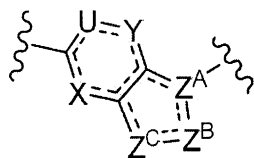
R^4 là như được xác định trong (m-17).

[0076]

(1-B)

Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất, trong đó

nhóm có công thức:



là như được xác định trong (I-b),

R^X là như được xác định trong (ee-4),

R^Y là như được xác định trong (ff-3),

R^U là như được xác định trong (gg-4),

R^7 là như được xác định trong (ll-15),

R^1 là như được xác định trong (a-3),

L là như được xác định trong (b-14),

R^2 là như được xác định trong (c-3),

R^3 là như được xác định trong (d-5),

V là như được xác định trong (h-6),

W là như được xác định trong (i-3), và

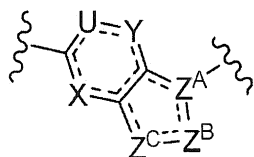
R^4 là như được xác định trong (m-17).

[0077]

(1-C)

Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất, trong đó

nhóm có công thức:



là như được xác định trong (I-b),

R^X là như được xác định trong (ee-4),

R^Y là như được xác định trong (ff-3),

R^U là như được xác định trong (gg-4),

R^7 là như được xác định trong (ll-15),

R^1 là như được xác định trong (a-3),

L là như được xác định trong (b-14),

R^2 là như được xác định trong (c-3),

R^3 là như được xác định trong (d-5),

V là như được xác định trong (h-6),

W là như được xác định trong (i-4), và

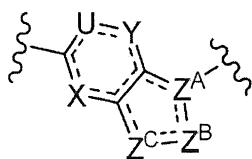
R^4 là như được xác định trong (m-16).

[0078]

(1-D)

Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất, trong đó

nhóm có công thức:



là như được xác định trong (I-b),

R^X là như được xác định trong (ee-4),

R^Y là như được xác định trong (ff-3),

R^U là như được xác định trong (gg-4),

R^7 là như được xác định trong (ll-13),

R^1 là như được xác định trong (a-3),

L là như được xác định trong (b-14),

R^2 là như được xác định trong (c-3),

R^3 là như được xác định trong (d-5),

V là như được xác định trong (h-6),

W là như được xác định trong (i-4), và

R^4 là như được xác định trong (m-16).

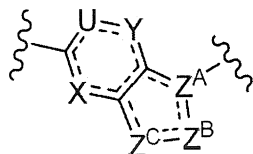
[0079]

(1-E)

Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất,

trong đó

nhóm có công thức:



là như được xác định trong (I-i),

R^X là như được xác định trong (ee-4),

R^Y là như được xác định trong (ff-3),

R^5 và R^6 là như được xác định trong (kk-9),

R^7 và R^8 là như được xác định trong (ll-14),

R^1 là như được xác định trong (a-3),

L là như được xác định trong (b-14),

R^2 là như được xác định trong (c-3),

R^3 là như được xác định trong (d-5),

V là như được xác định trong (h-6),

W là như được xác định trong (i-4), và

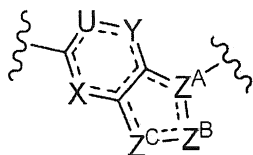
R^4 là như được xác định trong (m-18).

[0080]

(1-F)

Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất,
trong đó

nhóm có công thức:



là như được xác định trong (I-a),

R^X là như được xác định trong (ee-4),

R^Y là như được xác định trong (ff-3),

R^U là như được xác định trong (gg-4),

R^5 và R^6 là như được xác định trong (kk-9),

R^7 và R^8 là như được xác định trong (ll-14),

R^1 là như được xác định trong (a-3),

L là như được xác định trong (b-14),

R^2 là như được xác định trong (c-3),

R^3 là như được xác định trong (d-5),

V là như được xác định trong (h-6),

W là như được xác định trong (i-4), và

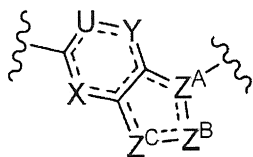
R^4 là như được xác định trong (m-16).

[0081]

(1-G)

Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất,
trong đó

nhóm có công thức:



là như được xác định trong (I-a),

R^X là như được xác định trong (ee-4),

R^Y là như được xác định trong (ff-3),

R^U là như được xác định trong (gg-4),

R^5 và R^6 là như được xác định trong (kk-9),

R^7 và R^8 là như được xác định trong (ll-14),

R^1 là như được xác định trong (a-3),

L là như được xác định trong (b-14),

R^2 là như được xác định trong (c-3),

R^3 là như được xác định trong (d-5),

V là như được xác định trong (h-6),

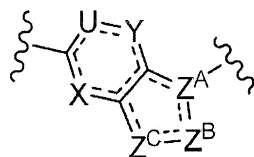
W là như được xác định trong (i-4), và

R^4 là như được xác định trong (m-19).

(1-H)

Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất,
trong đó

nhóm có công thức:



là như được xác định trong (I-a),

R^X là như được xác định trong (ee-4),

R^Y là như được xác định trong (ff-3),

R^U là như được xác định trong (gg-4),

R^5 và R^6 là như được xác định trong (kk-9),

R^7 và R^8 là như được xác định trong (ll-14),

R^1 là như được xác định trong (a-3),

L là như được xác định trong (b-14),

R^2 là như được xác định trong (c-3),

R^3 là như được xác định trong (d-5),

V là như được xác định trong (h-6),

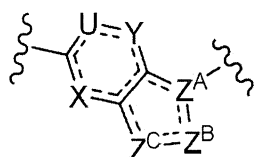
W là như được xác định trong (i-4), và

R^4 là như được xác định trong (m-20).

(1-I)

Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất, trong đó

nhóm có công thức:



là như được xác định trong (I-b),

R^X là như được xác định trong (ee-4),

R^Y là như được xác định trong (ff-3),

R^U là như được xác định trong (gg-4),

R^7 là như được xác định trong (ll-17),

R^1 là như được xác định trong (a-3),

L là như được xác định trong (b-14),

R^2 là như được xác định trong (c-3),

R^3 là như được xác định trong (d-5),

V là như được xác định trong (h-6),

W là như được xác định trong (i-4), và

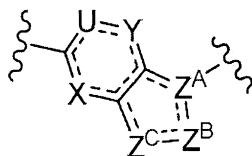
R^4 là như được xác định trong (m-16).

[0082]

(1-J)

Trong một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất, trong đó

nhóm có công thức:



là như được xác định trong (I-a),

R^X là như được xác định trong (ee-4),

R^Y là như được xác định trong (ff-3),

R^U là như được xác định trong (gg-4),

R^5 và R^6 là như được xác định trong (kk-9),

R^7 và R^8 là như được xác định trong (ll-11),

R^1 là như được xác định trong (a-3),

L là như được xác định trong (b-14),

R^2 là như được xác định trong (c-3),

R^3 là như được xác định trong (d-5),

V là như được xác định trong (h-6),

W là như được xác định trong (i-4), và

R^4 là như được xác định trong (m-16).

[0083]

Các hợp chất có công thức (I) không giới hạn ở các chất đồng phân cụ thể, mà gồm tất cả các chất đồng phân có thể có (ví dụ, các chất đồng phân keto-enol, các chất đồng phân imin-enamin, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân quang học, các chất đồng phân quay, v.v.), các raxemat hoặc các hỗn hợp của chúng.

[0084]

Một hoặc nhiều hydro, cacbon, và/hoặc các nguyên tử khác của các hợp chất có công thức (I) có thể được thế bằng (các) chất đồng vị của hydro, cacbon, và/hoặc (các) nguyên tử khác, tương ứng. Các ví dụ về các chất đồng vị như vậy gồm hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, iot, và clo, như trong các trường hợp ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , và ^{36}Cl , tương ứng. Các hợp chất có công thức (I) cũng gồm các hợp chất được thế bằng các chất đồng vị như vậy. Các hợp chất được thế với các chất đồng vị cũng hữu ích làm các sản phẩm dược và gồm tất cả các dạng được đánh dấu phóng xạ của các hợp chất có công thức (I). Thêm nữa, “phương pháp đánh dấu phóng xạ” để sản xuất “các dạng được đánh dấu phóng xạ” cũng được bao gồm trong sáng chế

này, và “các dạng được đánh dấu phóng xạ” là hữu ích làm các công cụ cho các nghiên cứu được động học chuyển hóa, các nghiên cứu về phân tích liên kết, và/hoặc các chuẩn đoán.

[0085]

Các đối tượng được đánh dấu phóng xạ của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chẳng hạn, các hợp chất được đánh dấu triti có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách đưa triti vào các hợp chất nhất định có công thức (I) bằng phản ứng loại halogen có xúc tác sử dụng triti. Phương pháp này gồm cho hợp chất được biểu thị bởi công thức (I) phản ứng với tiền chất được thế halogen thích hợp và khí triti với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, ví dụ Pd/C. Quy trình gồm các phương pháp thích hợp khác cho bước điều chế các hợp chất được đánh dấu triti đã mô tả trong tài liệu “Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987). Các hợp chất được đánh dấu ^{14}C có thể được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu thô có cacbon ^{14}C .

[0086]

Các ví dụ về các muối được dùng của các hợp chất có công thức (I) gồm các muối của các hợp chất có công thức (I) với các kim loại kiềm (chẳng hạn, lithi, natri, và kali), các kim loại kiềm thổ (chẳng hạn, canxi và bari), magie, các kim loại chuyển tiếp (chẳng hạn, kẽm và sắt), amoni, các bazơ hữu cơ (chẳng hạn, trimetylamin, trietylamin, dicyclohexylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, meglumin, etylendiamin, pyridin, picolin, và quinolin), và các axit amin, hoặc các muối với các axit vô cơ (chẳng hạn, axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit carbonic, axit hydrobromic, axit phosphoric, và axit hydroiodic) và các axit hữu cơ (chẳng hạn, axit formic, axit axetic, axit

propionic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit lactic, axit tartaric, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit succinic, axit mandelic, axit glutaric, axit malic, axit benzoic, axit phthalic, axit ascorbic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, và axit trifloaxetic). Các muối này có thể được tạo thành theo các phương pháp mà được thực hiện thông thường.

[0087]

Các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng có thể tạo các solvat (ví dụ, hydrat và tương tự), các đồng tinh thể và/hoặc các dạng đa hình tinh thể. Sáng chế bao hàm các solvat các đồng tinh thể và các dạng đa hình tinh thể khác nhau này. “Các solvat” có thể là các solvat trong đó số lượng bất kỳ các phân tử dung môi (ví dụ các phân tử nước và tương tự) được điều phối với các hợp chất có công thức (I). Khi các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng được để nguyên trong môi trường khí quyển, các hợp chất có thể hấp thụ nước, dẫn đến sự bám dính nước được hấp phụ hoặc sự hình thành các hydrat. Sự tái kết tinh của các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng có thể được sinh ra các dạng đa hình tinh thể. “Đồng tinh thể” nghĩa là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó và phân tử đối tồn tại trong cùng mạng tinh thể, mà có thể chứa số lượng bất kỳ các phân tử đối.

[0088]

Các hợp chất có công thức (I) của sáng chế này hoặc các muối được dụng của chúng có thể tạo thành các tiền dược chất, và sáng chế cũng gồm các tiền dược chất khác như vậy. Tiền dược chất là dẫn xuất của hợp chất của sáng chế này có nhóm mà có thể được thoái biến về mặt hóa học hoặc về mặt chuyển hóa, và là hợp chất mà trở thành hợp chất hoạt động về mặt dược của sáng chế này in vivo là kết quả của các điều kiện dung môi phân hoặc dưới các điều kiện sinh lý học. Các tiền dược chất gồm các hợp chất mà được đưa đi oxy hóa, khử, thủy

phân có enzym, và tương tự dưới các điều kiện sinh lý học trong cơ thể sống và được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (I); các hợp chất mà được thủy phân bởi axit dạ dày hoặc tương tự và được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (I); và tương tự. Các phương pháp để chọn lọc và sản xuất dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả, chẳng hạn, trong tài liệu "Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985". Tiền dược chất có thể có hoạt tính per se.

[0089]

Khi hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó có (các) nhóm hydroxyl, các tiền dược chất có thể là các dẫn xuất axetyloxy và các dẫn xuất sulfonyloxy mà được điều chế bằng cách, chẳng hạn, cho hợp chất có (các) nhóm hydroxyl phản ứng với axyl halogenua thích hợp, axit anhydrit thích hợp, sulfonyl clorua thích hợp, sulfonyl anhydrit thích hợp hoặc anhydrit hỗn hợp, hoặc bằng cách cho phản ứng với chất làm ngưng tụ. Các ví dụ gồm $\text{CH}_3\text{COO}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$, $\text{tert-BuCOO}-$, $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$, $\text{PhCOO}-$, $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$, $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$, CH_3SO_3- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, CF_3SO_3- , CH_2FSO_3- , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, $\text{p-CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$, PhSO_3- và $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3-$.

[0090]

Các ví dụ dưới đây về các dạng bào chế chỉ được lấy làm ví dụ và không định giới hạn phạm vi của sáng chế.

Hợp chất của sáng chế này có thể được cho dùng là dược phẩm bởi bất kỳ đường thông thường nào, cụ thể là bên trong ruột, chẳng hạn, qua đường miệng, chẳng hạn, dưới dạng viên nén hoặc viên nang; ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn, dưới dạng chế phẩm tiêm được hoặc huyền phù; và khu trú, chẳng hạn, dưới dạng thuốc xức, gel, thuốc mỡ hoặc kem, hoặc là dược phẩm dưới dạng qua đường mũi hoặc dạng thuốc đạn. Dược phẩm chứa hợp chất của sáng chế này ở

dạng tự do hoặc trong dạng muối được dụng cùng với ít nhất một chất pha loãng hoặc chất mang được dụng có thể được sản xuất bằng phương pháp trộn, tạo hạt, hoặc phủ theo cách thông thường. Chẳng hạn, chế phẩm dùng qua đường miệng có thể là viên nén, chế phẩm dạng hạt, hoặc viên nang, mỗi loại chứa tá dược, tác nhân phân rã, chất kết dính, tác nhân làm trơn, và tương tự, cũng như hoạt chất và tương tự. Thêm nữa, chế phẩm để tiêm có thể được điều chế là dung dịch hoặc huyền phù, có thể được tiệt trùng, và có thể chứa chất bảo quản, chất làm ổn định, tác nhân đệm, và tương tự.

[0091]

Các hợp chất của sáng chế là hữu ích đối với các triệu chứng dưới đây gây ra bởi RSV, và các triệu chứng như vậy gây ra bởi RSV thay đổi từ các triệu chứng giống như cảm lạnh bình thường nhẹ tới các bệnh đường hô hấp dưới nghiêm trọng như là viêm tiểu phế quản và viêm phổi. Nói cách khác, nó là hữu ích đối với các triệu chứng cảm lạnh thông thường như là ho, sổ mũi, và sốt, cũng như đối với các triệu chứng như là thở khò khè và nghẹt thở mà xuất hiện trong nhiều trường hợp nghiêm trọng, và đối với các bệnh như là viêm phế quản và viêm phổi mà xuất hiện là kết quả của sự trầm trọng hơn của các triệu chứng này.

[0092]

(Phương pháp sản xuất các hợp chất của sáng chế)

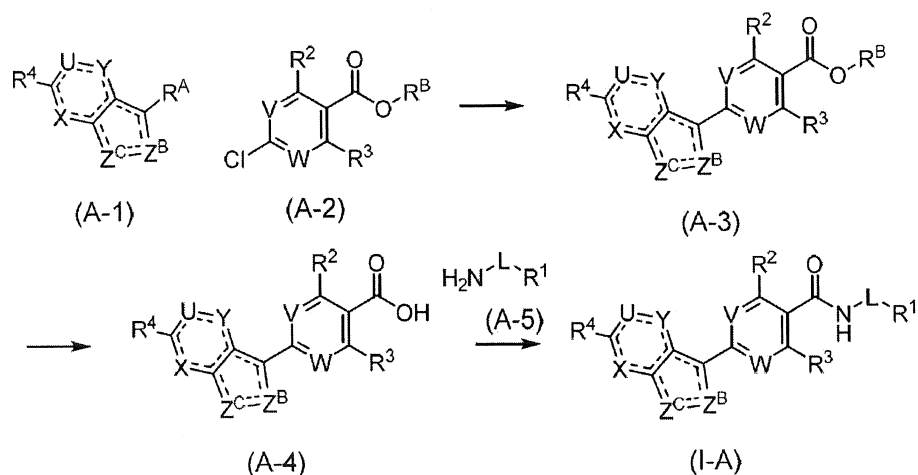
Các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được sản xuất bằng, chẳng hạn, phương pháp tổng hợp chung được mô tả dưới đây. Đối với chiết, tinh chế, và tương tự, các xử lý được thực hiện trong các thực nghiệm thông thường của hóa hữu cơ có thể được thực hiện.

Các hợp chất của sáng chế này có thể được sản xuất tham chiếu đến các kỹ

thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

[0093]

(Phương pháp A)



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định ở trên, và R^A là $-B(OH)_2$, $-Sn(C1-C6 \text{ alkyl})_3$, v.v., và R^B là C1-C6 alkyl, v.v..

Bước 1

Hợp chất (A-3) có thể thu được bằng cách cho Hợp chất (A-1) phản ứng với Hợp chất (A-2) trong dung môi (ví dụ, tetrahydrofuran, toluen, dimethylformamit, 1,4-dioxan, etanol, nước, v.v.) hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại (ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(tri-tert-butylphosphin)paladi, v.v.) và bazơ (ví dụ, kali carbonat, natri hydro carbonat, natri phosphat, natri hydro phosphat, kali phosphat, kali hydro phosphat, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, kali tert-butoxit, v.v.) ở 20°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi trong 0,1 đến 48 giờ, ưu tiên là 0,5 đến 12 giờ.

[0094]

Bước 2

Phản ứng khử bảo vệ đối với nhóm bảo vệ carboxyl của Hợp chất (A-3) có thể được thực hiện bằng phương pháp thông thường, chẳng hạn, như được mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons).

[0095]

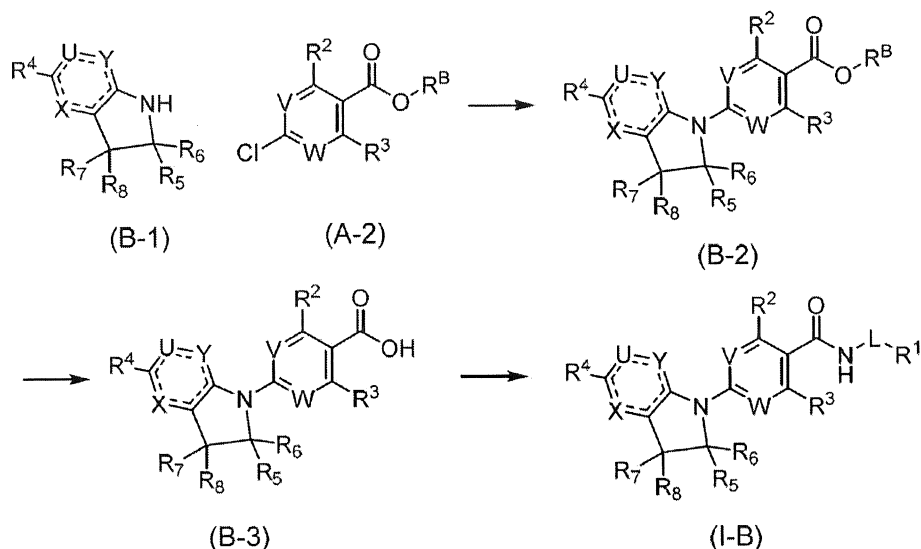
Bước 3

Hợp chất (I-A) có thể thu được bằng cách cho Hợp chất (A-4) phản ứng với hợp chất (A-5) trong dung môi (ví dụ, dimethylformamit, tetrahydrofuran, diclometan, axetonitril, nước, v.v.) hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ (ví dụ, trietylamin, pyridin, diisopropylamin, 1-metylimidazol, v.v.) sử dụng tác nhân ngưng tụ-loại nước (ví dụ, dixyclohexylcarbodiimit, carbonyldiimidazol, EDC · HCl, HATU, v.v.).

Theo cách khác, chất phản ứng axyl hóa (ví dụ, thionyl clorua, oxalyl clorua, v.v.) được bổ sung vào Hợp chất (A-4) trong dung môi (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, diclometan, dimethylformamit, v.v.) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin, diisopropylamin, 1-metylimidazol, v.v.) để tạo thành axit clorua, mà sau đó được bổ sung với Hợp chất (A-5) và phản ứng được thực hiện ở -20°C đến 60°C, ưu tiên là -10°C đến 30°C trong 0,1 giờ đến 24 giờ, ưu tiên là 0,5 giờ đến 12 giờ để tạo ra Hợp chất (I-A).

[0096]

(Phương pháp B)



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định ở trên.

Bước 1

Hợp chất (B-2) có thể thu được bằng cho Hợp chất (B-1) phản ứng với Hợp chất (A-2) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan, toluen, tetrahydrofuran, dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, v.v.) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ (ví dụ, trietylamin, diisopropylamin, xesi carbonat, kali carbonat, natri hydrua, v.v.) hoặc axit (ví dụ, axit toluensulfonic, axit axetic, hydro clorua, axit sulfuric, v.v.) ở 20°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi, ưu tiên là 40°C đến 120°C, trong 0,1 giờ đến 48 giờ, ưu tiên là 0,5 giờ đến 12 giờ.

Theo cách khác, Hợp chất (B-2) có thể thu được bằng cho Hợp chất (B-1) phản ứng với Hợp chất (A-2) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan, toluen, tetrahydrofuran, dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, butanol, nước, v.v.) hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, với sự có mặt hoặc không có mặt của phối tử (ví dụ, Xantphos, diphenylphosphinoferoxen, X-phos, v.v.) và với sự có mặt của chất xúc tác kim loại (ví dụ, paladi axetat, bis(dibenzylidenaxeton)paladi, tetrakis (triphenylphosphin)paladi, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(tri-tert-butylphosphin, v.v.), và bazơ (ví dụ, kali tert-butoxit, natri tert-butoxit, natri carbonat, kali carbonat, xesi carbonat, natri phosphat, natri

hydro phosphat, lithi hydroxit, natri hydroxit, v.v..) trong 0,1 đến 48 giờ, ưu tiên là 0,5 đến 12 giờ, ở 20°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi, hoặc trong một số trường hợp nhiệt độ ở điều kiện chiếu xạ vi sóng.

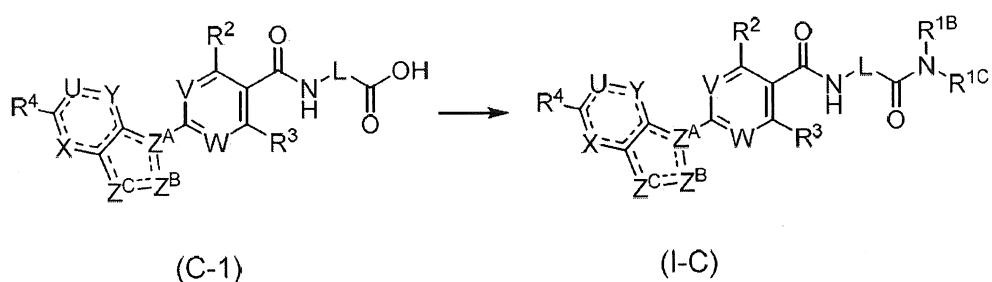
[0097]

Bước 2 và bước 3

Hợp chất (I-B) có thể thu được bằng cách thực hiện bước 2 và bước 3 của Phương pháp A, sử dụng Hợp chất (B-2).

[0098]

(Phương pháp C)



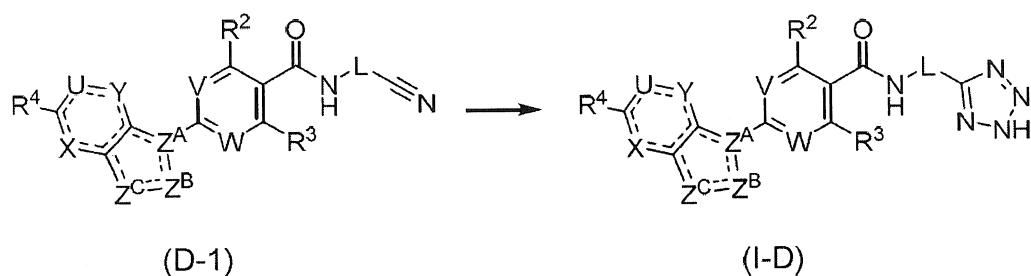
trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định ở trên

Bước 1

Hợp chất (I-C) có thể thu được bằng cho Hợp chất (C-1) phản ứng với $\text{NHR}^{1\text{B}}\text{R}^{1\text{C}}$ trong dung môi (ví dụ, dimetylformamit, tetrahydrofuran, diclometan, axetonitril, nước, v.v..) hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ loại nước (ví dụ, dixyclohexylcarbodiimit, carbonyldiimidazol, EDC·HCl, HATU, v.v..) và bazơ (ví dụ, trietylamin, pyridin, diisopropylamin, 1-metylimidazol, natri hydrua, v.v..).

[0099]

(Phương pháp D)



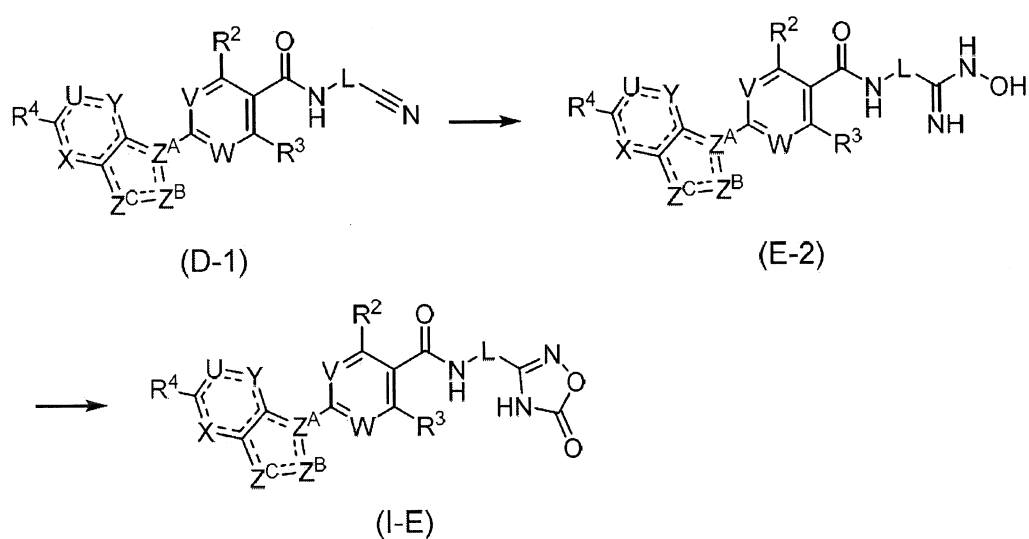
trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định ở trên.

Bước 1

Hợp chất (I-D) có thể thu được bằng cho Hợp chất (D-1) phản ứng với hợp chất azit (ví dụ, azidotrimetylsilan, natri azit, tributyltin azit, v.v..) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan, dimetylformamit, nước, v.v..) hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, với sự có mặt của chất phụ gia (ví dụ, dibutylstanan, kẽm clorua, amoni clorua, v.v..) ở 60°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi, hoặc trong một số trường hợp nhiệt độ ở điều kiện chiếu xạ vi sóng, trong 0,5 đến 48 giờ, ưu tiên là 1 đến 4 giờ.

[0100]

(Phương pháp E)



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định ở trên.

Bước 1

Hợp chất (E-2) có thể thu được bằng cách cho Hợp chất (D-1) phản ứng với hydroxyamin, v.v., trong dung môi (ví dụ, metanol, etanol, tetrahydrofuran, nước, v.v.) hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ (ví dụ, kali carbonat, trietylamin, v.v.) ở nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi hoặc trong một số trường hợp nhiệt độ ở điều kiện chiếu xạ vi sóng.

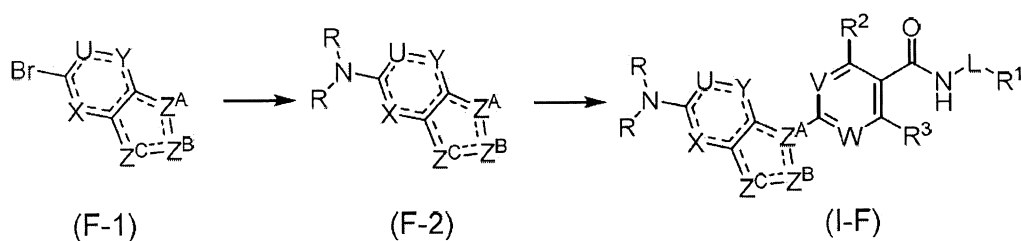
[0101]

Bước 2

Hợp chất (I-E) có thể thu được bằng cách cho Hợp chất (E-2) phản ứng với 1,1'-carbonyldiimidazol hoặc etyl clorofomat trong dung môi (ví dụ, dimetylformamit, clorofom, diclometan, tetrahydrofuran, toluen, v.v.) hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, với sự có mặt của bazơ (ví dụ, trietylamin, DBU, kali carbonat, v.v.) ở nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi.

[0102]

(Phương pháp F)



trong đó R là nhóm được lựa chọn độc lập từ Nhóm phần tử thể n, và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Bước 1

Hợp chất (F-2) có thể thu được bằng cách cho Hợp chất (F-1) phản ứng với amin trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan, toluen, tetrahydrofuran, dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, butanol, nước, v.v.) hoặc dung môi hỗn

hợp của chúng, với sự có mặt hoặc không có mặt của phối tử (ví dụ, Xantphos, diphenylphosphinoferoxen, X-Phos, BINAP, v.v..) và với sự có mặt của chất xúc tác kim loại (ví dụ, paladi axetat, bis(dibenzylidenaxeton)paladi, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(tri-tert-butylphosphin), v.v..) và bazơ (ví dụ, kali tert-butoxit, natri tert-butoxit, natri carbonat, kali carbonat, xesi carbonat, natri phosphat, natri hydro phosphat, lithi hydroxit, natri hydroxit, v.v..) ở 20°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi hoặc trong một số trường hợp nhiệt độ ở điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 0,1 đến 48 giờ, ưu tiên là trong 0,5 đến 12 giờ.

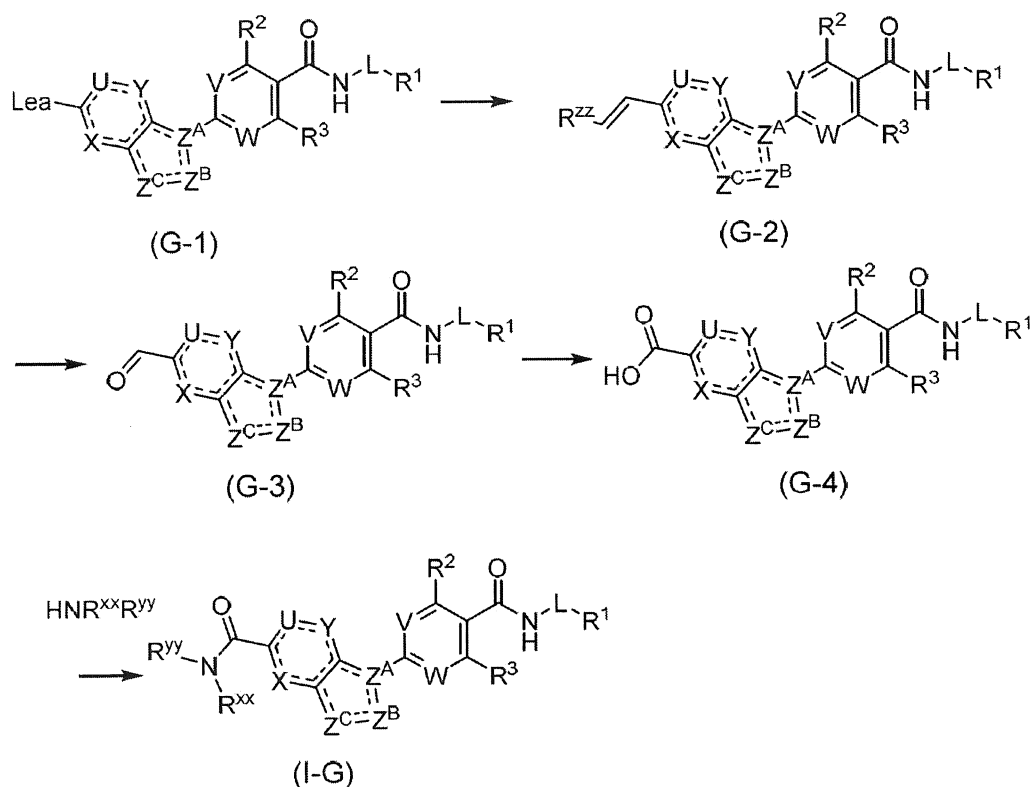
[0103]

Bước 2

Hợp chất (I-F) có thể thu được bằng thực hiện bước 1 của Phương pháp A hoặc bước 1 của Phương pháp B, sử dụng Hợp chất (F-2).

[0104]

(Phương pháp G)



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định ở trên, Lea là nhóm rời chuyển, R^{ZZ} là nguyên tử hydro, C1-C6 alkyl, v.v., R^{XX} và R^{YY} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, C1-C6 alkyl, v.v., hoặc R^{XX} và R^{YY} cùng với nguyên tử nitơ liên kề tạo thành vòng.

Bước 1

Hợp chất (G-2) có thể thu được bằng thực hiện bước 1 của Phương pháp A, sử dụng Hợp chất (G-1).

[0105]

Bước 2

Hợp chất (G-3) có thể thu được bằng cách cho phản ứng Hợp chất (G-2) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, hoặc nước, v.v.) hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, bổ sung với natri periodat hoặc oxon và ruteni clorua hoặc kali osmit. Theo cách khác, ozonit thu được bằng oxy hóa ozon, tiếp sau là xử lý với tác nhân khử (ví dụ, kẽm, dimetyl sulfua, triphenylphosphin, v.v.) để

thu được Hợp chất (G-3).

[0106]

Bước 3

Hợp chất (G-4) có thể thu được bằng cách cho phản ứng Hợp chất (G-3) trong dung môi (ví dụ, tetrahydrofuran, tert-butanol, nước, v.v.) hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, bổ sung với natri dihydro phosphat và natri clorit với sự có mặt của 2-metyl-2-buten, axit sulfamic, v.v..

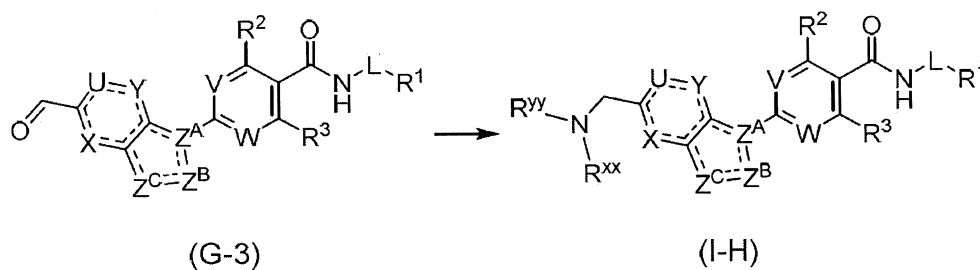
[0107]

Bước 4

Hợp chất (I-G) có thể thu được bằng thực hiện bước 1 của Phương pháp C, sử dụng Hợp chất (G-4).

[0108]

(Phương pháp H)



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định ở trên, và R^{xx} và R^{yy} là các nguyên tử hydro, C1-C6 alkyl, hoặc R^{xx} và R^{yy} cùng với nguyên tử nitơ liên kề tạo thành vòng.

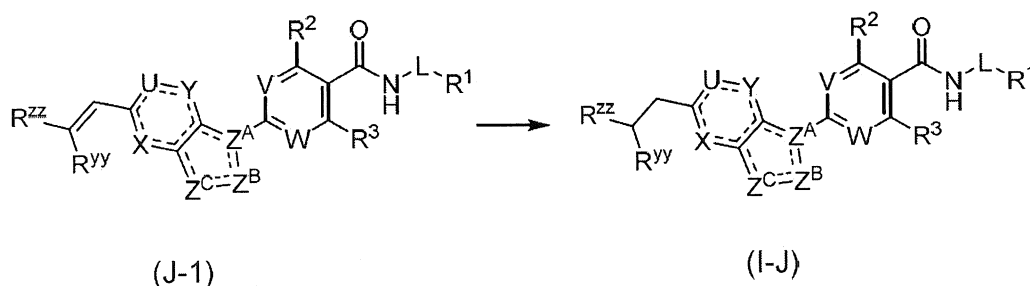
Bước 1

Hợp chất (I-H) có thể thu được bằng cách cho Hợp chất (G-3) phản ứng với $NHR^{yy}R^{xx}$ trong dung môi (ví dụ, clorofom, tetrahydrofuran, axetonitril, axit axetic, v.v.) hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, với sự có mặt của tác nhân khử

(ví dụ, natri triaxetoxymethylborohydrua, 2-picolin boran, v.v..) ở nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi trong 0,1 đến 48 giờ, ưu tiên là trong 0,5 đến 8 giờ.

[0109]

(Phương pháp J)



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định ở trên, và R^Z và R^Y là các nguyên tử hydro, C1-C6 alkyl, carboxycyl thom, heteroxycyl thom, v.v..

Bước 1

Hợp chất (I-J) có thể thu được bằng hydro hóa xúc tác Hợp chất (J-1) trong dung môi (ví dụ, tetrahydrofuran, metanol, toluen, clorofom, v.v..) hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, với sự có mặt của chất xúc tác dị thể (ví dụ, paladi trên cacbon, paladi hydroxit, Raney nicken, platin oxit, v.v..).

[0110]

Vì hợp chất của sáng chế này có tác dụng kháng RSV, tức là, tác dụng ức chế CPE (CytoPathic Effect), nên hợp chất là hữu ích làm tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa đối với các bệnh như là viêm tiểu phế quản và viêm phổi.

Thêm nữa, hợp chất của sáng chế này có tính hữu dụng làm thuốc, và ưu tiên là, hợp chất của sáng chế này có bất kỳ một hoặc nhiều đặc điểm tuyệt vời dưới đây.

a) Hoạt tính ức chế chống lại các enzym CYP (chẳng hạn, CYP1A2,

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, và CYP3A4) là yếu.

b) Dược động học thỏa đáng như là tính khả dụng sinh học cao và độ thanh thải đầy đủ được thể hiện.

c) Tính ổn định chuyển hóa là cao.

d) Hoạt tính ức chế bất thuận nghịch không được thể hiện chống lại các enzym CYP (chẳng hạn, CYP3A4) nằm trong khoảng nồng độ của các điều kiện đo được mô tả trong bản mô tả này.

e) Tính gây đột biến không được thể hiện.

f) Nguy cơ tim mạch là thấp.

g) Độ tan cao được thể hiện.

h) Tác dụng ức chế CPE kiểu A RSV cao và tác dụng ức chế kiểu B RSV cao được thể hiện.

i) Lượng virus trong phổi giảm.

[0111]

Các dược phẩm của sáng chế này có thể được cho dùng hoặc qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các ví dụ về cho dùng ngoài đường tiêu hóa gồm cho dùng qua da, dưới da, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong cơ, trong màng bụng, qua niêm mạc, xông, qua mũi, nhỏ mắt, nhỏ tai, và trong âm đạo.

[0112]

Đối với cho dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể được điều chế thành bất kỳ dạng liều lượng mà thường được sử dụng, như là chế phẩm rắn để sử dụng bên trong (chẳng hạn, viên nén, bột, granule, viên nang, viên tròn, hoặc màng mỏng), hoặc chế phẩm lỏng để sử dụng bên trong (chẳng hạn, huyền phù,

nhũ tương, cốm ngọt, syrô, limonade, chế phẩm cốm, chế phẩm nước thơm, dịch chiết, thuốc sắc, cốm, v.v.) và được cho dùng. Viên nén có thể là viên bao đường, viên nén bao màng, viên nén tan trong ruột non, viên nén giải phóng kéo dài, thuốc hình thoi, viên nén dưới lưỡi, viên nén ngậm miệng, viên nén nhai được, hoặc viên nén phân rã qua đường miệng; chế phẩm bột và chế phẩm hạt có thể là các syrô khô; và viên nang có thể là viên nang mềm, vi nang, hoặc viên nang giải phóng kéo dài.

[0113]

Đối với cho dùng ngoài đường tiêu hóa, dược phẩm có thể được cho dùng thích hợp ở bất kỳ dạng liều lượng nào mà thường được sử dụng, như là chế phẩm tiêm, tiêm truyền, hoặc chế phẩm để sử dụng bên ngoài (chẳng hạn, rửa mắt, rửa mũi, rửa tai, aerosol, thuốc xông, thuốc xức, tác nhân thẩm, thuốc xoa, thuốc súc miệng, thụt, thuốc mỡ, thuốc dán, thạch, kem, miếng đắp, thuốc đắp nóng, chế phẩm bột để sử dụng bên ngoài, hoặc thuốc đạn). Chế phẩm tiêm được có thể là nhũ tương dạng O/W, W/O, O/W/O, hoặc W/O/W, hoặc tương tự.

[0114]

Dược phẩm có thể thu được bằng trộn lượng có hiệu quả hợp chất của sáng chế này với các chất phụ gia dược khác nhau thích hợp đối với dạng liều lượng, như là tá dược, chất kết dính, tác nhân phân rã, và tác nhân làm trơn, nếu cần. Thêm nữa, dược phẩm có thể được điều chế thành dược phẩm để sử dụng cho trẻ nhỏ, người lớn tuổi, bệnh nhân mắc trường hợp nghiêm trọng, hoặc cuộc phẫu thuật, bằng cách thay đổi thích hợp lượng có hiệu quả hợp chất của sáng chế này, dạng liều lượng, và/hoặc các chất phụ gia dược khác nhau. Chẳng hạn, dược phẩm để sử dụng cho trẻ nhỏ có thể được cho dùng cho trẻ sơ sinh (ít hơn 4 tuần sau khi sinh), trẻ chưa biết nói (từ 4 tuần sau khi sinh đến ít hơn 1 năm tuổi), trẻ mẫu giáo (từ 1 năm tuổi đến ít hơn 7 năm tuổi), trẻ nhỏ (từ 7 năm tuổi

đến ít hơn 15 năm tuổi), hoặc bệnh nhân 15 năm tuổi đến 18 năm tuổi. Chẳng hạn, dược phẩm dùng cho người lớn tuổi có thể được cho dùng cho bệnh nhân 65 năm tuổi hoặc già hơn.

[0115]

Mong muốn là thiết lập lượng cho dùng của dược phẩm của sáng chế này sau khi xem xét tuổi và trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, dạng và mức độ bệnh, đường cho dùng, và tương tự; tuy nhiên, trong trường hợp cho dùng qua đường miệng, lượng cho dùng là thông thường là 0,05 đến 100 mg/kg/ngày và ưu tiên là trong khoảng 0,1 đến 10 mg/kg/ngày. Trong trường hợp cho dùng ngoài đường tiêu hóa, lượng cho dùng có thể thay đổi nhiều phụ thuộc vào đường cho dùng; tuy nhiên, lượng cho dùng là thông thường là 0,005 đến 10 mg/kg/ngày và ưu tiên là trong khoảng 0,01 đến 1 mg/kg/ngày. Lượng này có thể được cho dùng một lần ngày hoặc vài lần ngày.

[0116]

Hợp chất của sáng chế này có thể được sử dụng kết hợp với các chất ức chế L-protein, các chất ức chế F-protein, các chất ức chế enzym N-protein, v.v.. (dưới đây được gọi là thuốc dùng đồng thời), nhằm mục đích tăng cường tác dụng của hợp chất, làm giảm lượng cho dùng của hợp chất, hoặc tương tự. Ở thời điểm này, thời điểm cho dùng đối với hợp chất của sáng chế này và thuốc dùng đồng thời không giới hạn, và chúng có thể được cho dùng cùng lúc cho mục tiêu cho dùng hoặc có thể được cho dùng với sự khác biệt thời gian. Thêm nữa, hợp chất của sáng chế này và thuốc dùng đồng thời có thể được cho dùng như hai hoặc nhiều loại chế phẩm mỗi loại gồm các hoạt chất, hoặc có thể được cho dùng là chế phẩm đơn gồm các hoạt chất này.

[0117]

Lượng cho dùng của thuốc dùng đồng thời có thể được lựa chọn thích hợp dựa trên liều lượng được sử dụng lâm sàng. Thêm nữa, tỷ lệ hòa trộn của hợp chất của sáng chế này và thuốc dùng đồng thời có thể được lựa chọn thích hợp theo mục đích cho dùng, đường cho dùng, bệnh mục tiêu, các triệu chứng, sự kết hợp, và tương tự. Chẳng hạn, khi đối tượng cho dùng là người là, 0,01 đến 100 phần theo trọng lượng của thuốc dùng đồng thời có thể được sử dụng đối với 1 phần theo trọng lượng của hợp chất của sáng chế này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

[0118]

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bởi các Ví dụ, các Ví dụ tham chiếu, và các Ví dụ thử nghiệm; tuy nhiên, sáng chế không định giới hạn bởi các ví dụ này.

[0119]

Các chữ viết tắt như được sử dụng ở đây có ý nghĩa như sau.

Boc₂O: di-tert-butyl dicarbonat

DIAD: diisopropyl azodicarboxylat

DMEAD: bis(2-methoxyethyl) azodicarboxylat

DMAP: 4-dimethylaminopyridin

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat

Me₄tBuXphos:

2-di-tert-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl

TolBINAP: 2,2'-bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl

Ts: tosyl

Pd₂(dba)₃: tris(dibenzylidenaxeton)bispaladi

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)
diclorua diclometan

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: tetrakis(triphenylphosphin)paladi

Xantphos Pd G3: [(4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat

Xantphos Pd G2: clo[(4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II)

X-Phos: 2,4,6-triisopropyl-2'-(dicyclohexylphosphino)biphenyl

[0120]

(Phương pháp để nhận biết hợp chất)

Phân tích NMR thu được trong mỗi Ví dụ được thực hiện ở 400 MHz, và phép đo được thực hiện sử dụng $\text{DMSO}-d_6$ và CDCl_3 . Thêm nữa, khi dữ liệu NMR được thể hiện, có các thời điểm trong đó tất cả các đỉnh được đo không được mô tả.

