



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)^{2020.01} C07F 5/04; A61P 35/00; A61K 31/397; (13) B
A61K 31/69



1-0045896

-
- (21) 1-2021-00680 (22) 02/08/2019
(86) PCT/CN2019/098990 02/08/2019 (87) WO2020/025037 06/02/2020
(30) 201810872672.X 02/08/2018 CN; 201810989128.3 28/08/2018 CN
(45) 26/05/2025 446 (43) 25/06/2021 399A
(73) CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)
No.369 Yuzhou South Rd., Lianyungang, Jiangsu 222062, China
(72) XIONG, Jian (CN); XIE, Cheng (CN); XU, Xiongbín (CN); CHEN, Kevin X (US);
LI, Jian (US); CHEN, Shuhui (US); ZHANG, Aiming (CN); ZHANG, Xiquan (CN);
TIAN, Xin (CN).
(74) Công ty TNHH Trường Xuân (AGELESS CO.,LTD.)
-

- (54) HỢP CHẤT BORAT CỦA DẪN XUẤT AZETIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA
HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-00680

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất borat của dẫn xuất azetidin, cụ thể liên quan đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng, cũng như tinh thể của chúng, và dược phẩm chứa hợp chất này được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh đa u tủy.

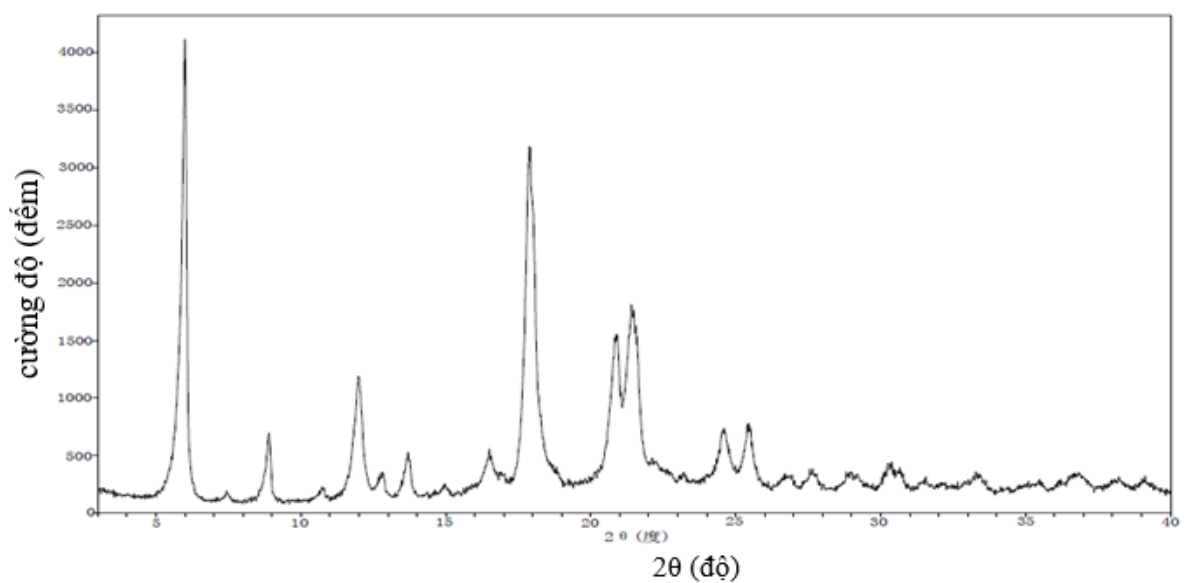
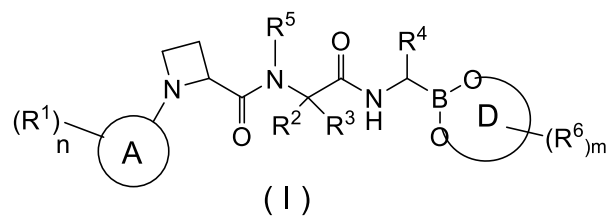


FIG. 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất borat của dẫn xuất azetidin, tinh thể của hợp chất này, dược phẩm chứa chất tương tự và cách sử dụng tương tự trong điều trị các bệnh liên quan đến đa u tủy.

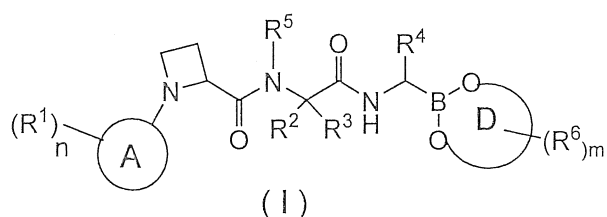
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

U đa tủy (multiple myeloma - MM) là căn bệnh tăng sinh ác tính của bào tương, đặc trưng bởi sự tăng sinh bất thường của bào tương vô tính trong tủy xương và dẫn đến phá hủy chức năng tạo máu, xuất hiện các tổn thương tiêu xương trong xương và phát hiện các globulin miễn dịch đơn dòng hoặc các mảnh của chúng (protein M) trong huyết thanh và/hoặc nước tiểu, và các biểu hiện lâm sàng của bệnh là đau xương, thiếu máu, chứng tăng canxi huyết, suy giảm chức năng thận, nhiễm trùng và xuất huyết, v.v. Bortezomib là chất ức chế proteasom có thể đảo ngược để điều trị bệnh u đa tủy bằng cách thúc đẩy quá trình gây chết tế bào theo chương trình của các tế bào u tủy. Tuy nhiên, tình trạng kháng bortezomib đã phát triển ở một bộ phận các bệnh nhân u đa tủy khi điều trị lâu dài. Vì vậy, vẫn cần những loại thuốc mới, an toàn và có độ ổn định cao trong điều trị bệnh đa u tủy.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất borat của dẫn xuất azetidin, là tiền chất của hợp chất axit boronic của dẫn xuất azetidin và tốt hơn hợp chất axit boronic về độ ổn định.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dung của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng,



trong đó,

vòng A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-10 nguyên tử;

mỗi R^1 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, NH_2 , C_{1-6} ankyl và C_{1-6} heteroalkyl, trong đó C_{1-6} ankyl hoặc C_{1-6} heteroalkyl được thay thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH và NH_2 ;

n được chọn từ nhóm gồm 0, 1, 2, 3, 4 và 5;