Thuật ngữ RT trong bản mô tả này biểu thị thời gian lưu trong LC/MS: sắc ký lỏng/phân tích khối, và thời gian lưu được đo ở các điều kiện dưới đây.

(Phương pháp 1)

Cột: ACQUITY UPLC (nhãn hiệu được đăng ký) BEH C18 (1,7 μm i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 254 nm (khoảng phát hiện 190-500nm)

Pha động: [A] là dung dịch nước chứa axit formic 0,1%, và [B] là dung dịch axetonitril chứa axit formic 0,1%.

Gradient: Gradient tuyến tính của dung môi [B] 5% đến 100% được thực

hiện trong 3,5 phút, và sau đó dung môi [B] 100% được duy trì trong 0,5 phút.

(Phương pháp 2)

Cột: ACQUITY UPLC (nhãn hiệu được đăng ký) BEH C18 (1,7 μm i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 254 nm (khoảng phát hiện 190-400nm)

Pha động: [A] là dung dịch nước chứa axit formic 0,1%, và [B] là dung dịch axetonitril chứa axit formic 0,1%.

Gradient: Gradient tuyến tính của dung môi [B] 5% đến 100% được thực hiện trong 3,5 phút, và sau đó dung môi [B] 100% được duy trì trong 0,5 phút.

(Phương pháp 3)

Cột: Shim-pack XR-ODS (2,2 μm , i.d. 50 x 3,0 mm) (Shimadzu)

Tốc độ dòng: 1,6 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 254 nm (khoảng phát hiện 190-800nm)

Pha động: [A] là dung dịch nước chứa axit formic 0,1%, và [B] là dung dịch axetonitril chứa axit formic 0,1%

Gradient: Gradient tuyến tính của dung môi [B] 10% đến 100% được thực hiện trong 3 phút, và sau đó dung môi [B] 100% được duy trì trong 0,5 phút.

(Phương pháp 4)

Cột: ACQUITY UPLC (nhãn hiệu được đăng ký) BEH C18 (1,7 μm) i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 254 nm (khoảng phát hiện 210-500nm)

Pha động: [A] là dung dịch nước chứa axit formic 0,1%, và [B] là dung dịch axetonitril chứa axit formic 0,1%

Gradient: Gradient tuyến tính của dung môi [B] 5% đến 100% được thực hiện trong 3,5 phút, và sau đó dung môi [B] 100% được duy trì trong 0,5 phút.

(Phương pháp 5)

Cột: ACQUITY UPLC (nhãn hiệu được đăng ký) BEH C18 (1,7 μ m) i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 254 nm (khoảng phát hiện 190-500nm)

Pha động: [A] là dung dịch nước chứa amoni carbonat 10 mM, và [B] là axetonitril

Gradient: Gradient tuyến tính của dung môi [B] 5% đến 100% được thực hiện trong 3,5 phút, và sau đó dung môi [B] 100% được duy trì trong 0,5 phút.

(Phương pháp 6)

Cột: ACQUITY UPLC (nhãn hiệu được đăng ký) BEH C18 (1,7 μ m) i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 254 nm (khoảng phát hiện 190-400nm)

Pha động: [A] là dung dịch nước chứa amoni carbonat 10 mM, và [B] là axetonitril

Gradient: Gradient tuyến tính của dung môi [B] 5% đến 100% được thực hiện trong 3,5 phút, và sau đó dung môi [B] 100% được duy trì trong 0,5 phút.

(Phương pháp 7)

Cột: ACQUITY UPLC (nhãn hiệu được đăng ký) BEH C18 (1,7 μ m) i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 254 nm (khoảng phát hiện 190-500nm)

Pha động: [A] là dung dịch nước chứa axit formic 0,1%, và [B] là dung dịch axetonitril chứa axit formic 0,1%

Gradient: Gradient tuyến tính của dung môi [B] 70% đến 100% được thực hiện trong 3,5 phút, và sau đó dung môi [B] 100% được duy trì trong 0,5 phút.

(Phương pháp 8)

Cột: ACQUITY UPLC (nhãn hiệu được đăng ký) BEH C18 (1,7 μ m) i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 254 nm (khoảng phát hiện 190-500nm)

Pha động: [A] là dung dịch nước chứa amoni carbonat 10 mM, và [B] là axetonitril

Gradient: Gradient tuyến tính của dung môi [B] 50% đến 100% được thực hiện trong 3,5 phút, và sau đó dung môi [B] 100% được duy trì trong 0,5 phút.

(Phương pháp 9)

Cột: ACQUITY UPLC (nhãn hiệu được đăng ký) BEH C18 (1,7 μ m) i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)

Tốc độ dòng: 0,6 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 254 nm (khoảng phát hiện 190-500nm)

Pha động: [A] là dung dịch nước chứa axit formic 0,1%, và [B] là dung dịch

axetonitril chứa axit formic 0,1%

Gradient: Gradient tuyến tính của dung môi [B] 25% đến 95% được thực hiện trong 1,5 phút, và sau đó dung môi [B] 95% được duy trì trong 1,5 phút.

(Phương pháp 10)

Cột: ACQUITY UPLC (nhãn hiệu được đăng ký) BEH C18 (1,7 μ m) i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)

Tốc độ dòng: 0.6 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 254 nm (khoảng phát hiện 190-500nm)

Pha động: [A] là dung dịch nước chứa axit formic 0,1%, và [B] là dung dịch axetonitril chứa axit formic 0,1%

Gradient: Gradient tuyến tính của dung môi [B] 25% đến 95% được thực hiện trong 1,5 phút, và sau đó dung môi [B] 95% được duy trì trong 1,5 phút.

(Phương pháp 11)

Cột: ACQUITY UPLC (nhãn hiệu được đăng ký) CSH C18 (1,7 μ m i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)

Tốc độ dòng: 0.6 mL/phút

Bước sóng phát hiện UV: 254 nm (khoảng phát hiện 190-500nm)

Pha động: [A] là dung dịch nước chứa axit formic 0,1%, và [B] là dung dịch axetonitril chứa axit formic 0,1%

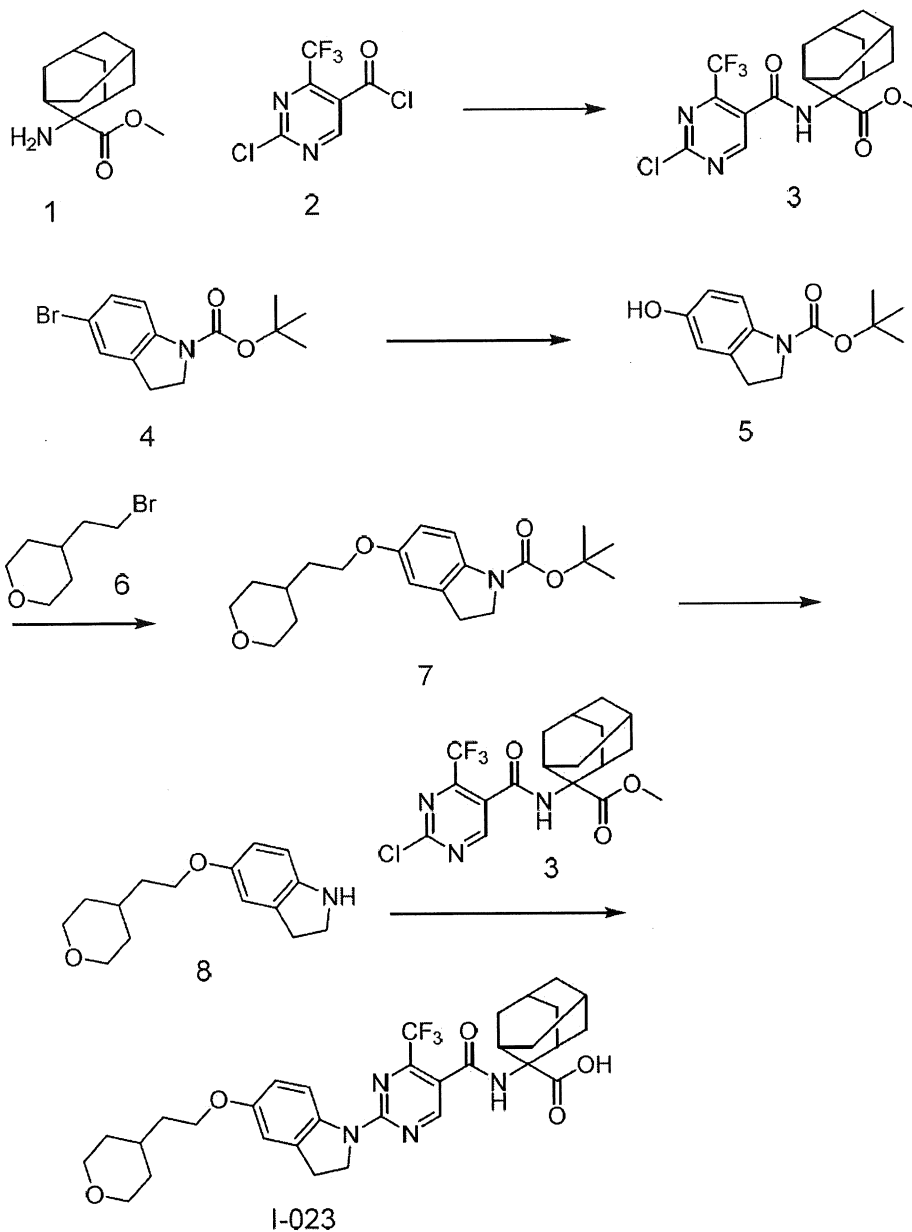
Gradient: Gradient tuyến tính của dung môi [B] 25% đến 95% được thực hiện trong 1,5 phút, và sau đó dung môi [B] 95% được duy trì trong 1,5 phút.

Trong bản mô tả, sự đề cập đến MS (m/z) biểu thị giá trị được quan sát bởi phương pháp khối phổ.

[0121]

Ví dụ 1

Tổng hợp Hợp chất (I-023)



Bước 1 Tổng hợp Hợp chất 3

Bổ sung clorofom (20mL) và diisopropyletylamin (0,76mL, 4,34mmol) vào Hợp chất 1 (910mg, 3,62mmol), và sau đó Hợp chất 2 (887mg, 3,62mmol) ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ, và sau đó nước được bổ sung. Hỗn hợp được chiết

bằng clorofom, và hai lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được bổ sung với etyl axetat-hexan. Chất rắn được lọc để thu được Hợp chất 3 (1,34g, hiệu suất 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,75-1,82 (m, 6H), 1,87-1,97 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,00 (s, 1H), 8,98 (s, 1H).

[0122]

Bước 2 Tổng hợp Hợp chất 5

Bổ sung 1,4-dioxan (158mL) vào Hợp chất 4 (22,6g, 76mmol), bis(pinacolato)diboron (25g, 98mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6,2g, 7,6mmol) và kali axetat (11,1g, 114mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C . Sau 3 giờ, hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được lọc bởi Celite (nhãn hiệu được đăng ký). Phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được bổ sung với diisopropyl ete để kết tủa chất rắn. Chất rắn kết tủa được loại bỏ bằng lọc, và phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm.

Phần còn lại được cô được hòa tan trong tetrahydrofuran (226mL) và được trộn với dung dịch nước natri hydroxit 1 mol/L (114mL, 114mmol), và dung dịch nước hydro peroxit 30% (11,6mL, 114mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung natri thiosulfat trong nước. Hai lớp được tách bằng cách chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để cho ra Hợp chất 5 (7,7g, hiệu suất 43%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,57 (s, 9H), 3,04 (t, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,58 (s,

1H), 6,61 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,34 (brs, 0,4H), 7,73 (brs, 0,6H).

[0123]

Bước 3 Tổng hợp Hợp chất 7

Bổ sung dimethylformamit (25mL), Hợp chất 6 (3,08g, 15,9mmol) và kali carbonat (2,94g, 21,3mmol) vào Hợp chất 5 (2,5g, 10,6mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung với nước và được chiết bằng etyl axetat. Hai lớp được tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 7 (2,55g, hiệu suất 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,60-1,82 (m, 5H), 3,05 (t, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 3,40 (td, $J = 12,0, 1,6\text{Hz}$, 2H), 3,90-4,00 (m, 6H), 6,68 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,34 (brs, 0,4H), 7,73 (brs, 0,6H).

[0124]

Bước 4 Tổng hợp Hợp chất 8

Bổ sung diclometan (20mL) và axit trifloaxetic (10mL, 130mmol) vào Hợp chất 7 (2,55g, 7,34mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung dịch nước natri bicarbonat được bổ sung để trung hòa hỗn hợp. Hai lớp được tách bằng cách chiết với clorofom, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra Hợp chất 8 (1,95g) dưới dạng sản phẩm thô.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (m, 2H), 1,61-1,84 (m, 5H), 2,78 (brs, 1H), 3,01 (t, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 3,40 (td, $J = 12,0, 1,6\text{Hz}$, 2H), 3,54 (t, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 3,91-4,00 (m, 4H), 6,57-6,61 (m, 2H), 6,76 (s, 1H).

[0125]

Bước 5 Tổng hợp Hợp chất (I-023)

Bổ sung 1,4-dioxan (3 mL), triethylamin (0,149mL, 1,08mmol) và Hợp chất 3 (150mg, 0,36mmol) vào Hợp chất 8 (107mg, 0,43mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được bổ sung với nước và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm.

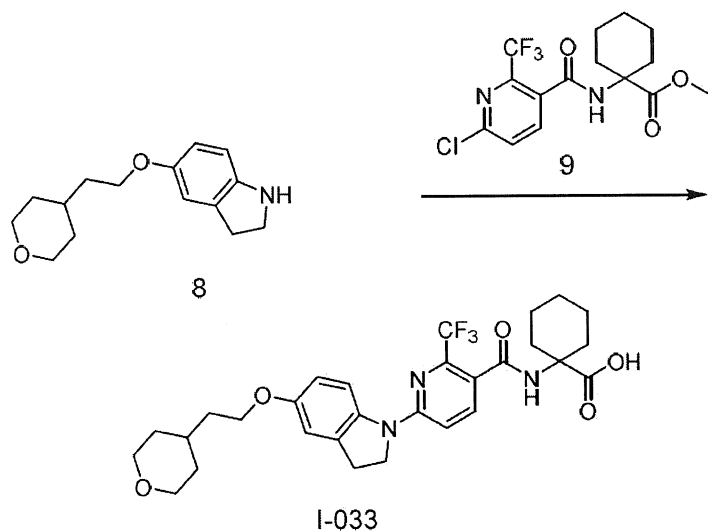
Bổ sung tetrahydrofuran (2mL), etanol (2mL) và dung dịch nước lithi hydroxit 4 mol/L (0,90mL, 3,6mmol) vào phần còn lại. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 8 giờ và dung dịch nước axit xitric 10% được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng clorofom, và hai lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (clorofom-metanol) để tạo ra Hợp chất (I-023) (90mg, hiệu suất 41%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,22 (m, 2H), 1,53-1,72 (m, 11H), 1,80 (brs, 2H), 2,03-2,16 (m, 4H), 2,54 (s, 2H), 3,19 (t, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,83 (dd, $J = 11,2, 0,8\text{Hz}$, 2H), 4,00 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 2H), 4,21 (t, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 6,82 (dd, $J = 8,8, 1,2\text{Hz}$, 1H), 6,94 (d, $J = 1,2\text{Hz}$, 1H), 8,16 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 12,3 (s, 1H).

[0126]

Ví dụ 2

Tổng hợp Hợp chất (I-033)



Bước 1 Tổng hợp Hợp chất (I-033)

Hợp chất 8 (41mg, 0,16mmol) và Hợp chất 9 (40mg, 0,11mmol), mà được tổng hợp theo cách tương tự như Hợp chất 3, được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,5mL), và Xantphos Pd G3 (10mg, 0,01mmol) và kali carbonat (38mg, 0,27mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở 100°C trong 3 giờ, nước được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng clorofom, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm.

Bổ sung etanol (0,5mL) và tetrahydrofuran (0,5mL) vào phần còn lại được để hòa tan, và dung dịch nước lithi hydroxit 4 mol/L (0,2mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Dung dịch nước axit xitric được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (clorofom-metanol) để tạo ra Hợp chất (I-033) (20mg, hiệu suất 33%).

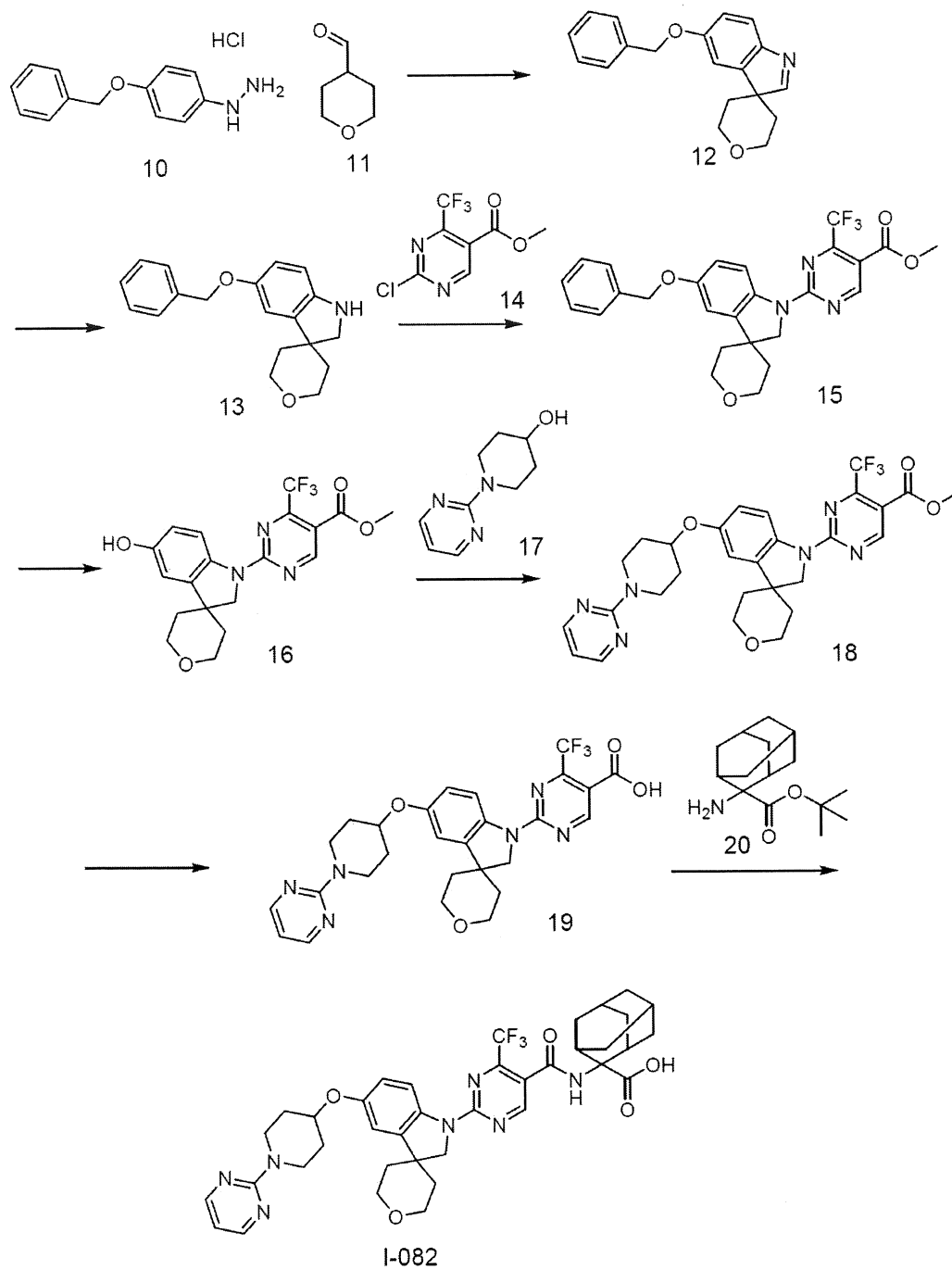
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,15-1,30 (m, 3H), 1,50-1,78 (m, 12H), 2,03-2,10 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,83 (dd, $J = 10,8, 3,2\text{Hz}$, 2H), 3,98 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 2H), 4,06 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 6,77 (dd, $J = 8,8, 3,5\text{Hz}$, 1H), 6,89 (s, 1H),

7,06 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 8,24 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 8,44 (s, 1H), 12,2 (s, 1H).

[0127]

Ví dụ 3

Tổng hợp Hợp chất (I-082)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 12

Hợp chất 10 (31g, 124mmol) và hợp chất 11 (16,9g, 148mmol) được tạo huyền phù trong diclometan (600mL) và được làm mát ở điều kiện bể nước đá. Axit trifloaxetic (19mL, 247mmol) được bổ sung. Sau 30 phút, hỗn hợp được làm ấm đến 45°C, và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước natri carbonat để trung hòa ở điều kiện làm mát bằng nước đá và được lọc bởi Celite (nhãn hiệu được đăng ký). Phần lọc được tách thành hai lớp, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và diethyl ete được bổ sung vào phần còn lại. Chất rắn được lọc để thu được Hợp chất 12 (9,04g, hiệu suất 25%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,63 (m, 2H), 1,93 (dd, $J = 13,6, 10,0, 4,0\text{Hz}$, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,32 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 294$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT} = 1,96$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0128]

Bước 2 Tổng hợp Hợp chất 13

Hợp chất 12 (18g, 61,4mmol) được tạo huyền phù trong metanol (180mL), và natri borohydrua (2,55g, 67,5mmol) được bổ sung ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau 10 phút, hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, và được khuấy trong 2 giờ. Amoni clorua trong nước được bổ sung ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Phần còn lại được bổ sung bằng diisopropyl ete, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Chất rắn được lọc để thu được Hợp chất 13 (16,1g, hiệu suất 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,65 (d, $J = 13,6\text{Hz}$, 2H), 1,94 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,55

(m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,59 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 6,70 (d, $J = 8,4, 2,4\text{Hz}$, 1H), 6,79 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,43 (m, 2H).

LC/MS(ESI): $m/z = 296$ $[M+H]^+$, $RT = 1,67$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0129]

Bước 3 Tổng hợp Hợp chất 15

Hợp chất 13 (16,1g, 54,5mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (242mL), và triethylamin (17,4mL, 125mmol) và Hợp chất 14 (14,4g, 60mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi làm mát, nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và etyl axetat-hexan được bổ sung vào phần còn lại. Chất rắn được lọc để thu được Hợp chất 15 (25,3g, hiệu suất 93%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,58 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 9,11 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 500$ $[M+H]^+$, $RT = 3,10$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0130]

Bước 4 Tổng hợp Hợp chất 16

Bổ sung clorofom (253mL) và tetrahydrofuran (127mL) vào Hợp chất 15 (25,3g, 50,7mmol) để hòa tan, và paladi hydroxit 5% trọng lượng (5g, 1,78mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro. Hỗn hợp được lọc bởi Celite (nhãn hiệu được đăng ký), và phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm. Etyl axetat-hexan được bổ sung vào phần còn lại, và chất rắn được lọc để thu được Hợp chất 16 (19,6g,

hiệu suất 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,58 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 8,8, 2,4\text{Hz}$, 1H), 6,76 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,13 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 410$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT} = 2,20$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0131]

Bước 5 Tổng hợp Hợp chất 18

Hợp chất 16 (16,1g, 39,3mmol), Hợp chất 17 (10,6g, 59,0mmol), triphenylphosphin (16,5g, 62,9mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (217mL) và được làm mát dưới điều kiện bể nước đá, và DIAD (11,47mL, 59,0mmol) được bổ sung từng giọt. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được làm ấm đến 40°C , và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để tới nhiệt độ trong phòng và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Ethyl axetat-diisopropyl ete được bổ sung, và chất rắn được lọc để thu được Hợp chất 18 (20,3g, hiệu suất 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,52-1,63 (m, 4H), 1,97-2,05 (m, 4H), 3,46-3,58 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 4,20-4,28 (m, 4H), 4,69 (m, 1H), 6,61 (t, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,36 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 2H), 9,12 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 571$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT} = 2,95$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0132]

Bước 6 Tổng hợp Hợp chất 19

Bổ sung tetrahydrofuran (203mL), etanol (203mL) và dung dịch nước lithi hydroxit 4 mol/ L (44,5mL, 178mmol) vào Hợp chất 18 (20,3g, 35,6mmol). Sau khi khuấy ở 50°C trong 4 giờ, hỗn hợp được để tới nhiệt độ trong phòng, và

dung dịch nước axit xitric 10% được bổ sung. Nước được bổ sung, và chất rắn kết tủa được lọc để thu được Hợp chất 19 (19g, hiệu suất 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,52-1,61 (m, 4H), 1,97-2,05 (m, 4H), 3,46-3,57 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 6,61 (t, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,8, 2,8\text{Hz}$, 1H), 7,10 (d, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H), 8,22 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 8,36 (d, $J = 4,4\text{Hz}$, 2H), 9,11 (s, 1H), 13,54 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 557$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT} = 2,44$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0133]

Bước 7 Tổng hợp Hợp chất (I-082)

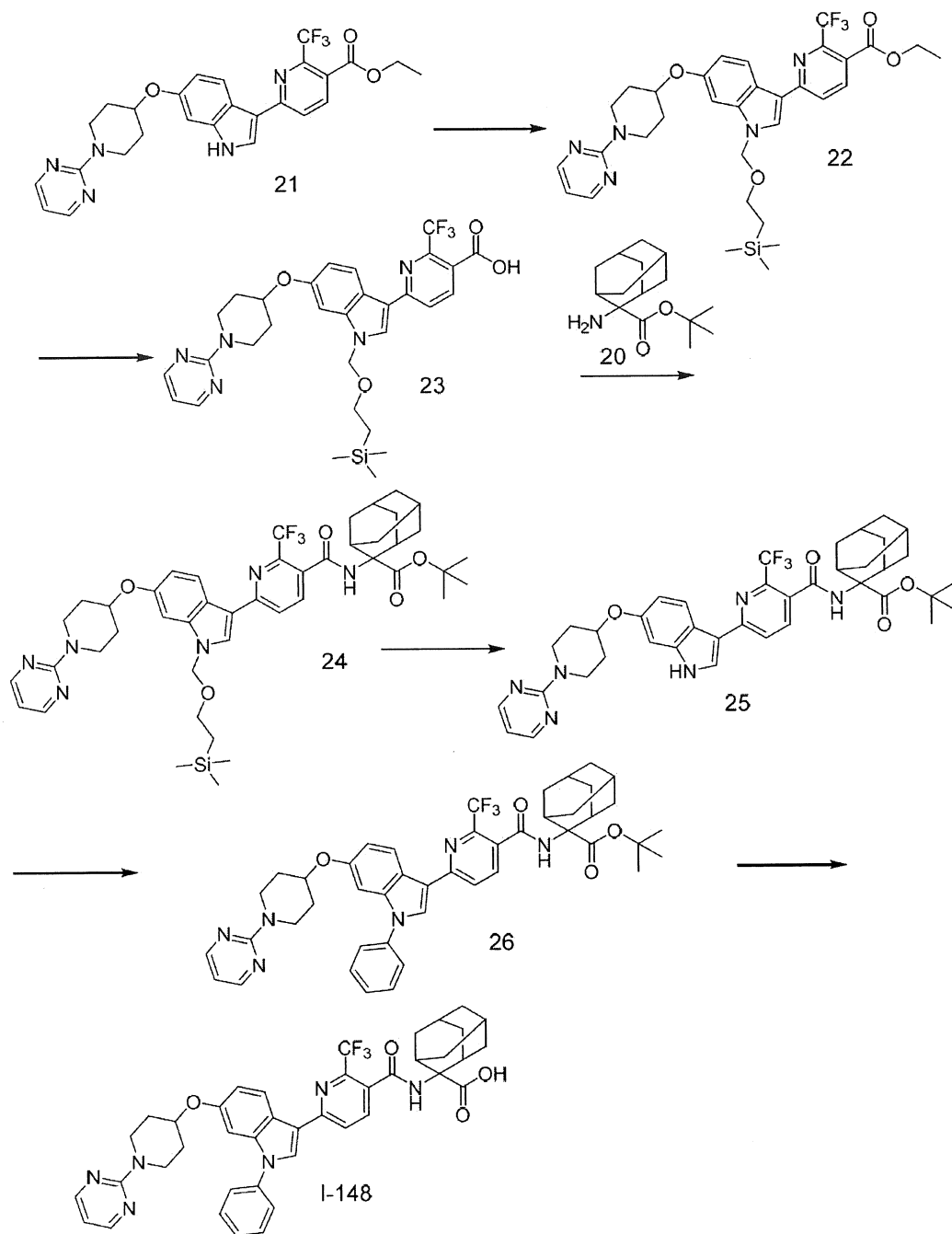
Bổ sung dimethylformamit (8mL), Hợp chất 20 (431mg, 1,71mmol), HATU (706mg, 1,86mmol) và triethylamin (0,495mL, 3,57mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào Hợp chất 19 (795mg, 1,43mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất rắn kết tủa được lọc. Bổ sung diclometan (5mL) và axit trifloaxetic (5mL, 65mmol) vào chất rắn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Natri bicarbonat trong nước được bổ sung để trung hòa hỗn hợp, và sau đó dung dịch nước axit xitric 10% được bổ sung để axit hóa lại, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (clorofom-metanol) để tạo ra Hợp chất (I-082) (820mg, hiệu suất 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,52-1,60 (m, 6H), 1,65-1,69 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,94-2,17 (m, 8H), 2,54 (brs, 2H), 3,46-3,58 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,61 (t, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,8, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,08 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,17 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 8,36 (d, $J = 4,4\text{Hz}$, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 12,34 (s, 1H).

[0134]

Ví dụ 4

Tổng hợp Hợp chất (I-148)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 22

Bổ sung natri hydrua 60% trọng lượng (11mg, 0,29mmol) và 2-(trimethylsilyl)ethoxymetyl clorua (49mg, 0,29mmol) ở điều kiện làm mát bằng

nước đá vào dung dịch của Hợp chất 21 (100mg, 0,20mmol) (xem Ví dụ 6 đối với phương pháp tổng hợp) trong dimethylformamit (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 22 (74mg, hiệu suất 59%).

LC/MS(ESI): m/z = 642 $[M+H]^+$, RT =1,182 phút, Phương pháp LC/MS 7

[0135]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 23

Bổ sung dung dịch lithi hydroxit 4 mol/L (0,28mL, 1,16mmol) vào dung dịch của Hợp chất 22 (74mg, 0,12mmol) trong etanol (0,7mL), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ 40 phút. Dung dịch nước axit xitric 10% được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra Hợp chất 23 (73 mg) là sản phẩm thô.

LC/MS(ESI): m/z = 614 $[M+H]^+$, RT = 3,04 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0136]

Bước 3 Tổng hợp Hợp chất 24

Hợp chất 23 (71mg, 0,12mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (1,0mL), và Hợp chất 20 (30mg, 0,12mmol), HATU (52mg, 0,14mmol) và triethylamin (17mg, 0,17mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, nước được bổ sung, và chất rắn kết tủa được lọc để thu được Hợp chất 24 (93mg, hiệu suất 96%).

LC/MS(ESI): m/z = 847 $[M+H]^+$, RT =2,80 phút, Phương pháp LC/MS 7

[0137]

Bước 4: Tổng hợp Hợp chất 25

Bổ sung dung dịch tetrabutylamoni florua-tetrahydrofuran 1 mol/L (0,50mL, 0,50mmol) và etylendiamin (89mg, 1,50mmol) vào dung dịch của Hợp chất 24 (84mg, 0,10mmol) trong tetrahydrofuran (0,3mL), và hỗn hợp được khuấy có gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 8 giờ. Dung dịch nước amoni clorua 10% được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 25 (70mg, hiệu suất 99%).

LC/MS(ESI):m/z= 717[M+H]⁺, RT=1,42 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0138]

Bước 5: Tổng hợp Hợp chất 26

Bổ sung 1,4-dioxan (6,9mL), (1R,2R)-xyclohexan-1,2-diamin (22mg, 0,19mmol), trikali phosphat (272mg, 1,28mmol), iodobenzen (236mg, 1,16mmol) và đồng(I) iodia (12mg, 0,06mmol) vào Hợp chất 25 (460mg, 0,64mmol), và hỗn hợp được khuấy có gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 8 giờ. Nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 26 (500mg, hiệu suất 98%).

LC/MS(ESI):m/z= 793[M+H]⁺, RT=3,71 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0139]

Bước 6: Tổng hợp Hợp chất (I-148)

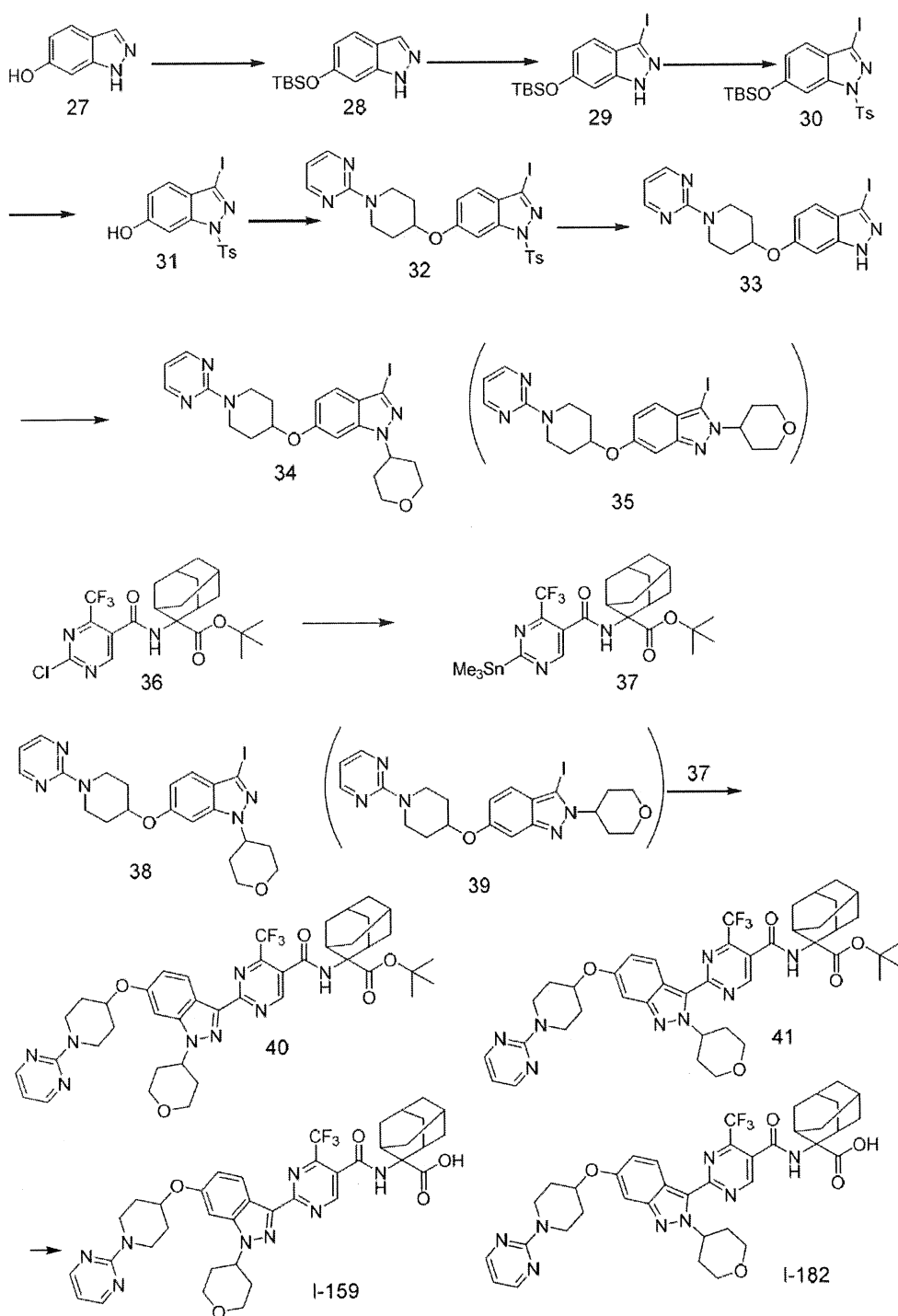
Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 8 của Ví dụ 10.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,66-1,71 (m, 10H), 2,00-2,13 (m, 6H), 2,59 (s, 2H), 3,53-3,57 (m, 2H), 4,16 (dd, $J = 13,0, 6,4, 3,9$ Hz, 2H), 4,66-4,72 (m, 1H), 6,60 (t $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,49 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,64-7,66 (m, 2H), 7,70-7,72 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,53-8,54 (m, 3H), 12,32 (s, 1H).

[0140]

Ví dụ 5

Tổng hợp Hợp chất (I-159) và Hợp chất (I-182)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 28

Bổ sung imidazol (1,53g, 22,50mmol) và tert-butyldimetylsilyl clorua (2,71g, 18,00mmol) vào dung dịch của Hợp chất 27 (2,01g, 15,00mmol) trong dimetylformamit (20,1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Nước được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ

được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 28 (3,79g, hiệu suất 100%).

LC/MS(ESI): m/z = 249 $[M+H]^+$, RT =2,66 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0141]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 29

Bổ sung kali tert-butoxy (3,87g, 34,50mmol) và iot (8,76g, 34,50mmol) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của Hợp chất 28 (3,73g, 15,00mmol) trong tetrahydrofuran (74,5mL), và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Dung dịch nước natri thiosulfat 20% được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra Hợp chất 29 (5,42g) là sản phẩm thô.

LC/MS(ESI): m/z = 375 $[M+H]^+$, RT = 3,09 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0142]

Bước 3: Tổng hợp Hợp chất 30

Bổ sung triethylamin (2,49g, 24,61mmol) và p-toluensulfonyl clorua (2,49g, 17,37mmol) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của Hợp chất 29 (5,42g, 14,48mmol) trong diclometan (54,2mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được lọc ra nguyên liệu không hòa tan. Phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 30 (6,48g, hiệu suất 82%).

LC/MS(ESI): m/z = 529 $[M+H]^+$, RT = 3,67 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0143]

Bước 4: Tổng hợp Hợp chất 31

Bổ sung dung dịch tetrabutylamoni florua-tetrahydrofuran 1 mol/L (13,3mL, 13,3mmol) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của Hợp chất 30 (6,39g, 12,09mmol) trong tetrahydrofuran (31,9mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Axit clohydric 0,4 mol/L được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat), và được hóa rắn bằng hexan-etyl axetat để tạo ra Hợp chất 31 (2,87g, hiệu suất 57%).

LC/MS(ESI):m/z= 415 [M+H]⁺, RT=2,30 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0144]

Bước 5: Tổng hợp Hợp chất 32

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 3 của Ví dụ 6.

LC/MS(ESI):m/z= 576 [M+H]⁺, RT=3,03 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0145]

Bước 6: Tổng hợp Hợp chất 33

Bổ sung ethanol (122mL), nước (146mL) và dung dịch nước natri hydroxit 8 mol/L (6,61mL, 52,90mmol) vào Hợp chất 32 (6,09g, 10,58mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 80 phút. Dung môi hữu cơ được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong clorofom, và chất rắn được lọc để cho để tạo ra Hợp chất 33 (2,93g, hiệu suất 66%).

LC/MS(ESI):m/z= 422 [M+H]⁺, RT=2,21 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0146]

Bước 7: Tổng hợp Hợp chất 34 và Hợp chất 35

Hợp chất 33 (3,45g, 8,19mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (34,5mL), và xesi carbonat (5,33g, 16,36mmol) và tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (681mg, 16,36mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 6 giờ. Nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 34 và Hợp chất 35 là hỗn hợp khoảng 4:1 (4,20g, hiệu suất 100%).

Hợp chất 34

LC/MS(ESI):m/z= 506[M+H]⁺, RT=2,65 phút, Phương pháp LC/MS 1

Hợp chất 35

LC/MS(ESI):m/z= 506[M+H]⁺, RT=2,39 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0147]

Bước 8: Tổng hợp Hợp chất 37

Hợp chất 36 (2,00g, 4,35mmol), mà được tổng hợp theo cách tương tự như Hợp chất 3, được tạo huyền phù trong toluen (40mL), và 1,1,1,2,2,2-hexametyldistanan (2,00g, 4,35mmol) và Pd(PPh₃)₄ (0,75g, 0,65mmol), và hỗn hợp được khuấy có gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 37 (1,74g, hiệu suất 68%).

LC/MS(ESI): m/z = 590 $[M+H]^+$, RT =3,34 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0148]

Bước 9: Tổng hợp Hợp chất 40 và Hợp chất 41

Hỗn hợp 4:1 của Hợp chất 38 và Hợp chất 39 (1,01g, 2,00mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (20mL), và Hợp chất 37 (1,74g, 2,96mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,35g, 0,30mmol), lithi clorua (0,17g, 4,00mmol) và đồng(I) iodua (38mg, 0,20mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 95°C trong 8,5 giờ. Nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 40 (505mg, hiệu suất 31%) và Hợp chất 41 (120mg, hiệu suất 8%).

Hợp chất 40.

LC/MS(ESI): m/z = 803 $[M+H]^+$, RT =3,43 phút, Phương pháp LC/MS 1

Hợp chất 41

LC/MS(ESI): m/z = 803 $[M+H]^+$, RT =3,50 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0149]

Bước 10: Tổng hợp Hợp chất (I-159) và hợp chất (I-182) Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 8 của Ví dụ 10.

Hợp chất (I-159)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1,78-1,83 (m, 6H), 1,92-1,95 (m, 4H), 2,03-2,12 (m, 6H), 2,23 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,56 (ddd, J = 24,8, 12,4, 4,3 Hz, 2H), 2,67 (s, 2H), 3,64 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 3,79-3,85 (m, 2H), 4,14-4,21 (m, 4H), 4,70-4,76 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,51 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J =

9,0, 1,8 Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,49 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

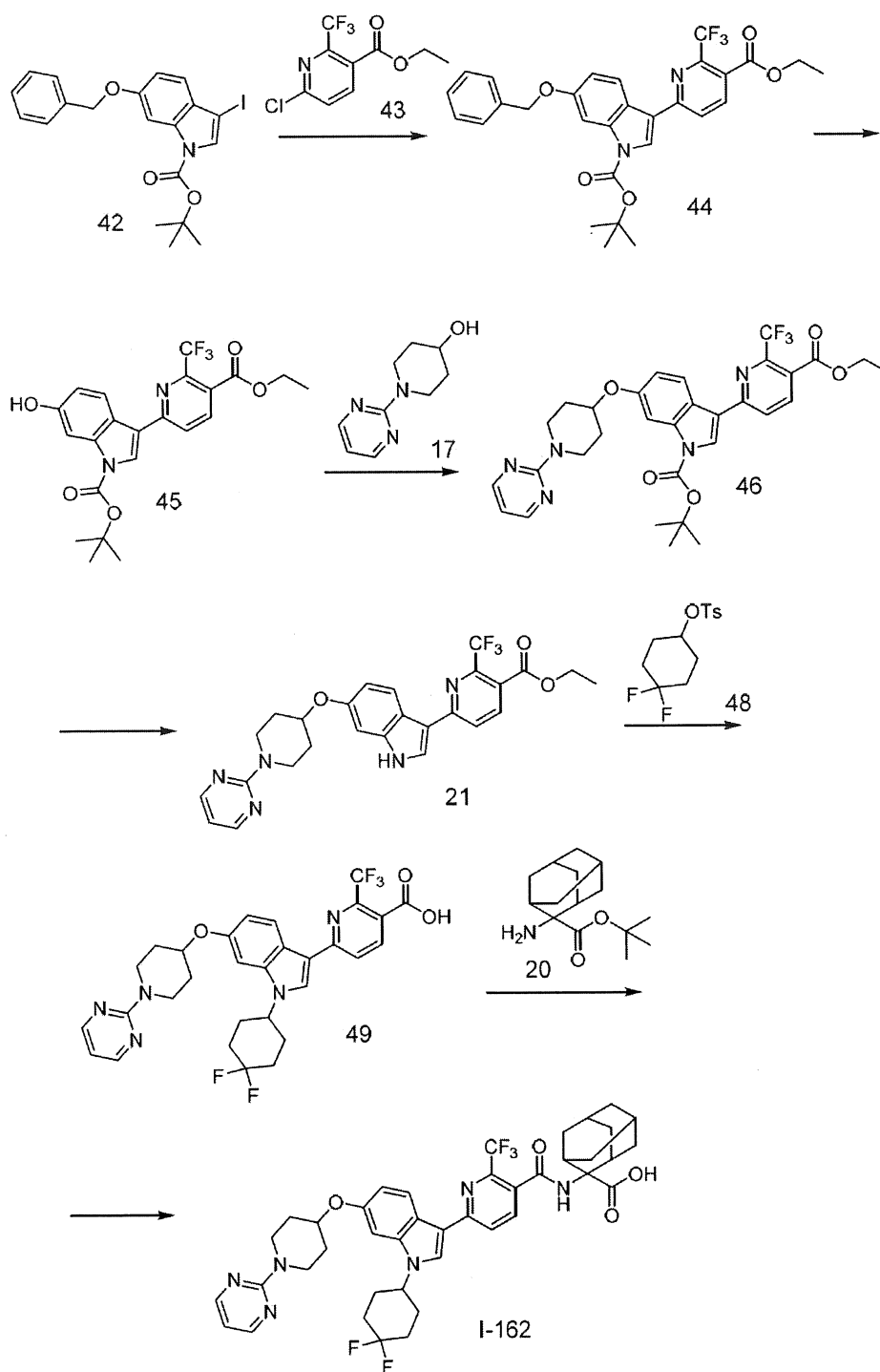
Hợp chất (I-182)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,79-2,26 (m, 18H), 2,50 (ddd, $J = 24,2, 11,5, 4,2$ Hz, 2H), 2,68 (s, 2H), 3,60 (t, $J = 11,5$ Hz, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H), 4,15-4,26 (m, 4H), 4,64-4,69 (m, 1H), 5,95 (tt, $J = 11,5, 4,0$ Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,49 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 9,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,32-8,33 (m, 3H) 9,15 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

[0150]

Ví dụ 6

Tổng hợp Hợp chất (I-162)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 44

Bổ sung tetrahydrofuran (100mL) và triisopropylborat (4,19g, 22,3mmol) vào Hợp chất 42 (10g, 22,3mmol), và hỗn hợp được làm mát tới -78°C bằng nước đá khô-axeton. Bổ sung từng giọt dung dịch n-butyl lithi-hexan 1,59 mol/L (19,6mL, 31,2mmol) vào dung dịch. Dung dịch được khuấy ở -78°C trong 20

phút. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Bổ sung 1,4-dioxan (102mL), Hợp chất 43 (6,2g, 24,5mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,82g, 2,23mmol) và dung dịch nước kali carbonat 2,2 mol/L (20,4mL, 44,5mmol) vào phần còn lại thu được, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát, nước được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Các lớp được tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 44 (7,1g, hiệu suất 59%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,42 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 1,70 (s, 9H), 4,44 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,10 (dd, $J = 8,8, 2,8\text{Hz}$, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,48 (m 2H), 7,77-7,90 (m, 2H), 8,11-8,16 (m, 2H), 8,47 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 541[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=3,21$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0151]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 45

Bổ sung tetrahydrofuran (307mL) và paladi 20% trọng lượng trên cacbon hoạt tính (6,34g, 11,7mmol) vào Hợp chất 44 (30,7g, 56,8mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới điều kiện môi trường hydro trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc bằng Celite (nhãn hiệu được đăng ký), và phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm. Etyl axetat-hexan được bổ sung vào phần còn lại, và chất rắn được lọc để thu được Hợp chất 45 (22,0g, hiệu suất 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,42 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 1,71 (s, 9H), 4,44 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 4,94 (s, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,8, 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,71 (brs, 1H), 7,88 (d, $J =$

8,4Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,46 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H),

LC/MS(ESI): $m/z = 451$ $[M+H]^+$, $RT=2,84$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0152]

Bước 3: Tổng hợp Hợp chất 46

Bổ sung tetrahydrofuran (39,2mL), Hợp chất 17 (1,69g, 9,44mmol), triphenylphosphin (2,48g, 9,44mmol) và DMEAD (2,21g, 9,44mmol) vào Hợp chất 45 (3,27g, 7,26mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ, phản ứng được dập tắt bằng nước. Lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, được rửa bằng nước, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 46 (4,07g, hiệu suất 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,42 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 1,72 (s, 9H), 1,90 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,44 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,48 (t, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,8, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,83 (brs, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 8,13-8,16 (m, 2H), 8,32 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 2H), 8,49 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 612$ $[M+H]^+$, $RT=3,59$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0153]

Bước 4: Tổng hợp Hợp chất 21

Bổ sung diclometan (41,7mL) và axit trifloaxetic (41,7mL, 541mmol) vào Hợp chất 46 (4,17g, 6,82mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm và được trung hòa với dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng clorofom và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và clorofom được bổ sung vào phần còn lại. Chất rắn được lọc để thu được Hợp chất 21 (800mg, hiệu suất 22%). Phần lọc được

cô lần nữa ở điều kiện áp suất giảm. Toluene được bổ sung để hóa rắn phần còn lại, và chất rắn được lọc để thu được Hợp chất 21 (1,73g, hiệu suất 48%). Phần lọc được cô thêm ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 21 (520mg, hiệu suất 15%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,42 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 1,88 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,43 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,48 (t, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 6,98 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,8, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 8,11 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,32 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 2H), 8,42-8,48 (m, 2H).

LC/MS(ESI): $m/z = 512$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT} = 2,80$ phút, Phương pháp LC/MS 1
[0154]

Bước 5: Tổng hợp Hợp chất 49

Hợp chất 21 (800mg, 1,56mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (12mL), và natri hydrua 60% trọng lượng (94mg, 2,35mmol) và Hợp chất 48 (681mg, 2,35mmol) được bổ sung ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau khi khuấy ở 90°C trong 30 phút, hỗn hợp được làm mát một lần nữa dưới điều kiện bể nước đá và natri hydrua 60% trọng lượng (94mg, 2,35mmol) và Hợp chất 48 (681mg, 2,35mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở 90°C trong 30 phút, hỗn hợp được làm mát một lần nữa dưới điều kiện bể nước đá và natri hydrua 60% trọng lượng (94mg, 2,35mmol) và Hợp chất 48 (681mg, 2,35mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở 90°C trong 30 phút, hỗn hợp được làm mát một lần nữa dưới điều kiện bể nước đá và natri hydrua 60% trọng lượng (94mg, 2,35mmol) và Hợp chất 48 (681mg, 2,35mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở 90°C trong 30 phút, hỗn hợp được làm mát một lần nữa dưới điều kiện bể nước đá và natri hydrua 60% trọng lượng (94mg, 2,35mmol) và Hợp chất 48 (681mg, 2,35mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 30 phút. Dung dịch phản

ứng được rót vào dung dịch nước axit xitric 10% để dập tắt phản ứng, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (clorofom-metanol) để tạo ra Hợp chất 49 (900mg, hiệu suất 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,71-2,24 (m, 10H), 2,35 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,54 (t, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 6,96 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 8,39 (t, $J = 4,8\text{Hz}$, 2H), 8,50 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 602$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT} = 2,71$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0155]

Bước 6: Tổng hợp Hợp chất (I-162)

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 7 của Ví dụ 3.

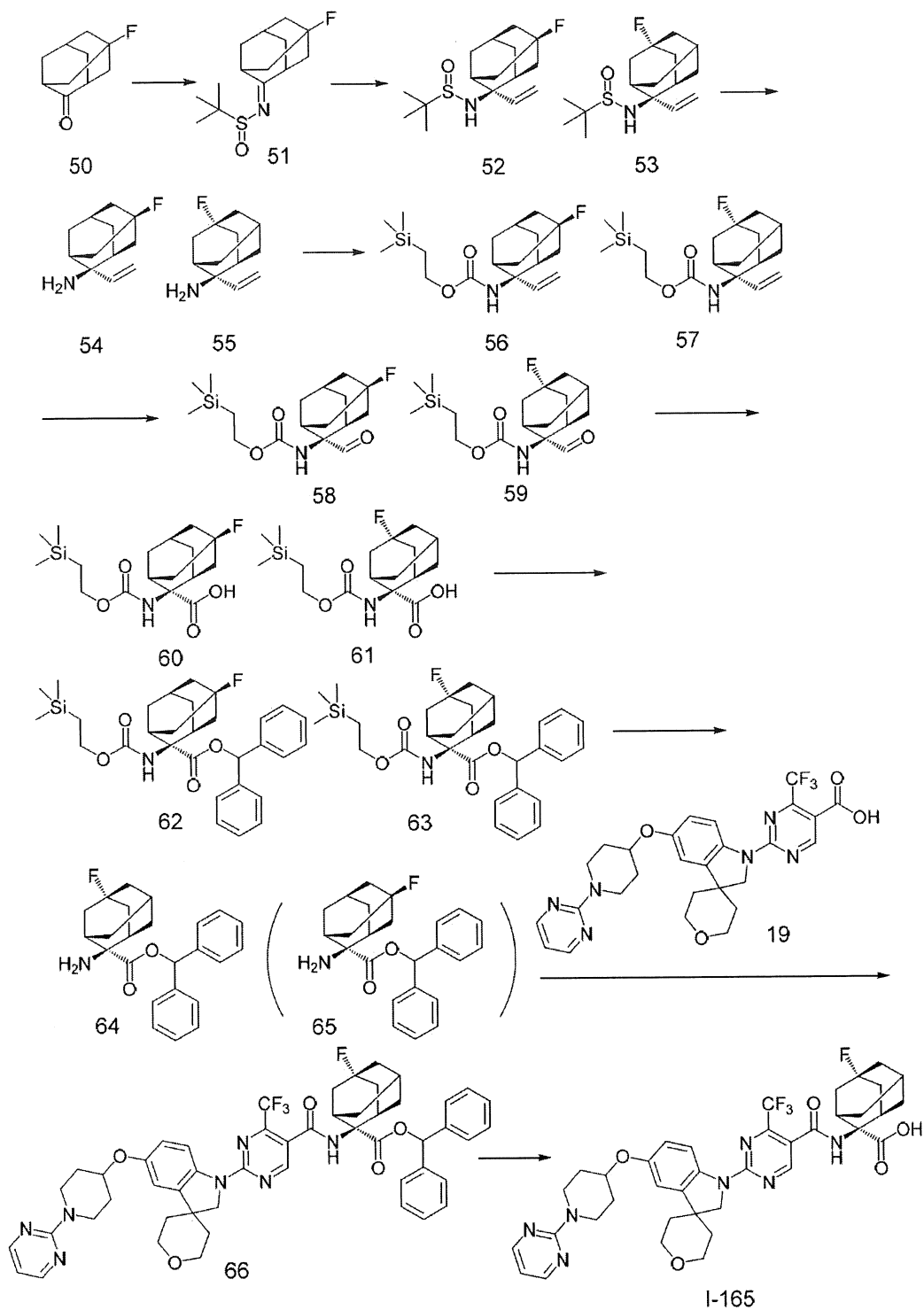
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,55-1,71 (m, 8H), 1,81 (brs, 2H), 1,98-2,25 (m, 14H), 2,58 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,68-4,78 (m, 2H), 6,62 (t, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,8, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,31 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,37 (d, $J = 4,4\text{Hz}$, 2H), 8,41-8,44 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 12,32 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 779$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT} = 3,06$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0156]

Ví dụ 7

Tổng hợp Hợp chất (I-165)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 51

Hợp chất 50 (49,9g, 297mmol) và 2-metyl-2 propansulfinamit (53,9g, 445mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (250mL), và tetraetyl orthotitanat (137mL, 653mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy

ở 80°C trong 1 giờ và sau đó được rót vào axetonitril (1 L). Nước (53,5g) được bổ sung để dập tắt phản ứng. Sau khi khuấy trong 10 phút, magie sulfat khan được bổ sung, và chất rắn được lọc ra. Phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 51 (58,9g, hiệu suất 70%). LC/MS(ESI):m/z= 272 [M+H]⁺, RT=1,81 phút, Phương pháp LC/MS 2

[0157]

Bước 2: Tổng hợp hỗn hợp của Hợp chất 52 và Hợp chất 53

Hợp chất 51 (70,3g, 241mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (211mL), và vinyl magie bromua 1 mol/L (361mL, 361mmol) được bổ sung từng giọt ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước amoni clorua, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat và được rửa bằng nước, và lớp hữu cơ được cô ở điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thu được được tạo huyền phù với hexan, và chất rắn được lọc để thu được hỗn hợp của Hợp chất 52 và Hợp chất 53 (46,1g, hiệu suất 64%).

LC/MS(ESI):m/z= 300 [M+H]⁺, RT=2,01 phút, Phương pháp LC/MS 2

[0158]

Bước 3: Tổng hợp hỗn hợp của Hợp chất 54 và Hợp chất 55

Bổ sung dung dịch hydro clorua metanol 2 mol/L (354mL, 708mmol) vào hỗn hợp của Hợp chất 52 và Hợp chất 53 (70,7g, 236mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước và etyl axetat được bổ sung để chiết. Lớp nước được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat, tiếp sau là chiết bằng clorofom. Lớp clorofom được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp của Hợp chất 54 và Hợp chất 55 là sản phẩm thô (55,2g).

LC/MS(ESI): m/z = 196 $[M+H]^+$, RT =1,01 phút, Phương pháp LC/MS 2

[0159]

Bước 4: Tổng hợp hỗn hợp của Hợp chất 56 và Hợp chất 57

Hỗn hợp của Hợp chất 54 và Hợp chất 55 (55,2g, 223mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (497mL), và 1-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]pyrrolidin-2,5-dione (100g, 387mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, 1-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]pyrrolidin-2,5-dione (12,5g, 48,2mmol) được bổ sung thêm. Sau khi khuấy trong 1 giờ 40 phút, dung dịch nước axit xitric được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Hexan được bổ sung vào chất rắn thu được, và nguyên liệu không hòa tan được lọc ra. Phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra hỗn hợp của Hợp chất 56 và Hợp chất 57 (65,0g, hiệu suất 86%).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0,03 (s, 9H), 0,92-0,98 (m, 2H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 4H), 2,13-2,28 (m, 3H), 2,56 (brs, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 5,20-5,31 (m, 2H), 6,10 (dd, J = 17,6, 2,8Hz, 1H).

[0160]

Bước 5: Tổng hợp hỗn hợp của Hợp chất 58 và Hợp chất 59

Hỗn hợp của Hợp chất 56 và Hợp chất 57 (67,0g, 197mmol) được hòa tan trong axetonitril (1179mL), và nước (395mL), natri periodat (127g, 592mmol), 2,6-lutidin (63,4g, 592mmol), kali osmat dihydrat (7,27g, 19,7mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1 giờ, sau đó natri periodat (42,2g, 197mmol) được bổ sung. Sau 2 giờ, phản ứng được làm mát ở điều kiện bề nước đá và được dập tắt bằng natri thiosulfat trong nước. Hỗn hợp được chiết bằng

ethyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10%, và được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat 3%. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra hỗn hợp của Hợp chất 58 và Hợp chất 59 (32,5g, hiệu suất 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,03 (s, 9H), 0,92-1,00 (m, 2H), 1,56-1,98 (m, 8H), 2,09-2,28 (m, 3H), 2,63-2,69 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,81-4,89 (m, 1H), 9,60-9,74 (m, 2H).

[0161]

Bước 6: Tổng hợp hỗn hợp của Hợp chất 60 và Hợp chất 61

Hỗn hợp của Hợp chất 58 và Hợp chất 59 (36,1g, 106mmol) được hòa tan trong rượu tert-butyl (361mL) và nước (65mL), và 2-metyl-2-buten (63,8mL, 603mmol) được bổ sung. Kali dihydro phosphat (57,5g, 423mmol) và natri clorit (76g, 846mmol) được hòa tan trong nước (300mL) và được bổ sung từng giọt ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau khi khuấy ở điều kiện làm mát bằng nước đá trong 1 giờ, phản ứng được dập tắt bằng natri thiosulfat trong nước. Hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp của Hợp chất 60 và Hợp chất 61 là sản phẩm thô (45g).

LC/MS(ESI):m/z= 356 $[\text{M-H}]^-$, RT=2,32 phút và 2,41 phút, Phương pháp LC/MS 2

[0162]

Bước 7: Tổng hợp hỗn hợp của Hợp chất 62 và Hợp chất 63

Sản phẩm thô của hỗn hợp của Hợp chất 60 và Hợp chất 61 (45g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (227mL) và metanol (227mL), và diphenyldiazometan

(61,8g, 318mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, axit axetic (18,2mL) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, nước được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri carbonat và được làm khô trên magie sulfat. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat). Phân đoạn được cô, và phần còn lại được hóa rắn bằng cách bổ sung hexan, và chất rắn được lọc để thu được hỗn hợp của Hợp chất 62 và Hợp chất 63 (21,5g, hiệu suất 39%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,03 (s, 9H), 0,73-0,94 (m, 2H), 1,50-1,56 (m, 2H), 1,75-1,96 (m, 6H), 2,10-2,20 (m, 3H), 2,84 (brs, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,83 (brs, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 10H).

[0163]

Bước 8: Tổng hợp Hợp chất 64

Bổ sung dung dịch tetrabutylamoni florua-tetrahydrofuran 1 mol/L (866mL) và axit axetic (42,4mL) vào hỗn hợp của Hợp chất 62 và Hợp chất 63 (43,2g, 82mmol), và hỗn hợp được khuấy có gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 15 giờ. Dung dịch nước natri bicarbonat được bổ sung để trung hòa, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa ba lần bằng dung dịch amoni clorua, tiếp sau là dung dịch natri bicarbonat và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tách Hợp chất 65 kém phân cực khỏi Hợp chất 64 phân cực cao để cho ra Hợp chất 64 (19,5g, hiệu suất 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,30-1,35 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 6H), 1,99-2,11 (m, 3H), 2,19-2,27 (m, 2H), 2,35 (brs, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,45 (m, 4H).

[0164]

Bước 9: Tổng hợp Hợp chất 66

Hợp chất 66 được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 3 của Ví dụ 4.

LC/MS(ESI):m/z= 918 [M+H]⁺, RT=3,06 phút, phương pháp LCMS 1

[0165]

Bước 10: Tổng hợp Hợp chất (I-165)

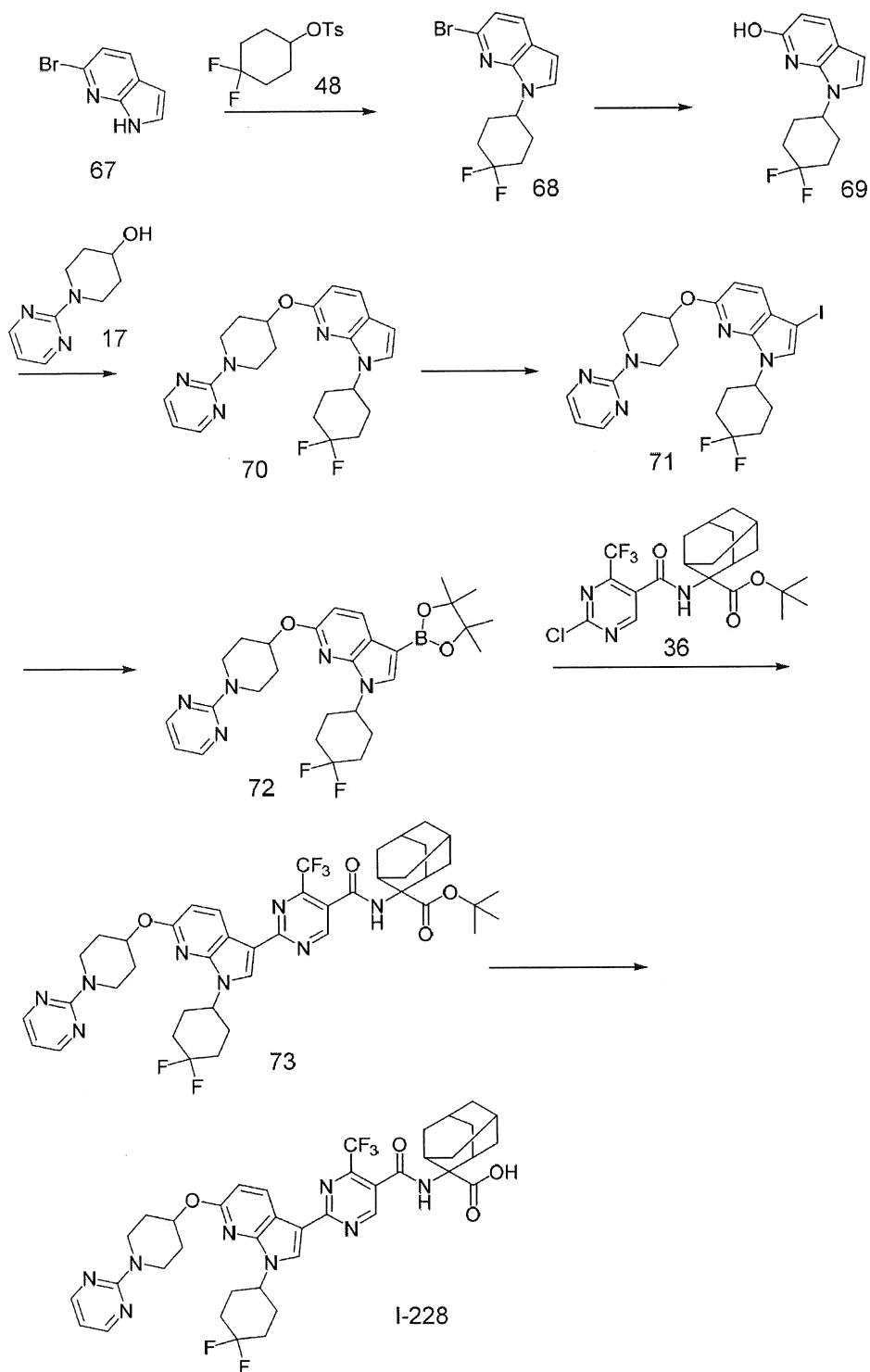
Hợp chất 66 (66mg, 0,072mmol) được hòa tan trong diclometan (4mL), và anisol (40mg, 0,37mmol) và axit trifloaxetic (2mL) được bổ sung ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau khi khuấy trong 30 phút ở điều kiện làm mát bằng nước đá, hỗn hợp phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong diclometan và được trung hòa bằng natri carbonat trong nước. Dung dịch axit xitric được bổ sung vào lớp nước, tiếp sau là chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (clorofom-metanol) để tạo ra Hợp chất (I-165) (33mg, hiệu suất 61%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,48 (m, 2H), 1,53-1,60 (m, 4H), 1,78-1,84 (m, 4H), 1,97-2,05 (m, 6H), 2,16-2,24 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 3,48-3,56 (m, 4H), 3,88-3,92 (m, 2H), 4,22-4,26 (m, 4H), 4,64-4,70 (m, 1H), 6,61 (t, J = 4,8Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,17 (d, J = 4,4Hz, 1H), 8,36 (d, J = 4,8Hz, 2H), 8,63 (brs, 1H), 8,71 (s, 1H), 12,67 (brs, 1H).

[0166]

Ví dụ 8

Tổng hợp Hợp chất (I-228)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 68

Bổ sung natri hydrua 60% trọng lượng (61mg, 1,53mmol) có khuấy ở điều kiện dòng argon ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của Hợp chất 67 (300mg,

1,52mmol) trong N- metylpyrrolidon (4,42mL), và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 48 (442mg, 1,52mmol) sau đó được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở 100°C trong 3 giờ, Hợp chất 48 (442mg, 1,52mmol) và natri hydrua 60% trọng lượng (61mg, 1,53mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 68 (252mg, hiệu suất 53%).

LC/MS(DUIS):m/z= 315 [M+H]⁺, RT=1,59 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0167]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 69

Hợp chất 68 (50mg, 0,16mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,5mL) và nước (0,5mL), và dung dịch kali hydroxit 8 mol/L (0,06mL, 0,48mmol), Pd₂(dba)₃ (15mg, 0,02mmol), 5-(Di-t-butylphosphino)-1',3',5'-triphenyl-1,4'-bi-1H-pyrazol (16mg, 0,03mmol) được bổ sung có khuấy ở điều kiện dòng argon ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 75°C. Sau 2 giờ, nước được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 69 là sản phẩm thô (51 mg).

LC/MS(DUIS):m/z= 253 [M+H]⁺, RT=1,04 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0168]

Bước 3: Tổng hợp Hợp chất 70

Bổ sung Hợp chất 17 (70mg, 0,39mmol), dung dịch DIAD-toluen 1,9 mol/L (145 μ L, 0,28mmol), triphenylphosphin (74mg, 0,28mmol) dưới điều kiện dòng argon ở nhiệt độ trong phòng vào sản phẩm thô của Hợp chất 69 (49mg, 0,19mmol) trong tetrahydrofuran (0,98mL), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch nước natri bicarbonat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 70 (47mg, 58%).

LC/MS(DUIS):m/z= 414 [M+H]⁺, RT= 1,77 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0169]

Bước 4: Tổng hợp Hợp chất 71

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 5 của Ví dụ 9.

LC/MS(DUIS):m/z= 540 [M+H]⁺, RT=1,98 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0170]

Bước 5: Tổng hợp Hợp chất 72

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 6 của Ví dụ 9.

LC/MS(DUIS):m/z= 540 [M+H]⁺, RT=2,00 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0171]

Bước 6: Tổng hợp Hợp chất 73

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 1 của Ví dụ 6.

LC/MS(DUIS):m/z= 837 [M+H]⁺, RT=2,29 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0172]

Bước 7: Tổng hợp Hợp chất (I-228)

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 8 của Ví dụ 10.

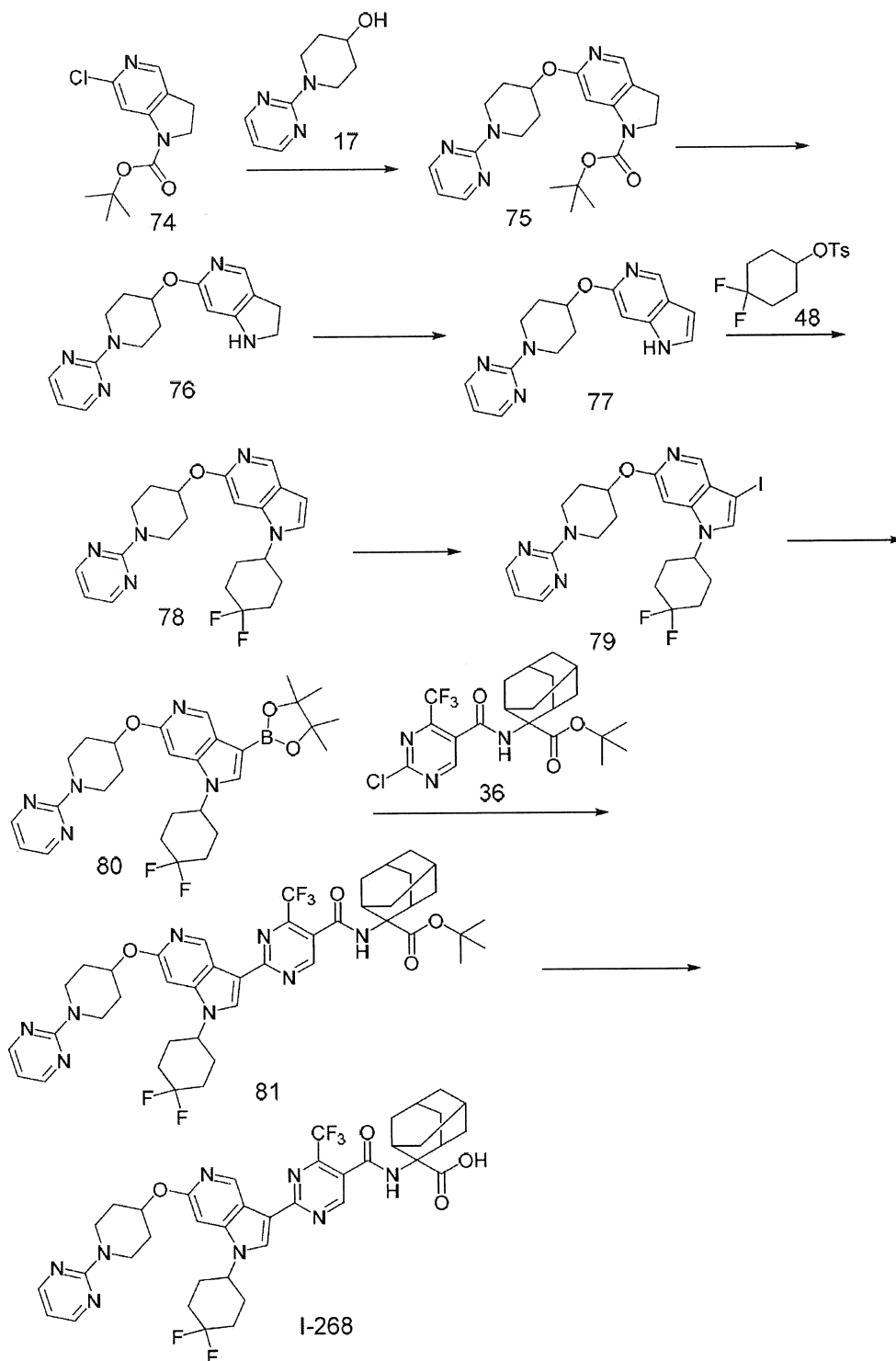
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,55-1,84 (m, 10H), 2,02-2,28 (m, 14H), 2,55-2,58 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 4,30-4,42 (m, 2H), 4,70-4,83 (m, 1H), 5,23-5,33 (m, 1H), 6,63 (t, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H), 6,79 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 4,6\text{Hz}$, 2H), 8,61 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 8,65 (brs, 1H), 8,87 (s, 1H), 12,51 (brs, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 781$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT} = 1,86$ phút, Phương pháp LC/MS 10

[0173]

Ví dụ 9

Tổng hợp Hợp chất (I-268)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 75

Bổ sung natri hydrua 60% trọng lượng (283mg, 7,08mmol) có khuấy ở điều kiện dòng argon ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của Hợp chất 17 (760mg, 4,24mmol) trong toluen (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 15 phút.

Hợp chất 74 (910mg, 3,57mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (324mg, 0,354mmol), (R)-(+)-TolBINAP (240mg, 0,354mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C . Sau 30 phút, nước được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 75 (899mg, hiệu suất 63%).

LC/MS(DUIS): m/z = 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 1,17 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0174]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 76

Bổ sung axit trifloaxetic (2mL, 26,1mmol) có khuấy ở điều kiện dòng argon ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của Hợp chất 75 (899mg, 2,26mmol) trong diclometan (2mL), và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch nước natri bicarbonat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm để thu được Hợp chất 76 (695mg, hiệu suất 100%).

LC/MS(DUIS): m/z = 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT =0,35 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0175]

Bước 3: Tổng hợp Hợp chất 77

Bổ sung mangan dioxit (775mg, 8,91mmol) ở nhiệt độ trong phòng có khuấy ở điều kiện dòng argon vào dung dịch của Hợp chất 76 (530mg, 1,78mmol) trong toluen (15,9mL), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 6 giờ. Sau đó, sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, mangan dioxit (775mg, 8,91mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng có khuấy ở điều kiện dòng

argon, tiếp sau là khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được lọc bởi Celite (nhãn hiệu được đăng ký), được rửa bằng etyl axetat, và phân lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra Hợp chất 77 (342mg, hiệu suất 65%).

LC/MS(DUIS):m/z= 296 [M+H]⁺, RT=0,36 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0176]

Bước 4: Tổng hợp Hợp chất 78

Bổ sung xesi carbonat (1,22g, 3,74mmol) và Hợp chất 48 (1,09g, 3,75mmol) ở nhiệt độ trong phòng có khuấy ở điều kiện dòng argon vào dung dịch của Hợp chất 77 (370mg, 1,25mmol) trong N-methylpyrrolidon (7,4mL), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 3 giờ. Sau đó, xesi carbonat (1,22g, 3,74mmol) và Hợp chất 48 (1,09g, 3,75mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Thêm nữa, xesi carbonat (1,22g, 3,74mmol) và Hợp chất 48 (1,09g, 3,75mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 78 (520mg, hiệu suất 100%).

LC/MS(DUIS):m/z= 414 [M+H]⁺, RT=0,91 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0177]

Bước 5: Tổng hợp Hợp chất 79

Bổ sung N-iodosuccinimit (280mg, 1,25mmol) ở nhiệt độ trong phòng có khuấy ở điều kiện dòng argon vào dung dịch của Hợp chất 78 (470mg, 1,14mmol) trong dimethylformamit (4,7mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 30 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch nước natri bicarbonat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp sau là chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 79 (180mg, hiệu suất 29%).

LC/MS(ESI): m/z = 540 $[M+H]^+$, RT=1,43 phút, Phương pháp LC/MS 10

[0178]

Bước 6: Tổng hợp Hợp chất 80

Bổ sung triethylamin (185 μ L, 1,33mmol), 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (195 μ L, 1,34mmol), X-Phos (32mg, 0,07mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31mg, 0,03mmol) ở nhiệt độ trong phòng có khuấy ở điều kiện dòng argon vào dung dịch của Hợp chất 79 (180mg, 0,33mmol) trong 1,4-dioxan (3,6mL), và hỗn hợp được khuấy ở 95°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp sau là chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 80 (111mg, hiệu suất 62%).

LC/MS(ESI): m/z = 540 $[M+H]^+$, RT=1,29 phút, Phương pháp LC/MS 10

[0179]

Bước 7: Tổng hợp Hợp chất 81

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 1 của Ví dụ 6.

LC/MS(ESI): m/z = 837 $[M+H]^+$, RT=1,99 phút, Phương pháp LC/MS 10

[0180]

Bước 8: Tổng hợp Hợp chất (I-268)

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 8 của Ví dụ 10.

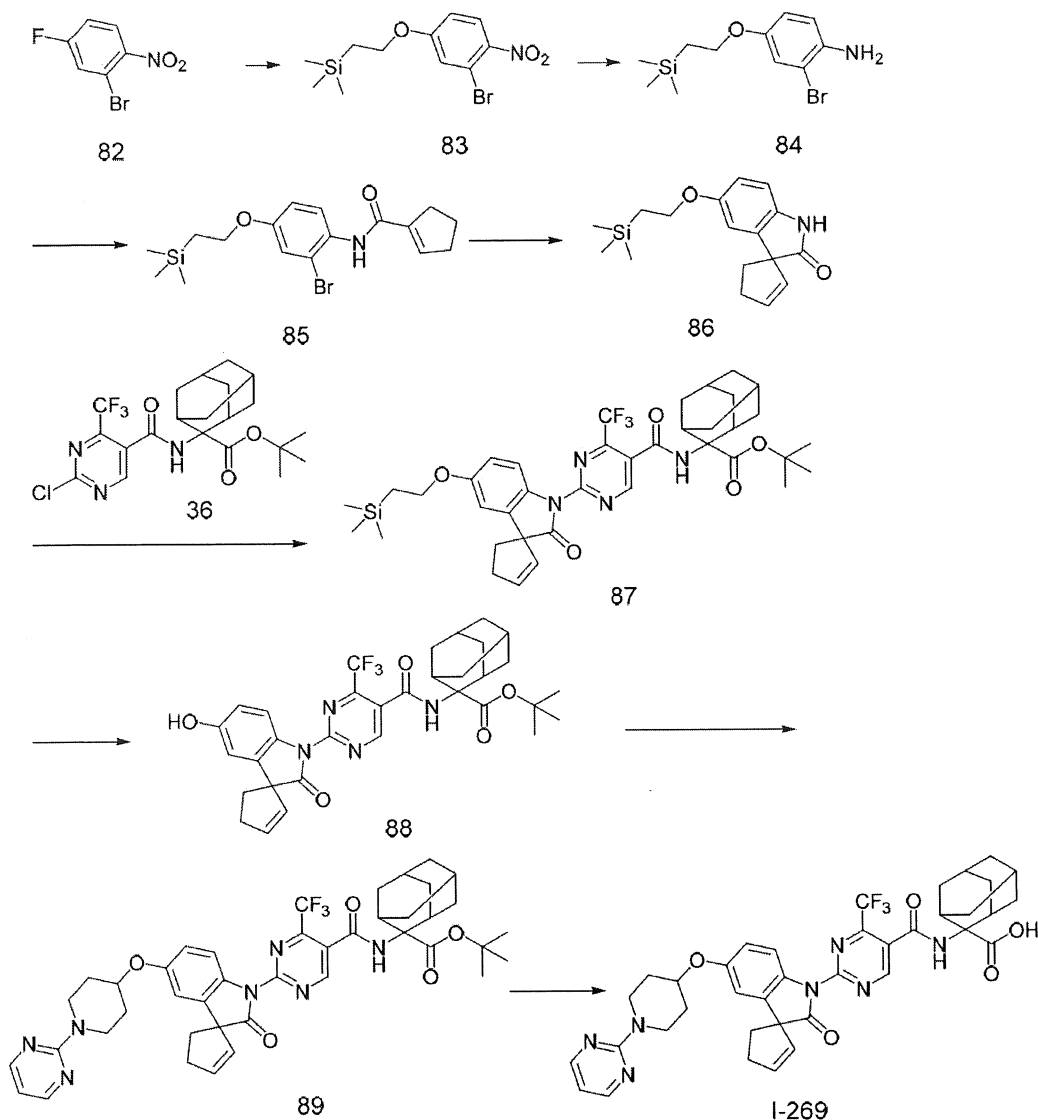
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,49-1,84 (m, 10H), 2,01-2,22 (m, 14H), 2,56-2,60 (m, 2H), 3,54-3,63 (m, 2H), 4,21-4,31 (m, 2H), 4,60-4,73 (m, 1H), 5,33-5,43 (m, 1H), 6,62 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,41 (brs, 1H), 8,51 (brs, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 12,51 (brs, 1H).

LC/MS(DUIS):m/z= 781 [M+H]⁺, RT=1,56 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0181]

Ví dụ 10

Tổng hợp Hợp chất (I-269)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 83

2-(Trimethylsilyl)etan-1-ol (1,08g, 9,10mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL), và natri hydrua 60% trọng lượng (218mg, 5,46mmol) được bổ sung ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau khi 5 phút, Hợp chất 82 (1,00g, 4,55mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 83 (1,45g, hiệu suất 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10 (s, 9H), 1,16 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 4,14 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 6,88 (dd, $J = 9,2, 2,8\text{Hz}$, 1H), 7,18 (d, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H), 7,98 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H).

[0182]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 84

Hợp chất 83 (500mg, 1,57mmol) được hòa tan trong etanol (5mL), và nước (1mL), amoni clorua (336mg, 6,28mmol) và sắt (438 mmol, 7,85mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát và sau đó được pha loãng với etyl axetat (30mL), và nguyên liệu không hòa tan được lọc ra sử dụng Celite (nhãn hiệu được đăng ký). Nước được bổ sung vào phần lọc, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 84 (303mg, hiệu suất 67%).

LC/MS(ESI): $m/z = 288$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=2,83$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0183]

Bước 3: Tổng hợp Hợp chất 85

Hợp chất 84 (1,93g, 6,70mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (10mL), và axit xyclopent-1-en-1-carboxylic (1,08g, 1,44mmol), trietylamin (3,39g, 33,5mmol) và HATU (3,80g, 10,1mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và được rửa bằng nước. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 85 (816mg, hiệu suất 32%).

LC/MS(ESI): m/z = 382 $[M+H]^+$, RT= 3,08 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0184]

Bước 4: Tổng hợp Hợp chất 86

Hợp chất 85 (816mg, 2,13mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (6mL), và triethylamin (1,08g, 10,6mmol) và $PdCl_2$ (dppf) (156mg, 0,213mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi dung dịch phản ứng được để làm mát, nước được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 86 (467mg, hiệu suất 73%).

LC/MS(ESI): m/z = 302 $[M+H]^+$, RT=2,50 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0185]

Bước 5: Tổng hợp Hợp chất 87

Hợp chất 86 (218mg, 0,723mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2mL), và Hợp chất 36 (399mg, 0,868mmol), xesi carbonat (707mg, 2,17mmol) và Xantphos Pd G2 (129mg, 0,145mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1 giờ ở điều kiện môi trường nitơ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (10mL), và nguyên liệu không hòa tan được lọc ra. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 87 (404mg, hiệu suất 77%).

LC/MS(ESI): m/z = 725 $[M+H]^+$, RT= 3,54 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0186]

Bước 6: Tổng hợp Hợp chất 88

Bổ sung dung dịch tetrabutylamoni florua-tetrahydrofuran 1 mol/L (10mL, 10mmol) vào Hợp chất 87 (404mg, 0,557mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Sau khi làm mát, nước được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong dimethylformamit (8mL), và trietylamin (169mg, 1,67mmol) và HATU (318mg, 0,835mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Metanol (20mL) và kali carbonat (231mg, 1,67mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp sau là được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 88 (203mg, hiệu suất 58%).

LC/MS(ESI):m/z= 625 [M+H]⁺, RT=2,77 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0187]

Bước 7: Tổng hợp Hợp chất 89

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 5 của Ví dụ 3.

LC/MS(ESI):m/z= 786 [M+H]⁺, RT=3,11 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0188]

Bước 8: Tổng hợp Hợp chất (I-269)

Hợp chất 89 (50mg, 0,064mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (4mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, được hòa tan trong diclometan, và được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Dung dịch nước axit xitric được bổ sung vào dung dịch phản ứng để axit hóa lại, tiếp sau là chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được

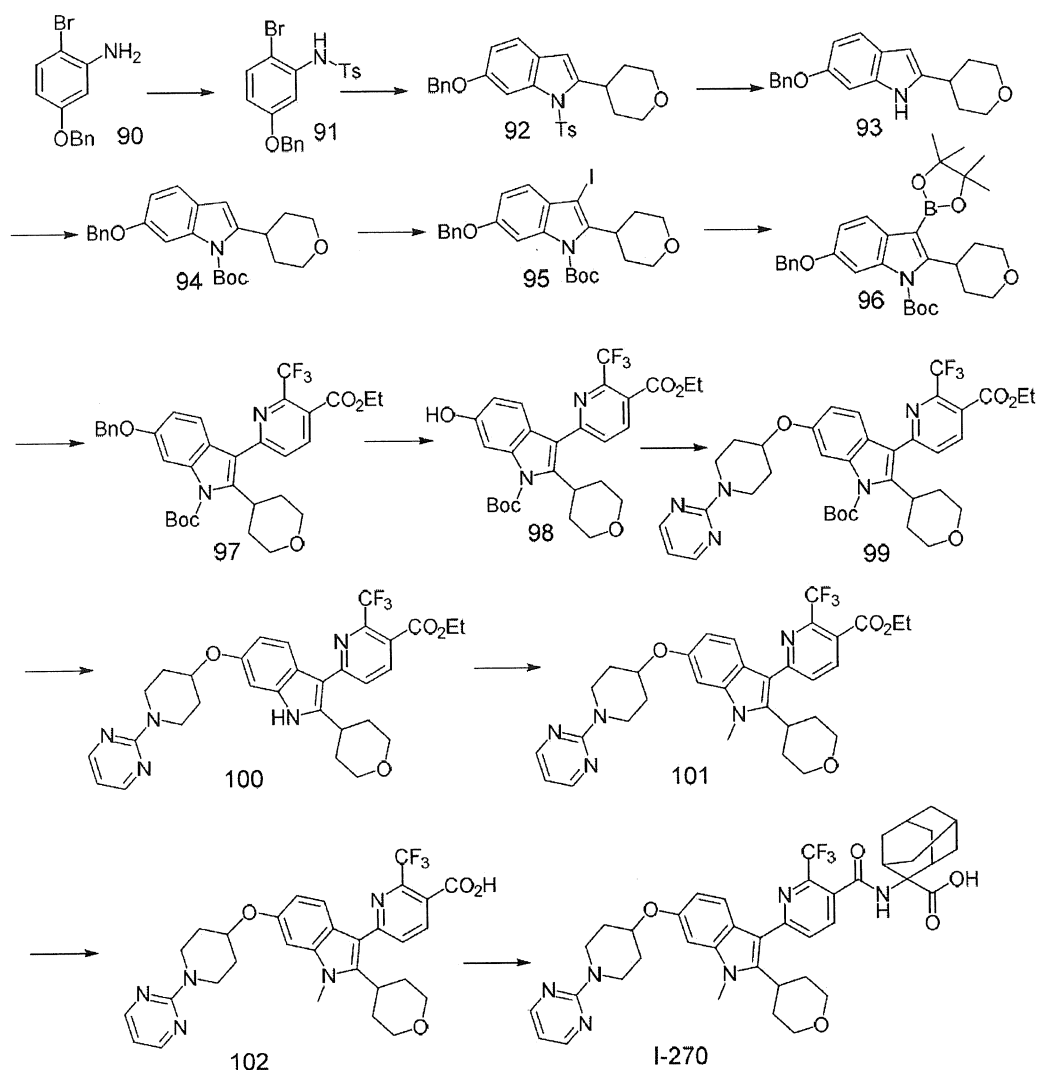
làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ in vacuo. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (clorofom-metanol) để tạo ra Hợp chất (I-269) (30mg, hiệu suất 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,77-2,05 (m, 15H), 2,19-2,27 (m, 3H), 2,61-2,67 (m, 3H), 2,70-2,76 (m, 1H), 2,78-2,87 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 2H), 4,51-4,57 (m, 1H), 5,53-5,56 (m, 1H), 6,24-6,27 (m, 1H), 6,49 (t, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H), 6,55 (brs, 1H), 6,81 (d, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,8, 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,88 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 8,32 (d, $J = 4,8\text{Hz}$, 2H), 9,12 (s, 1H).

[0189]

Ví dụ 11

Tổng hợp Hợp chất (I-270)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 91

Hợp chất 90 (1,64g, 5,60mmol) được hòa tan trong diclometan (16,4mL), và pyridin (1,33g, 16,80mmol) và paratoluensulfonyl clorua (2,14g, 11,20mmol) được bổ sung ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, triethylamin (1,70g, 16,80mmol) và 1-metylpiperazin (1,12g, 11,20mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Axit clohydric đặc được bổ sung ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 91 (2,08g,

hiệu suất 86%).

LC/MS(ESI):m/z= 432 [M+H]⁺, RT=2,76 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0190]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 92

Hợp chất 91 (0,45g, 1,04mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (2,89mL), và 4-etynyltetrahydro-2H-pyran (0,17g, 1,56mmol), đồng(I) iodua (39mg, 0,21mmol), trietylamin (2,11g, 20,82mmol) và PdCl₂(dppf) (76mg, 0,10mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 8 giờ. Sau khi bổ sung nước, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 92 (0,35g, hiệu suất 73%). LC/MS(ESI):m/z= 462 [M+H]⁺, RT=2,99 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0191]

Bước 3: Tổng hợp Hợp chất 93

Bổ sung dung dịch tetrabutylamoni florua-tetrahydrofuran 1 mol/L (8,67mL, 8,67mmol) vào dung dịch của Hợp chất 92 (200mg, 0,43mmol) trong tetrahydrofuran (0,4mL), và hỗn hợp được khuấy có gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 17 giờ. Sau khi bổ sung axit clohydric 1 mol/L, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (clorofom-metanol) để tạo ra Hợp chất 93 (130mg, hiệu suất 98%).

LC/MS(ESI):m/z= 308 [M+H]⁺, RT=2,35 phút, Phương pháp LC/MS 1[0192]

Bước 4: Tổng hợp Hợp chất 94

Bổ sung Boc_2O (220mg, 1,01mmol) và DMAP (5,2mg, 0,04mmol) vào dung dịch của Hợp chất 93 (130mg, 0,42mmol) trong tetrahydrofuran (1,3mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 94 (160mg, hiệu suất 93%).

LC/MS(ESI): m/z = 408[M+H]⁺, RT=3,18 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0193]

Bước 5: Tổng hợp Hợp chất 95

Iot (62mg, 0,25mmol) được hòa tan trong diclometan (0,5mL), và pyridin (39mg, 0,49mmol) và iodobenzen bis(trifloaxetat (106mg, 0,25mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Bổ sung dung dịch của Hợp chất 94 (100mg, 0,25mmol) trong diclometan (2mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat 10%, hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 95 (115mg, hiệu suất 88%).