R^2 và R^3 đều được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} ankyl;

R^4 được chọn từ C_{1-6} ankyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-3} ankyl;

vòng D được chọn từ dị vòng 5-10 nguyên tử, trong đó dị vòng 5-10 nguyên tử được thay thế bởi ít nhất một $=O$;

mỗi R^6 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, OH, NH_2 , COOH, C_{1-6} ankyl, C_{3-6} xycloankyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl và heteroaryl 5-10 nguyên tử, trong đó C_{1-6} ankyl, C_{3-6} xycloankyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl 5-10 nguyên tử được thay thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm COOH, halogen, OH, NH_2 và SH; và

m được chọn từ nhóm gồm 0, 1, 2, 3, 4 và 5.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất tinh thể của hợp chất này, và được phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng và/hoặc tinh thể của hợp chất này.

Theo một số phương án, vòng A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-6 nguyên tử, trong đó heteroaryl 5-6 nguyên tử có chứa ít nhất một nguyên tử vòng được chọn từ nhóm bao gồm nitơ và lưu huỳnh. Theo một số phương án, vòng A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl và thiazolyl. Theo một số phương án, vòng A là phenyl.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

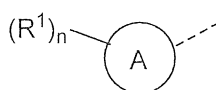
FIG. 1 là mẫu XRPD của tinh thể dạng I của hợp chất I-1 được điều chế trong ví dụ 4 của sáng chế; và

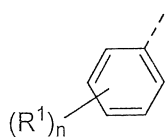
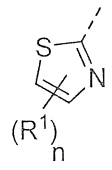
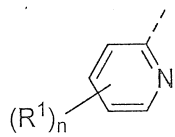
FIG. 2 là mẫu XRPD kết quả của tinh thể dạng I của hợp chất I-1 thông qua tính toán.

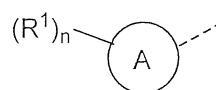
Mô tả chi tiết sáng chế

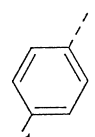
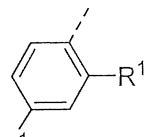
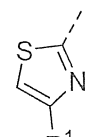
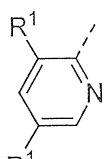
Theo một số phương án, mỗi R^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, NH_2 , C_{1-3} ankyl và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} ankyl hoặc C_{1-3} alkoxy được thay thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH và NH_2 . Theo một số phương án, mỗi R^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, CN, C_{1-3} ankyl, hoặc C_{1-3} ankyl được thay thế bởi một hoặc nhiều halogen. Theo một số phương án, mỗi R^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm flo, clo, bromo, iodo, CN, C_{1-3} ankyl, hoặc C_{1-3} ankyl được thay thế bởi 1, 2 hoặc 3 flo. Theo một số phương án, mỗi R^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm flo, CN và triflometyl. Theo một số phương án, mỗi R^1 được chọn độc lập từ flo.

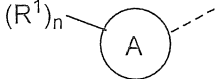
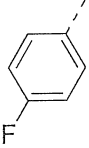
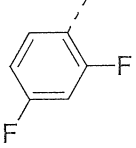
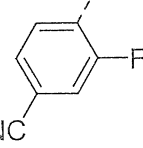
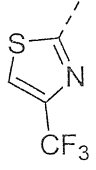
Theo một số phương án, n được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1 và 2. Theo một số phương án, n được chọn từ nhóm bao gồm 1 và 2. Theo một số phương án, n là 2.

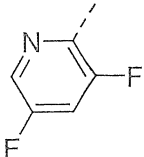
Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc  của hợp chất có công

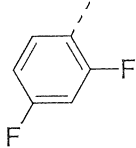
thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm , , và .

Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc  của hợp chất có công

thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm , , , và .

Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc  của hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm , , ,  và

 . Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc  của hợp chất có

công thức (I) là  .

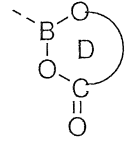
Theo một số phương án, R^2 và R^3 đều được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H và C_{1-3} ankyl.

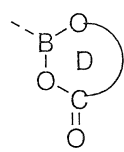
Theo một số phương án, R^2 và R^3 đều được chọn độc lập từ H.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ C_{3-5} ankyl. Theo một số phương án, R^4 được chọn từ C_4 ankyl. Theo một số phương án, R^4 là isobutyl.

Theo một số phương án, R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H và metyl. Theo một số phương án, R^5 là H.

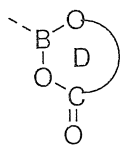
Theo một số phương án, vòng D được lựa chọn từ dị vòng 5-10 nguyên tử, trong đó dị vòng 5-10 nguyên tử được thay thế bằng một =O. Theo một số phương án, vòng

D được chọn từ dị vòng 5-10 nguyên tử, trong đó vòng D là  . Theo một số phương án, vòng D được chọn từ dị vòng 5-10 nguyên tử, trong đó vòng D là

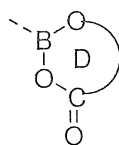


, và các dị nguyên tử trong các nguyên tử vòng của dị vòng 5-10 nguyên tử chỉ bao gồm bo và oxy.