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 1,63-1,65 (m, 2H), 1,67 (s, 9H), 2,70 (ddd, J = 25,3, 11,8, 4,1 Hz, 2H), 3,53 (td, J = 11,8, 1,7 Hz, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 11,8, 4,1 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,99 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

[0194]

Bước 6: Tổng hợp Hợp chất 96

Hợp chất 95 (113mg, 0,21mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,3mL), và

2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (163mg, 1,27mmol), X-Phos (30mg, 0,06mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (39mg, 0,04mmol) và triethylamin (129mg, 1,27mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 95°C trong 2,5 giờ. Nước được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng ethyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 96 (110mg, hiệu suất 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40 (s, 12H), 1,67 (s, 9H), 1,73 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,42 (ddd, $J = 24,8, 12,0, 4,1$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 10,9$ Hz, 2H), 3,72-3,77 (m, 1H), 4,07 (dd, $J = 10,9, 4,1$ Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,92 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

[0195]

Bước 7: Tổng hợp Hợp chất 97

Hợp chất 96 (108mg, 0,20mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,4mL), và Hợp chất 43 (57mg, 0,22mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (17mg, 0,02mmol), nước (0,3mL) và xesi carbonat (132mg, 0,41mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy có gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm mát, nước được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng ethyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 97 (92mg, hiệu suất 73%).

LC/MS(ESI): $m/z = 625[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT} = 3,45$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0196]

Bước 8: Tổng hợp Hợp chất 98

Bổ sung tetrahydrofuran (0,63mL), etanol (0,63mL) và paladi cacbon 20% trọng lượng (18mg, 0,17mmol) vào Hợp chất 97 (90mg, 0,14mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng ở điều kiện môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc bởi Celite (nhãn hiệu được đăng ký), phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra Hợp chất 98 (100 mg) là sản phẩm thô.

LC/MS(ESI): m/z = 535[M+H]⁺, RT=2,72 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0197]

Bước 9: Tổng hợp Hợp chất 99

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 3 của Ví dụ 6.

LC/MS(ESI): m/z = 696[M+H]⁺, RT=3,08 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0198]

Bước 10: Tổng hợp Hợp chất 100

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 4 của Ví dụ 6.

LC/MS(ESI): m/z = 596[M+H]⁺, RT=2,61 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0199]

Bước 11: Tổng hợp Hợp chất 101

Bổ sung natri hydrua 60% trọng lượng (3,4mg, 0,09mmol) và metyl iodua (16mg, 0,11mmol) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của Hợp chất 100 (34mg, 0,06mmol) trong dimetylformamit (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi bổ sung nước đá nước, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 101 (26mg, hiệu suất 75%).

LC/MS(ESI): m/z = 610[M+H]⁺, RT=3,04 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0200]

Bước 12: Tổng hợp Hợp chất 102

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 2 của Ví dụ 4.

LC/MS(ESI): m/z = 582[M+H]⁺, RT=2,25 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0201]

Bước 13: Tổng hợp Hợp chất (I-270)

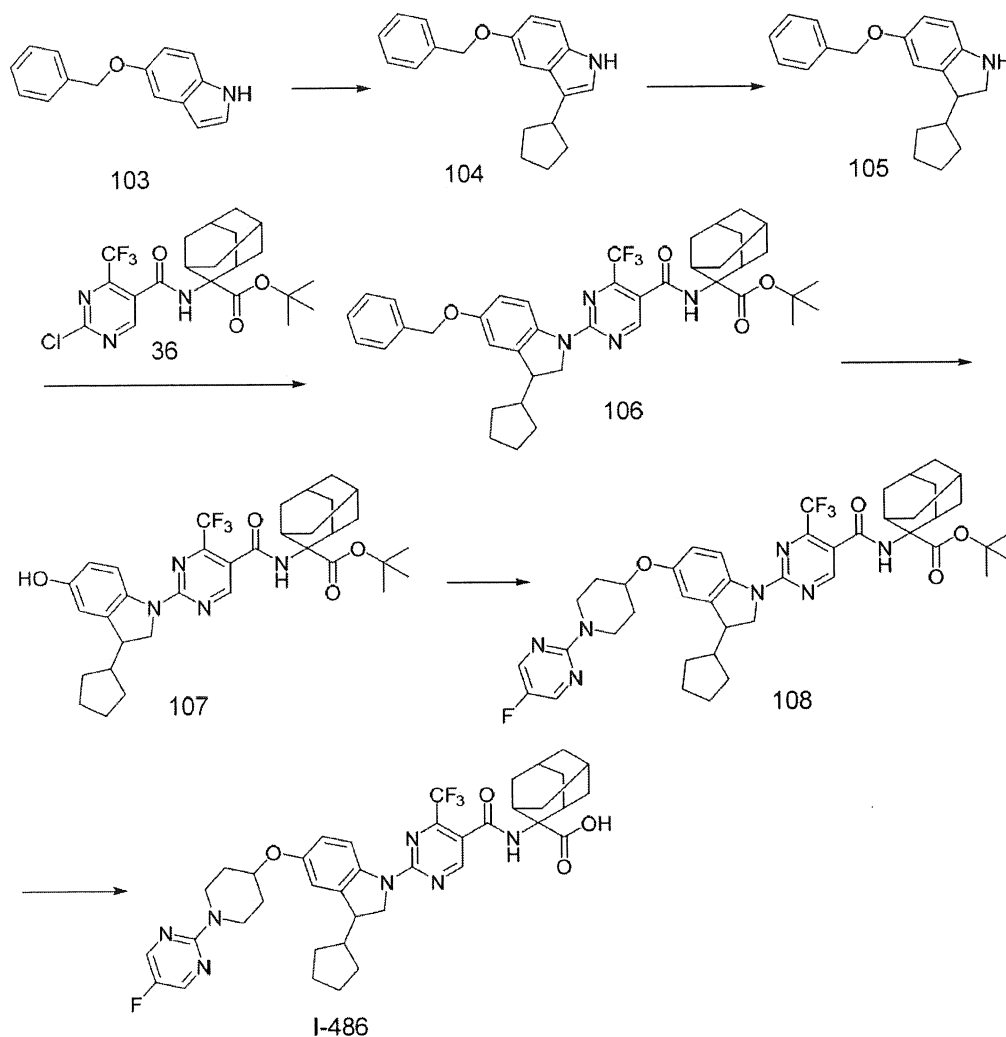
Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 6 của Ví dụ 6.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,78-2,32 (m, 20H), 2,70 (s, 2H), 3,48 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,73 (ddd, J = 13,2, 8,3, 4,1 Hz, 2H), 3,91-3,94 (m, 4H), 4,08-4,15 (m, 2H), 4,19 (dq, J = 13,2, 4,1 Hz, 2H), 4,59-4,65 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,49 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 6,90-6,91 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 12,12 (s, 1H).

[0202]

Ví dụ 12

Tổng hợp Hợp chất (I-486)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 104

Dung dịch của triethylsilan (1,7mL, 10,75mmol) và axit tricloaxetic (1,1g, 6,72mmol) trong toluen (5mL) được khuấy ở 70°C, và dung dịch của Hợp chất 103 (1g, 4,48mmol) và xyclopentanon (414mg, 4,93mmol) trong toluen (10mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 40 phút. Hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và 10% dung dịch nước natri carbonat được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 104 (600mg, hiệu suất 46%).

LC/MS(ESI):m/z= 292 [M+H]⁺, RT=2,98 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0203]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 105

Hợp chất 104 (570mg, 1,96mmol) được hòa tan trong axit axetic (2mL), và natri xyanoborohydrua (246mg, 3,91mmol) được bổ sung ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút, dung dịch nước kali carbonat được bổ sung để trung hòa hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 105 (340mg, hiệu suất 59%).

LC/MS(ESI):m/z= 294 [M+H]⁺, RT=1,74 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0204]

Bước 3: Tổng hợp Hợp chất 106

Hợp chất 36 (266mg, 0,58mmol), diisopropylamin (0,2mL, 1,16mmol) và Hợp chất 105 (170mg, 0,58mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,55mL) và được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột amino (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 106 (330mg, hiệu suất 80%).

LC/MS(ESI):m/z= 717 [M+H]⁺, RT=2,96 phút, Phương pháp LC/MS 7

[0205]

Bước 4: Tổng hợp Hợp chất 107

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 4 của Ví dụ 3.

LC/MS(ESI): m/z = 627 $[M+H]^+$, RT=3,42 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0206]

Bước 5: Tổng hợp Hợp chất 108

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 5 của Ví dụ 3.

LC/MS(ESI): m/z = 806 $[M+H]^+$, RT=3,12 phút, Phương pháp LC/MS 7

[0207]

Bước 6: Tổng hợp Hợp chất (I-486)

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 8 của Ví dụ 10.

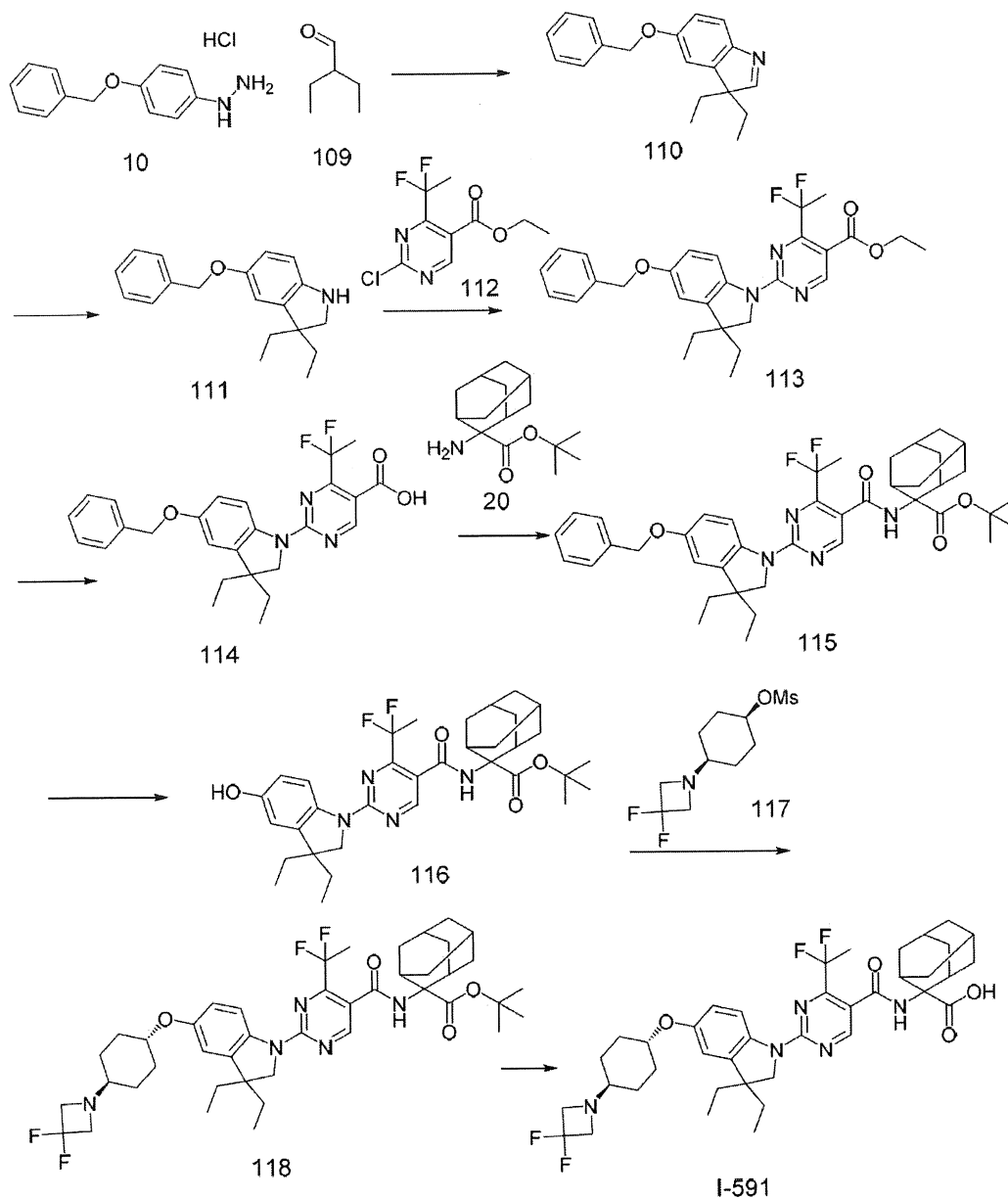
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23-1,72 (m, 5H), 1,81 (dd, J = 14,9, 7,5 Hz, 9H), 1,95-1,99 (m, 8H), 2,15-2,21 (m, 3H), 2,68 (s, 2H), 3,38-3,41 (m, 1H), 3,66-3,68 (m 2H), 4,09-4,14 (m, 3H), 4,28 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,50-4,53 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 8,20 (s, 2H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,34 (s, 1H).

LC/MS(ESI): m/z = 750 $[M+H]^+$, RT=3,56 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0208]

Ví dụ 13

Tổng hợp Hợp chất (I-591)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 110

Hợp chất 10 (42g, 166mmol) và Hợp chất 109 (16,6g, 166mmol) được tạo huyền phù trong diclometan (250mL) và được làm mát dưới điều kiện bể nước đá. Axit trifloaxetic (25,6mL, 332mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được làm ấm đến 45°C, và được khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm mát dưới điều kiện bể nước đá, và được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri carbonat, tiếp sau là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và

phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 110 (8,9g, hiệu suất 19%).

LC/MS(ESI): m/z = 280 $[M+H]^+$, RT =2,59 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0209]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 111

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 2 của Ví dụ 3.

LC/MS(ESI): m/z = 282 $[M+H]^+$, RT =1,57 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0210]

Bước 3: Tổng hợp Hợp chất 113

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 3 của Ví dụ 3.

LC/MS(ESI): m/z = 496 $[M+H]^+$, RT =3,60 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0211]

Bước 4: Tổng hợp Hợp chất 114

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 6 của Ví dụ 3.

LC/MS(ESI): m/z = 468 $[M+H]^+$, RT =3,14 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0212]

Bước 5: Tổng hợp Hợp chất 115

Hợp chất 114 (570mg, 1,22mmol) và Hợp chất 20 (429mg, 1,71mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (8,6mL), và HATU (788mg, 2,07mmol) và triethylamin (0,39mL, 2,8mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, nước được bổ sung. Chất rắn kết tủa được lọc và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 115 (740mg, hiệu suất 87%).

LC/MS(ESI): m/z = 701 $[M+H]^+$, RT = 3,88 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0213]

Bước 6: Tổng hợp Hợp chất 116

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 4 của Ví dụ 3.

LC/MS(ESI): m/z = 611 $[M+H]^+$, RT =1,42 phút, Phương pháp LC/MS 7

[0214]

Bước 7: Tổng hợp Hợp chất 118

Hợp chất 116 (70mg, 0,115mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (1,05mL). Xesi carbonat (45mg, 0,14mmol) và Hợp chất 117 (31mg, 0,11mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Lượng tương tự của xesi carbonat và Hợp chất 117 được bổ sung bốn lần mỗi 30 phút. Sau khi xác nhận sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, nước được bổ sung để dập tắt phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng amino sắc ký cột (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 118 (63mg, hiệu suất 70%).

LC/MS(ESI): m/z = 784 $[M+H]^+$, RT = 3,17 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0215]

Bước 8: Tổng hợp Hợp chất (I-591)

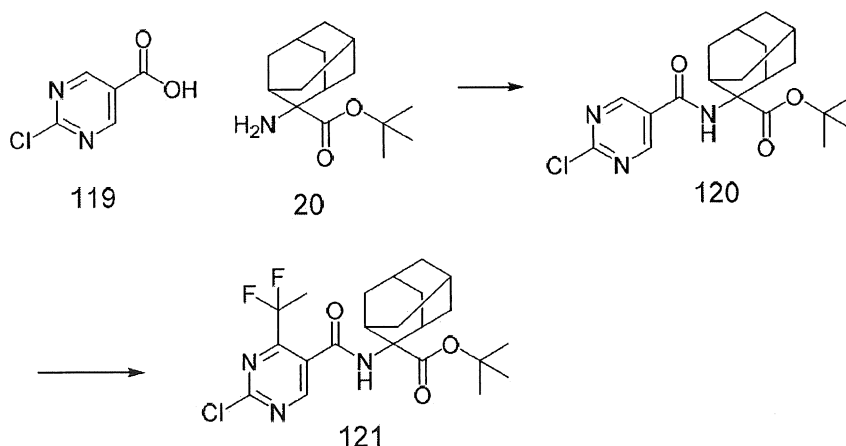
Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 8 của Ví dụ 10.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.70 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,12-1,24 (m, 2H), 1,29-1,39 (m, 2H), 1,53-1,78 (m, 14H), 1,98-2,24 (m, 10H), 2,50-2,55 (m, 2H), 3,54 (t, J = 12,4 Hz, 4H), 3,95 (s, 2H), 4,26-4,29 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,27 (br s, 1H).

[0216]

Ví dụ 14

Tổng hợp Hợp chất (I-594)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 120

Hợp chất 119 (3g, 18,9mmol) được hòa tan trong diclometan (30mL), và oxalyl clorua (1,8mL, 20,8mmol) và dimetylformamit (0,15mL, 1,9mmol) được bổ sung ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm.

Phần còn lại được hòa tan trong diclometan (5mL), và được bổ sung từng giọt vào dung dịch của Hợp chất 20 (4,76g, 18,9mmol) và trietylamin (5,3mL, 37,8mmol) trong diclometan (30mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau khi 1 giờ, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước, tiếp sau là chiết bằng clorofom. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tạo huyền phù trong etyl axetat và diisopropyl ete. Chất rắn được lọc để thu được Hợp chất 120 (7,0g, hiệu suất 94%).

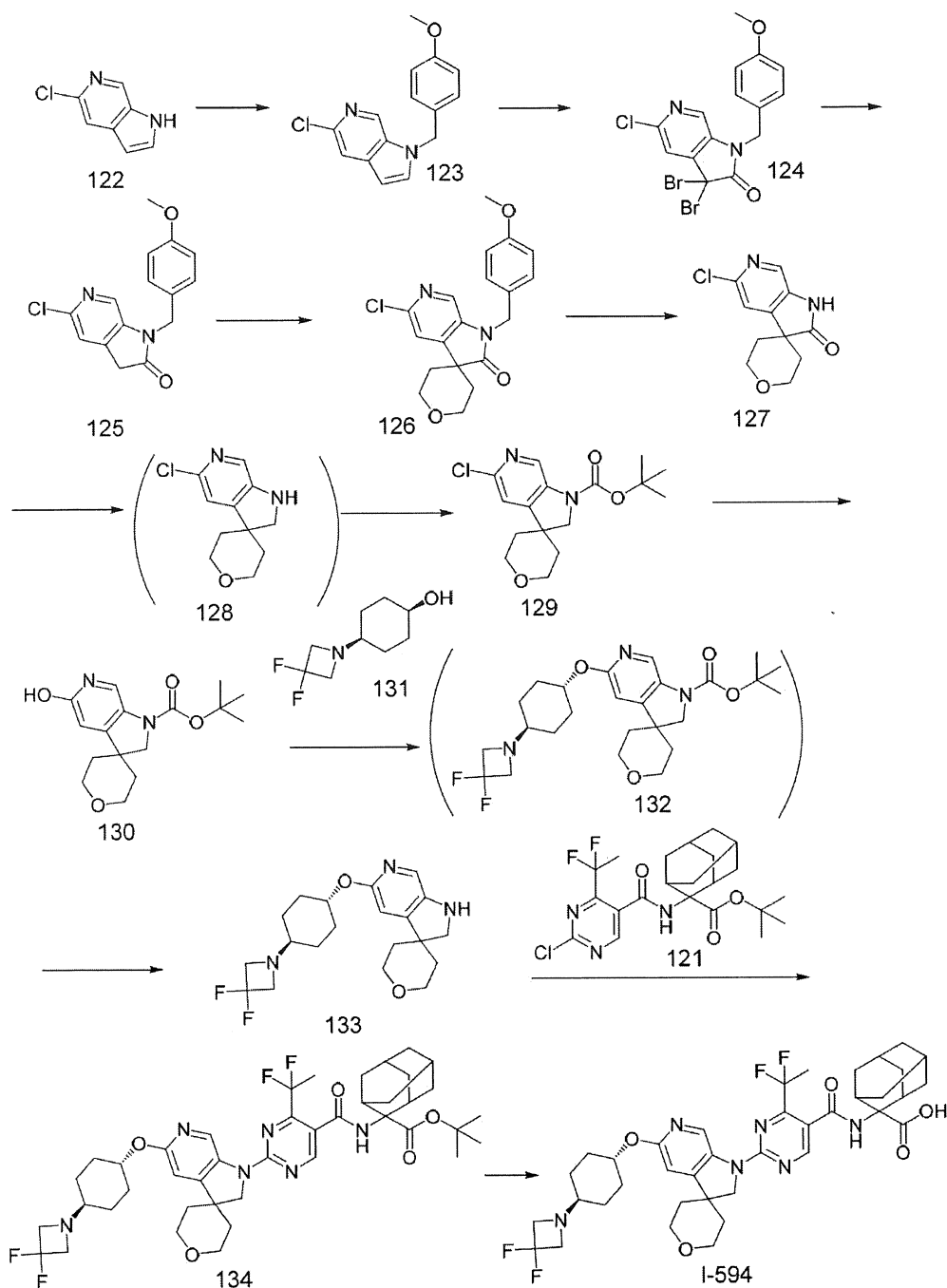
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (s, 9H), 1,73-1,82 (m, 6H), 1,86-1,99 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 8,95 (s, 2H).

[0217]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 121

Hợp chất 120 (3,8g, 9,7mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (30mL) và nước (15mL), và axit 2,2-diflopropionic (2,1g, 19,4mmol), bạc nitrat (4,9g, 29,1mmol) và amoni persulfat (8,8g, 38,8mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm ấm đến 80°C, và được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được làm mát dưới điều kiện bể nước đá, được dập tắt bằng dung dịch nước natri thiosulfat, tiếp sau là lọc qua Celite (nhãn hiệu được đăng ký). Phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 121 (670mg, hiệu suất 15%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,42 (s, 9H), 1,56 (m, 2H), 1,65-1,79 (m, 4H), 1,99 (t, J = 19,2Hz, 3H), 2,05 (m, 4H), 2,53 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 123

Hợp chất 122 (51,5g, 337mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (386mL), và xesi carbonat (165g, 506mmol), 4-methoxybenzylclorua (53,4g, 341mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, nước được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở

điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hóa rắn bằng cách bổ sung hexan và ethyl axetat, và được lọc để thu được Hợp chất 123 (90,9g, hiệu suất 99%).

LC/MS(ESI): m/z = 273 $[M+H]^+$, RT=2,21 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0218]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 124

Hợp chất 123 (81,2g, 298mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (812mL), và pyridinium tribromua (349g, 1,09 mol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, nước được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra Hợp chất 124 (154,6g) là sản phẩm thô.

LC/MS(ESI): m/z = 445 $[M+H]^+$, RT=2,58 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0219]

Bước 3: Tổng hợp Hợp chất 125

Sản phẩm thô của Hợp chất 124 (154,6g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1065mL) và metanol (266mL) và axit axetic (42,6mL), và kẽm (97g, 1490mmol) được bổ sung ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau khi khuấy trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được lọc bởi Celite (nhãn hiệu được đăng ký) để loại bỏ nguyên liệu không hòa tan. Phần lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm, và nước được bổ sung vào chất rắn thu được. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, và chất rắn được lọc để thu được Hợp chất 125 (87g, hiệu suất 100%).

LC/MS(ESI): m/z = 289 $[M+H]^+$, RT=2,58 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0220]

Bước 4: Tổng hợp Hợp chất 126

Hợp chất 125 (220mg, 0,76mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (3,3mL), và xesi carbonat (745mg, 2,29mmol) và 2-iodoethyl ete (497mg, 1,52mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, nước được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat) để tạo ra Hợp chất 126 (245mg, hiệu suất 90%).

LC/MS(ESI):m/z= 359 [M+H]⁺, RT=2,05 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0221]

Bước 5: Tổng hợp Hợp chất 127

Bổ sung axit trifloaxetic (0,52mL) và axit triflometansulfonic (0,33mL) vào Hợp chất 126 (130mg, 0,36mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào dung dịch nước natri carbonat và được trung hòa, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hóa rắn bằng cách bổ sung etyl axetat và diisopropyl ete, và chất rắn được lọc để thu được Hợp chất 127 (56mg, hiệu suất 65%).

LC/MS(ESI):m/z= 239 [M+H]⁺, RT=1,22 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0222]

Bước 6: Tổng hợp Hợp chất 129

Bổ sung dung dịch boran-phức chất tetrahydrofuran-tetrahydrofuran 0,91 mol/L (20mL, 18,2mmol) vào Hợp chất 127 (640mg, 2,68mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 30 phút. Sau khi nước đá làm mát, metanol (10mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 30 phút. Sau khi làm mát,

dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được hòa tan trong diclometan (10mL). Triethylamin (1,36g, 13,4mmol), Boc_2O (2,92g, 13,4mmol), dimethylaminopyridin (327mg, 2,68mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 129 (550mg, hiệu suất 63%).

LC/MS(ESI): m/z = 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT =2,27 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0223]

Bước 8: Tổng hợp Hợp chất 130

Hợp chất 129 (200mg, 0,616mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (3mL), và $\text{Me}_4\text{tBuXphos}$ (30mg, 0,062mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28mg, 0,031mmol), dung dịch nước kali hydroxit 6 mol/L (0,36mL, 2,16mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1 giờ.

Sau khi làm mát, hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 2 mol/L và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm. Ethyl axetat-diisopropyl ete được bổ sung vào phần còn lại thu được, và chất rắn kết tủa được lọc để thu được Hợp chất 130 (171mg, hiệu suất 91%).

LC/MS(ESI): m/z = 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT =1,42 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0224]

Bước 9: Tổng hợp Hợp chất 133

Hợp chất 130 (171mg, 0,558mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2mL), và triphenylphosphin (293mg, 1,12mmol), Hợp chất 131 (213mg, 1,12mmol) và DIAD (226mg, 1,12mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, triphenylphosphin (293mg, 1,12mmol),

Hợp chất 131 (213mg, 1,12mmol) và DIAD (226mg, 1,12mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm.

Axit trifloaxetic (4mL) được bổ sung vào phần còn lại và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô. Diclometan được bổ sung vào phần còn lại để hòa tan. Dung dịch nước natri bicarbonat được bổ sung để trung hòa, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng diclometan, và các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 133 (212mg, hiệu suất 100%).

LC/MS(ESI):m/z= 380 [M+H]⁺, RT=0,80 phút, Phương pháp LC/MS 1

[0225]

Bước 10: Tổng hợp Hợp chất 134

Hợp chất 133 (70mg, 0,184mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2mL), và Hợp chất 121 (101mg, 0,221mmol), kali carbonat (76mg, 0,552mmol), Xanthos Pd G3 (26mg, 0,028mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 90 phút ở điều kiện môi trường nitơ. Nước được bổ sung và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 134 (66mg, hiệu suất 45%).

LC/MS(ESI):m/z= 799 [M+H]⁺, RT=2,49 phút, Phương pháp LC/MS 8

[0226]

Bước 11: Tổng hợp Hợp chất (I-594)

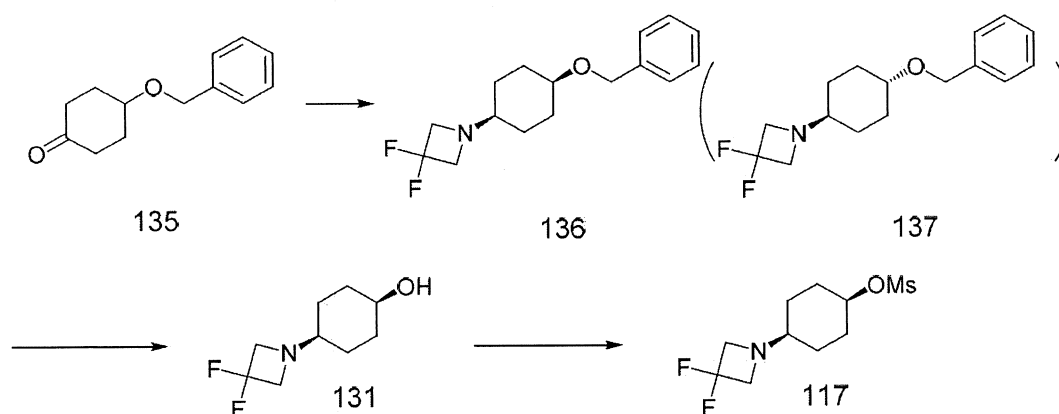
Hợp chất 134 (66mg, 0,083mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (4mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, được hòa tan trong diclometan, và được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat. Dung dịch phản ứng được axit hóa lại bằng cách bổ sung dung dịch nước axit xitric, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (clorofom-metanol) để tạo ra hợp chất (I-594) (37mg, hiệu suất 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,12-1,24 (m, 2H), 1,35-1,43 (m, 2H), 1,53-1,79 (m, 12H), 1,90-2,14 (m, 11H), 2,20-2,26 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 3,50-3,58 (m, 6H), 3,87-3,90 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,88-4,95 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 8,37 (brs, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 12,33 (brs, 1H).

[0227]

(Ví dụ tham chiếu)

Tổng hợp Hợp chất 117 và Hợp chất 131



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 136 và Hợp chất 137

Hợp chất 135 (1,0g, 4,90mmol) được hòa tan trong diclometan (10mL), và 3,3-Difloazetidin hydroclorua (1,27g, 9,79mmol), trietylamin (1,26mL, 9,79mmol), axit axetic (0,28mL, 4,90mmol) và natri triaxetoxyborohydrua

(2,08g, 9,79mmol) được bổ sung và được khuấy trong 3 giờ. Nước được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng clorofom. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-ethyl axetat) để tạo ra Hợp chất 136 (846mg, 61% hiệu suất) và Hợp chất 137 (454mg, hiệu suất 33%).

Hợp chất 136

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44-1,60 (m, 6H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,14-2,19 (m, 1H), 3,53 (t, $J = 12,4\text{Hz}$, 4H), 3,55 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 4H).

LC/MS(ESI): $m/z = 282$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=1,24$ phút, Phương pháp LC/MS 1

Hợp chất 137

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08-1,18 (m, 2H), 1,26-1,39 (m, 2H), 1,77-1,81 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 3H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,54 (t, $J = 11,6\text{Hz}$, 4H), 4,54 (s, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 4H).

LC/MS(ESI): $m/z = 282$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=1,20$ phút, Phương pháp LC/MS 1

[0228]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 131

Hợp chất 136 (0,72g, 2,55mmol) được hòa tan trong etanol (10,7mL), và paladi cacbon 10 % trọng lượng (1,09g, 0,51mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 giờ ở điều kiện môi trường hydro. Dung dịch phản ứng được lọc bởi Celite (nhãn hiệu được đăng ký), và phân lọc được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra Hợp chất 131 (0,42g, hiệu suất 86%).

Hợp chất 131

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (brs, 1H), 1,44-1,61 (m, 6H), 1,69-1,79 (m, 2H), 2,20

(m, 1H), 3,53 (t, $J = 12,0\text{Hz}$, 4H), 3,81 (m, 1H).

[0229]

Bước 3: Tổng hợp Hợp chất 117

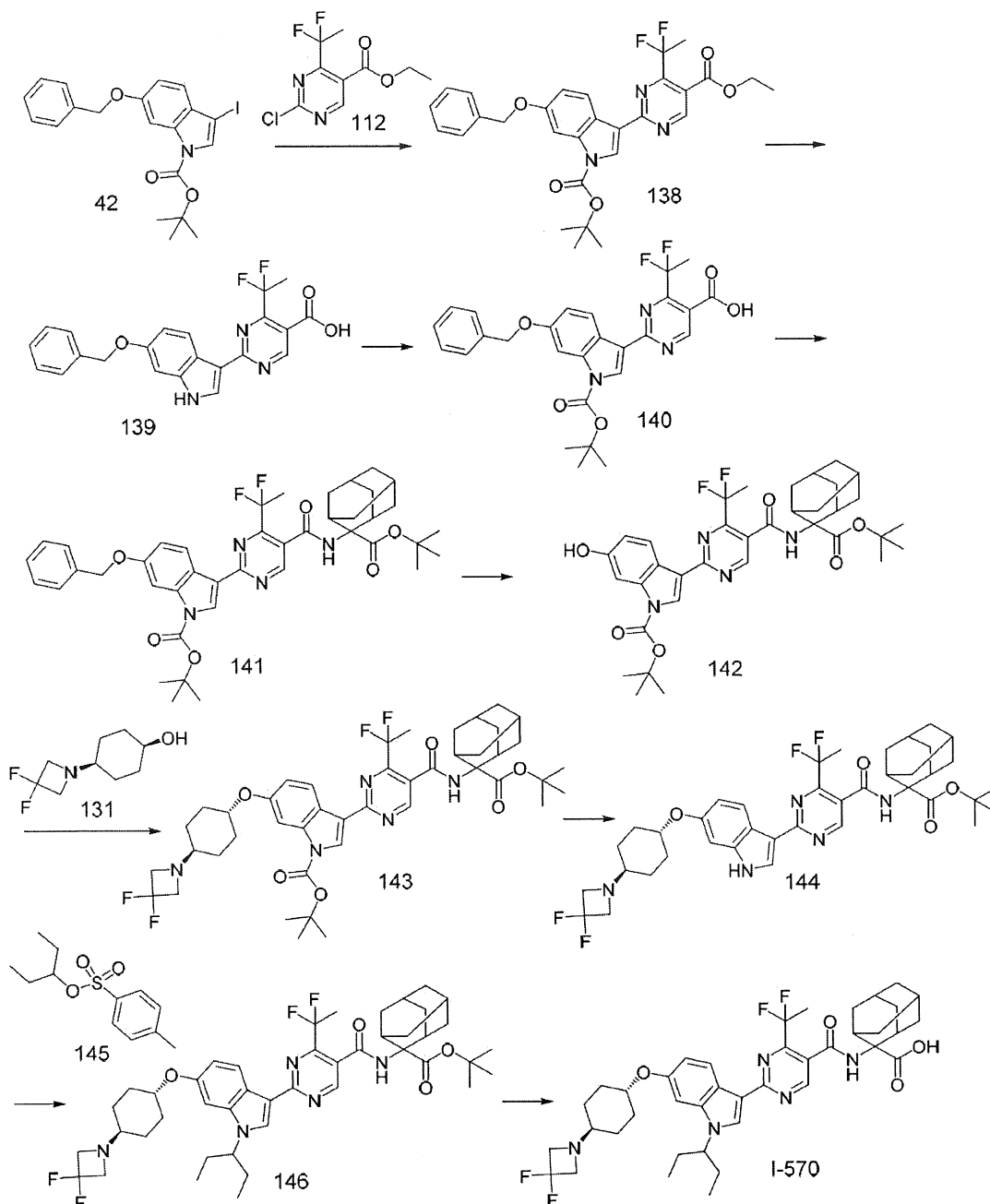
Hợp chất 131 (300mg, 1,57mmol) được hòa tan trong diclometan (3mL), và triethylamin (0,44mL, 3,14mmol) và metansulfonyl clorua (0,18mL, 2,35mmol) được bổ sung ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau 1 giờ 30 phút, dung dịch nước amoni clorua được bổ sung, tiếp sau là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được loại bỏ ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra Hợp chất 117 (419mg, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,53-1,59 (m, 4H), 1,62-1,72 (m, 2H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,54 (t, $J = 12,0\text{Hz}$, 4H), 4,86 (m, 1H).

[0230]

Ví dụ 15

Tổng hợp Hợp chất (I-570)



Bước 1: Tổng hợp Hợp chất 138

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 1 của Ví dụ 6.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : ppm 1,33 (t, $J=7,15$ Hz, 3 H), 1,67 (s, 9 H), 2,17 (t, $J=19,32$ Hz, 3 H), 4,38 (q, $J=7,15$ Hz, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 7,16 (dd, $J=8,9$, 2,3 Hz, 1 H), 7,32-7,38 (m, 1 H), 7,39-7,44 (m, 2 H), 7,48-7,52 (m, 2 H), 7,82 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,45 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H), 9,19 (s, 1 H).

LC/MS(DUIS): $m/z = 538$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=2,08 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0231]

Bước 2: Tổng hợp Hợp chất 139

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (2,92g, 69,6mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của Hợp chất 138 (7,48g, 13,9mmol) trong tetrahydrofuran (59,8 mL), metanol (29,9mL) và nước (15,0mL), và hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng với nước và được trung hòa bằng axit clohydric 2 mol/L (35mL, 70,0mmol), và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra Hợp chất 139 (4,81g, hiệu suất 84%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : ppm 2,14 (t, $J=19,1$ Hz, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 6,96 (dd, $J=8,8$, 2,3 Hz, 1 H), 7,07 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 7,29-7,37 (m, 1 H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,47-7,52 (m, 2 H), 8,23 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 11,76 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 13,45 (br s, 1 H).

LC/MS(DUIS): $m/z=410$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=1,32 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0232]

Bước 3: Tổng hợp Hợp chất 140

Bổ sung triethylamin (2,45mL, 17,58mmol), Boc_2O (3,23mL, 14,06mmol) và DMAP (72mg, 0,59mmol) ở nhiệt độ trong phòng có khuấy ở điều kiện dòng argon vào dung dịch của Hợp chất 139 (4,8g, 11,72mmol) trong diclometan (48,0mL) và dimetylformamit (2,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric 0,5 mol/L và nước muối, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều

kiện áp suất giảm. Sau đó hexan-ethyl axetat hỗn hợp được bổ sung, và hỗn hợp được xử lý sóng âm và được lọc. Rửa bằng hỗn hợp hexan-ethyl axetat bổ sung và sấy để tạo ra Hợp chất 140 (2,46g, hiệu suất 41%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : ppm 1,67 (s, 9 H), 2,16 (t, $J=19,3$ Hz, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 7,16 (dd, $J=8,8, 2,4$ Hz, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H), 7,39-7,44 (m, 2 H), 7,48-7,52 (m, 2 H), 7,83 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,46 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 13,81 (br s, 1 H).

LC/MS(DUIS): $m/z=510$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=1,79$ phút, Phương pháp LC/MS 9

[0233]

Bước 4: Tổng hợp Hợp chất 141

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 3 của Ví dụ 4.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : ppm 1,45 (s, 9 H), 1,54-1,60 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,68-1,73 (m, 4 H), 1,77-1,86 (m, 2 H), 2,10 (t, $J=19,2$ Hz, 3 H), 2,00-2,18 (m, 4 H), 2,52-2,57 (m, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 7,16 (dd, $J=8,9, 2,3$ Hz, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H), 7,39-7,44 (m, 2 H), 7,48-7,52 (m, 2 H), 7,82 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,48 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,56 (br s, 1 H), 8,79 (s, 1 H).

LC/MS(DUIS): $m/z=743$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=2,37$ phút, Phương pháp LC/MS 9

[0234]

Bước 5: Tổng hợp Hợp chất 142

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 2 của Ví dụ 6.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : ppm 1,45 (s, 9 H), 1,57 (m, 2 H), 1,62-1,73 (m, 4 H), 1,67 (s, 9 H), 1,78-1,84 (m, 2 H), 2,10 (t, $J=19,1$ Hz, 3 H), 2,00-2,18 (m, 4 H), 2,51-2,55 (m, 2 H), 6,89 (dd, $J=8,7, 2,3$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,36 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 8,55 (br s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H).

LC/MS(DUIS):m/z= 653 [M+H]⁺, RT=1,92 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0235]

Bước 6: Tổng hợp Hợp chất 143

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 5 của Ví dụ 3.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: ppm 1,12-1,25 (m, 2 H), 1,39-1,51 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,54-1,62 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 1,69-1,73 (m, 4 H), 1,75-1,85 (m, 4 H), 2,10 (t J=19,1 Hz, 3 H), 2,01 -2,18 (m, 6 H), 2,21-2,30 (m, 1 H), 2,52-2,55 (m, 2 H), 3,55 (t, J=12,3 Hz, 4 H), 4,32-4,42 (m, 1 H), 7,06 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,69 (d J=2,1 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,45 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,55 (br s, 1 H), 8,78 (s, 1 H).

LC/MS(DUIS):m/z= 826 [M+H]⁺, RT=1,88 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0236]

Bước 7: Tổng hợp Hợp chất 144

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 2.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1,12-1,24 (m, 2 H), 1,37-1,42 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,53-1,61 (m, 2 H), 1,65-1,74 (m, 4 H), 1,75-1,85 (m, 4 H), 2,08 (t, J=19,0 Hz, 3 H), 2,00-2,19 (m, 6 H), 2,20-2,28 (m, 1 H), 2,52-2,55 (m, 2 H), 3,55 (t, J=12,4 Hz, 4 H), 4,25-4,37 (m, 1 H), 6,86 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,00 (d, J=2,3Hz, 1 H) 8,19 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 11,62 (d, J=2,6 Hz, 1 H).

LC/MS(DUIS):m/z= 726 [M+H]⁺, RT=1,47 phút, Phương pháp LC/MS 9

[0237]

Bước 8: Tổng hợp Hợp chất 146

Bổ sung xesi carbonat (67mg, 0,21mmol) và Hợp chất 145 (50mg,

0,21mmol) ở nhiệt độ trong phòng có khuấy ở điều kiện dòng argon vào dung dịch của Hợp chất 144 (50mg, 0,07mmol) trong N-methylpyrrolidon (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau đó, xesi carbonat (67mg, 0,21mmol) và Hợp chất 145 (50mg, 0,21mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Thêm nữa, xesi carbonat (67mg, 0,21mmol) và Hợp chất 145 (50mg, 0,21mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan-etyl axetat). Tinh chế thêm bằng amino sắc ký cột (hexan-etyl axetat) tạo ra Hợp chất 146 (42mg, 77%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: ppm 0,72 (t, J=7,3 Hz, 6 H), 1,19-1,28 (m, 2 H), 1,35-1,43 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,53-1,62 (m, 2 H), 1,65-1,72 (m, 4H), 1,74-1,83 (m, 4 H), 1,91 (qd, J=7,2 Hz, 4 H), 2,09 (t, J=19,0 Hz, 3 H), 2,01-2,18 (m, 6 H), 2,20-2,30 (m, 1 H), 2,52-2,56 (m, 2 H), 3,55 (t, J=12,4 Hz, 4 H), 4,32-4,47 (m, 2H), 6,89 (dd, J=8,9, 2,1 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,35 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,45 (br s, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

LC/MS(ESI):m/z= 796 [M+H]⁺, RT=1,82 phút, Phương pháp LC/MS 10

[0238]

Bước 9: Tổng hợp Hợp chất (I-570)

Hợp chất được tổng hợp theo cách tương tự như trong bước 8 của Ví dụ 10.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: ppm 0,71 (t, J=7,3 Hz, 6 H), 1,18-1,29 (m, 2 H), 1,34-1,47 (m, 2 H), 1,48-1,59 (m, 2 H), 1,59-1,73 (m, 4 H), 1,75-1,83 (m, 4 H), 1,86-1,94 (m, 4 H), 2,08 (t, J=19,0 Hz, 3H), 2,00-2,18 (m, 6 H), 2,19-2,28 (m, 1

H), 2,55-2,61 (m, 2 H), 3,55 (t, $J=12,4$ Hz, 4 H), 4,34-4,47 (m, 2 H), 6,88 (dd, $J=8,9$, 2,1 Hz, 1 H), 7,20 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,35 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,46 (br s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 12,45 (br s, 1 H).

LC/MS(DUIS): $m/z=740$ $[M+H]^+$, $RT=1,36$ phút, Phương pháp LC/MS 9

[0239]

Các hợp chất dưới đây được tổng hợp theo các phương pháp tổng hợp chung ở trên và các Ví dụ như được mô tả ở trên.

Trong công thức cấu tạo, “có hình nêm” và “đường đứt nét” biểu thị cấu hình lập thể. Cụ thể là, đối với các hợp chất mà cấu hình lập thể được biểu thị, cột “hóa học lập thể” được xác định là như sau.

để trống: như được biểu thị

a: raxemat

b: chất đồng phân đơn, nhưng hóa học lập thể của nó là chưa biết

c: hỗn hợp đồng phân không đối quang (diastereome), với điều kiện là I-273, I-371, I-376, I-403, I-414, I 451, I-11, I-12 và I-13 gồm các raxemat của chúng.

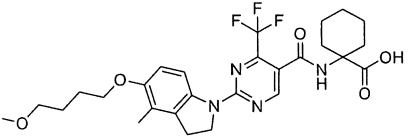
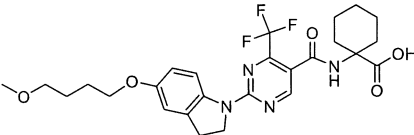
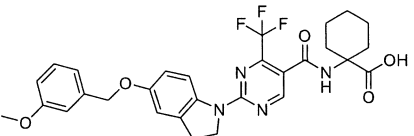
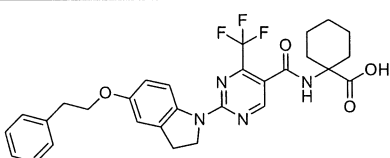
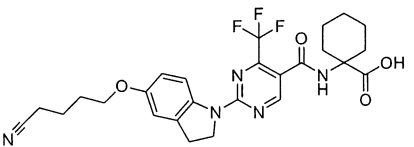
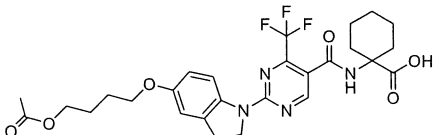
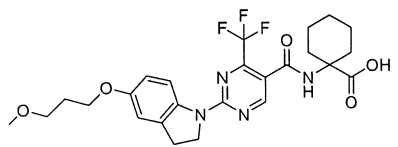
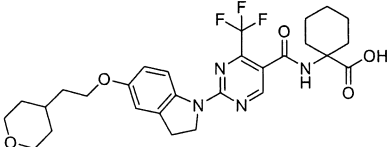
d: cấu hình của nhóm phần tử thể của $Z^c(R^7)$ là như được biểu thị, và cấu hình của nhóm phần tử thể của R^4 là chưa biết

e: cấu hình của nhóm phần tử thể của $Z^c(R^7)$ là chưa biết, và cấu hình của nhóm phần tử thể của R^4 là như được biểu thị

f: raxemat, và cấu hình tương đối cis/trans là đơn nhưng chưa biết.