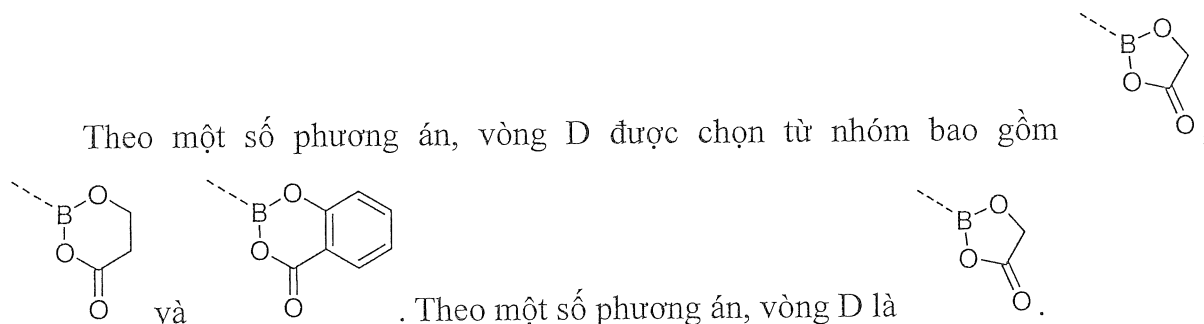
Theo một số phương án, vòng D được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng 5 nguyên tử, dị vòng 6 nguyên tử và dị vòng 10 nguyên tử, trong đó dị vòng 5 nguyên tử, dị vòng 6 nguyên tử hoặc dị vòng 10 nguyên tử được thay thế ít nhất bởi một =O. Theo một số phương án, vòng D được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng 5 nguyên tử, dị vòng 6 nguyên tử và dị vòng 10 nguyên tử, trong đó dị vòng 5 nguyên tử, dị vòng 6 nguyên tử hoặc dị vòng 10 nguyên tử được thay thế bởi một =O. Theo một số phương án, vòng D được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng 5 nguyên tử, dị vòng 6 nguyên tử và dị vòng



10 nguyên tử, trong đó vòng D là . Theo một số phương án, vòng D được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng 5 nguyên tử, dị vòng 6 nguyên tử và dị vòng 10



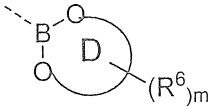
nguyên tử, trong đó vòng D là , và các dị nguyên tử trong các nguyên tử vòng của dị vòng 5 nguyên tử, dị vòng 6 nguyên tử hoặc dị vòng 10 nguyên tử chỉ bao gồm bo và oxy.



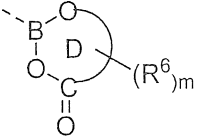
Theo một số phương án, m được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2 và 3. Theo một số phương án, m được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1 và 2. Theo một số phương án, m được chọn từ nhóm bao gồm 0 và 1.

Theo một số phương án, mỗi R^6 được chọn độc lập từ OH, NH_2 , COOH và C_{1-6} anky, trong đó C_{1-6} anky được thay thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm COOH, OH và NH_2 . Theo một số phương án, mỗi R^6 được chọn độc lập từ C_{1-4} anky được thay thế tùy ý bằng một hoặc nhiều COOH. Theo một số phương án, mỗi R^6 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm metyl, *tert*-butyl và cacboxymetyl. Theo một số phương án, R^6 là cacboxymetyl.

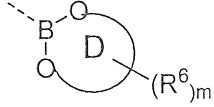
Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc



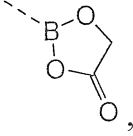
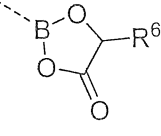
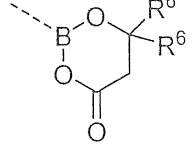
của hợp chất có công thức (I) là



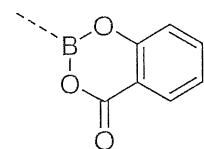
Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc



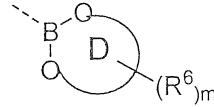
của hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm

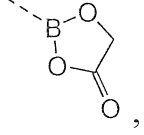
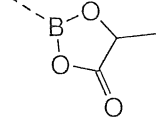
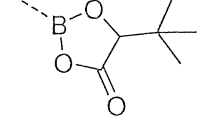
và



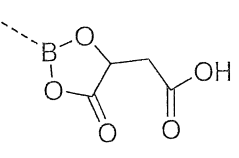
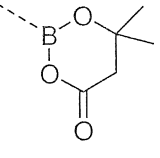
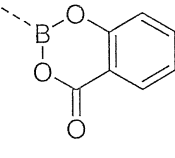
Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc



của hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm

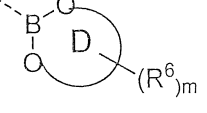




, và

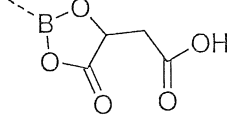




. Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc

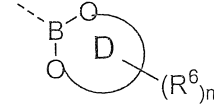
trúc



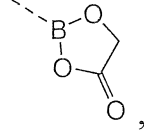
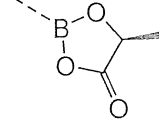
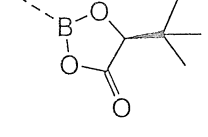
của hợp chất có công thức (I) là

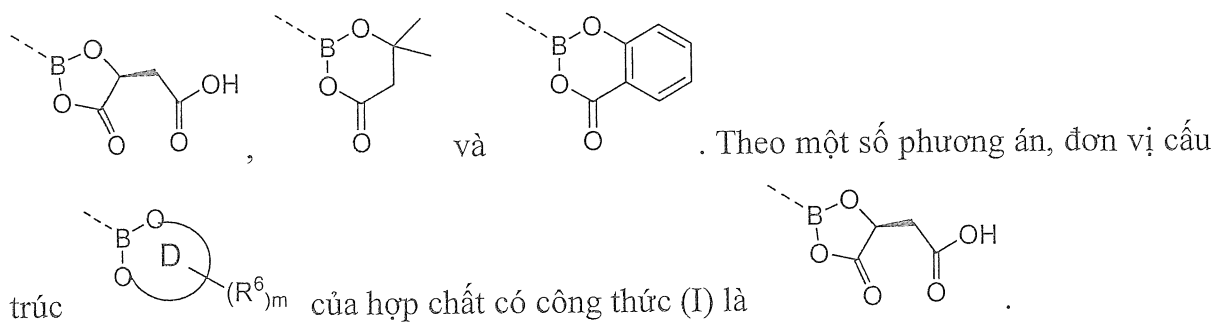


Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc

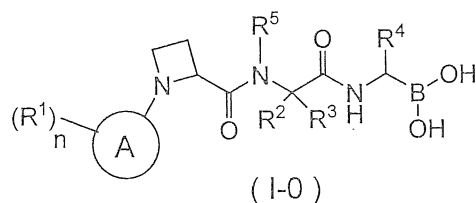


của hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm



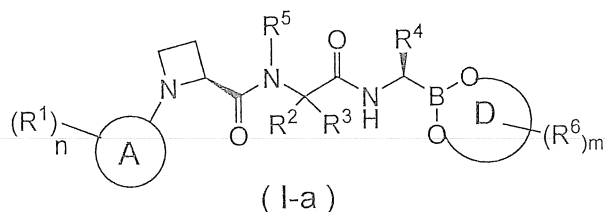
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được bộc lộ ở đây là tiền chất của hợp chất có công thức (I-0),



trong đó vòng A, n, R¹, R², R³, R⁴ và R⁵ như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

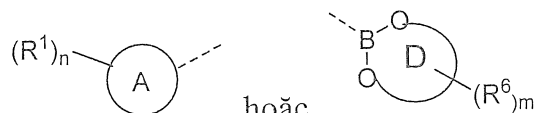
Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc
 
 của hợp chất có công thức (I-0) như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I-a), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng,

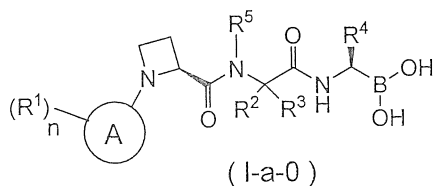


trong đó vòng A, vòng D, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ và m như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc của hợp chất có công thức (I-a) như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

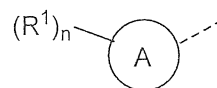


Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I-a) được bộc lộ ở đây là tiền chất của hợp chất có công thức (I-a-0),

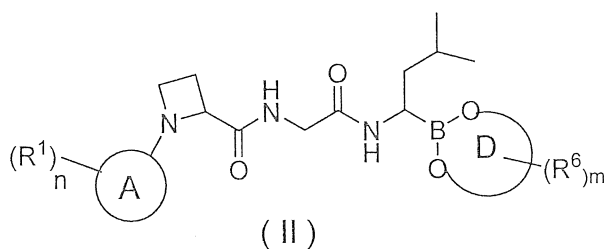


trong đó vòng A, n, R¹, R², R³, R⁴ và R⁵ như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

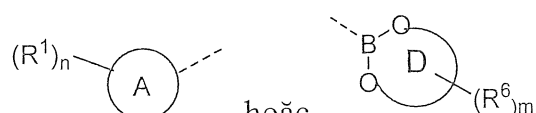
Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc của hợp chất có công thức (I-a-0) như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).



Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (II), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng,

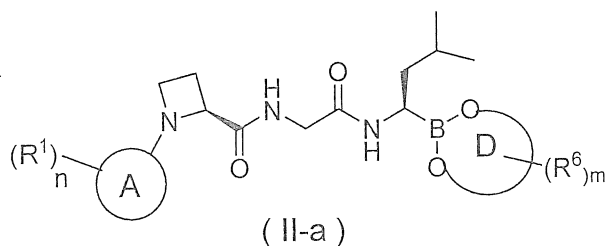


trong đó vòng A, vòng D, n, R¹, R⁶ và m như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).



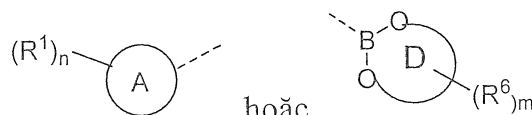
Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc của hợp chất có công thức (II) như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (II-a), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng,

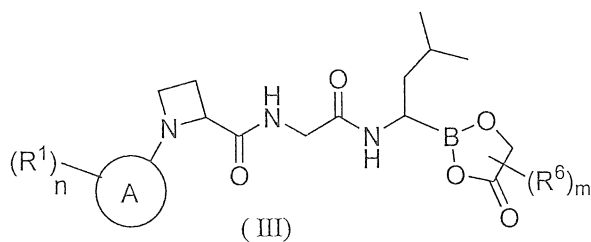


trong đó vòng A, vòng D, n, R¹, R⁶ và m như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (II).

Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc của hợp chất có công thức (II-a) như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (II).