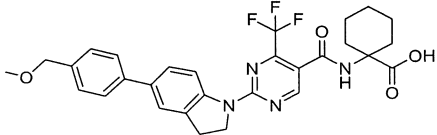
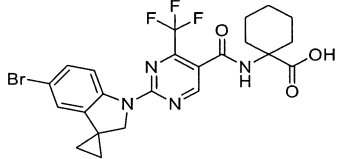
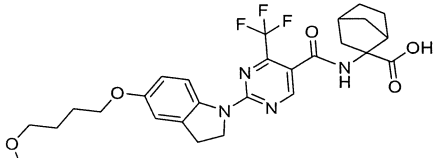
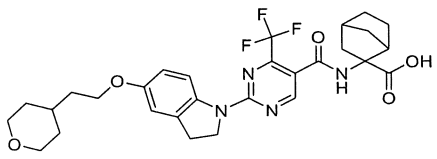
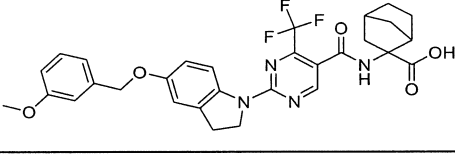
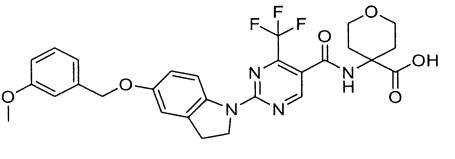
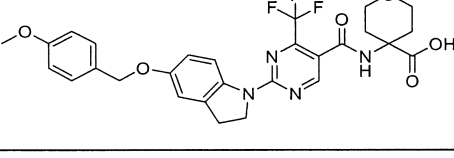
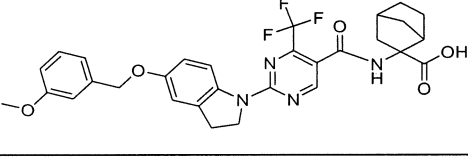
[0240]

[Bảng 1]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-1		551	2,76	1	
I-2		537	2,57	2	
I-3		571	2,72	3	
I-4		555	2,87	3	
I-5		532	2,35	3	
I-6		565	2,49	3	
I-7		523	2,42	3	
I-8		563	2,54	3	

[0241]

[Bảng 2]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-9		555	2,75	3	
I-10		539	2,88	3	
I-11		549	2,59	3	c
I-12		575	2,55	4	c
I-13		583	2,8	4	c
I-14		573	2,43	1	
I-15		573	2,41	1	
I-16		583	2,79	1	b

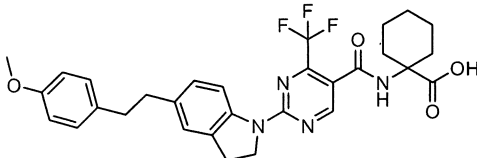
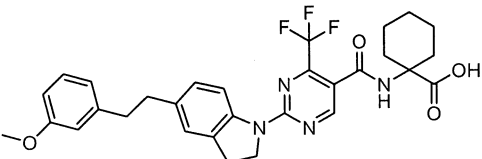
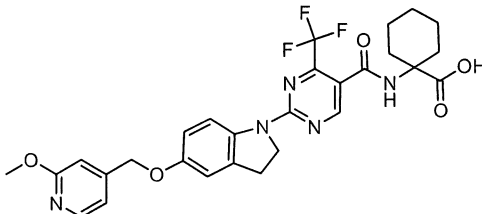
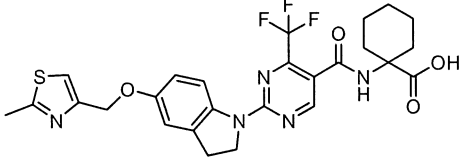
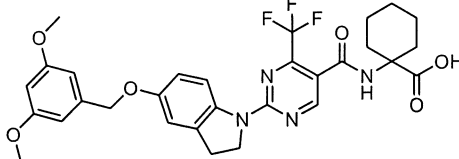
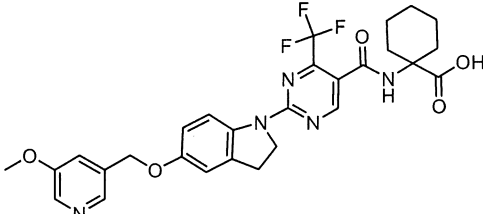
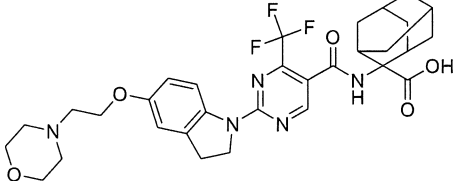
[0242]

[Bảng 3]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-17		583	2,81	1	b
I-18		581	2,87	1	b
I-19		583	2,77	1	b
I-20		599	2,55	1	
I-21		623	3,04	1	
I-22		589	2,87	1	
I-23		615	2,9	1	
I-24		567	2,92	1	

[0243]

[Bảng 4]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-25		569	2,97	1	
I-26		569	2,95	1	
I-27		572	2,51	1	
I-28		562	2,41	1	
I-29		601	2,74	1	
I-30		572	2,12	1	
I-31		616	2,01	1	

[0244]

[Bảng 5]

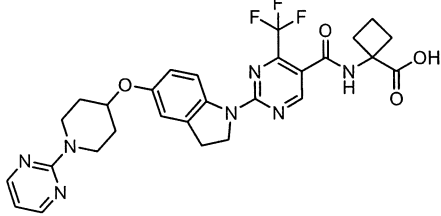
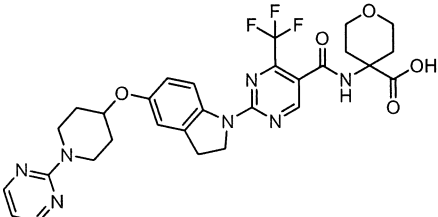
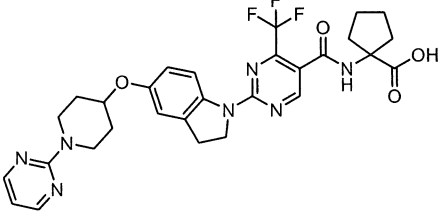
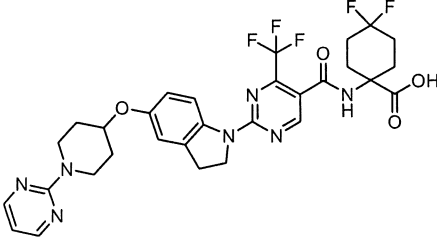
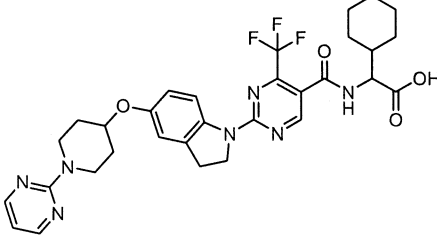
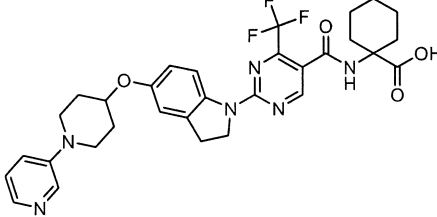
Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-32		634	2,84	1	
I-33		562	2,56	1	
I-34		616	2,54	1	
I-35		669	2,78	1	
I-36		612	2,61	1	
I-37		562	2,48	1	
I-38		711	2,71	1	

[Bảng 6]

168

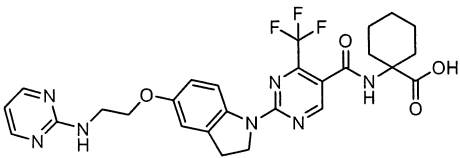
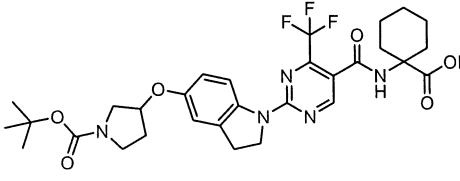
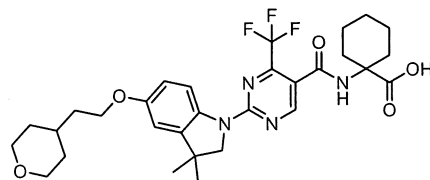
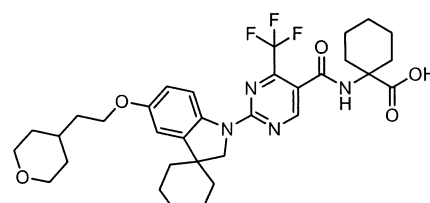
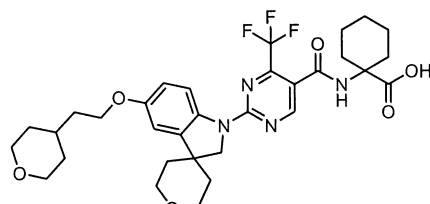
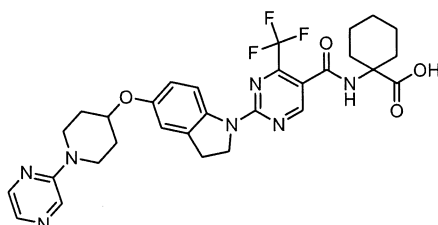
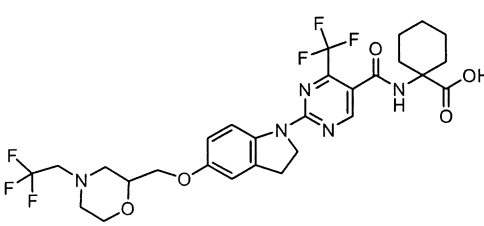
[0246]

[Bảng 7]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-46		584	2,33	1	
I-47		614	2,16	1	
I-48		598	2,43	1	
I-49		648	2,51	1	
I-50		626	2,7	1	a
I-51		611	2,01	1	

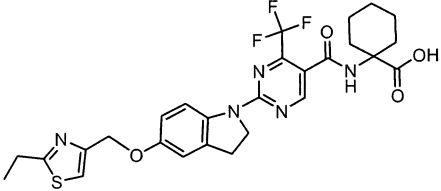
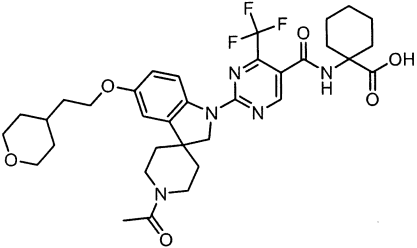
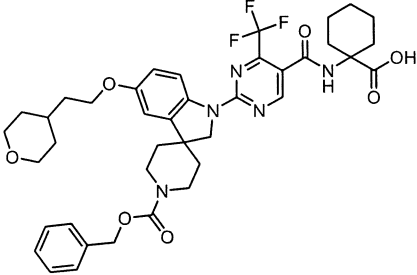
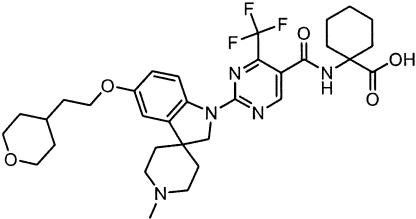
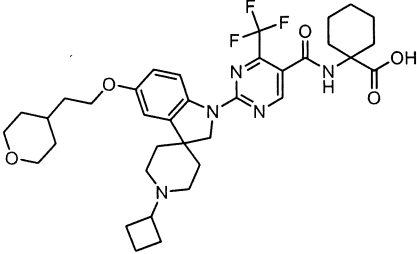
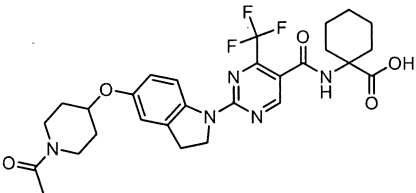
[0247]

[Bảng 8]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-52		572	2,07	1	
I-53		618	2,69	1	a
I-54		591	2,8	1	
I-55		631	3,09	1	
I-56		633	2,54	1	
I-57		612	2,48	1	
I-58		632	2,61	1	a

[0248]

[Bảng 9]

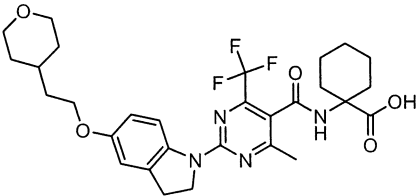
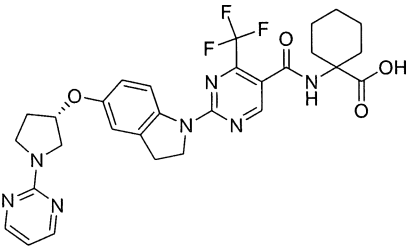
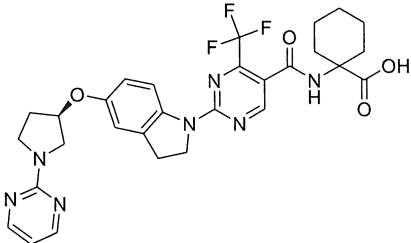
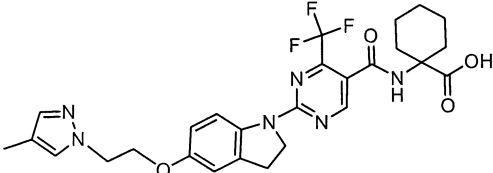
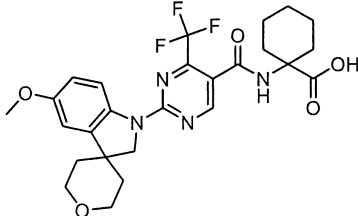
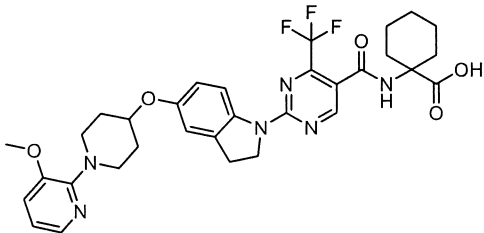
Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-59		576	2,59	1	
I-60		674	2,32	1	
I-61		766	2,92	1	
I-62		646	2,06	1	
I-63		686	2,32	1	
I-64		576	2,11	1	

[Bảng 10]

172

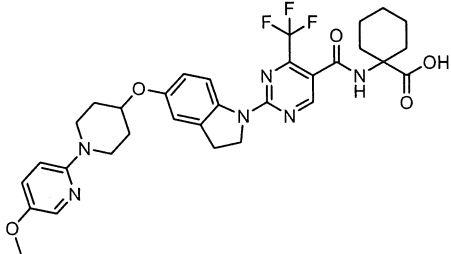
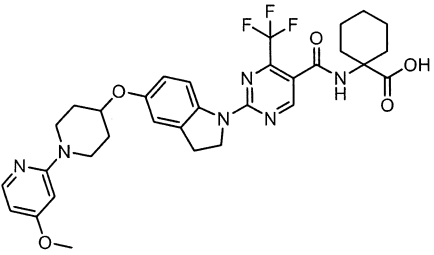
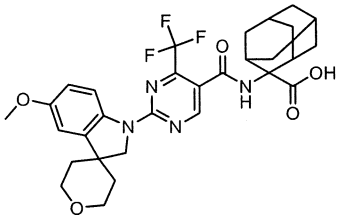
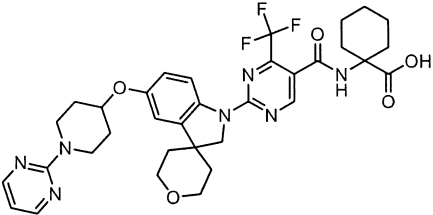
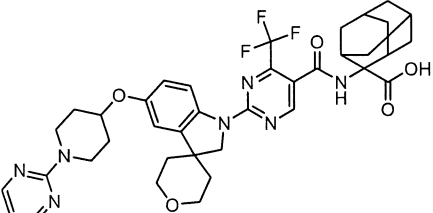
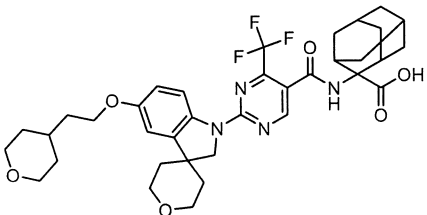
[0250]

[Bảng 11]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-72		577	2,66	3	
I-73		598	2,24	1	
I-74		598	2,24	1	
I-75		559	2,33	1	
I-76		535	2,35	1	
I-77		641	1,97	1	

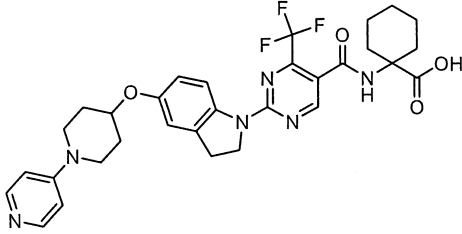
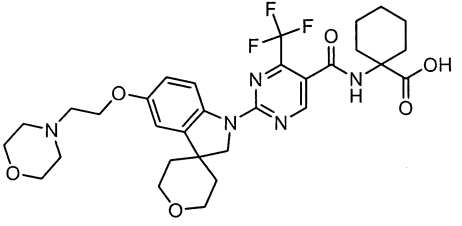
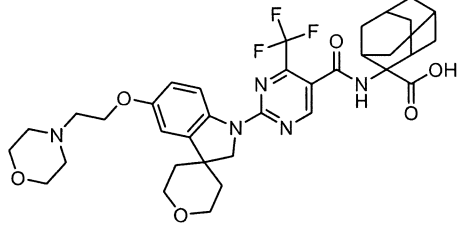
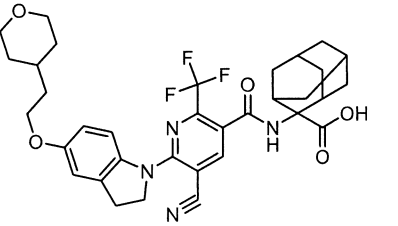
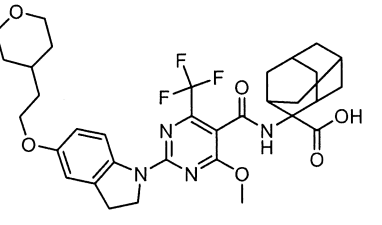
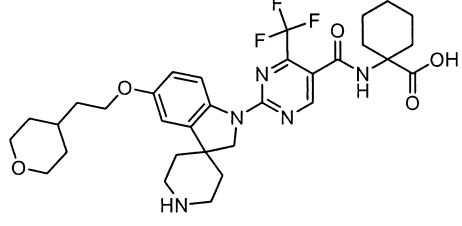
[0251]

[Bảng 12]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-78		641	1,94	1	
I-79		641	1,84	1	
I-80		587	2,63	1	
I-81		682	2,55	1	
I-82		734	2,85	1	
I-83		685	2,8	1	

[0252]

[Bảng 13]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-84		611	2,02	1	
I-85		634	1,85	3	
I-86		686	2,16	1	
I-87		639	2,85	3	
I-88		645	2,93	3	
I-89		632	2,13	1	

[0253]

[Bảng 14]

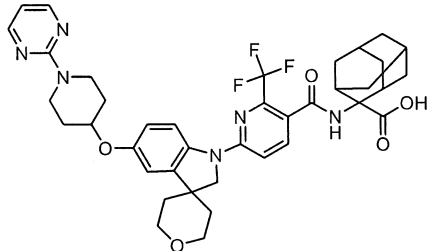
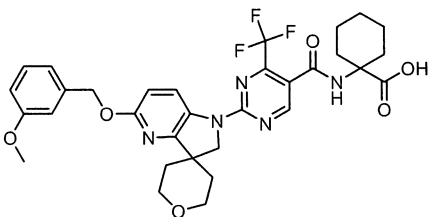
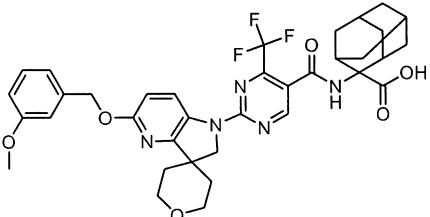
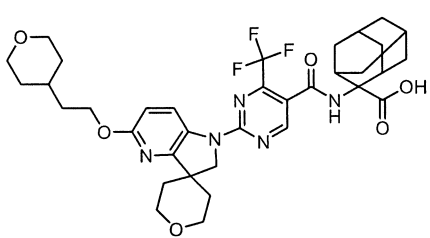
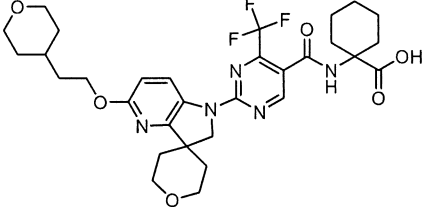
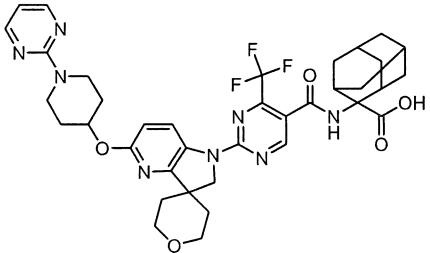
Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-90		536	2,39	3	
I-91		588	2,7	3	
I-92		696	2,39	1	
I-93		684	2,63	1	
I-94		663	2,76	1	
I-95		644	3,05	3	

[Bảng 15]

177

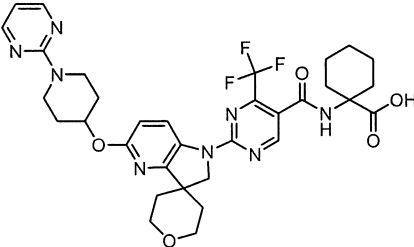
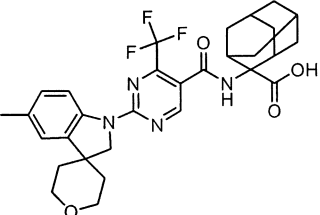
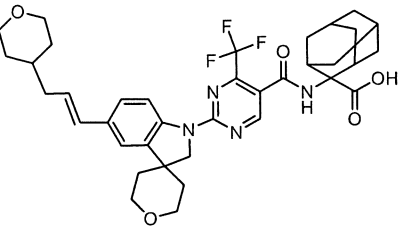
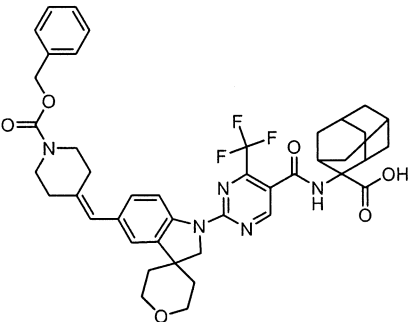
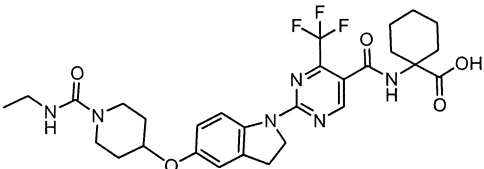
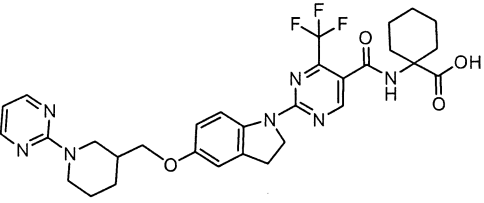
[0255]

[Bảng 16]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-102		733	2,83	3	
I-103		642	2,78	3	
I-104		694	3,05	4	
I-105		686	2,88	3	
I-106		634	2,58	3	
I-107		735	2,94	3	

[0256]

[Bảng 17]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-108		683	2,63	3	
I-109		571	2,82	3	
I-110		681	2,99	3	
I-111		786	3,18	3	
I-112		605	1,59	3	
I-113		626	2,02	3	a

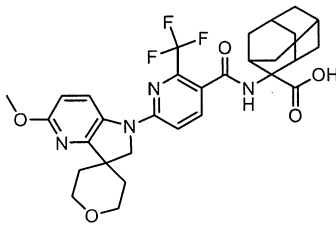
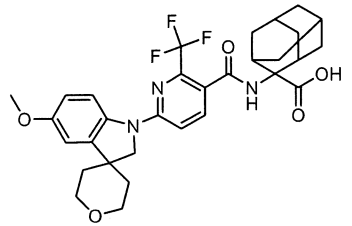
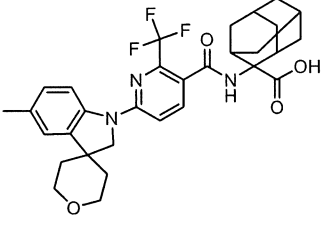
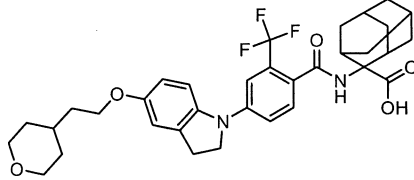
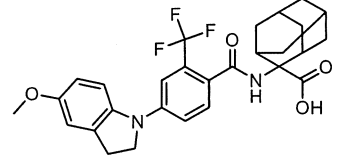
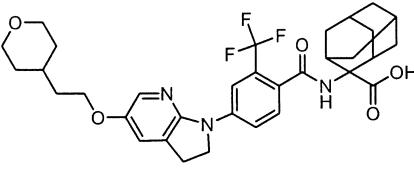
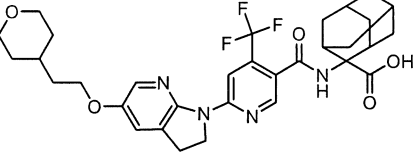
[0257]

[Bảng 18]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-114		683	3,09	3	
I-115		597	2,93	3	
I-116		627	2,82	1	
I-117		575	2,54	1	
I-118		684	2,8	3	
I-119		732	3,03	3	

[0258]

[Bảng 19]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-120		587	2,66	3	
I-121		586	2,54	3	
I-122		570	2,81	3	
I-123		613	2,9	2	
I-124		515	2,71	2	
I-125		614	2,81	3	
I-126		615	2,52	3	

[0259]

[Bảng 20]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-127		627	2,89	2	
I-128		623	3,22	1	
I-129		625	3,26	1	
I-130		671	2,81	1	
I-131		697	2,82	1	
I-132		704	3,19	1	

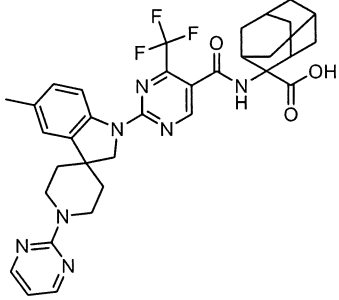
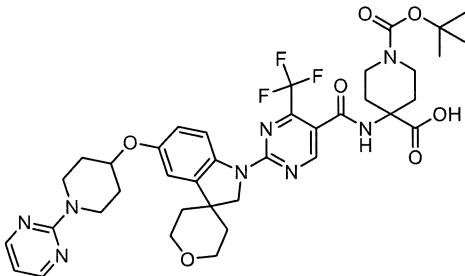
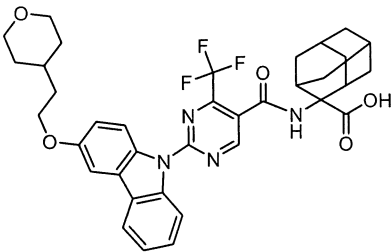
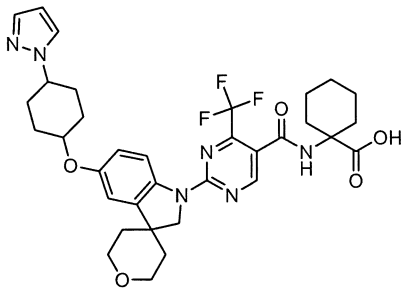
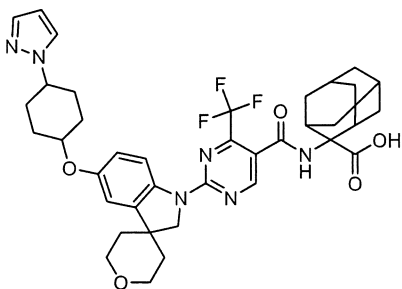
[0260]

[Bảng 21]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-133		585	2,94	1	
I-134		570	2,15	5	
I-135		733	2,77	1	
I-136		652	3,17	1	
I-137		628	2,86	1	
I-138		641	2,6	1	

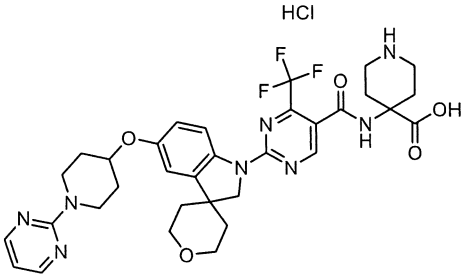
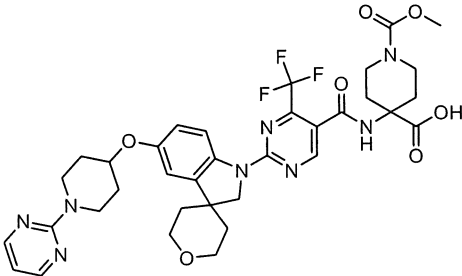
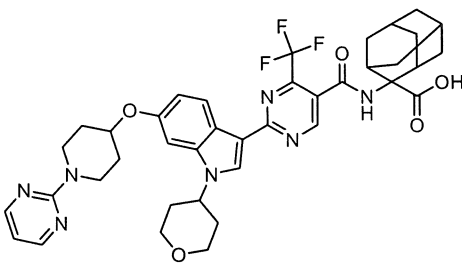
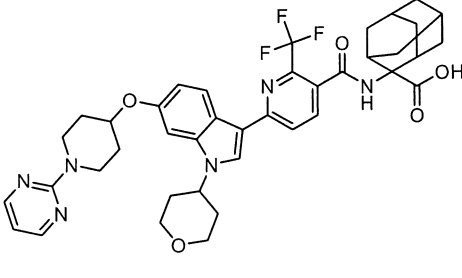
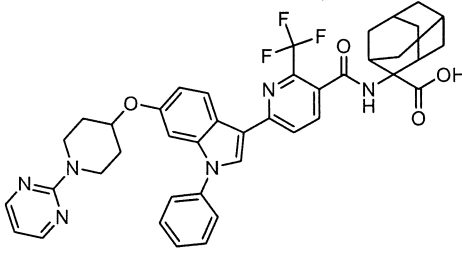
[0261]

[Bảng 22]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-139		648	3,09	1	
I-140		783	2,62	1	
I-141		663	3,18	1	
I-142		669	2,47	1	c
I-143		721	2,75	1	c

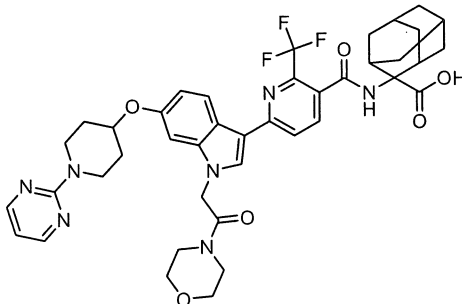
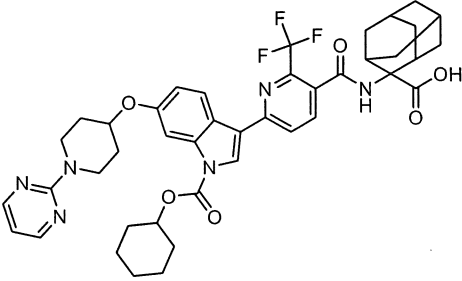
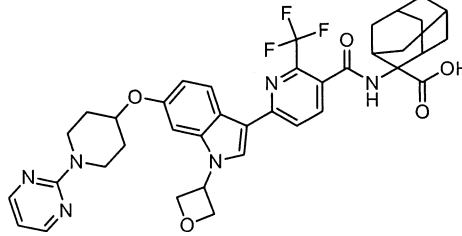
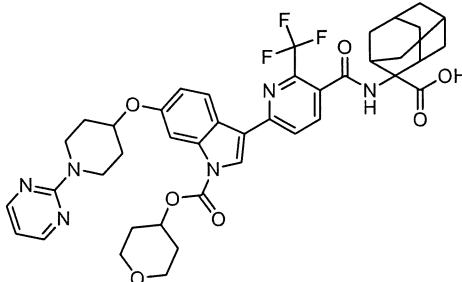
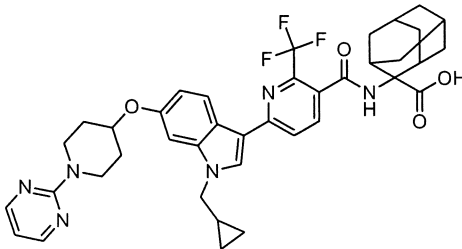
[0262]

[Bảng 23]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-144		683	1,51	3	
I-145		741	2,11	3	
I-146		746	2,57	3	
I-147		745	2,61	3	
I-148		737	2,86	3	

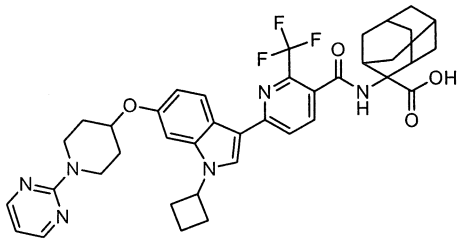
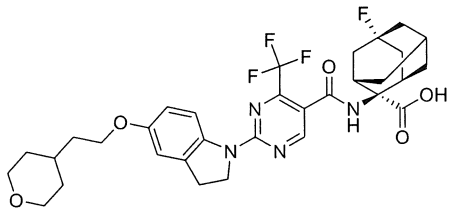
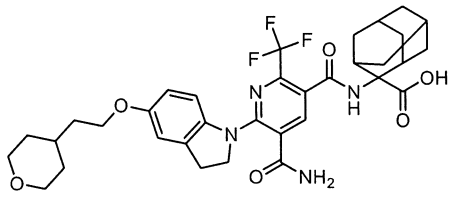
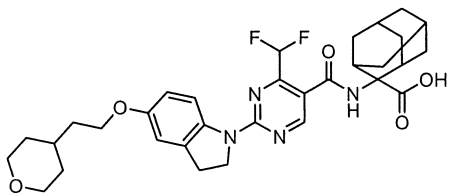
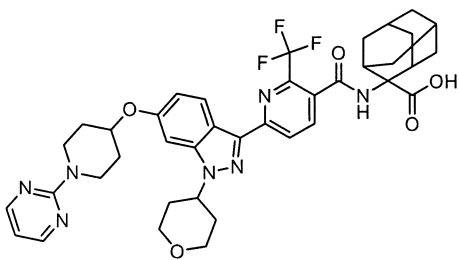
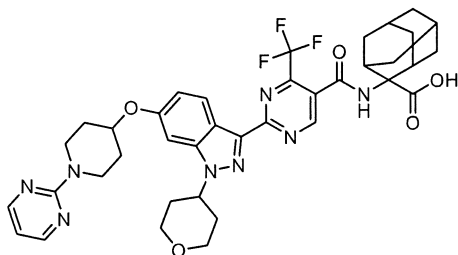
[0263]

[Bảng 24]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-149		788	2,6	1	
I-150		787	3,43	1	
I-151		717	2,76	1	
I-152		789	2,98	1	
I-153		715	3,03	1	

[0264]

[Bảng 25]

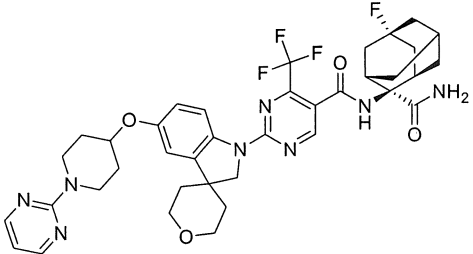
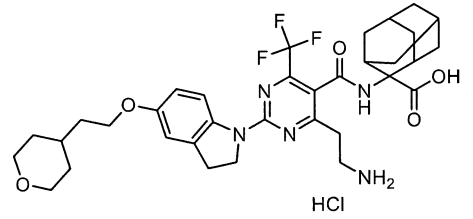
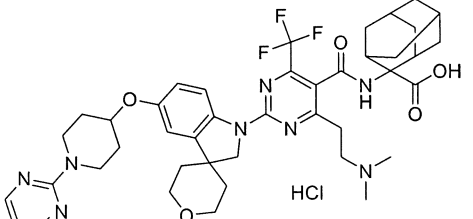
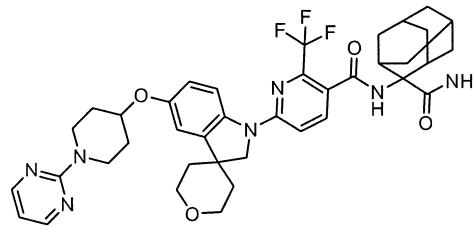
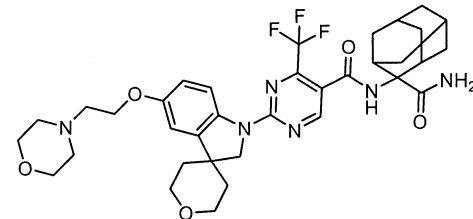
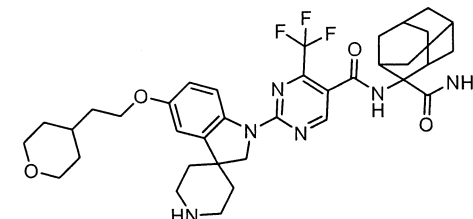
Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-154		715	3,1	1	
I-155		633	2,25	3	
I-156		657	2,23	3	
I-157		597	2,58	3	
I-158		746	2,95	1	
I-159		747	2,77	1	

[Bảng 26]

188

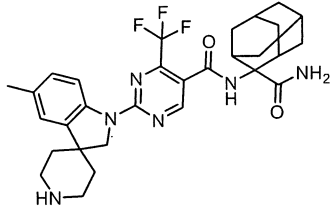
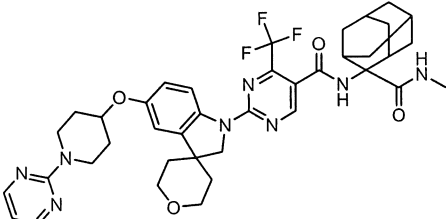
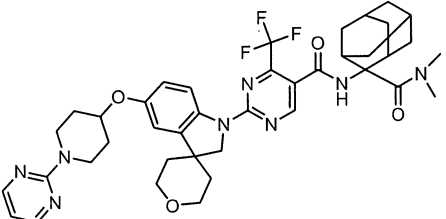
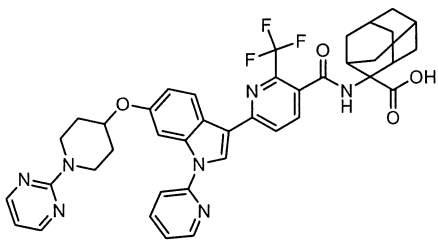
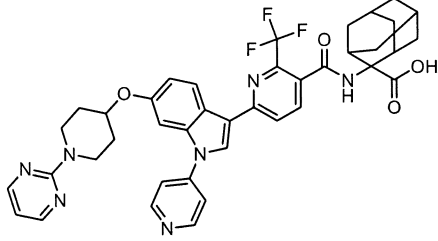
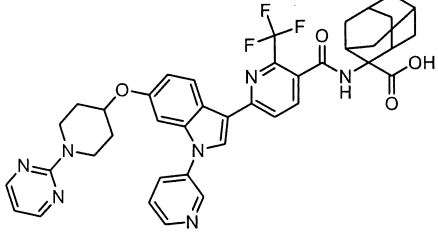
[0266]

[Bảng 27]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-166		751	2,41	3	
I-167		658	1,98	3	
I-168		805	2,05	3	
I-169		732	2,52	3	
I-170		685	1,57	3	
I-171		683	1,56	3	

[0267]

[Bảng 28]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-172		569	1,5	3	
I-173		747	2,7	3	
I-174		761	2,66	3	
I-175		738	3,02	1	
I-176		738	2,67	1	
I-177		738	2,79	1	

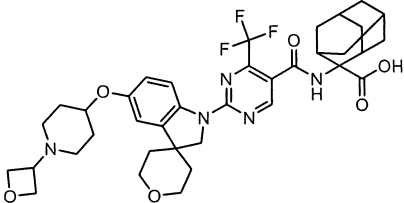
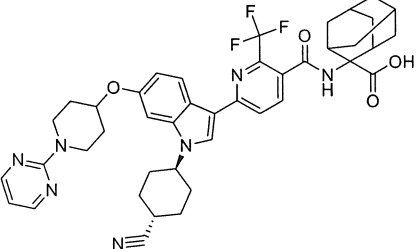
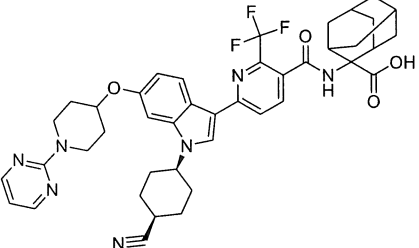
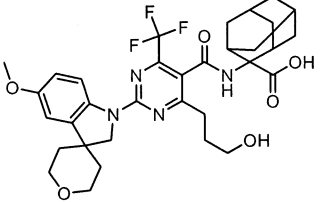
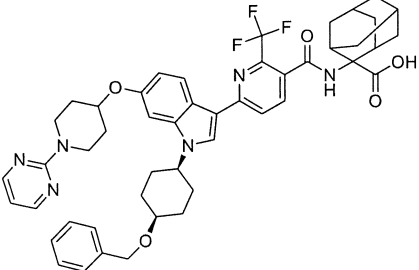
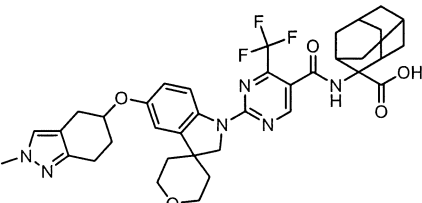
[0268]

[Bảng 29]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-178		625	2,7	3	
I-179		607	2,66	3	
I-180		665	2,81	3	
I-181		625	1,82	3	
I-182		747	2,83	1	
I-183		819	2,43	5	

[0269]

[Bảng 30]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-184		712	1,76	3	
I-185		768	2,92	1	
I-186		768	2,94	1	
I-187		645	2,56	3	
I-188		849	3,34	2	
I-189		707	2,48	2	a

[0270]

[Bảng 31]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-190		707	2,48	2	b
I-191		707	2,48	2	b
I-192		721	2,69	3	
I-193		721	2,69	3	
I-194		759	2,58	2	
I-195		759	2,52	2	

[0271]

[Bảng 32]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-196		739	2,53	2	
I-197		739	2,6	2	
I-198		739	2,61	2	
I-199		831	2,04	3	
I-200		705	2,44	1	
I-201		573	2,21	3	

[0272]

[Bảng 33]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-202		647	2,05	3	
I-203		705	2,33	3	
I-204		699	1,95	3	
I-205		746	2,47	2	
I-206		670	1,98	6	
I-207		614	1,74	1	

[0273]

[Bảng 34]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-208		760	2,86	3	
I-209		698	1,88	6	
I-210		764	2,23	2	b
I-211		764	2,31	2	b
I-212		682	2,06	6	
I-213		663	1,84	1	

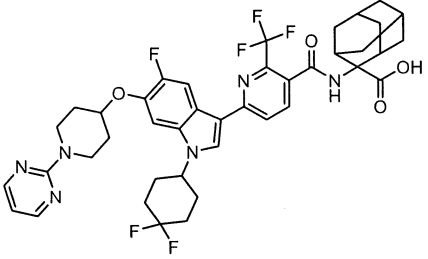
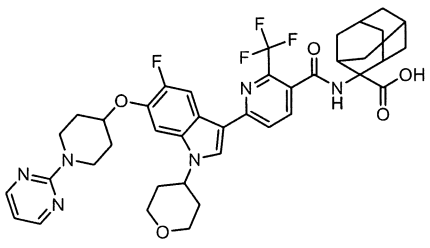
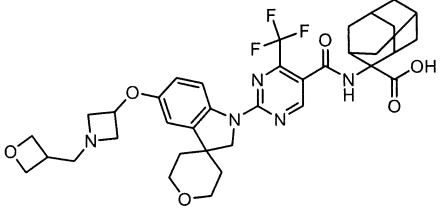
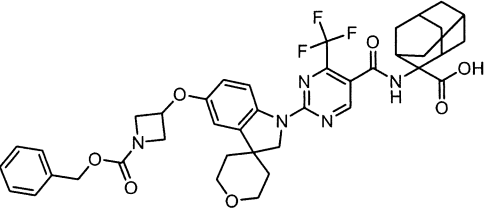
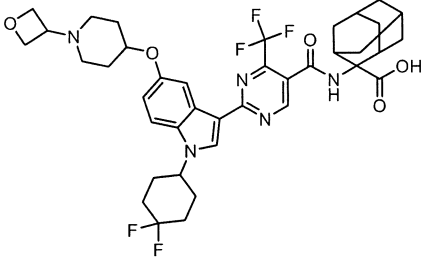
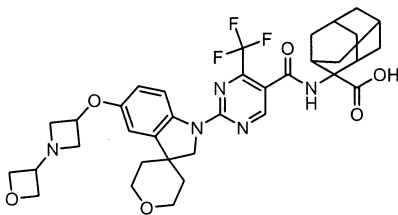
[0274]

[Bảng 35]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-214		732	3,05	1	
I-215		570	2,25	1	a
I-216		584	2,33	1	a
I-217		598	2,45	1	a
I-218		759	2,37	1	
I-219		759	2,38	1	
I-220		642	1,78	1	