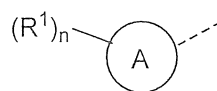


Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (III), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng,

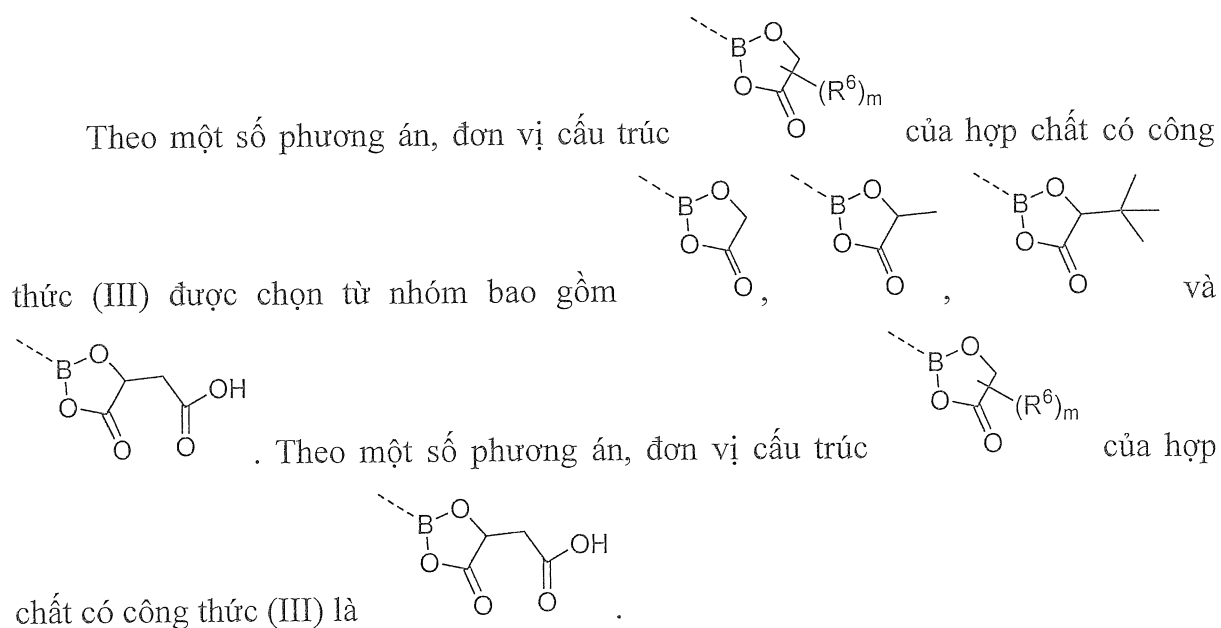


trong đó vòng A, n, R⁶, m và R¹ như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc của hợp chất có công thức (III) như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

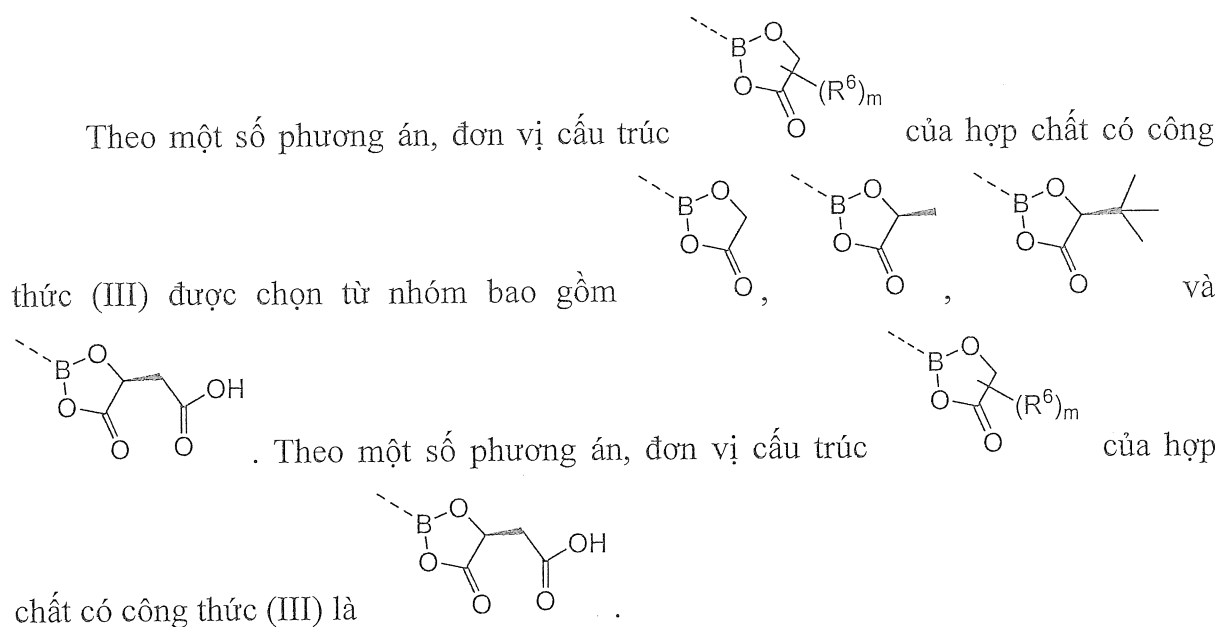


Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc của hợp chất có công thức (III) được chọn từ nhóm bao gồm



chất có công thức (III) là

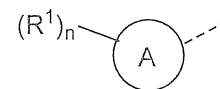
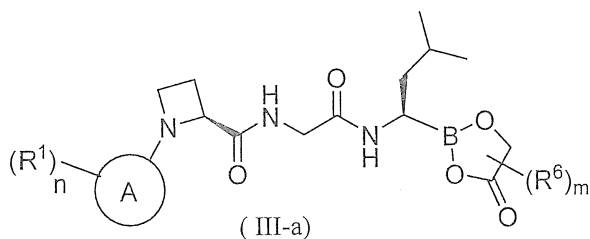
Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc của hợp chất có công thức (III) được chọn từ nhóm bao gồm



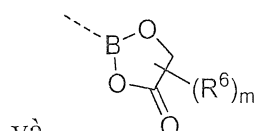
chất có công thức (III) là

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (III-a), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng,

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (III-a), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng,