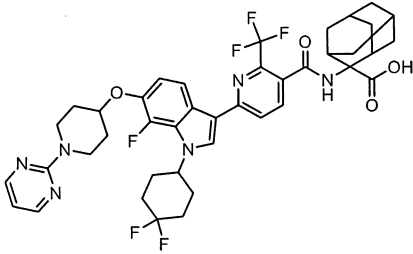
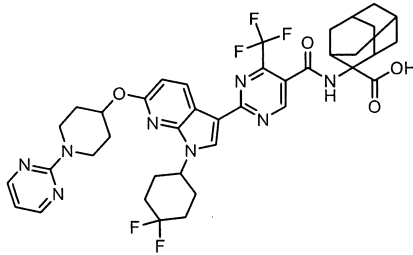
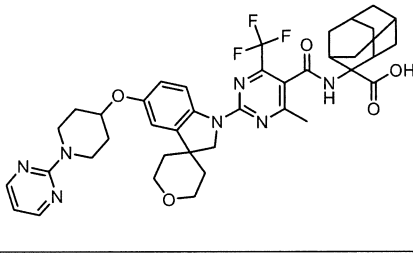
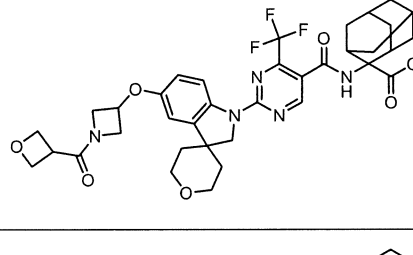
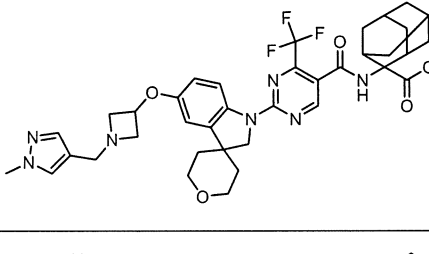
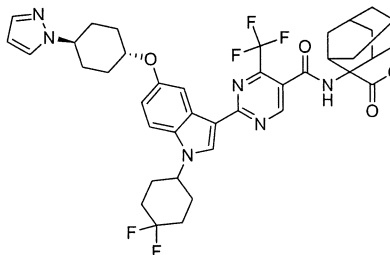
[0275]

[Bảng 36]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-221		797	2,89	1	
I-222		763	2,66	1	
I-223		698	1,89	5	
I-224		762	2,75	5	
I-225		758	1,27	9	
I-226		684	1,99	5	

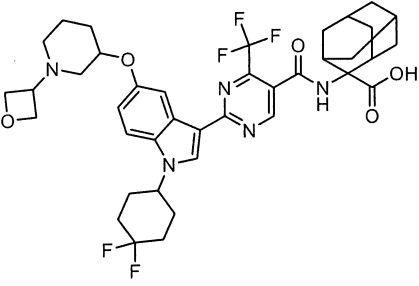
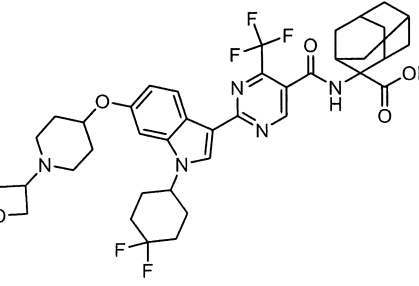
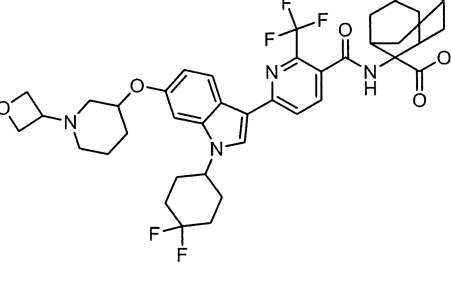
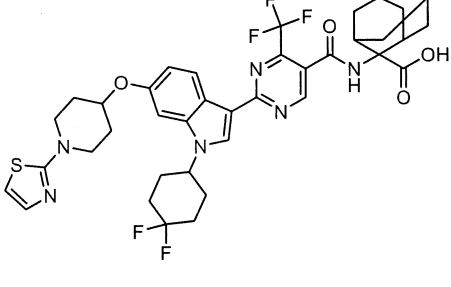
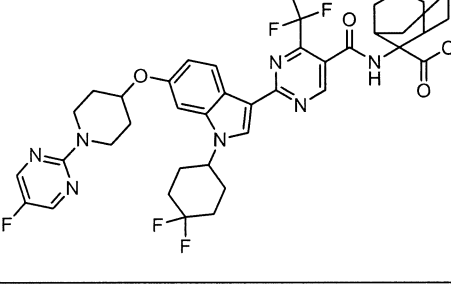
[0276]

[Bảng 37]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-227		797	3,07	2	
I-228		781	1,86	10	
I-229		748	2,82	2	
I-230		712	2,14	2	
I-231		722	2,04	2	
I-232		767	1,69	9	

[0277]

[Bảng 38]

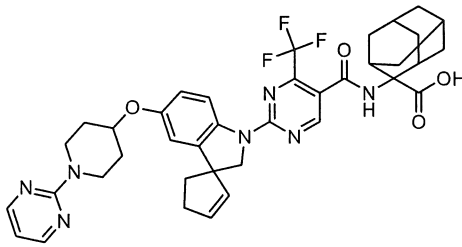
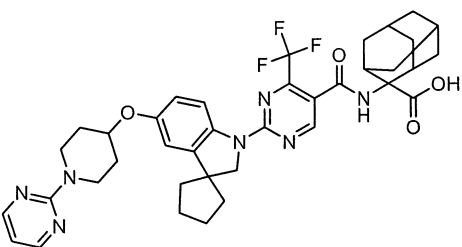
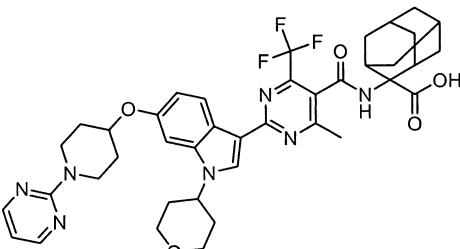
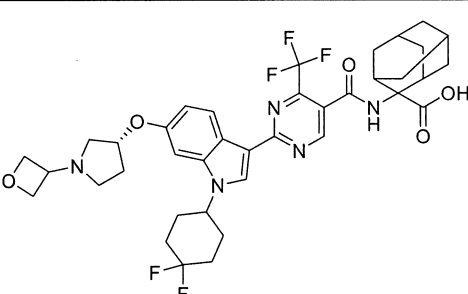
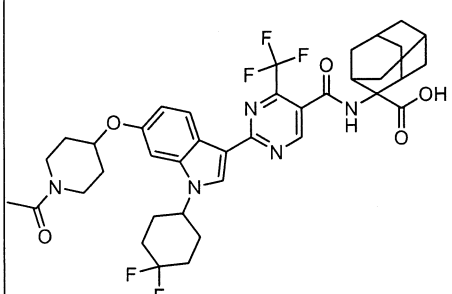
Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-233		758	1,18	9	a
I-234		758	1,19	9	
I-235		757	1,24	10	a
I-236		785	1,61	9	
I-237		798	1,87	9	

[Bảng 39]

201

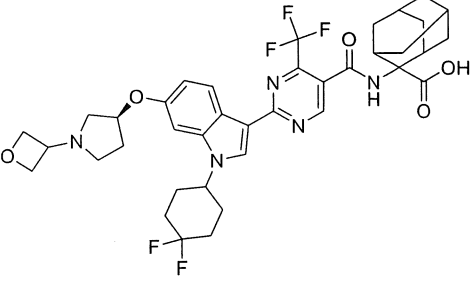
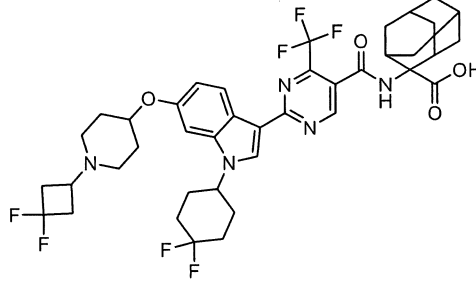
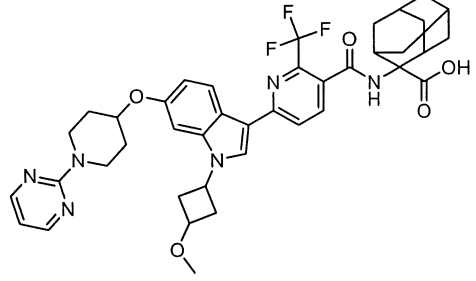
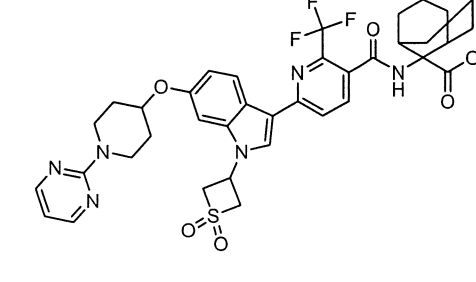
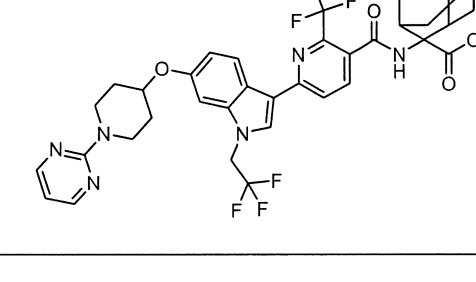
[0279]

[Bảng 40]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-243		716	2,95	1	a
I-244		718	3.00	1	
I-245		760	2,68	1	
I-246		744	1,24	9	
I-247		744	1,49	10	

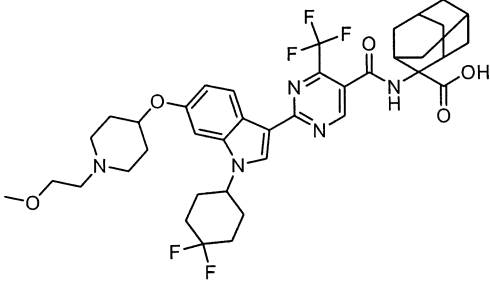
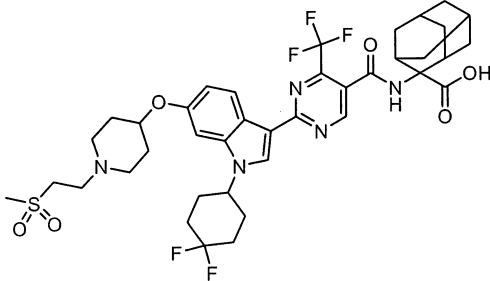
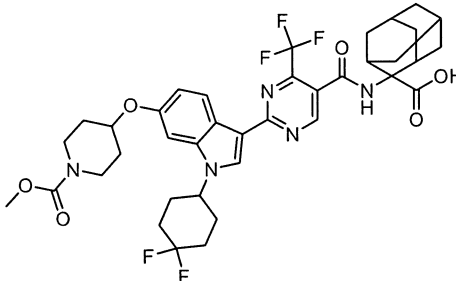
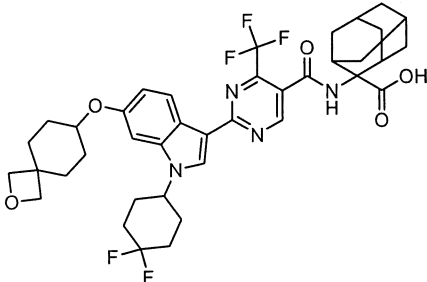
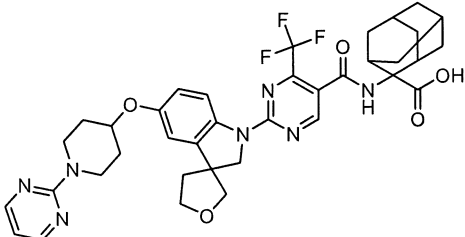
[0280]

[Bảng 41]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-248		744	1,25	9	
I-249		792	1,38	9	
I-250		745	1,71	9	c
I-251		765	1,58	9	
I-252		743	1,7	9	

[0281]

[Bảng 42]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-253		760	1,19	10	
I-254		808	1,18	10	
I-255		760	1,64	10	
I-256		743	1,67	10	
I-257		720	2,63	1	a

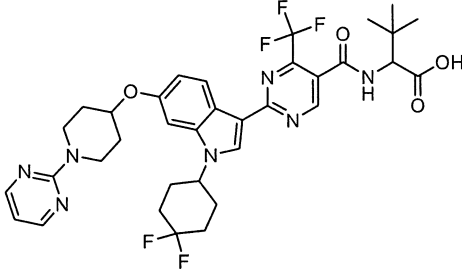
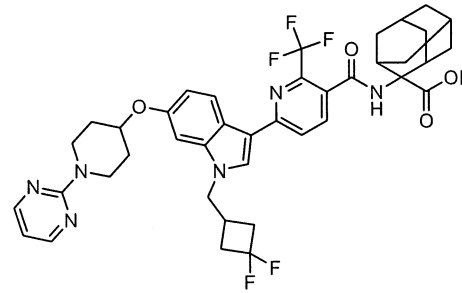
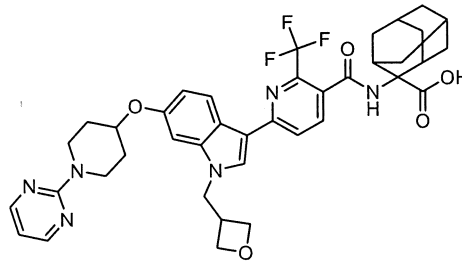
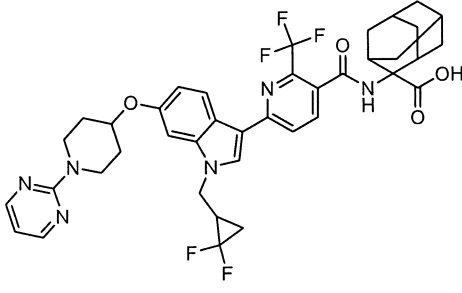
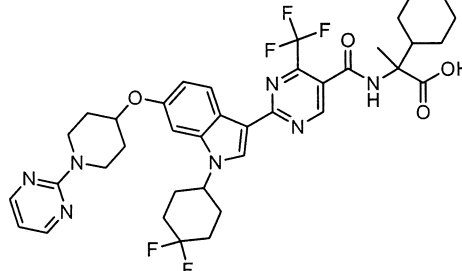
[0282]

[Bảng 43]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-258		770	1,67	11	
I-259		806	1,63	10	
I-260		808	1,47	10	
I-261		776	1,68	9	a
I-262		756	1,73	9	a

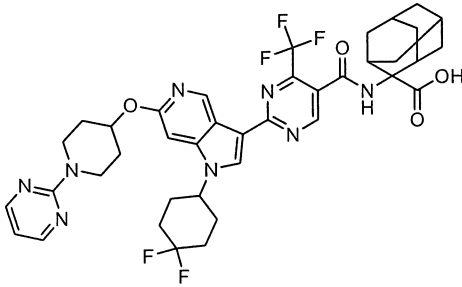
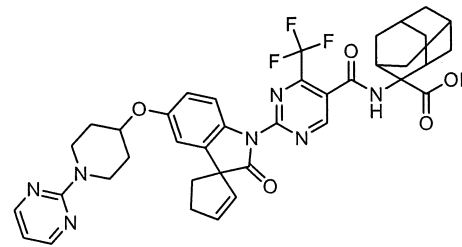
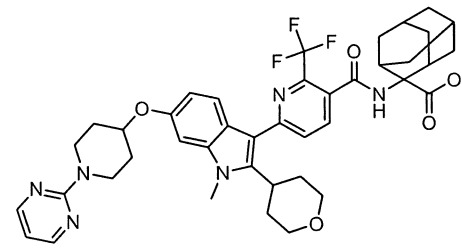
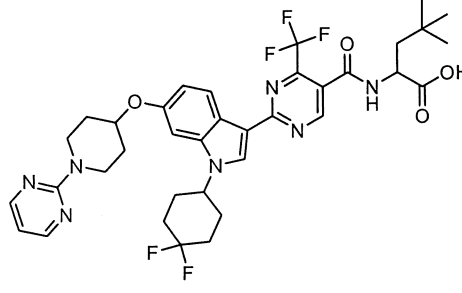
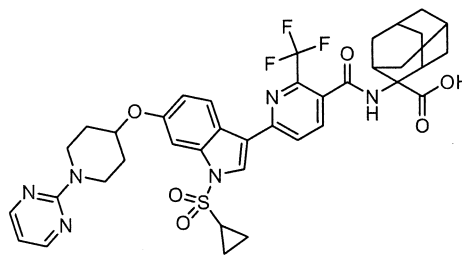
[0283]

[Bảng 44]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-263		716	1,62	9	a
I-264		765	1,72	10	
I-265		731	1,55	10	
I-266		751	1,68	10	a
I-267		756	1,71	10	a

[0284]

[Bảng 45]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-268		781	1,56	9	
I-269		730	2,68	1	a
I-270		759	2,62	1	
I-271		730	1,67	9	a
I-272		765	1,7	9	

[0285]

[Bảng 46]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-273		794	1,82	10	c
I-274		802	3,31	1	
I-275		752	2,84	1	
I-276		758	2,8	1	
I-277		772	1,35	9	a

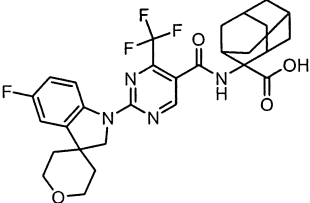
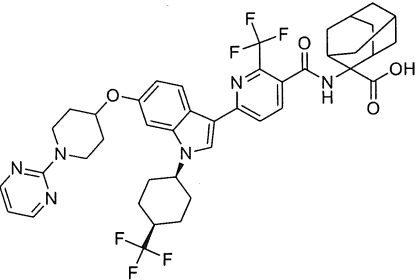
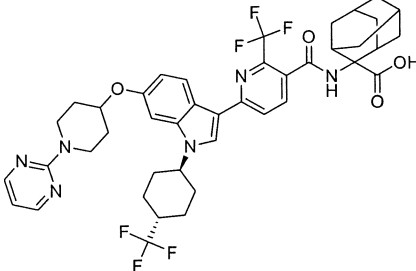
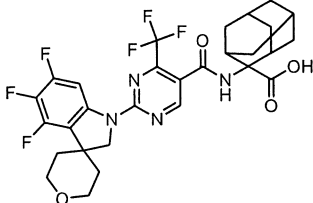
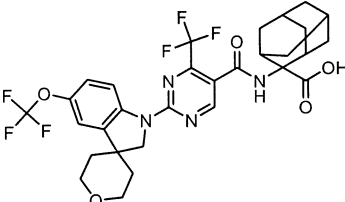
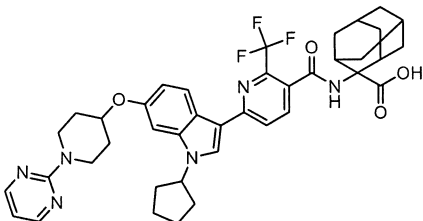
[0286]

[Bảng 47]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-278		751	1,8	9	
I-279		633	1,78	9	
I-280		649	1,03	10	
I-281		771	3,12	1	
I-282		794	2,89	1	
I-283		750	2,85	1	

[0287]

[Bảng 48]

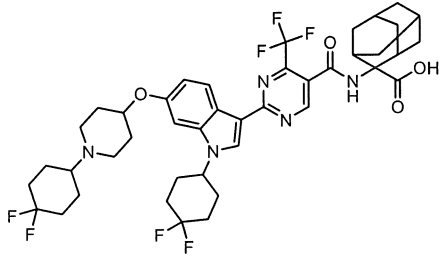
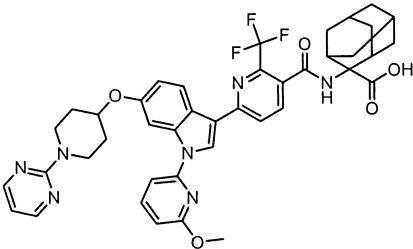
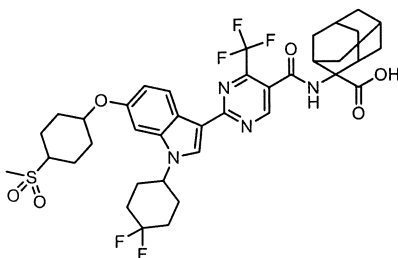
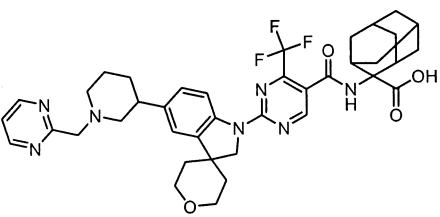
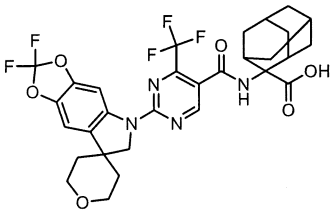
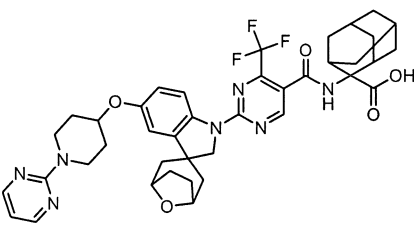
Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-284		575	2,66	1	
I-285		811	3,19	1	
I-286		811	2,99	1	
I-287		611	2,74	1	
I-288		641	2,8	1	
I-289		729	1,82	10	

[Bảng 49]

211

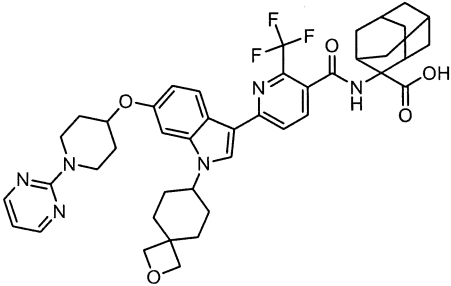
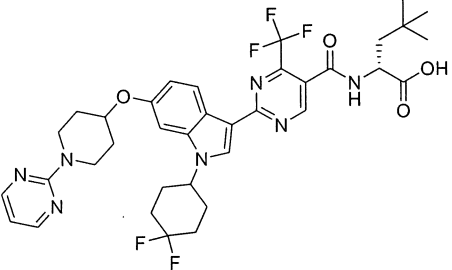
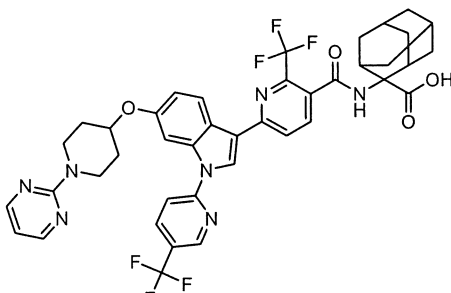
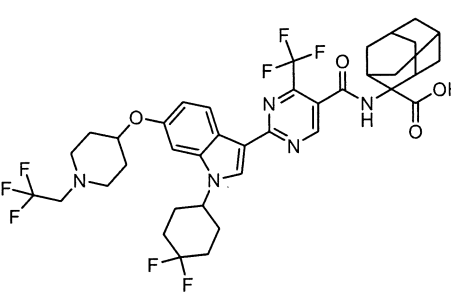
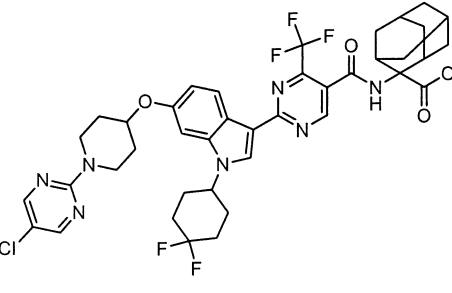
[0289]

[Bảng 50]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-295		820	1,26	10	
I-296		768	1,85	9	
I-297		779	1,57	9	c
I-298		732	1,87	1	a
I-299		637	2,88	1	
I-300		760	2,83	1	b

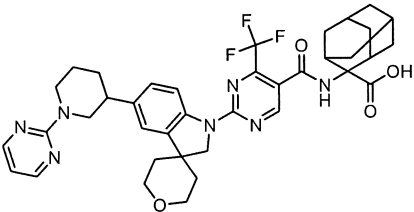
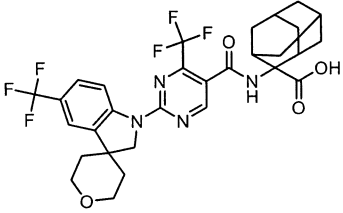
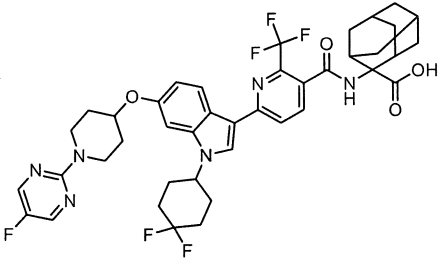
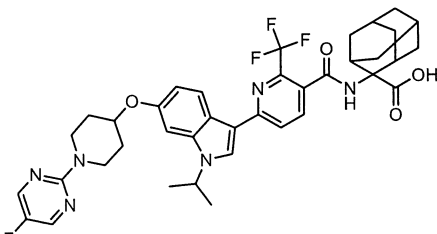
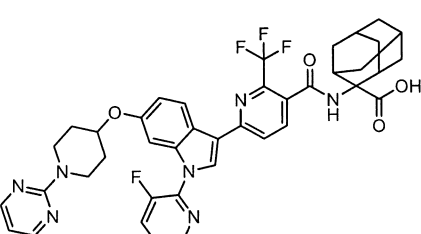
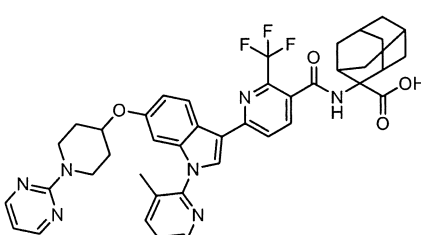
[0290]

[Bảng 51]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-301		785	2,69	1	
I-302		730	1,66	9	
I-303		806	1,87	9	
I-304		784	1,78	10	
I-305		814	1,96	10	

[0291]

[Bảng 52]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-306		717	2,69	1	a
I-307		625	2,82	1	
I-308		797	3,01	1	
I-309		721	2,96	1	
I-310		756	2,92	4	
I-311		752	2,88	4	

[0292]

[Bảng 53]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-312		756	2,8	4	
I-313		755	3,07	4	
I-314		751	3,19	4	
I-315		762	2,92	4	
I-316		806	2,92	4	
I-317		752	2,6	4	

[0293]

[Bảng 54]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-318		767	3,06	4	
I-319		743	1,87	9	
I-320		751	1,53	9	
I-321		766	1,25	10	
I-322		725	1,57	10	

[0294]

[Bảng 55]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-323		676	1,48	10	
I-324		731	1,77	9	c
I-325		768	2,82	4	
I-326		768	2,41	4	
I-327		805	3,08	4	
I-328		741	2,72	4	

[0295]

[Bảng 56]

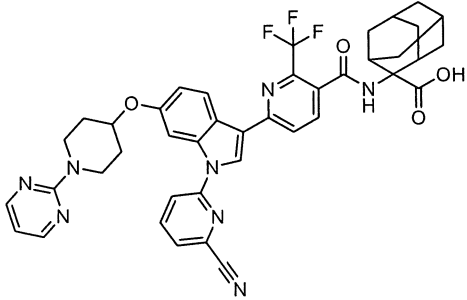
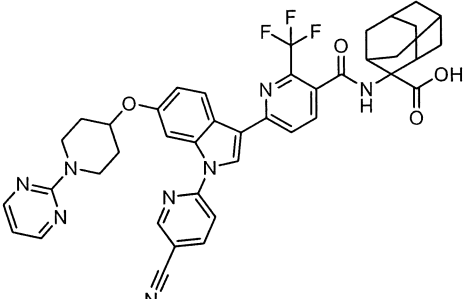
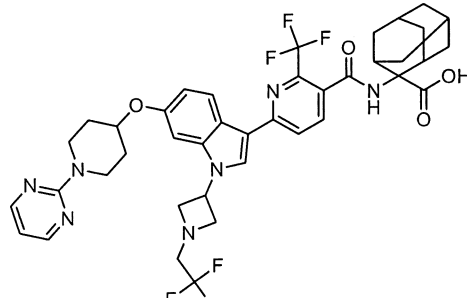
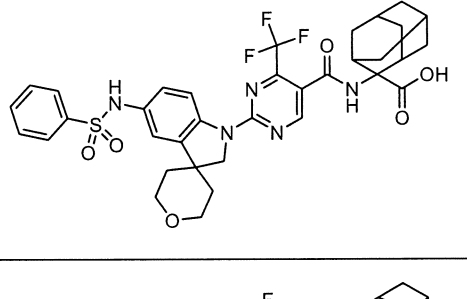
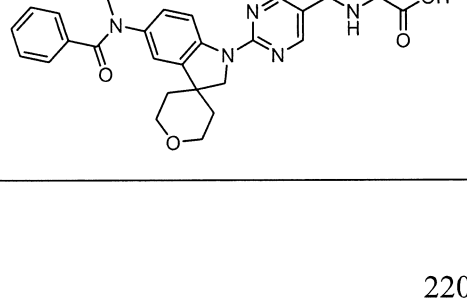
Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-329		806	2,88	4	
I-330		758	2,89	1	b
I-331		758	3,06	1	b
I-332		752	2,62	1	
I-333		775	2,08	1	a

[Bảng 57]

219

[0297]

[Bảng 58]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-339		763	3.00	4	
I-340		763	3.00	4	
I-341		798	1,72	9	
I-342		712	1,44	10	
I-343		690	1,45	10	

[0298]

[Bảng 59]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-344		726	1,57	10	
I-345		797	1,81	9	
I-346		731	1,62	9	a
I-347		637	1,69	9	
I-348		649	1,76	9	
I-349		716	2,68	1	

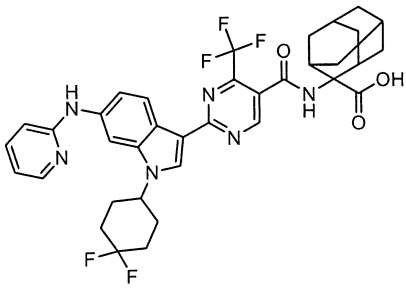
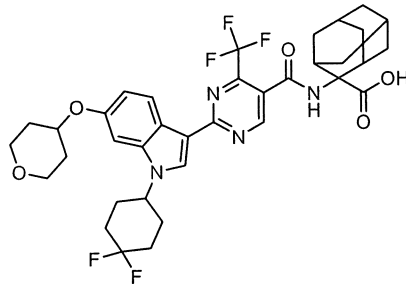
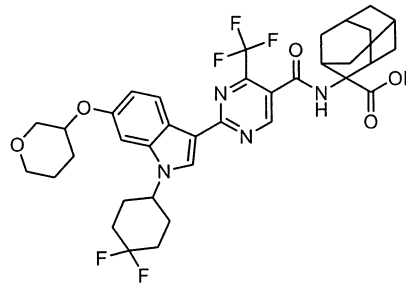
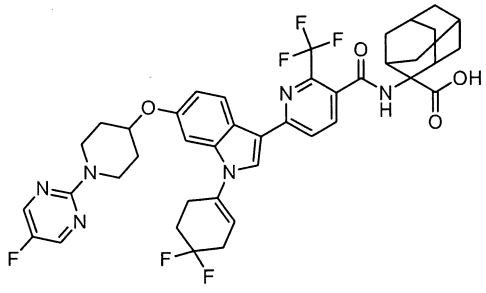
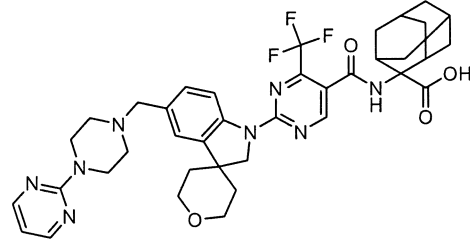
[0299]

[Bảng 60]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-350		719	3,17	1	
I-351		706	1,87	1	
I-352		696	1,89	1	
I-353		747	1,38	9	
I-354		792	1,39	9	
I-355		679	1,85	10	

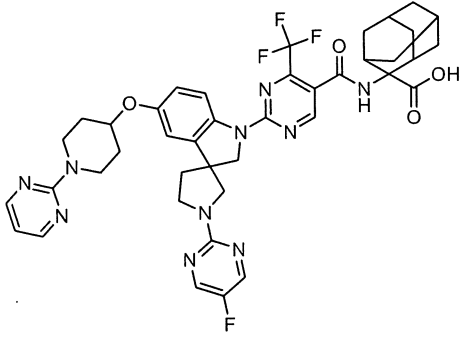
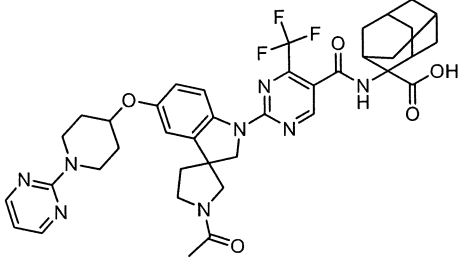
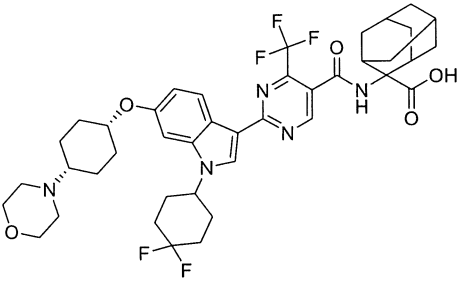
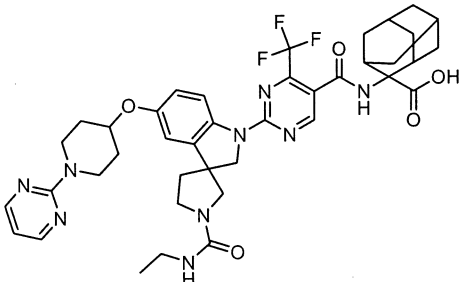
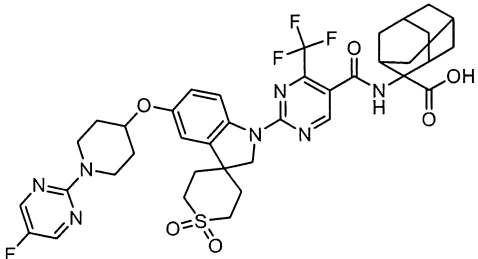
[0300]

[Bảng 61]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-356		695	1,19	10	
I-357		703	1,65	9	
I-358		703	1,69	9	a
I-359		795	3,24	1	
I-360		733	1,97	1	

[0301]

[Bảng 62]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-361		815	2,98	1	a
I-362		761	2,4	1	a
I-363		786	1,26	9	
I-364		790	2,53	1	a
I-365		800	2,86	1	

[0302]

[Bảng 63]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-366		727	1,6	10	
I-367		745	1,67	9	a
I-368		751	1,72	9	
I-369		820	1,67	10	
I-370		824	1,57	10	

[0303]

[Bảng 64]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-371		798	1,76	10	c
I-372		740	1,58	10	
I-373		784	1,74	9	
I-374		770	1,75	9	
I-375		770	1,75	9	

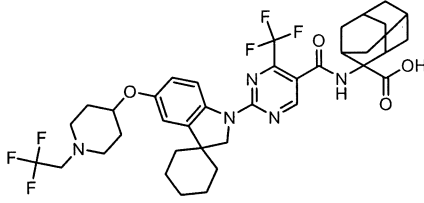
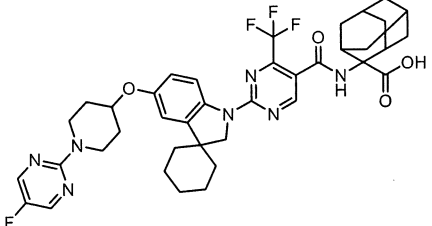
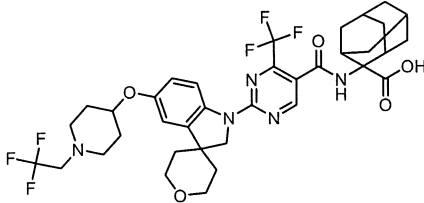
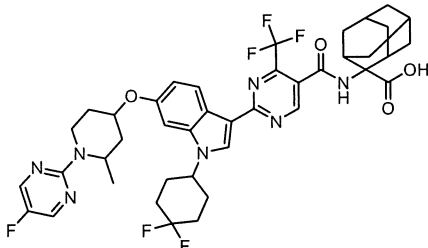
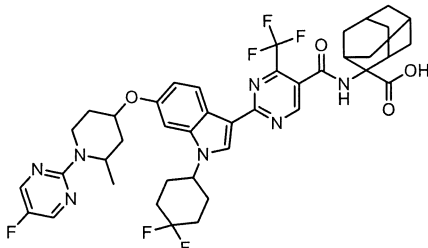
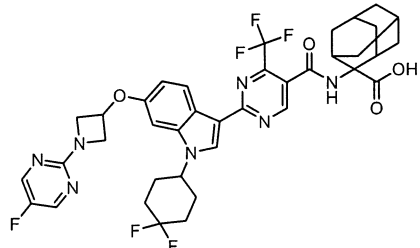
[0304]

[Bảng 65]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-376		812	1,95	10	c
I-377		784	1,74	9	
I-378		764	1,82	9	c
I-379		720	1,85	9	
I-380		728	3,34	1	
I-381		655	2,81	1	

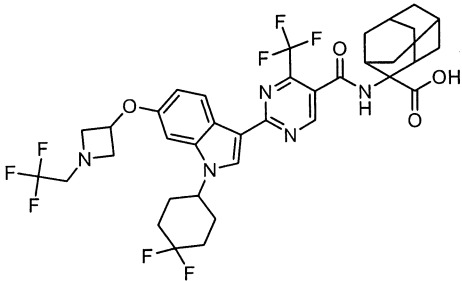
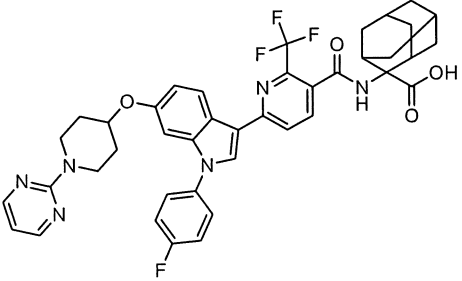
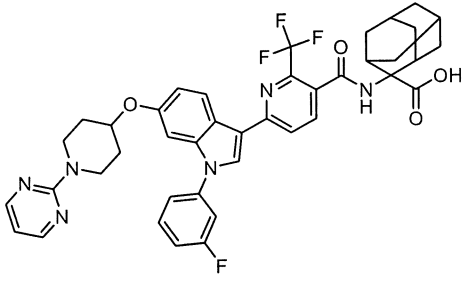
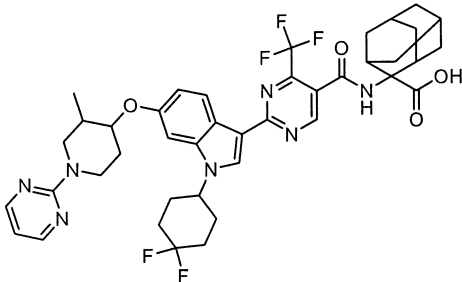
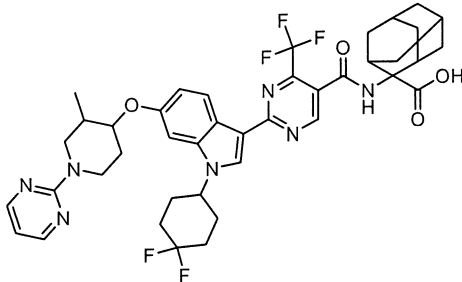
[0305]

[Bảng 66]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-382		736	3,32	1	
I-383		750	3,53	1	
I-384		738	2,8	1	
I-385		812	1,91	10	f
I-386		812	1,92	10	f
I-387		770	1,71	10	

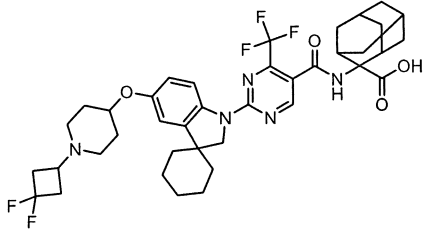
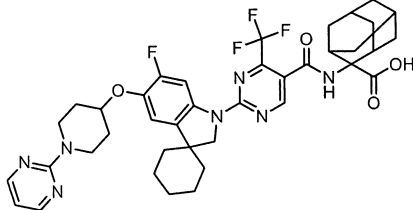
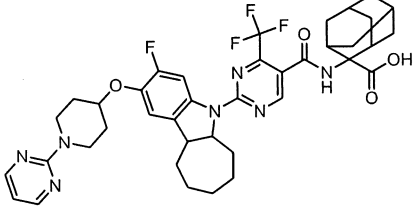
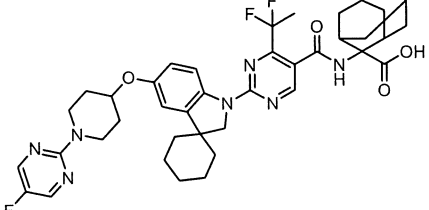
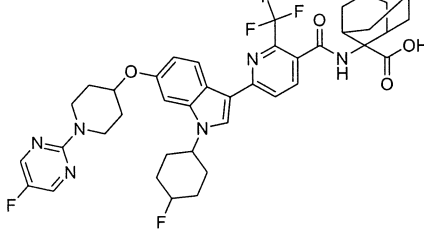
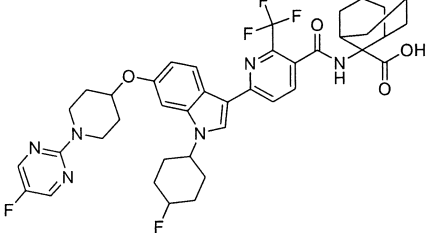
[0306]

[Bảng 67]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-388		756	1,72	10	
I-389		755	1,8	9	
I-390		755	1,82	9	
I-391		794	1,83	9	b
I-392		794	1,82	9	b

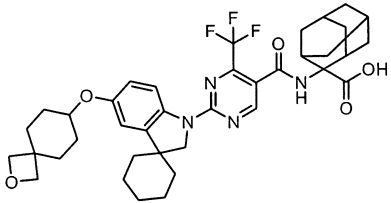
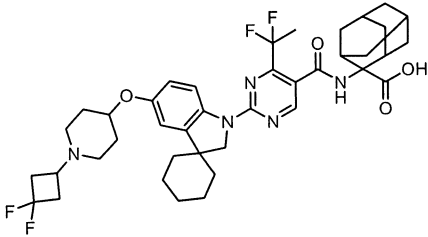
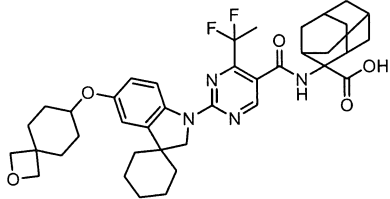
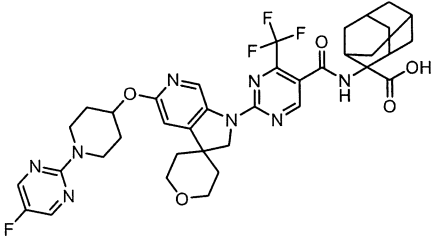
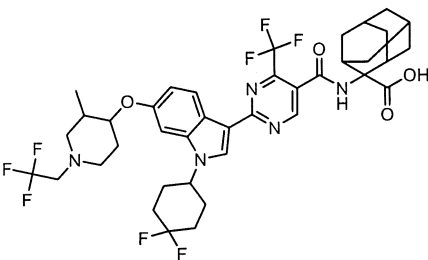
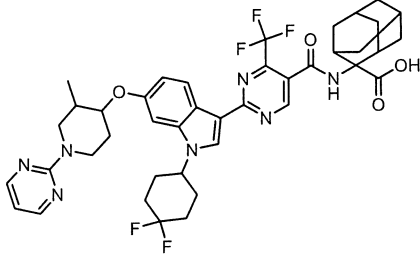
[0307]

[Bảng 68]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-393		744	2,33	1	
I-394		750	3,35	1	
I-395		750	3,42	1	f
I-396		746	3,55	1	
I-397		779	3,2	1	b
I-398		779	2,98	1	b

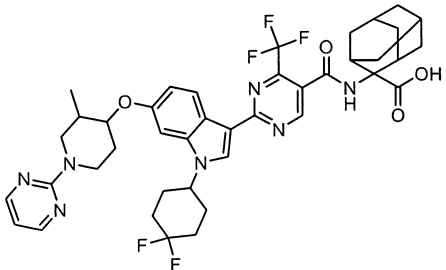
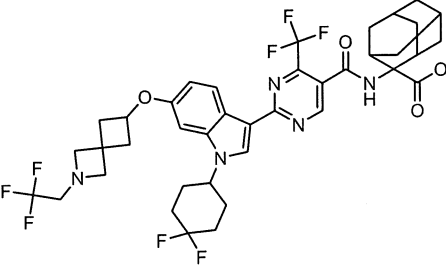
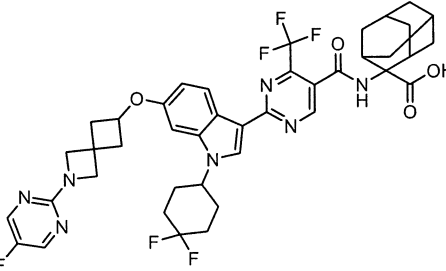
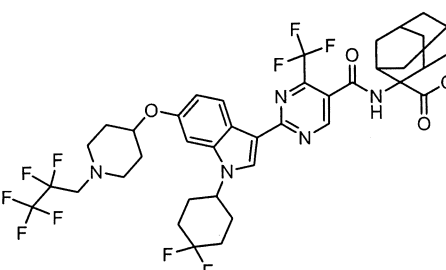
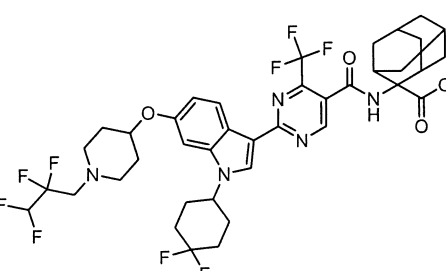
[0308]

[Bảng 69]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-399		695	3,24	1	
I-400		740	2,19	1	
I-401		691	3,19	1	
I-402		753	3,6	1	
I-403		798	1,85	9	c
I-404		794	1,84	9	b

[0309]

[Bảng 70]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-405		794	1,83	9	b
I-406		796	1,55	9	
I-407		810	1,75	9	
I-408		834	1,9	9	
I-409		816	1,76	9	

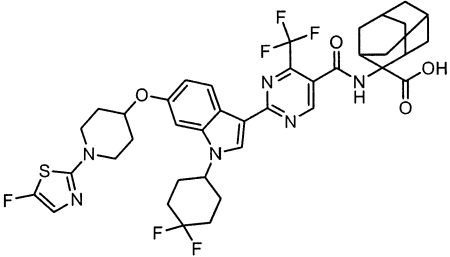
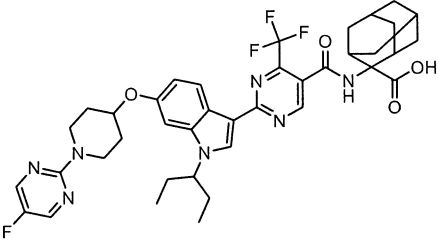
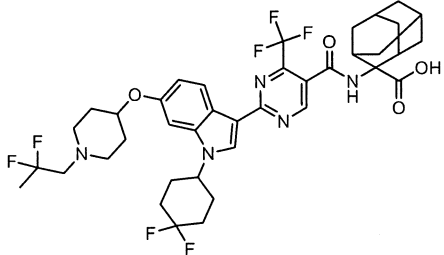
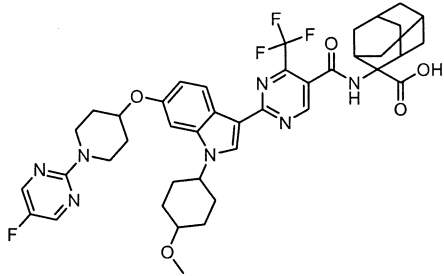
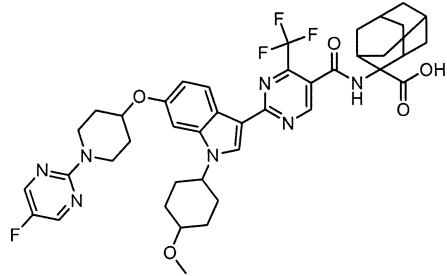
[0310]

[Bảng 71]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-410		750	1,76	9	a
I-411		797	1,69	9	
I-412		764	1,45	10	b
I-413		764	1,56	10	b
I-414		798	1,83, 1,84	10	c

[0312]

[Bảng 73]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-420		803	1,85	9	
I-421		750	1,94	9	
I-422		780	1,31	9	
I-423		792	1,89	9	b
I-424		792	1,85	9	b

[0313]

[Bảng 74]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-425		774	1,2	9	
I-426		738	1,35	9	
I-427		806	1,29	10	b
I-428		769	1,9	10	c
I-429		790	1,24	9	

[0314]

[Bảng 75]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-430		752	1,81	10	a
I-431		764	1,76	9	
I-432		815	1,9	9	
I-433		811	1,63	10	
I-434		787	3,07	1	b
I-435		650	1,41	9	

[Bảng 76]

238

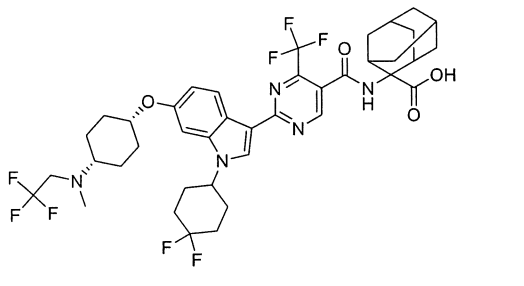
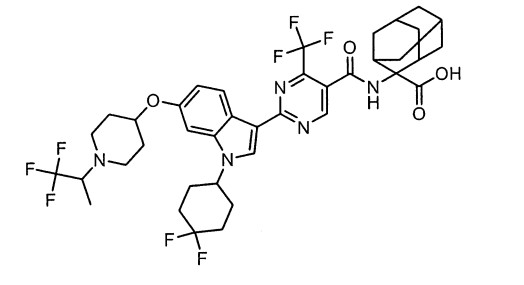
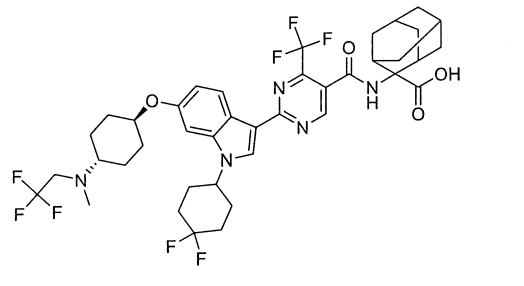
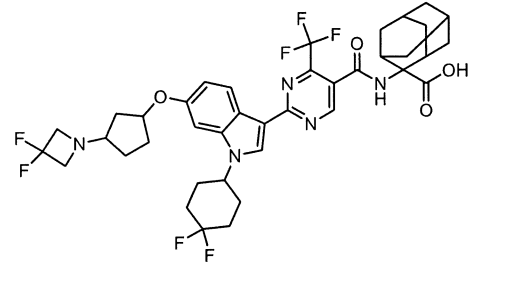
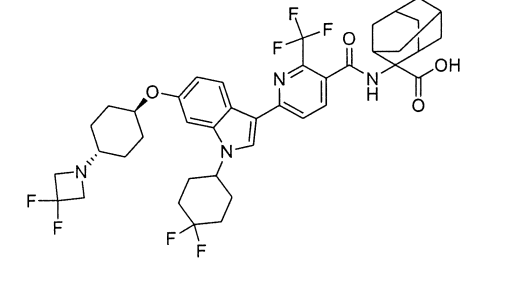
[0316]

[Bảng 77]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-442		669	2,86	1	
I-443		740	2,4	2	
I-444		745	2,89	2	
I-445		745	1,84, 1,86	10	c
I-446		770	1,78	10	
I-447		757	1,88	10	

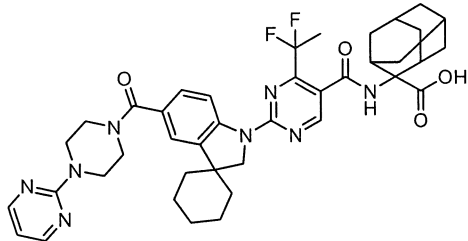
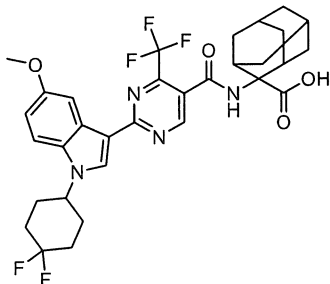
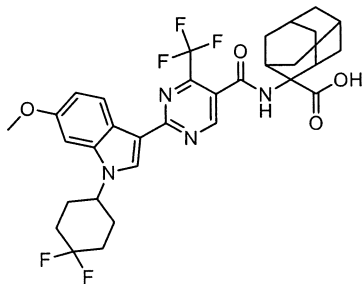
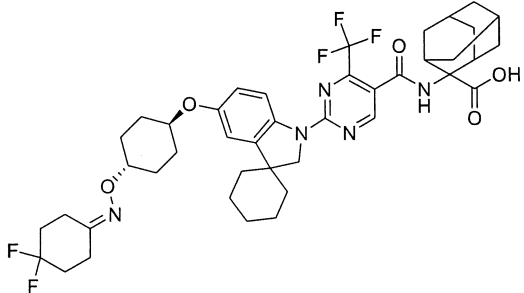
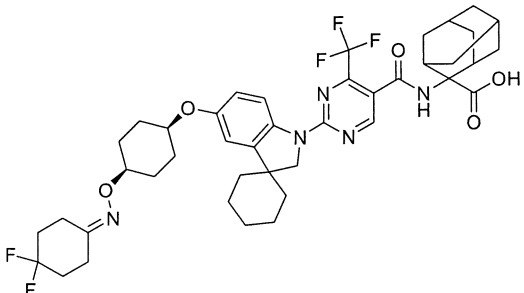
[0317]

[Bảng 78]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-448		812	1,83	9	
I-449		798	1,85	9	a
I-450		812	1,85	9	
I-451		778	1,41	9	c
I-452		791	1,35	9	

[0318]

[Bảng 79]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-453		741	2,85	2	
I-454		633	2,89	1	
I-455		633	2,9	1	
I-456		800	3,61	1	
I-457		800	3,57	1	

[0319]

[Bảng 80]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-458		685	2,59	1	a
I-459		637	2,71	1	
I-460		772	3,57	1	
I-461		772	3,54	1	
I-462		730	2,36	1	
I-463		731	2,14	2	

[0320]

[Bảng 81]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-464		727	2,21	2	
I-465		734	2,74	2	
I-466		641	2,8	1	a
I-467		724	2,77	1	a
I-468		758	1,9	10	
I-469		784	1,92	10	

[0321]

[Bảng 82]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-470		784	1,85	9	a
I-471		674	1,62	10	
I-472		760	1,63	10	
I-473		776	3,38	2	
I-474		722	3,22	1	
I-475		772	3,49	1	a

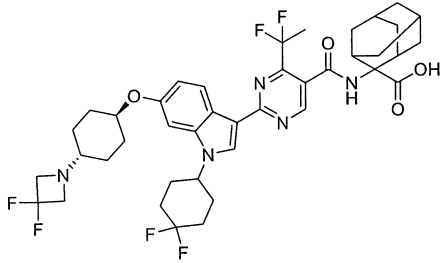
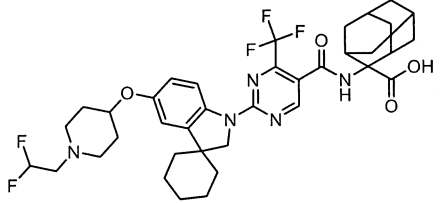
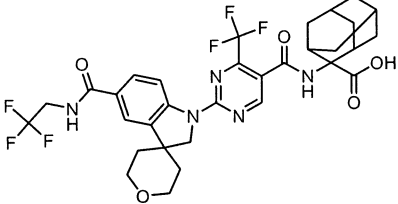
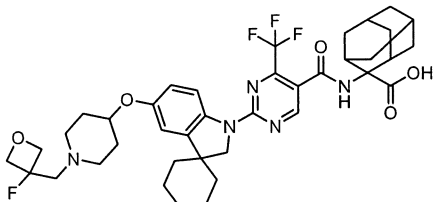
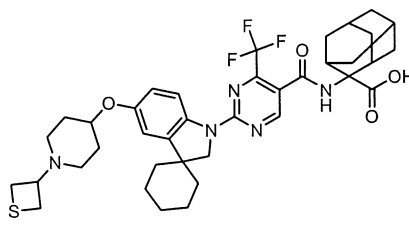
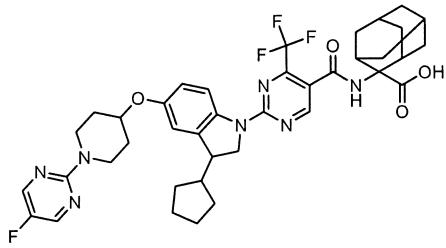
[0322]

[Bảng 83]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-476		730	3,59	1	b
I-477		702	3,46	1	b
I-478		757	1,88	9	b
I-479		810	1,27	9	
I-480		757	1,88	9	b

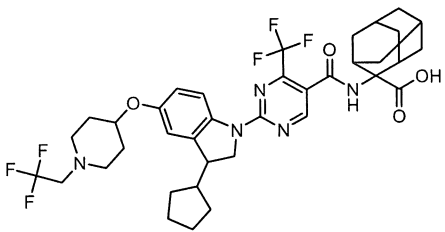
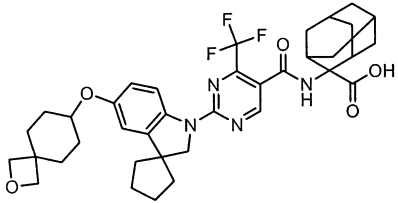
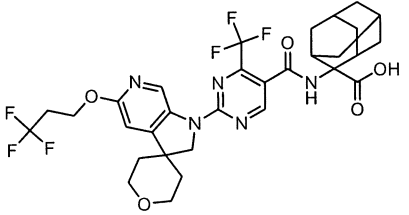
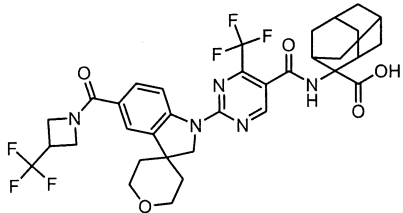
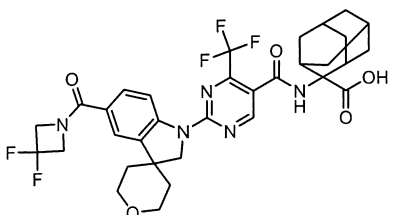
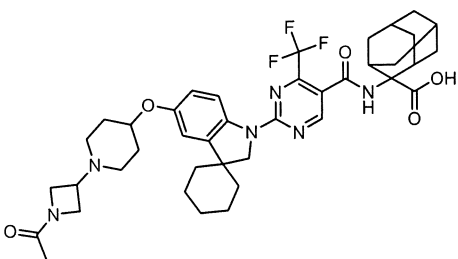
[0323]

[Bảng 84]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-481		788	1,34	10	
I-482		718	2,28	1	
I-483		682	2,48	1	
I-484		742	2,23	1	
I-485		726	2,37	1	
I-486		750	3,56	1	a

[0324]

[Bảng 85]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-487		736	3,36	1	a
I-488		681	3,17	1	
I-489		670	2,8	1	
I-490		708	2,52	1	
I-491		676	2,47	1	
I-492		751	2,52	1	

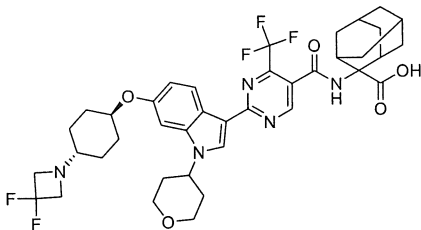
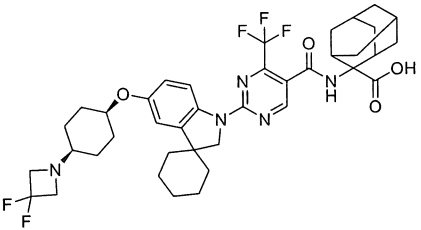
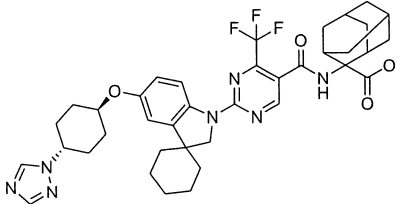
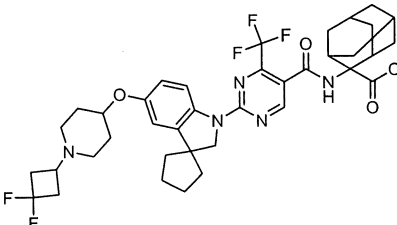
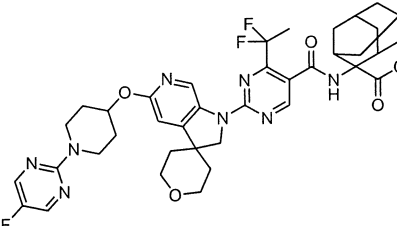
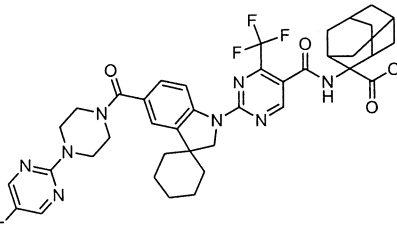
[0325]

[Bảng 86]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-493		772	3,09	1	
I-494		722	3,23	1	
I-495		708	3,22	1	
I-496		744	1,4	9	
I-497		714	1,28	9	
I-498		798	1,24	9	

[0326]

[Bảng 87]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-499		758	1,22	9	
I-500		744	2,49	1	
I-501		720	2,98	1	
I-502		730	2,29	1	
I-503		749	2,94	1	
I-504		763	3,07	1	

[0327]

[Bảng 88]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-505		749	3.00	1	
I-506		742	2,13	1	
I-507		746	1,25	10	
I-508		746	1,25	10	
I-509		774	1,34	10	e
I-510		774	1,33	9	e

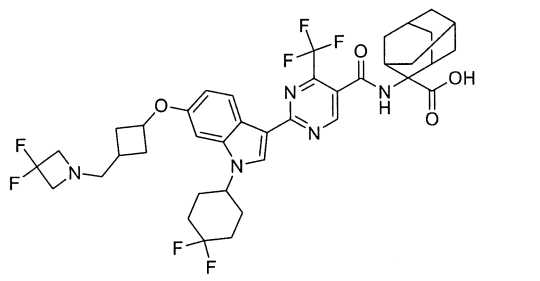
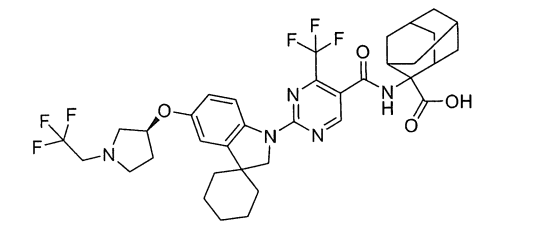
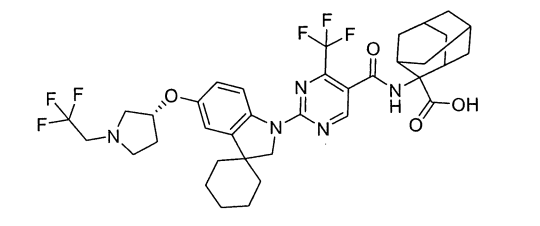
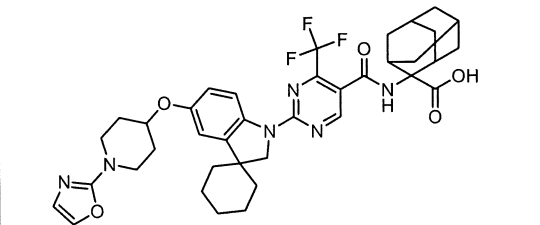
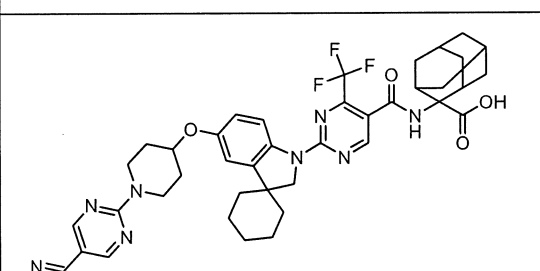
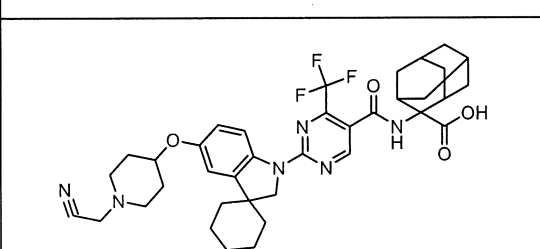
[0328]

[Bảng 89]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-511		783	1,77	10	
I-512		779	1,26	10	
I-513		713	1,27	10	
I-514		791	1,3	9	
I-515		763	1,42	9	b

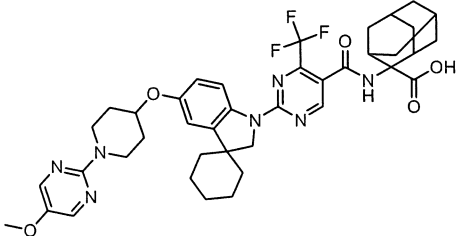
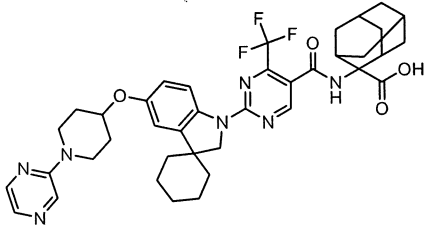
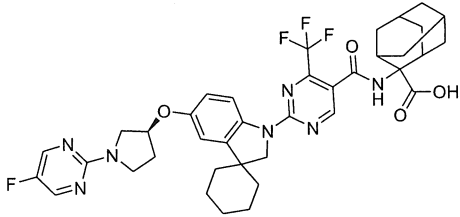
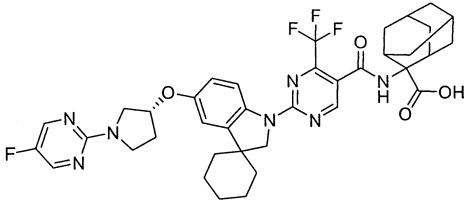
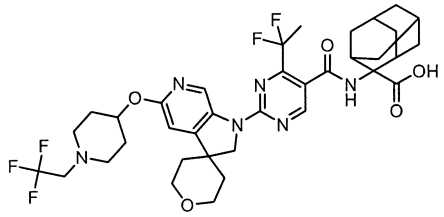
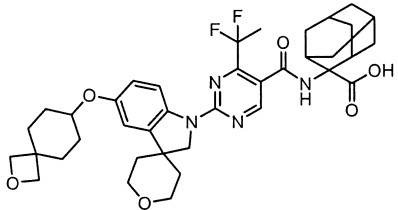
[0329]

[Bảng 90]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-516		778	1,31	9	b
I-517		722	2,36	1	
I-518		722	2,36	1	
I-519		721	2,99	1	
I-520		757	3,39	1	
I-521		693	3,03	1	

[0330]

[Bảng 91]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-522		762	3,45	1	
I-523		732	3,26	1	
I-524		736	2,42	1	
I-525		736	2,42	1	
I-526		735	2,62	1	
I-527		693	2,7	1	

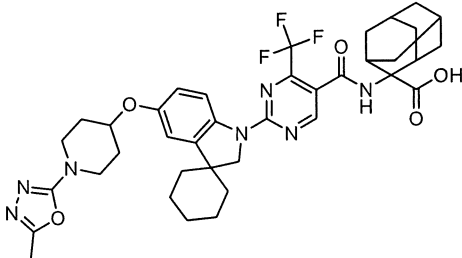
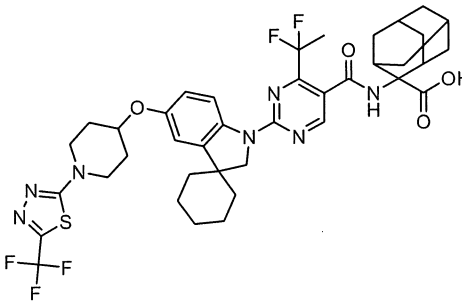
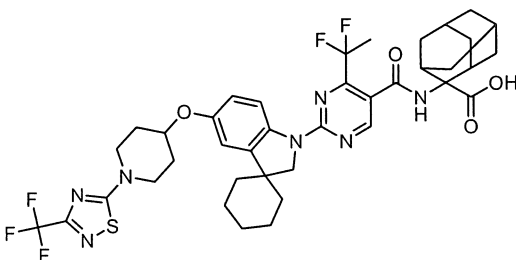
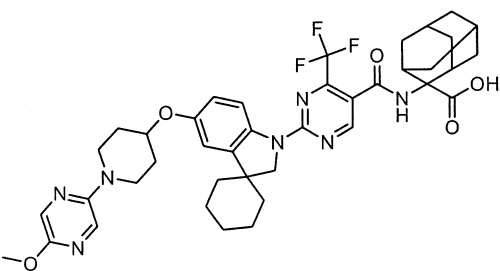
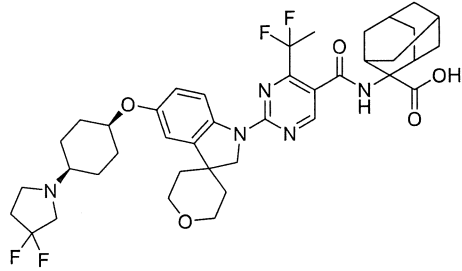
[0331]

[Bảng 92]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-528		691	2,44	1	
I-529		748	2,22	1	
I-530		710	1,26	10	
I-531		754	1,46	10	
I-532		722	1,95	1	
I-533		756	2,14	1	

[0332]

[Bảng 93]

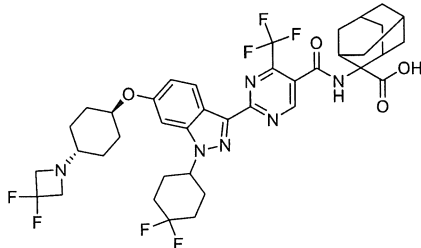
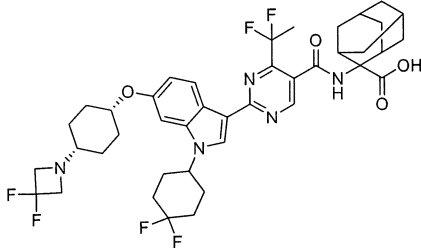
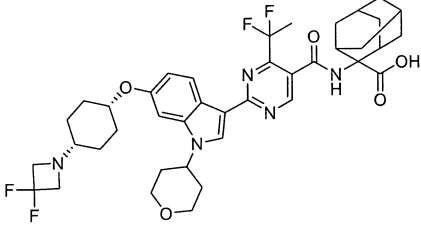
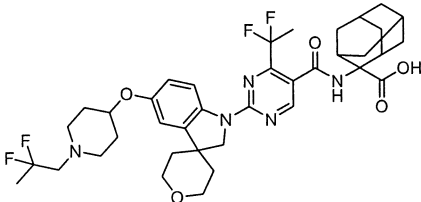
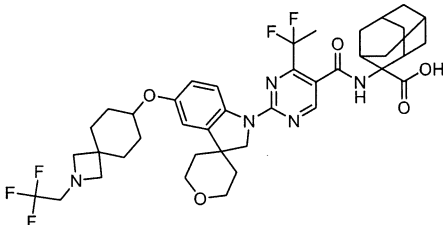
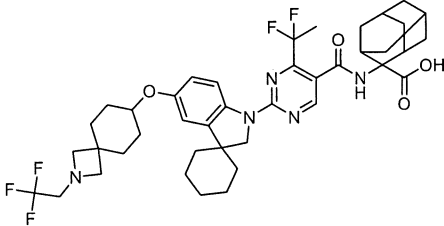
Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-534		736	3,15	1	
I-535		802	3,43	1	
I-536		802	3,53	1	
I-537		762	3,5	1	
I-538		756	2,24	1	

[Bảng 94]

256

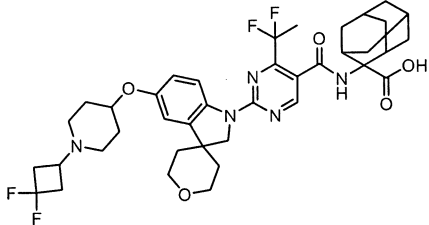
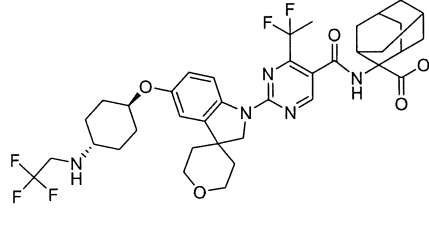
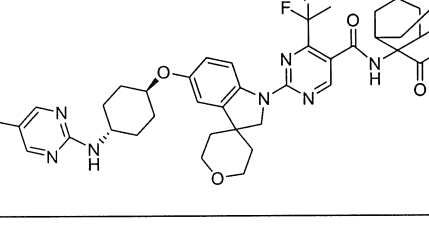
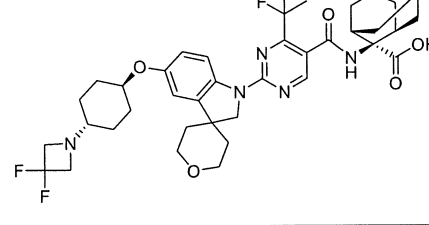
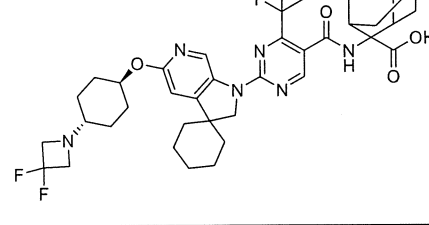
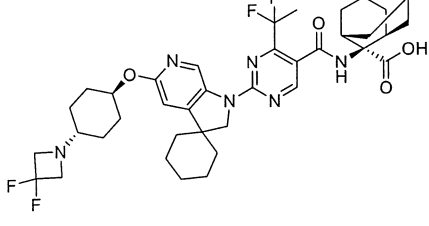
[0334]

[Bảng 95]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-545		793	1,34	9	
I-546		788	1,28	9	
I-547		754	1,14	9	
I-548		730	2,15	1	
I-549		774	2,39	1	
I-550		772	2,96	1	

[0335]

[Bảng 96]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-551		742	2,24	1	
I-552		748	2,21	1	
I-553		762	2,88	1	
I-554		760	2.00	1	
I-555		741	2,46	1	
I-556		759	2,29	1	

[0336]

[Bảng 97]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-557		747	3,51	1	
I-558		751	3,54	1	
I-559		716	2,08	1	
I-560		734	2,81	1	
I-561		720	2,74	1	
I-562		747	2,94	1	

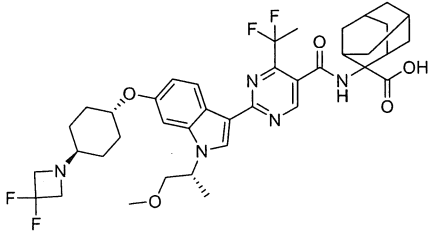
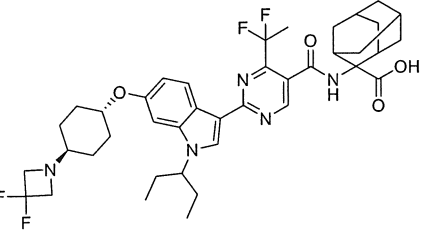
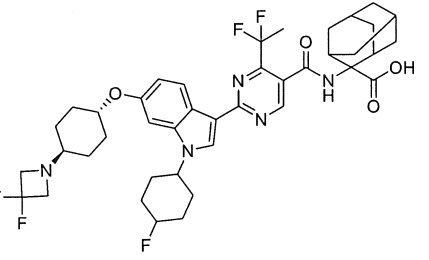
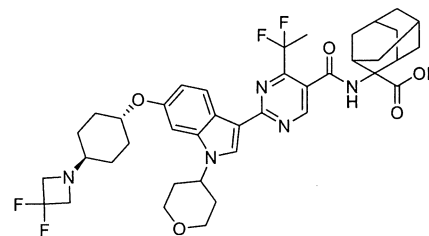
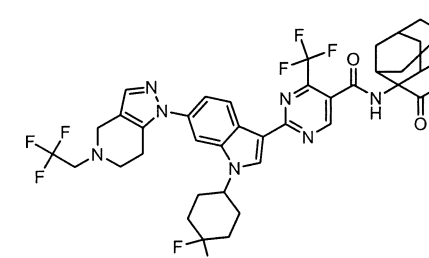
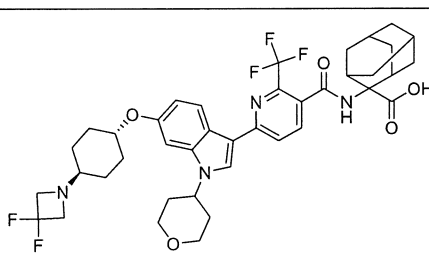
[0337]

[Bảng 98]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-563		716	2,99	1	
I-564		724	2,14	1	
I-565		718	3,25	1	
I-566		708	3,22	1	
I-567		742	1,23	10	
I-568		770	1,32	10	e

[0338]

[Bảng 99]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-569		742	1,22	9	
I-570		740	1,36	9	
I-571		770	1,3	9	e
I-572		754	1,18	9	
I-573		806	1,75	10	
I-574		757	1,23	10	

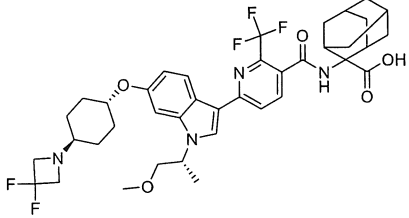
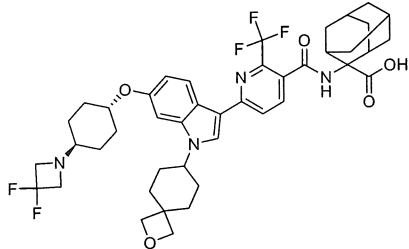
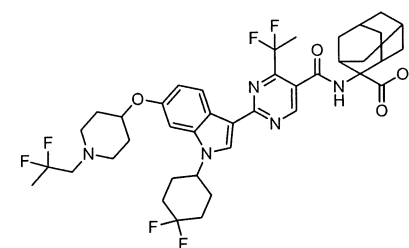
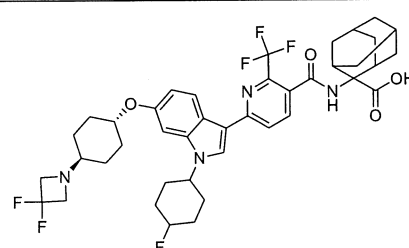
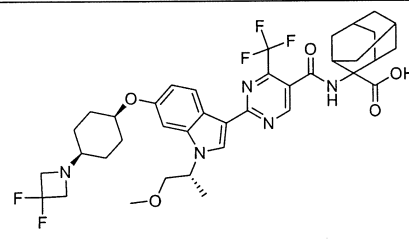
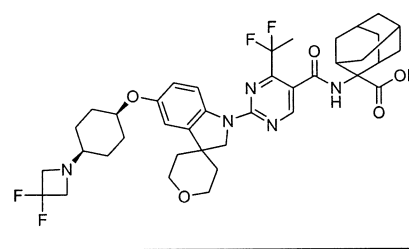
[0339]

[Bảng 100]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-575		743	1,39	10	
I-576		734	1,16	10	
I-577		745	1,25	10	
I-578		746	1,15	10	
I-579		773	1,33	10	e
I-580		794	1,24	10	

[0340]

[Bảng 101]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-581		745	1,24	10	
I-582		797	1,25	10	
I-583		776	1,26	9	
I-584		773	1,33	9	e
I-585		746	1,21	9	
I-586		742	2,07	1	

[0341]

[Bảng 102]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-587		748	3,06	1	
I-588		734	3,5	1	
I-589		720	3,28	1	
I-590		728	2,53	1	
I-591		728	2,54	1	
I-592		706	2,72	1	

[0342]

[Bảng 103]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-593		756	2,12	1	
I-594		743	2.00	1	
I-595		745	2,1	1	
I-596		756	2,79	1	
I-597		698	2,42	1	
I-598		704	3,18	1	

[0343]

[Bảng 104]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-599		767	2,77	1	
I-600		765	3,33	1	
I-601		761	1,88	1	
I-602		757	2,79	1	
I-603		704	3,25	1	
I-604		690	3,01	1	

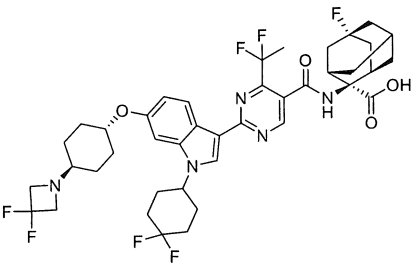
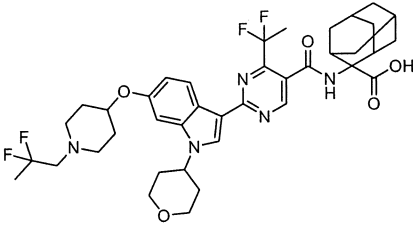
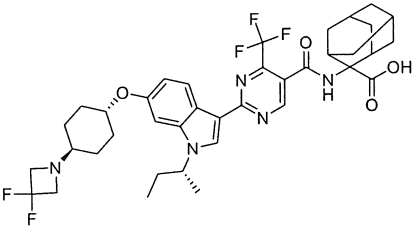
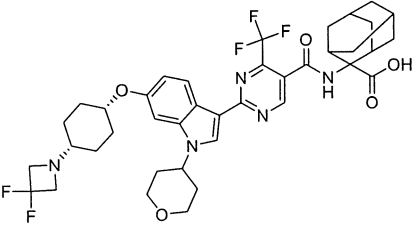
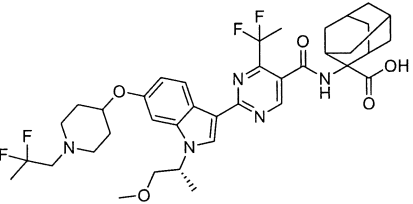
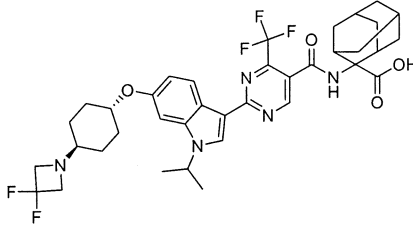
[0344]

[Bảng 105]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-605		753	2,43	1	
I-606		758	3,3	1	
I-607		754	3,28	1	
I-608		745	2,98	1	
I-609		692	2,82	1	
I-610		712	2,95	1	

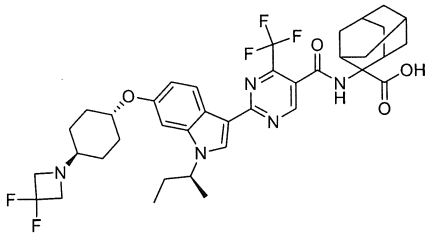
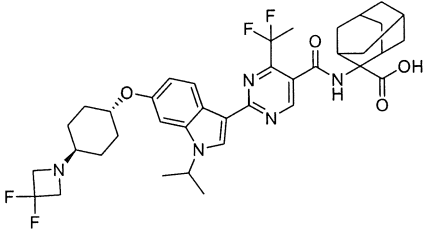
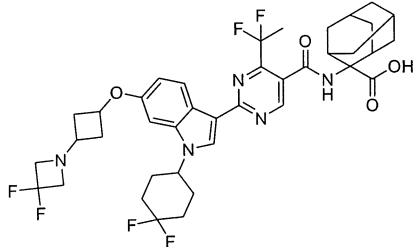
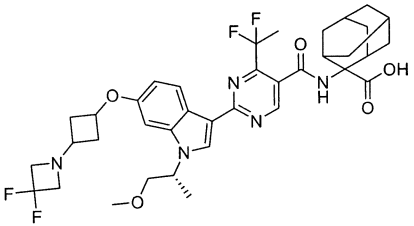
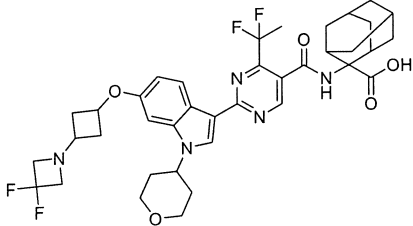
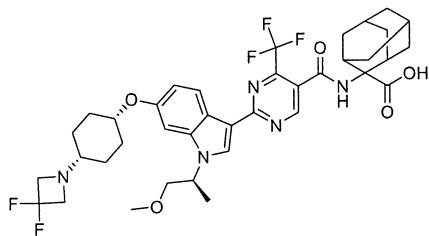
[0345]

[Bảng 106]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-611		806	1,26	10	
I-612		742	1,14	10	
I-613		730	1,36	10	
I-614		758	1,2	10	
I-615		730	1,17	10	
I-616		716	1,28	9	

[0346]

[Bảng 107]

Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	[M+H]	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện LC/MS	Hóa học lập thể
I-617		730	1,33	9	
I-618		712	1,24	9	
I-619		760	1,4	9	b
I-620		714	1,29	10	d
I-621		726	1,22	9	b
I-622		746	1,24	10	

[0347]

Các Ví dụ thử nghiệm sinh vật học đối với các hợp chất của sáng chế được

mô tả dưới đây.

Hợp chất có công thức (I) của sáng chế này có hiệu quả ức chế đối với tác dụng gây bệnh tế bào gây ra bởi virus RS và ức chế tác dụng gây bệnh tế bào ở người.

Cụ thể, trong phương pháp đánh giá được mô tả dưới đây, giá trị IC₅₀ ưu tiên là 5000 nM hoặc thấp hơn, ưu tiên hơn là 1000 nM hoặc thấp hơn, và còn ưu tiên hơn là 100 nM hoặc thấp hơn.

[0348]

Thử nghiệm Ví dụ 1: Thử nghiệm đánh giá hiệu quả ức chế CPE (CytoPathic Effect, tác dụng gây bệnh tế bào) in vitro

Mẫu thử nghiệm được pha loãng trước tới nồng độ thích hợp với DMSO, và loạt gấp 3 lần các pha loãng hàng loạt được chuẩn bị trên tấm 384 lỗ (0,32 μ L/lỗ). Các tế bào HEP-2 (CCL-23; ATCC) được điều chỉnh ở số lượng thích hợp ($2,4 \times 10^5$ tế bào/mL) trong FBS E-MEM 2% (được điều chế bằng cách bổ sung kanamycin và FBS vào Môi trường Eagle's Minimum Essential Medium; Invitrogen) được bổ sung ở 12,5 μ L/lỗ vào tấm 384 lỗ được phân chia từ trước với các mẫu thử nghiệm. Chủng A2 RSV được pha loãng tới nồng độ thích hợp trong môi trường nuôi cấy và được bổ sung vào tấm 384 lỗ chứa mẫu thử nghiệm ở 12,5 μ L/lỗ. Môi trường nuôi cấy được bổ sung thêm vào tấm 384 lỗ, và thử nghiệm được bắt đầu với 50 μ L/lỗ. Các lỗ đối chứng được chuẩn bị với chỉ môi trường nuôi cấy không có virus. Tấm được ủ trong tủ ấm CO₂ 5% ở 37°C trong 4 ngày, và tấm sau đó được để ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Chất phân tích CellTiter-Glo (nhãn hiệu được đăng ký) 2.0 (Promega) được bổ sung ở 15 μ L/lỗ, được trộn trong 30 giây, và tấm được để trong gần 1 giờ. Tín hiệu phát quang sau đó được đo bằng EnVision (PerkinElmer). Hiệu quả ức chế của các tác nhân thử nghiệm đối với CPE được kích ứng RSV được tính toán là

tỷ lệ ức chế 0% và 100% cho mỗi nồng độ mẫu dựa trên mức độ của các tế bào sống còn lại bởi chất phân tích CellTiter-Glo (nhãn hiệu được đăng ký) 2.0, với giá trị EC50 cho mỗi hợp chất được tính toán bằng hồi quy phi tuyến tính là nồng độ mà ức chế CPE được kích ứng RSV 50%. Trong trường hợp đánh giá chống RSV dạng B, RSV B (chủng Wash/18537) được lây nhiễm theo cách tương tự như dạng A, được nuôi cấy trong 5 ngày, và được định lượng theo cách tương tự như đối với chủng A2.

(Kết quả)

Các hợp chất của sáng chế được thử nghiệm về cơ bản như được mô tả ở trên. Hiệu quả ức chế của các hợp chất chống RSV dạng A được thể hiện dưới đây. Các giá trị EC50 thấp hơn 10 nM, 10 nM hoặc cao hơn và thấp hơn 100 nM, và 100 nM hoặc cao hơn và 5000 nM hoặc thấp hơn được biểu thị là “A”, “B” và “C”, tương ứng.

Hợp chất số I-23: 0,96 nM

Hợp chất số I-33: 7,5 nM

Hợp chất số I-82: 0,27 nM

Hợp chất số I-148: 1,5 nM

Hợp chất số I-159: 0,88 nM

Hợp chất số I-162: 0,88 nM

Hợp chất số I-165: 0,37 nM

Hợp chất số I-182: 0,39 nM

Hợp chất số I-228: 1,3 nM

Hợp chất số I-268: 1,4 nM

Hợp chất số I-269: 1,3 nM

Hợp chất số I-270: 37 nM

Hợp chất số I-486: 3 nM

Hợp chất số I-570: 0,70 nM

Hợp chất số I-591: 0,61 nM

Hợp chất số I-594: 0,38 nM

[0349]

[Bảng 108]

Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)
I-1	B	I-54	A	I-106	A	I-158	A
I-2	B	I-55	A	I-107	A	I-160	B
I-3	B	I-56	A	I-108	A	I-161	A
I-4	B	I-57	A	I-109	A	I-163	A
I-5	B	I-58	B	I-110	A	I-164	A
I-6	B	I-59	B	I-111	A	I-166	A
I-7	B	I-60	B	I-112	B	I-167	C
I-8	B	I-61	A	I-113	A	I-168	A
I-9	B	I-62	A	I-114	A	I-169	A
I-10	C	I-63	A	I-115	A	I-170	A
I-11	A	I-64	C	I-116	A	I-171	B
I-12	A	I-65	B	I-117	B	I-172	C
I-13	A	I-66	B	I-118	A	I-173	B
I-14	C	I-67	B	I-119	A	I-174	A
I-15	B	I-68	B	I-120	A	I-175	A
I-16	A	I-69	C	I-121	A	I-176	A
I-17	A	I-70	B	I-122	A	I-177	A
I-18	A	I-71	A	I-123	A	I-178	B
I-19	A	I-72	A	I-124	B	I-179	A
I-20	B	I-73	B	I-125	B	I-180	A
I-21	A	I-74	A	I-126	A	I-181	B
I-22	A	I-75	B	I-127	A	I-183	A
I-24	B	I-76	B	I-128	A	I-184	A
I-25	B	I-77	A	I-129	A	I-185	A
I-26	B	I-78	A	I-130	A	I-186	A
I-27	B	I-79	B	I-131	A	I-187	B
I-28	B	I-80	A	I-132	B	I-188	A
I-29	A	I-81	A	I-133	A	I-189	A
I-30	B	I-83	A	I-134	A	I-190	A
I-31	A	I-84	B	I-135	A	I-191	A
I-32	B	I-85	B	I-136	A	I-192	A
I-34	A	I-86	A	I-137	A	I-193	A
I-35	B	I-87	A	I-138	A	I-194	A
I-36	A	I-88	A	I-139	A	I-195	A
I-37	A	I-89	C	I-140	B	I-196	A
I-38	B	I-90	C	I-141	A	I-197	A
I-39	B	I-91	A	I-142	A	I-198	A
I-40	A	I-92	A	I-143	A	I-199	A
I-41	A	I-93	A	I-144	C	I-200	A
I-42	A	I-94	A	I-145	B	I-201	B
I-43	B	I-95	A	I-146	A	I-202	B
I-44	B	I-96	A	I-147	A	I-203	A
I-45	A	I-97	B	I-149	A	I-204	A
I-46	B	I-98	A	I-150	A	I-205	A
I-47	B	I-99	A	I-151	A	I-206	A
I-48	A	I-100	A	I-152	A	I-207	B
I-49	B	I-101	A	I-153	A	I-208	A
I-50	B	I-102	A	I-154	A	I-209	A
I-51	B	I-103	A	I-155	A	I-210	A
I-52	B	I-104	A	I-156	C	I-211	A
I-53	B	I-105	A	I-157	A	I-212	C

[0350]

[Bảng 109]

Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)
I-213	A	I-265	A	I-319	A	I-370	A
I-214	A	I-266	A	I-320	A	I-371	A
I-215	B	I-267	A	I-321	A	I-372	A
I-216	B	I-271	A	I-322	A	I-373	A
I-217	A	I-272	A	I-323	A	I-374	A
I-218	A	I-273	A	I-324	A	I-375	A
I-219	A	I-274	A	I-325	A	I-376	A
I-220	A	I-275	A	I-326	A	I-377	A
I-221	A	I-276	A	I-327	A	I-378	A
I-222	A	I-277	A	I-328	A	I-379	A
I-223	A	I-278	A	I-329	A	I-380	A
I-224	A	I-279	A	I-330	A	I-381	A
I-225	B	I-280	A	I-331	A	I-382	A
I-226	A	I-281	A	I-332	A	I-383	A
I-227	A	I-282	A	I-333	A	I-384	A
I-229	A	I-283	A	I-334	A	I-385	A
I-230	A	I-284	A	I-335	A	I-386	A
I-231	A	I-285	A	I-336	A	I-387	A
I-232	A	I-286	B	I-337	A	I-388	A
I-233	B	I-287	A	I-338	A	I-389	A
I-234	A	I-288	B	I-339	A	I-390	A
I-235	A	I-289	A	I-340	A	I-391	A
I-236	A	I-290	A	I-341	A	I-392	A
I-237	A	I-291	A	I-342	C	I-393	A
I-238	A	I-292	A	I-343	B	I-394	A
I-239	A	I-293	B	I-344	B	I-395	A
I-240	A	I-294	A	I-345	A	I-396	A
I-241	A	I-295	B	I-346	A	I-397	A
I-242	A	I-296	A	I-347	A	I-398	A
I-243	A	I-297	A	I-348	A	I-399	A
I-244	A	I-298	A	I-349	A	I-400	A
I-245	A	I-299	B	I-350	A	I-401	A
I-246	A	I-300	A	I-351	B	I-402	A
I-247	A	I-301	A	I-352	B	I-403	A
I-248	A	I-302	A	I-353	A	I-404	A
I-249	A	I-303	A	I-354	A	I-405	A
I-250	A	I-304	A	I-355	A	I-406	A
I-251	A	I-305	A	I-356	A	I-407	A
I-252	A	I-306	A	I-357	A	I-408	A
I-253	A	I-307	A	I-358	A	I-409	A
I-254	B	I-308	A	I-359	A	I-410	A
I-255	A	I-309	A	I-360	A	I-411	A
I-256	A	I-310	A	I-361	A	I-412	A
I-257	A	I-311	A	I-362	A	I-413	A
I-258	A	I-312	A	I-363	A	I-414	A
I-259	A	I-313	A	I-364	A	I-415	A
I-260	B	I-314	A	I-365	A	I-416	A
I-261	B	I-315	A	I-366	A	I-417	A
I-262	A	I-316	A	I-367	A	I-418	A
I-263	A	I-317	A	I-368	A	I-419	A
I-264	A	I-318	A	I-369	A	I-420	A

[0351]

[Bảng 110]

Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)
I-421	A	I-472	A	I-524	A	I-576	A
I-422	A	I-473	A	I-525	A	I-577	A
I-423	A	I-474	A	I-526	A	I-578	A
I-424	A	I-475	A	I-527	A	I-579	A
I-425	A	I-476	B	I-528	A	I-580	A
I-426	A	I-477	B	I-529	A	I-581	A
I-427	A	I-478	A	I-530	A	I-582	A
I-428	A	I-479	A	I-531	A	I-583	A
I-429	A	I-480	A	I-532	A	I-584	A
I-430	A	I-481	A	I-533	A	I-585	A
I-431	A	I-482	A	I-534	A	I-586	A
I-432	A	I-483	A	I-535	A	I-587	A
I-433	A	I-484	A	I-536	A	I-588	A
I-434	A	I-485	A	I-537	A	I-589	A
I-435	A	I-487	A	I-538	A	I-590	A
I-436	A	I-488	A	I-539	A	I-592	A
I-437	A	I-489	A	I-540	A	I-593	A
I-438	A	I-490	A	I-541	A	I-595	A
I-439	A	I-491	A	I-542	A	I-596	A
I-440	A	I-492	A	I-543	A	I-597	A
I-441	B	I-493	A	I-544	A	I-598	A
I-442	A	I-494	A	I-545	A	I-599	A
I-443	A	I-495	A	I-546	A	I-600	A
I-444	A	I-496	A	I-547	A	I-601	A
I-445	A	I-497	A	I-548	A	I-602	A
I-446	A	I-498	A	I-549	A	I-603	A
I-447	A	I-499	A	I-550	A	I-604	A
I-448	A	I-500	A	I-551	A	I-605	A
I-449	A	I-501	A	I-552	A	I-606	A
I-450	A	I-502	A	I-553	A	I-607	A
I-451	A	I-503	A	I-554	A	I-608	A
I-452	A	I-504	A	I-555	A	I-609	A
I-453	A	I-505	A	I-556	A	I-610	A
I-454	B	I-506	A	I-557	A	I-611	A
I-455	B	I-507	A	I-558	A	I-612	A
I-456	B	I-508	A	I-559	A	I-613	A
I-457	B	I-509	A	I-560	A	I-614	A
I-458	A	I-510	A	I-561	A	I-615	A
I-459	A	I-511	A	I-562	A	I-616	A
I-460	A	I-512	A	I-563	A	I-617	A
I-461	B	I-513	A	I-564	A	I-618	A
I-462	A	I-514	A	I-565	A	I-619	A
I-463	A	I-515	A	I-566	A	I-620	A
I-464	A	I-516	A	I-567	A	I-621	A
I-465	A	I-517	A	I-568	A	I-622	A
I-466	A	I-518	A	I-569	A		
I-467	A	I-519	A	I-571	A		
I-468	A	I-520	A	I-572	A		
I-469	A	I-521	A	I-573	A		
I-470	A	I-522	A	I-574	A		
I-471	A	I-523	A	I-575	A		

[0352]

Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm về cơ bản như được mô tả bên

trên. Hiệu quả ức chế của các hợp chất chống lại RSV dạng B được thể hiện dưới đây. Các giá trị EC₅₀ thấp hơn 10 nM, 10 nM hoặc cao hơn và thấp hơn 100 nM, và 100 nM hoặc cao hơn và 5000 nM hoặc thấp hơn được biểu thị là “A”, “B” và “C”, tương ứng.

Hợp chất số I-23: 16 nM

Hợp chất số I-33: 110 nM

Hợp chất số I-82: 0,34 nM

Hợp chất số I-148: 2,8 nM

Hợp chất số I-159: 3 nM

Hợp chất số I-162: 3,3 nM

Hợp chất số I-165: 0,62 nM

Hợp chất số I-182: 2,1 nM

Hợp chất số I-228: 36 nM

Hợp chất số I-268: 4,3 nM

Hợp chất số I-486: 28 nM

Hợp chất số I-570: 2,1 nM

Hợp chất số I-591: 2,2 nM

Hợp chất số I-594: 4,2 nM

[0353]

[Bảng 111]

Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)	Hợp chất số	EC50 (nM)
I-1	C	I-237	A	I-465	A	I-520	A	I-571	A
I-2	C	I-239	A	I-466	B	I-521	B	I-572	A
I-3	B	I-245	A	I-467	A	I-522	A	I-573	A
I-4	C	I-249	B	I-472	A	I-523	A	I-574	A
I-5	C	I-250	A	I-473	C	I-524	C	I-575	A
I-7	C	I-256	A	I-474	B	I-525	A	I-576	A
I-8	B	I-257	A	I-475	B	I-526	A	I-577	A
I-9	C	I-272	B	I-476	C	I-527	A	I-578	A
I-16	B	I-275	A	I-477	C	I-528	C	I-579	A
I-21	B	I-276	A	I-478	A	I-529	A	I-580	A
I-31	B	I-301	A	I-479	A	I-530	A	I-581	A
I-36	B	I-353	A	I-480	B	I-531	A	I-582	A
I-45	A	I-354	A	I-481	A	I-532	B	I-583	A
I-56	B	I-370	B	I-482	B	I-533	A	I-584	A
I-72	C	I-379	A	I-483	C	I-534	A	I-585	A
I-80	A	I-380	A	I-484	B	I-535	B	I-586	A
I-81	A	I-382	B	I-485	B	I-536	B	I-587	A
I-83	A	I-384	A	I-487	B	I-537	B	I-588	A
I-86	A	I-393	B	I-488	A	I-538	A	I-589	A
I-87	B	I-396	A	I-489	A	I-539	B	I-590	A
I-88	B	I-397	A	I-490	A	I-540	B	I-592	A
I-91	B	I-399	B	I-491	B	I-541	A	I-593	A
I-92	A	I-400	B	I-492	B	I-542	A	I-595	A
I-93	B	I-401	B	I-493	A	I-543	A	I-596	A
I-109	B	I-402	A	I-494	A	I-544	B	I-597	A
I-135	B	I-406	B	I-495	A	I-545	A	I-598	A
I-146	A	I-407	C	I-496	A	I-546	A	I-599	A
I-147	A	I-412	B	I-497	A	I-547	A	I-600	A
I-151	A	I-413	B	I-498	A	I-548	A	I-601	A
I-152	A	I-415	A	I-499	A	I-549	A	I-602	A
I-155	B	I-418	A	I-500	A	I-550	B	I-603	A
I-158	A	I-421	A	I-501	A	I-551	A	I-604	A
I-160	C	I-422	A	I-502	B	I-552	A	I-605	A
I-175	A	I-423	A	I-503	A	I-553	B	I-606	A
I-176	A	I-429	B	I-504	A	I-554	A	I-607	A
I-177	A	I-430	A	I-505	A	I-555	B	I-608	A
I-183	B	I-431	A	I-506	A	I-556	B	I-609	A
I-184	A	I-434	A	I-507	A	I-557	A	I-610	A
I-189	A	I-437	A	I-508	A	I-558	A	I-611	A
I-190	A	I-438	A	I-509	A	I-559	A	I-612	A
I-191	A	I-440	B	I-510	A	I-560	A	I-613	A
I-193	A	I-443	A	I-511	B	I-561	A	I-614	A
I-199	B	I-444	A	I-512	B	I-562	A	I-615	A
I-203	A	I-445	A	I-513	A	I-563	A	I-616	A
I-204	B	I-447	A	I-514	B	I-564	A	I-617	A
I-214	A	I-451	B	I-515	B	I-565	A	I-618	A
I-218	A	I-452	A	I-516	B	I-566	A	I-619	A
I-221	C	I-453	A	I-517	B	I-567	A	I-620	A
I-227	A	I-463	C	I-518	A	I-568	A	I-621	A
I-234	B	I-464	C	I-519	A	I-569	A	I-622	A

[0354]

Thử nghiệm Ví dụ 2: Thử nghiệm hiệu lực thuốc ở chuột nhắt in vivo

Mặc dù các con chuột nhắt là bán cho phép đối với sự sao chép RSV ở người, chúng thường được sử dụng làm mẫu trong các thử nghiệm sàng lọc tiền lâm sàng đối với trị liệu RSV. Hiệu lực thuốc in vivo được đánh giá sử dụng các con chuột nhắt Balb/c, là tốt đối với sự nhân giống chủng A2 RSV. Các con chuột nhắt BALB/c (giống cái, 6 tuần tuổi) được chủng trong mũi với chủng A2 RSV ở 5×10^6 PFU/chuột nhắt. Sau khi lây nhiễm, mẫu thử nghiệm được cho dùng ở liều cố định hai lần mỗi ngày (khoảng cách 8 giờ/16 giờ), và phổi được lấy ra vào ngày 4 hoặc 5. Phổi được đồng nhất hóa trong PBS, đông lạnh nhanh và được lưu trữ ở -80°C . Các chuẩn độ virus trong các phần nổi trên mặt của các dịch treo mô đồng thể phổi được định lượng bằng phương pháp liều lượng lây nhiễm nuôi cấy mô 50 (TCID₅₀) sử dụng kỹ thuật thẩm tách miễn dịch.

[0355]

Thử nghiệm Ví dụ 3: Thử nghiệm ức chế CYP

Sử dụng các vi thể gan người hỗn hợp có sẵn trên thị trường, và là các phản ứng chỉ thị của năm isoform enzym CYP chính ở người (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), 7-ethoxyresorufin O-deetyl hóa (CYP1A2), tolbutamit methyl-hydroxyl hóa (CYP2C9), mephenytoin 4'-hydroxyl hóa (CYP2C19), dextromethorphan O-demetyl hóa (CYP2D6), và terfenadin hydroxyl hóa (CYP3A4), mức độ ức chế của mỗi lượng sản phẩm chuyển hóa bởi hợp chất của sáng chế này được đánh giá.

[0356]

Các điều kiện phản ứng là như sau: chất nền, ethoxyresorufin (CYP1A2) 0,5 $\mu\text{mol/L}$, tolbutamit (CYP2C9) 100 $\mu\text{mol/L}$, S-mephenytoin (CYP2C19) 50 $\mu\text{mol/L}$, dextromethorphan (CYP2D6) 5 $\mu\text{mol/L}$, terfenadin (CYP3A4) 1

$\mu\text{mol/L}$; thời gian phản ứng, 15 phút; nhiệt độ phản ứng, 37°C ; enzym, các tiểu thể gan người hỗn hợp 0,2mg protein/mL; các nồng độ của hợp chất của sáng chế này, 1, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ (bốn điểm).

[0357]

Mỗi năm loại của các chất nền, các tiểu thể gan người, hoặc hợp chất của sáng chế này trong chất đệm Hepes 50 mmol/L được bổ sung vào tám 96 lỗ ở hợp phần như được mô tả ở trên là dung dịch phản ứng, NADPH, là đồng yếu tố được bổ sung để khơi mào các phản ứng chuyển hóa. Sau khi ủ ở 37°C trong 15 phút, dung dịch metanol/axetonitril = 1/1 (V/V) được bổ sung để dừng phản ứng. Sau khi ly tâm ở 3000 rpm trong 15 phút, resorufin (sản phẩm chuyển hóa CYP1A2) trong phần nổi trên mặt được định lượng bởi bộ đếm đa đầu huỳnh quang hoặc LC/MS/MS, và hydroxy tolbutamit (sản phẩm chuyển hóa CYP2C9), 4'-hydroxy mephenytoin (sản phẩm chuyển hóa CYP2C19), dextrorphan (sản phẩm chuyển hóa CYP2D6), và sản phẩm chuyển hóa rượu terfenadin (sản phẩm chuyển hóa CYP3A4) được định lượng bằng LC/MS/MS.

Nồng độ pha loãng và dung môi pha loãng được thay đổi nếu cần.

[0358]

Sự bổ sung chỉ DMSO là dung môi hòa tan hợp chất của sáng chế vào hệ phản ứng được dùng làm đối chứng (100%), hoạt tính còn lại (%) được tính toán ở mỗi nồng độ của hợp chất của sáng chế được bổ sung là dung dịch và IC_{50} được tính toán sự ước tính nghịch đảo bởi mô hình logistic sử dụng nồng độ và tỷ lệ ức chế

[0359]

Thử nghiệm Ví dụ 4: Thử nghiệm MBI CYP3A4 (MDZ)

Thử nghiệm MBI CYP3A4 (MDZ) là thử nghiệm kiểm tra cơ chế dựa trên

sự ức chế (MBI) có tiềm năng đối với sự ức chế CYP3A4 của hợp chất. Sự ức chế CYP3A4 được đánh giá sử dụng phản ứng 1-hydroxyl hóa của midazolam (MDZ) bởi các tiểu thể gan người hỗn hợp bằng làm phản ứng chỉ thị.

[0360]

Các điều kiện phản ứng là như sau: chất nền, 10 $\mu\text{mol/L}$ MDZ; thời gian tiền phản ứng, 0 hoặc 30 phút; thời gian phản ứng chất nền, 2 phút; nhiệt độ phản ứng, 37°C; hàm lượng protein của các tiểu thể gan người hỗn hợp ở thời gian tiền phản ứng 0,5 mg/mL, ở thời gian phản ứng 0,05 mg/mL (ở pha loãng gấp 10 lần); các nồng độ của hợp chất của sáng chế này, ở thời gian tiền phản ứng 1, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ hoặc 0,83, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ (bốn điểm).

[0361]

Các tiểu thể gan người hỗn hợp và hợp chất của dung dịch sáng chế này trong chất đệm K-Pi (pH 7,4) là dung dịch tiền phản ứng được bổ sung vào tấm 96 lỗ ở hợp phần của tiền phản ứng. Một phần của dung dịch tiền phản ứng được chuyển vào tấm 96 lỗ khác, và được pha loãng gấp 10 lần bằng chất đệm K-Pi chứa chất nền. NADPH là đồng yếu tố được bổ sung để khơi mào phản ứng dầu chuẩn (tiền ủ 0 phút). Sau thời gian định trước của phản ứng, dung dịch metanol/axetonitril=1/1 (v/v) được bổ sung để dừng phản ứng. Mặt khác, NADPH cũng được bổ sung vào dung dịch tiền phản ứng còn lại để khơi mào tiền phản ứng (tiền ủ 30 phút). Sau thời gian định trước của tiền phản ứng, một phần được chuyển vào tấm 96 lỗ khác, và được pha loãng gấp 10 lần bằng chất nền trong chất đệm K-Pi chứa chất nền để khơi mào phản ứng dầu chuẩn. Sau thời gian định trước của phản ứng, dung dịch metanol/axetonitril = 1/1 (v/v) được bổ sung để dừng phản ứng. Sau khi ly tâm ở 3000 rpm trong 15 phút, 1-hydroxymidazolam trong phần nổi trên mặt được định lượng bằng LC/MS/MS.

Nồng độ và dung môi để pha loãng được thay đổi nếu cần.

[0362]

Mẫu bổ sung DMSO vào hệ phản ứng thay cho dung dịch hòa tan hợp chất của dung dịch theo sáng chế này được sử dụng là đối chứng (100 %), vì DMSO được sử dụng làm dung môi để hòa tan hợp chất của sáng chế. Hoạt tính còn lại (%) được tính toán ở mỗi nồng độ của hợp chất của sáng chế này so với đối chứng, và giá trị IC được tính toán bởi giả định đảo ngược bởi mô hình logistic sử dụng nồng độ và tốc độ ức chế. IC ở Tiền ủ 0 phút/IC ở Tiền ủ 30 phút được xác định là giá trị của IC dịch chuyển, và trường hợp mà IC được dịch chuyển là 1,5 hoặc lớn hơn được xem là Dương tính, và trường hợp mà IC được dịch chuyển là 1,0 hoặc nhỏ hơn được xem là Âm tính.

[0363]

Thử nghiệm Ví dụ 5: Thử nghiệm BA

Các nguyên liệu và các phương pháp đối với các thực nghiệm để đánh giá hấp thụ qua đường miệng

- (1) Động vật: các con chuột nhắt hoặc các con chuột được sử dụng.
- (2) Các điều kiện sinh sản: các con chuột nhắt hoặc các con chuột được cho hấp thụ tự do thực phẩm rắn và nước máy khử trùng.
- (3) Liều và thiết lập nhóm: cho dùng qua đường miệng và cho dùng trong tĩnh mạch được thực hiện với liều lượng định trước. Tạo nhóm được thiết lập như dưới đây (liều lượng được thay đổi cho mỗi hợp chất):

Cho dùng qua đường miệng: 2 đến 60 $\mu\text{mol/kg}$ hoặc 1 đến 30 mg/kg ($n = 2$ đến 3)

Cho dùng trong tĩnh mạch: 1 đến 30 $\mu\text{mol/kg}$ hoặc 0,5 đến 10 mg/kg ($n = 2$

hoặc 3)

(4) Chuẩn bị dạng bào chế định liều: cho dùng qua đường miệng được thực hiện dưới dạng huyền phù hoặc dung dịch. Cho dùng trong tĩnh mạch được thực hiện sau khi hòa tan.

(5) Đường cho dùng: cho dùng qua đường miệng vào trong dạ dày được thực hiện sử dụng ống xông. Cho dùng trong tĩnh mạch vào tĩnh mạch đuôi được thực hiện sử dụng ống tiêm trang bị kim tiêm.

(6) Các mục đánh giá: máu được thu gom theo thời gian, và nồng độ của hợp chất của sáng chế trong tương bào được đo bằng LC/MS/MS.

(7) Phân tích thống kê: đối với hồ sơ của nồng độ tương bào của hợp chất của sáng chế, diện tích đường cong thời gian nồng độ (AUC) được tính toán bằng phương pháp phân tích thời điểm, và tính khả dụng sinh học (BA) của hợp chất của sáng chế này được tính toán từ tỷ lệ liều và tỷ lệ AUC của nhóm cho dùng qua đường miệng và nhóm cho dùng trong tĩnh mạch.

Nồng độ pha loãng và dung môi pha loãng được thay đổi nếu cần.

[0364]

Thử nghiệm Ví dụ 6: Thử nghiệm đánh giá độ thanh thải

Nguyên liệu và phương pháp

(1) Động vật: các con chuột SD được sử dụng.

(2) Các điều kiện sinh sản: các con chuột được cho hấp thụ tự do thực phẩm rắn và nước máy được khử trùng.

(3) Liều và thiết lập nhóm: cho dùng trong tĩnh mạch được thực hiện với liều lượng định trước. Việc tạo nhóm được thiết lập như sau:

Cho dùng trong tĩnh mạch: 1 $\mu\text{mol/kg}$ ($n = 2$)

- (4) Chuẩn bị dạng bào chế định liều: Mẫu thử nghiệm được hòa tan sử dụng dung môi của dimetyl sulfoxit/propylen glycol = 1/1, và được cho dùng.
- (5) Đường cho dùng: Cho dùng trong tĩnh mạch đuôi được thực hiện sử dụng ống tiêm được trang bị kim tiêm.
- (6) Các mục đánh giá: Máu được thu gom theo thời gian, và nồng độ của hợp chất của sáng chế trong tương bào được đo bằng LC/MS/MS.
- (7) Phân tích thống kê: đối với hồ sơ của nồng độ tương bài của hợp chất, độ thanh thải cơ thể toàn phần (CL_{tot}) được tính toán bằng phương pháp phân tích thời điểm. Nồng độ pha loãng và dung môi pha loãng được thay đổi nếu cần.

[0365]

Thử nghiệm Ví dụ 7: Thử nghiệm tính ổn định chuyển hóa

Sử dụng các tiểu thể gan người hỗn hợp và các tiểu thể gan chuột hỗn hợp, hợp chất của sáng chế được phản ứng trong thời gian không đổi, và tỷ lệ còn lại được tính toán bằng cách so sánh mẫu được phản ứng và mẫu không được phản ứng, nhờ đó, mức độ chuyển hóa trong gan được đánh giá.

[0366]

Phản ứng được thực hiện (phản ứng oxy hóa) ở 37°C trong 0 hoặc 30 phút với sự có mặt của NADPH 1 mmol/L trong 0,2 mL của chất đệm (Tris-HCl 50 mmol/L pH 7,4, kali clorua 150 mmol/L, magie clorua 10 mmol/L) chứa các tiểu thể gan người hoặc chuột 0,5mg protein/mL. Sau khi phản ứng, 50 µL dung dịch phản ứng được bổ sung vào 100 µL dung dịch metanol/axetonitril = 1/1 (v/v), được trộn và được ly tâm ở 3000 rpm trong 15 phút. Hợp chất của sáng chế trong phần nổi trên mặt được ly tâm được định lượng bằng LC/MS/MS hoặc chiết pha rắn (SPE)/MS. Lượng của hợp chất của sáng chế còn lại sau khi phản ứng được tính toán với lượng của hợp chất ở 0 phút của phản ứng được xác định

là 100%. Phản ứng thủy phân được thực hiện không có mặt NADPH, và phản ứng glucuronit hóa được thực hiện với sự có mặt của UDP-acid glucuronic 5 mmol/L thay cho NADPH, tiếp sau là cách thức tương tự. Các nồng độ pha loãng và các dung môi pha loãng được thay đổi nếu cần.

[0367]

Thử nghiệm Ví dụ 8: Thử nghiệm tính ổn định chuyển hóa (các tế bào gan)

Sử dụng các tế bào gan người, chuột, chó hoặc khỉ, hợp chất của sáng chế được phản ứng trong thời gian không đổi, và tỷ lệ còn lại được tính toán bằng cách so sánh mẫu phản ứng và mẫu không phản ứng, nhờ đó, mức độ chuyển hóa trong gan được đánh giá. Để lưu ý tới hiệu quả của protein huyết thanh liên kết với sự chuyển hóa, đến 10% của huyết thanh của loài tương ứng với mỗi tế bào gan có thể được bổ sung vào môi trường.

[0368]

Các tế bào gan người, chuột, chó hoặc khỉ được tạo huyền phù trong môi trường William ở 1×10^6 tế bào/mL và được phản ứng với hợp chất của sáng chế ở 37°C trong 0, 1 hoặc 2 giờ. Nếu huyết thanh được bổ sung, đến 10% huyết thanh được bổ sung vào môi trường William E từ trước, và sau đó các tế bào gan được tạo huyền phù. Sau khi phản ứng, 120 μ L dung dịch metanol/axetonitril = 1/1 (v/v) vào 30 μ L của dung dịch phản ứng, được trộn và được ly tâm ở 3000 rpm trong 15 phút. Hợp chất của sáng chế trong phần nổi trên mặt được ly tâm được định lượng bằng LC/MS/MS hoặc chiết pha rắn (SPE)/MS. Lượng của hợp chất của sáng chế còn lại sau khi phản ứng được tính toán với lượng của hợp chất ở 0 phút của phản ứng được xác định là 100%. Các nồng độ pha loãng và các dung môi pha loãng được thay đổi nếu cần.

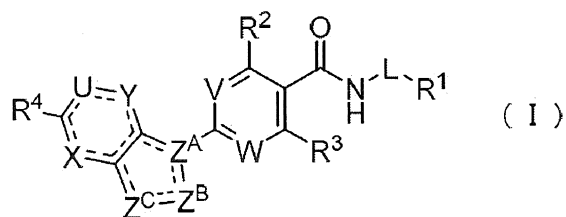
Khả năng áp dụng công nghiệp

[0369]

Hợp chất của sáng chế có hiệu quả ức chế đối với RSV và là hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa lây nhiễm RSV và các bệnh liên quan gây ra bởi lây nhiễm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

đường đứt nét biểu thị sự có mặt hoặc không có mặt của liên kết; R^1 là carboxy, tetrazolyl hoặc oxadiazolonyl;

L là carboxycyldiyl không thom được thể hoặc không được thể, heteroxycyldiyl không thom được thể hoặc không được thể hoặc alkylen được thể hoặc không được thể;

R^2 là alkyl được thể hoặc không được thể;

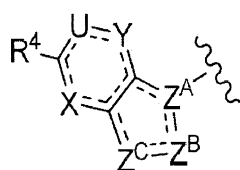
R^3 là nguyên tử hydro, alkyl được thể hoặc không được thể, alkyloxy được thể hoặc không được thể, amino được thể hoặc không được thể hoặc carbamoyl được thể hoặc không được thể;

V là $=CR^V=$ hoặc $-N=$;

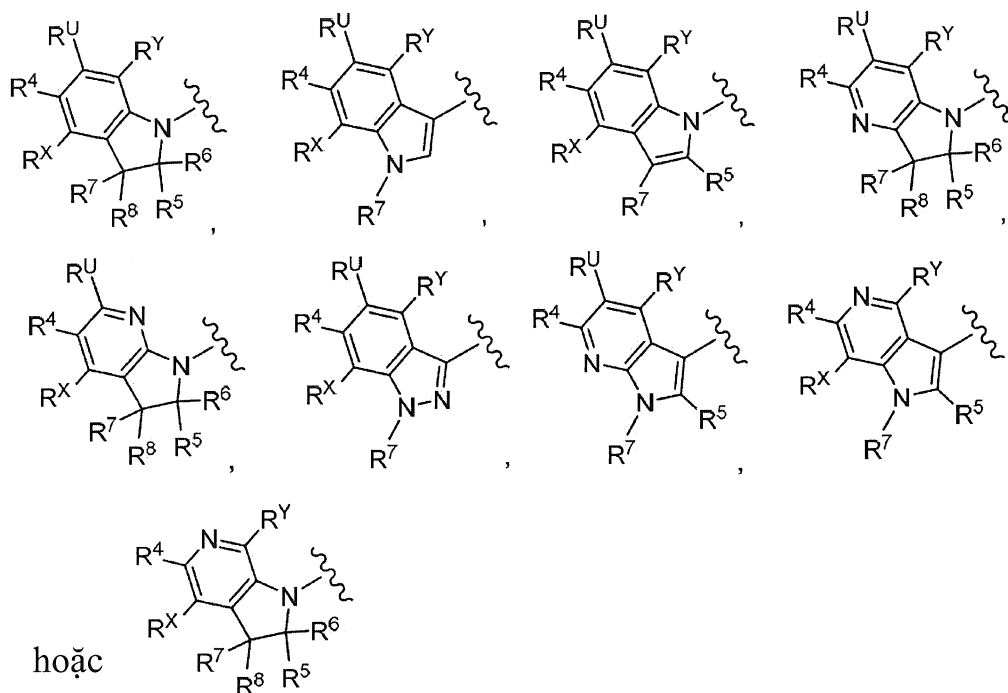
W là $=CR^W-$ hoặc $=N-$;

R^V và R^W mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, xyano, halogen, alkyl được thể hoặc không được thể hoặc carbamoyl được thể hoặc không được thể;

nhóm có công thức:



là



trong đó R^V và R^W mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, xyano, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế hoặc carbamoyl được thế hoặc không được thế;

R^U là nguyên tử hydro, alkyloxy được thế hoặc không được thế, heterocycloxy không thom được thế hoặc không được thế, carboxycyloxy không thom được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, hydroxy, halogen, carboxycyl thom được thế hoặc không được thế, heterocycl thom được thế hoặc không được thế, heterocycl không thom được thế hoặc không được thế hoặc carboxycyl không thom được thế hoặc không được thế;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, heterocycl không thom được thế hoặc không được thế, hydroxy hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^5 và R^6 cùng với nhau tạo thành oxo;

R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxycyl không thom được thế hoặc không được thế, heterocycl không thom được thế hoặc không được thế, carboxycyl thom được thế hoặc không được thế, heterocycl thom được thế hoặc không được thế,

carboxycyloxycarbonyl không thom được thể hoặc không được thể, heteroxycyloxycarbonyl không thom được thể hoặc không được thể, carboxycylsulfonyl không thom được thể hoặc không được thể, alkylsulfonyl được thể hoặc không được thể, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thom được thể hoặc không được thể hoặc vòng dị vòng không thom được thể hoặc không được thể; hoặc

R^5 và R^7 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thom được thể hoặc không được thể hoặc vòng cacbon thom được thể hoặc không được thể; hoặc

R^4 là nguyên tử hydro, alkyloxy được thể hoặc không được thể, heteroxycyloxy không thom được thể hoặc không được thể, carboxycyloxy không thom được thể hoặc không được thể, carboxycyloxy thom được thể hoặc không được thể, heteroxycyloxy thom được thể hoặc không được thể, alkyl được thể hoặc không được thể, alkenyl được thể hoặc không được thể, amino được thể hoặc không được thể, carbamoyl được thể hoặc không được thể, hydroxy, halogen, carboxycyl thom được thể hoặc không được thể, heteroxycyl thom được thể hoặc không được thể, heteroxycyl không thom được thể hoặc không được thể, carboxycyl không thom được thể hoặc không được thể hoặc heteroxycylcarbonyl không thom được thể hoặc không được thể, hoặc R^4 và R^U cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng không thom được thể hoặc không được thể,

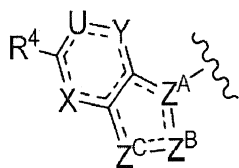
hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là carboxy, hoặc muối được dụng của nó.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó L là carboxycyldiyl không thom được thể hoặc không được thể, hoặc muối được dụng của nó.

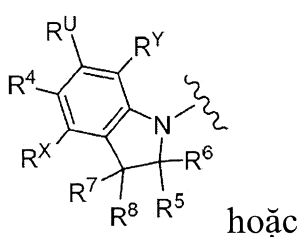
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^3 là nguyên tử hydro, hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó V là $-N=$ và W là $=N-$, hoặc muối được dụng của nó.

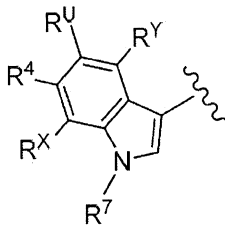
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó nhóm có công thức:



là

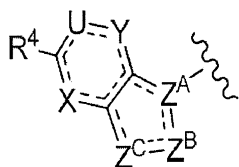


hoặc

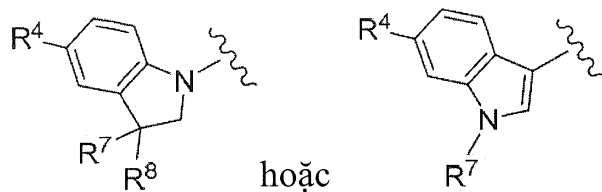


trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong điểm 1, hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó nhóm có công thức:

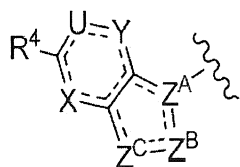


là

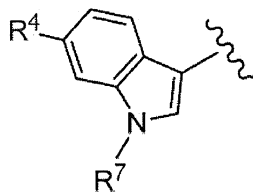


trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong điểm 1, hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó nhóm có công thức:



là



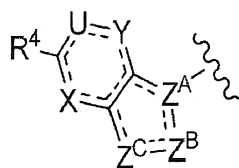
trong đó

R^4 là như được xác định trong điểm 1; và

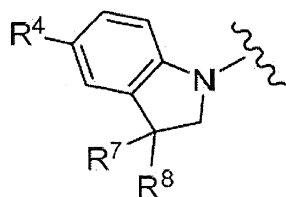
R^7 là alkyl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl không thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl thơm được thế hoặc không được thế, carboxyclyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế, heteroxyclyloxycarbonyl không thơm được thế hoặc không được thế hoặc carboxyclylsulfonyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó nhóm có

công thức:



là



trong đó

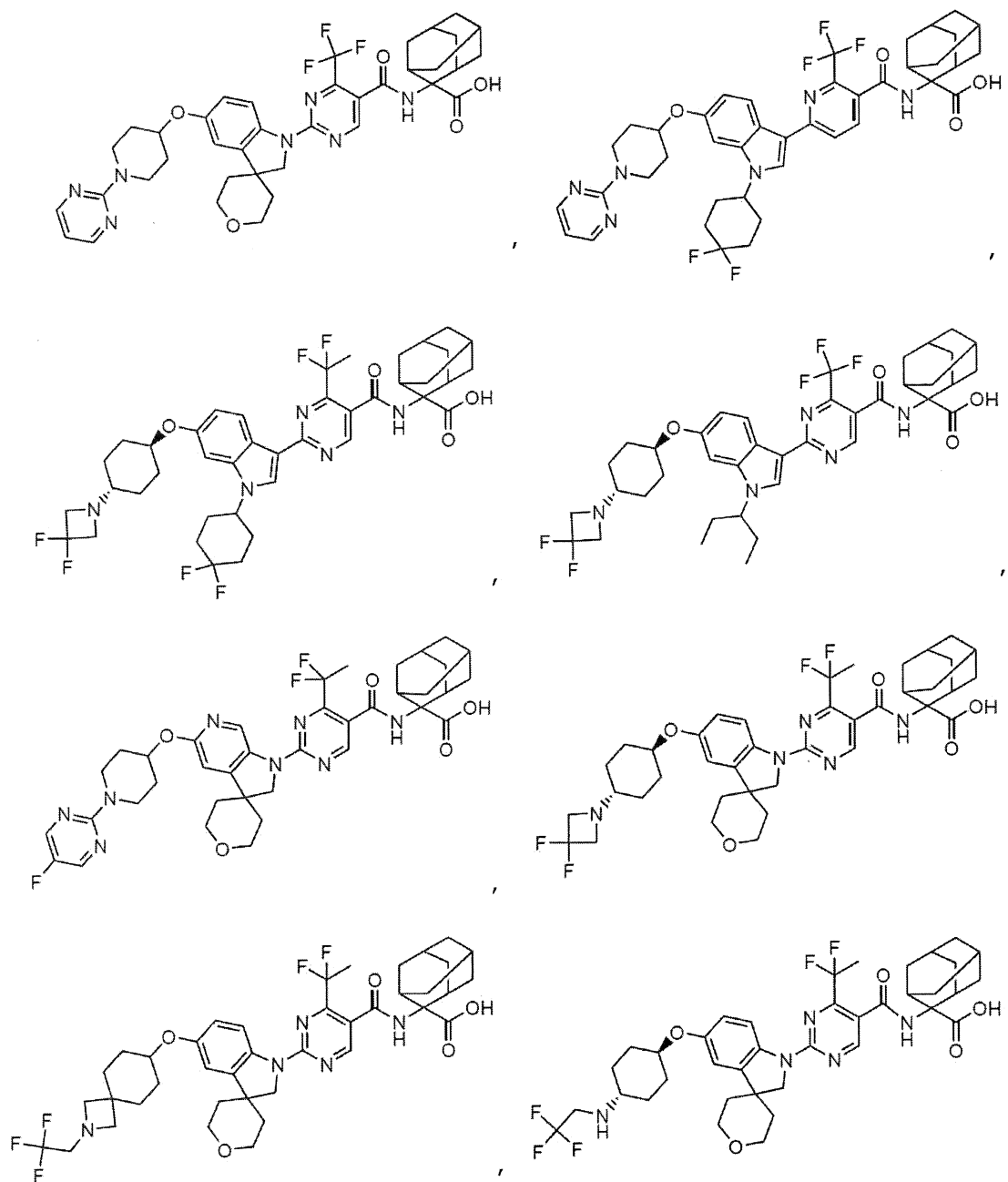
R^4 là như được xác định trong điểm 1; và

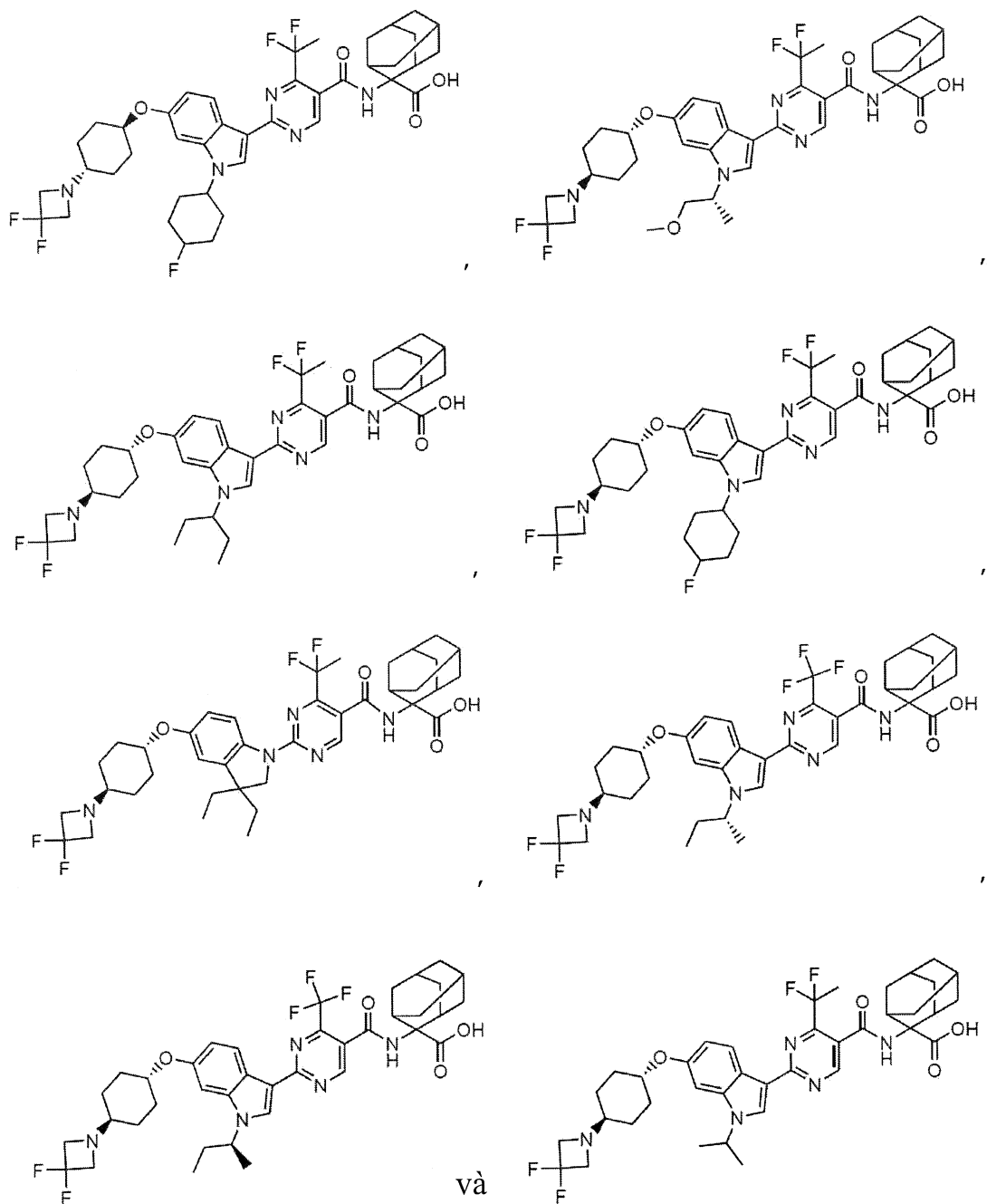
R^7 và R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon không thơm được thế hoặc không được thế hoặc vòng dị vòng không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 trong đó R^4 là alkyloxy được thế hoặc không được thế, heteroxycyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxy không thơm được thế hoặc không được thế, carboxycyloxy thơm được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, amino được thế hoặc không được thế, hydroxy, halogen, carboxycyl thơm được thế hoặc không được thế, heteroxycyl không thơm được thế hoặc không được thế hoặc carboxycyl không thơm được thế hoặc không được thế, hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là heteroxycyloxy không thơm được thế hoặc không được thế hoặc carboxycyloxy không thơm được thế hoặc không được thế.

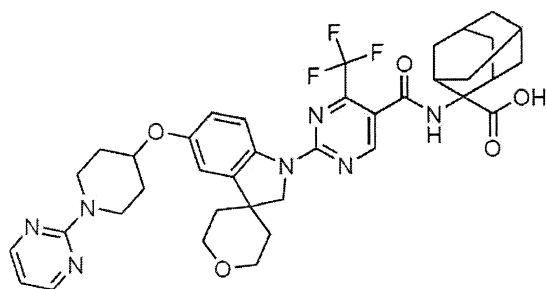
12. Hợp chất theo điểm 1 được lựa chọn từ nhóm gồm các hợp chất sau:





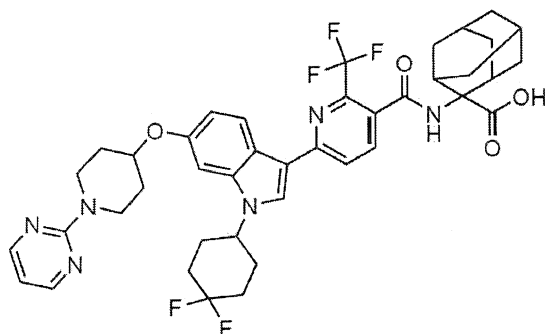
hoặc muối được dùng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1 trong đó hợp chất là hợp chất sau:



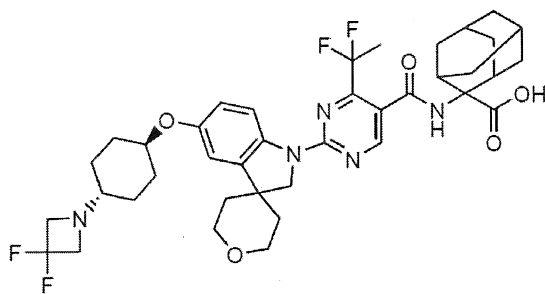
, hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1 trong đó hợp chất là hợp chất sau:



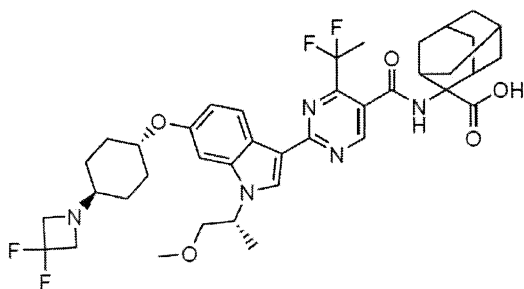
, hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1 trong đó hợp chất là hợp chất sau:



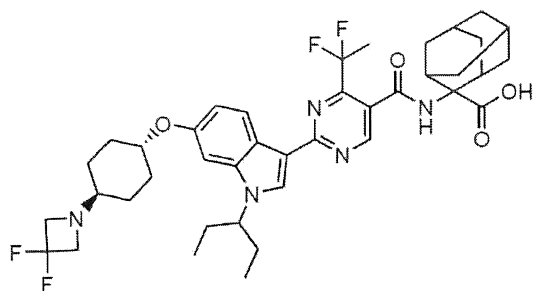
, hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1 trong đó hợp chất là hợp chất sau:



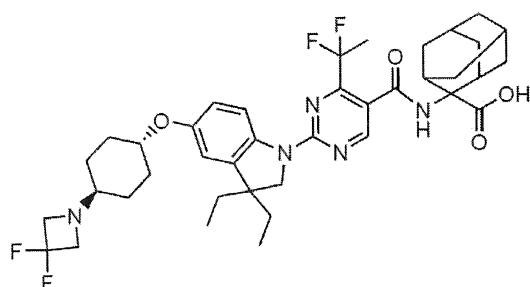
, hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1 trong đó hợp chất là hợp chất sau:



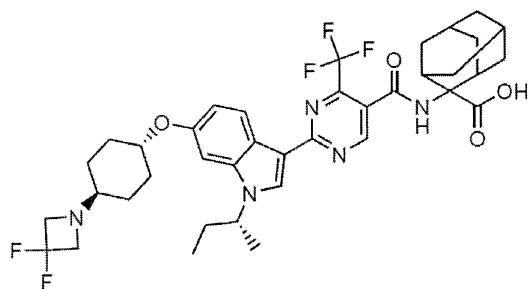
, hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 1 trong đó hợp chất là hợp chất sau:



, hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 1 trong đó hợp chất là hợp chất sau:



, hoặc muối được dụng của nó.