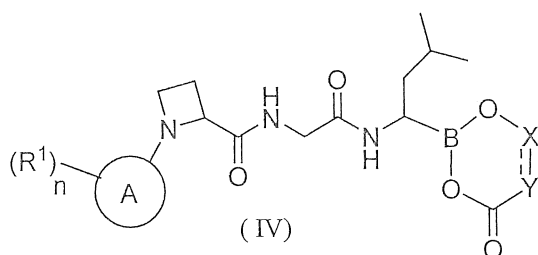


trong đó vòng A, n, R¹, R⁶ và m cũng như các đơn vị cấu trúc



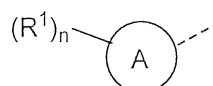
và của hợp chất có công thức (III-a) như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (III).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (IV), hoặc muối được dung của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng,



trong đó vòng A, n và R¹ như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I);

X được chọn từ -C(R^a)₂- và Y được chọn từ -C(R^b)₂-; hoặc X được chọn từ =C(R^c)- và Y được chọn từ =C(R^d)-; trong đó R^a, R^b, R^c và R^d đều được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₆ anky, trong đó C₁₋₆ ankyl được thay thế tùy ý bởi một hoặc nhiều -COOH; hoặc R^a và R^b được liên kết để tạo thành vòng 3-6 nguyên tử; hoặc R^c và R^d được liên kết để tạo thành có vòng 3-6 nguyên tử.



Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc của hợp chất có công thức (IV) như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

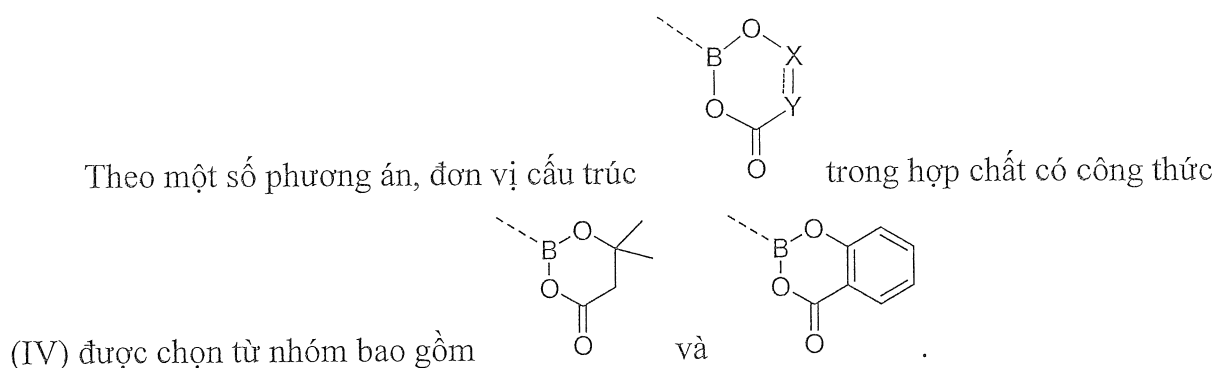
Theo một số phương án, trong hợp chất có công thức (IV), R^a , R^b , R^c và R^d đều được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hiđro và C_{1-6} anky, trong đó C_{1-6} anky được thay thế tùy ý bởi một hoặc nhiều $-COOH$; hoặc R^c và R^d được liên kết để tạo thành vòng có vòng 3-6 nguyên tử.

Theo một số phương án, trong hợp chất có công thức (IV), R^a , R^b , R^c và R^d đều được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hiđro và C_{1-6} anky; hoặc R^a và R^b được liên kết để tạo thành vòng có vòng 3-6 nguyên tử; hoặc R^c và R^d được liên kết để tạo thành vòng có vòng 3-6 nguyên tử.

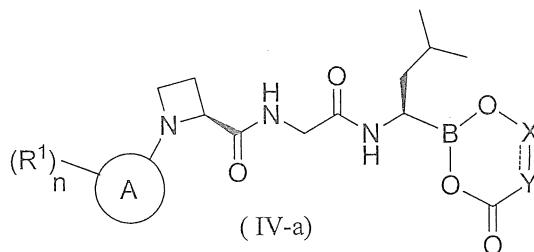
Theo một số phương án, trong hợp chất có công thức (IV), R^a và R^b đều được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hiđro và C_{1-6} anky; hoặc R^c và R^d được liên kết để tạo thành vòng 5-6 nguyên tử.

Theo một số phương án, trong hợp chất có công thức (IV), R^a và R^b đều được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hiđro và C_{1-3} anky; hoặc R^c và R^d được liên kết để tạo thành phenyl.

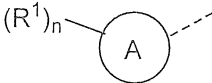
Theo một số phương án, trong hợp chất có công thức (IV), R^a là metyl và R^b là hiđro; hoặc R^c và R^d được liên kết để tạo thành phenyl.



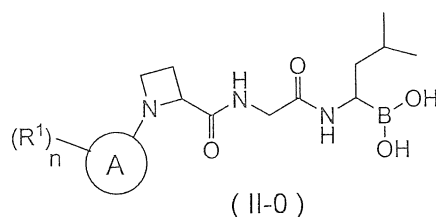
Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (IV-a), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng,



trong đó vòng A, n, R¹, X và Y như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (IV).

Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc  của hợp chất có công thức (IV-a) như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

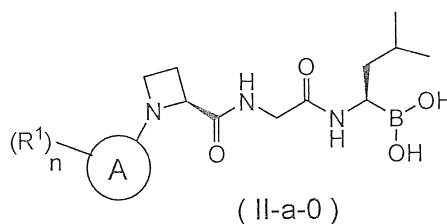
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II), hợp chất có công thức (III), hoặc hợp chất có công thức (IV) được bộc lộ ở đây là tiền chất của hợp chất có công thức (II-0),



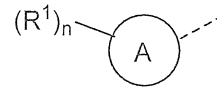
trong đó vòng A, n và R¹ như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc  của hợp chất có công thức (II-0) như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II-a), hợp chất có công thức (III-a) hoặc hợp chất có công thức (IV-a) của sáng chế là tiền chất của hợp chất có công thức (II-a-0),

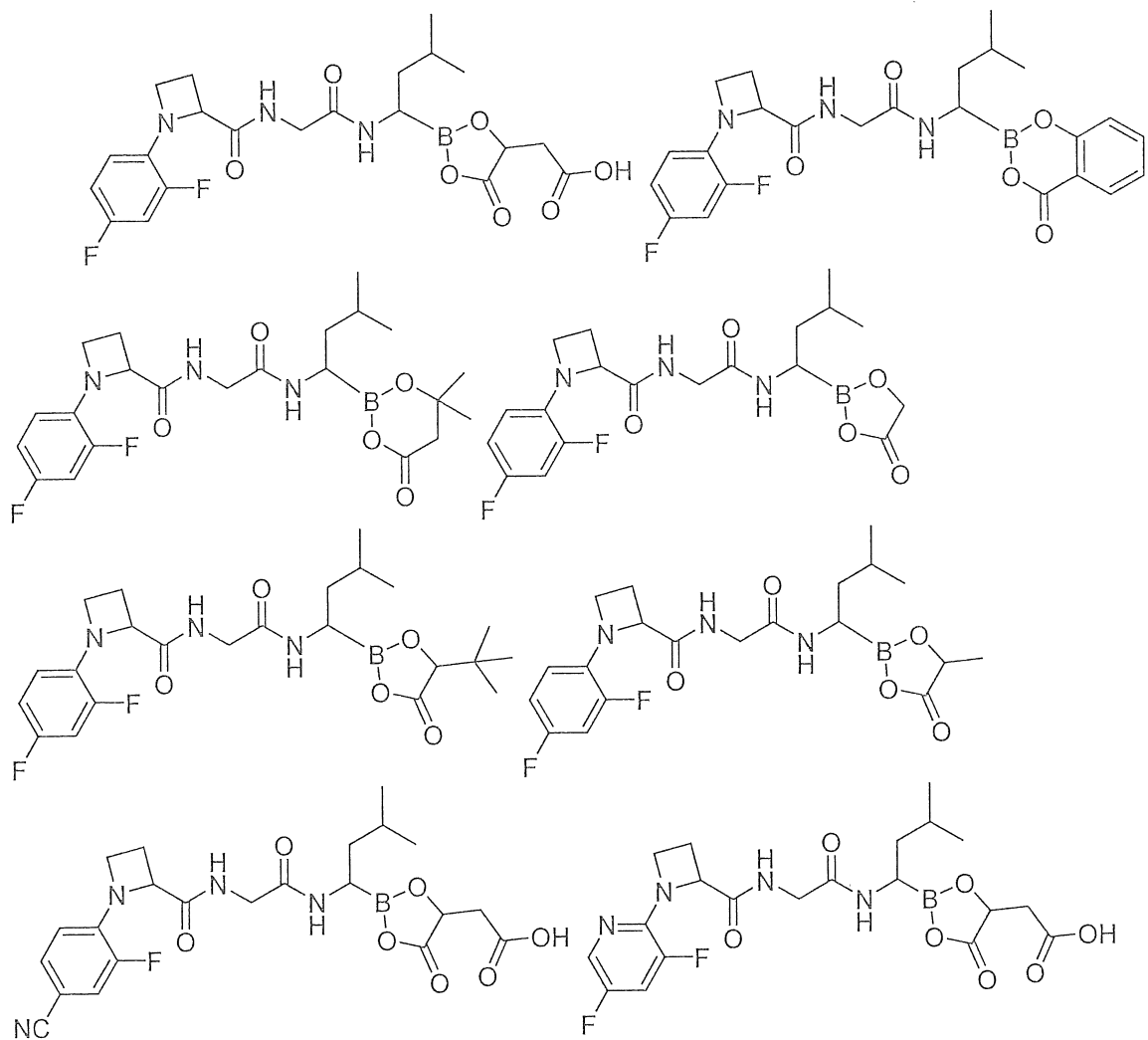


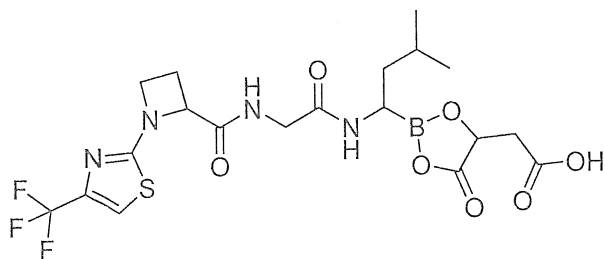
trong đó vòng A, n và R¹ như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).



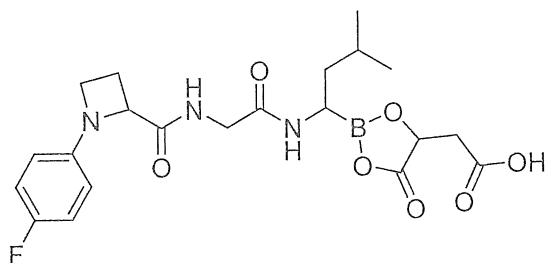
Theo một số phương án, đơn vị cấu trúc của hợp chất có công thức (II-a-0) như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm có công thức cấu tạo sau:





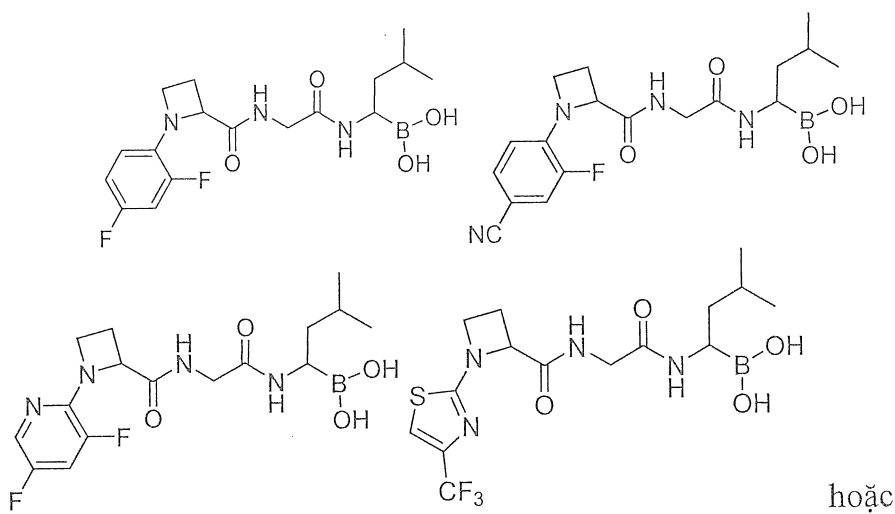
và



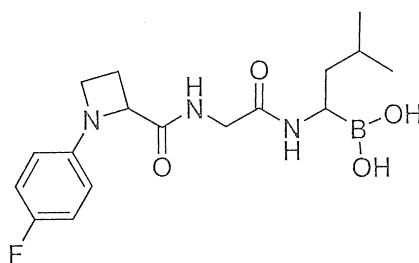
,

hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗ biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng.

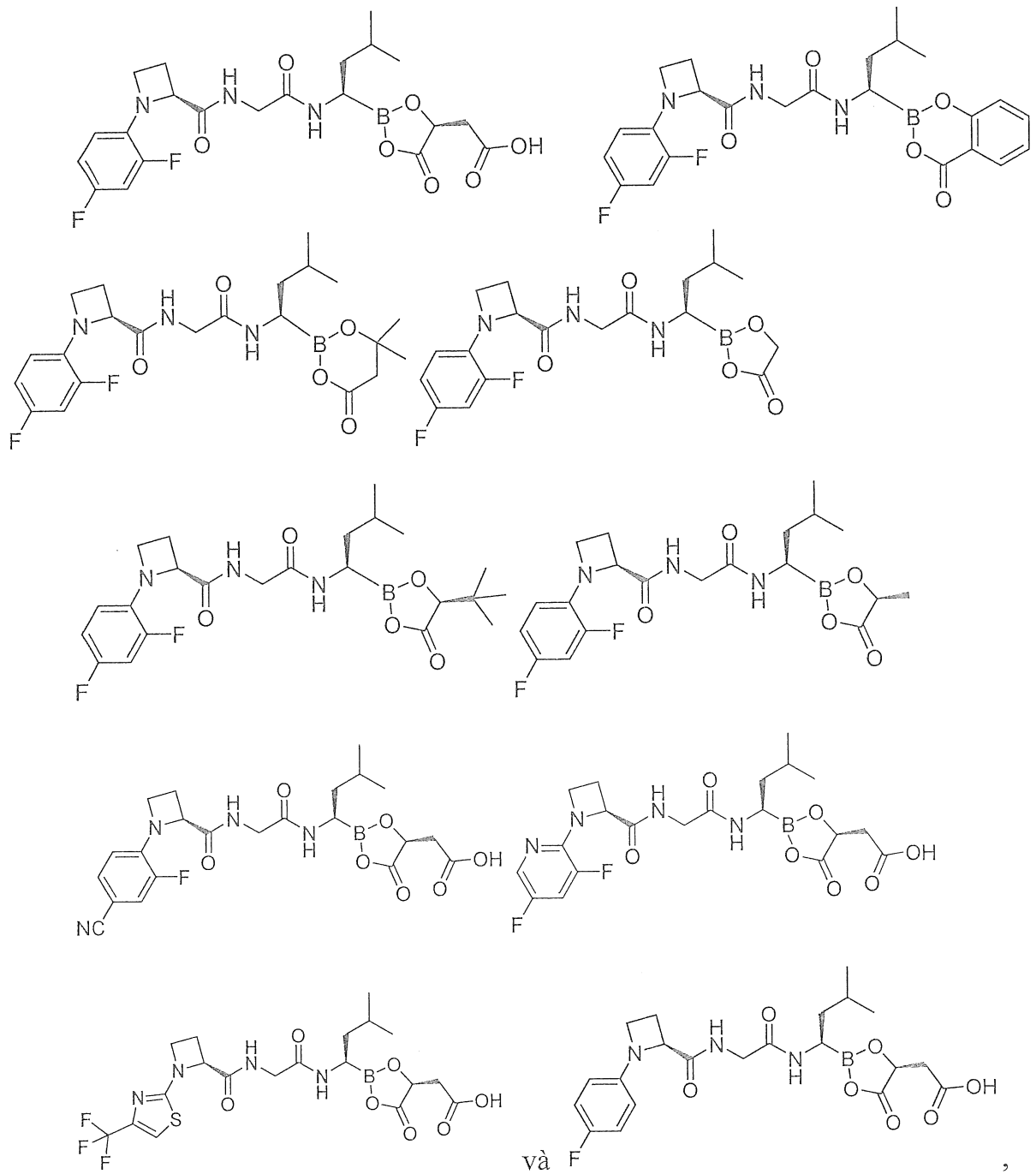
Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở trên được bộc lộ ở đây là mỗi hợp chất là tiền chất của các hợp chất sau,



hoặc

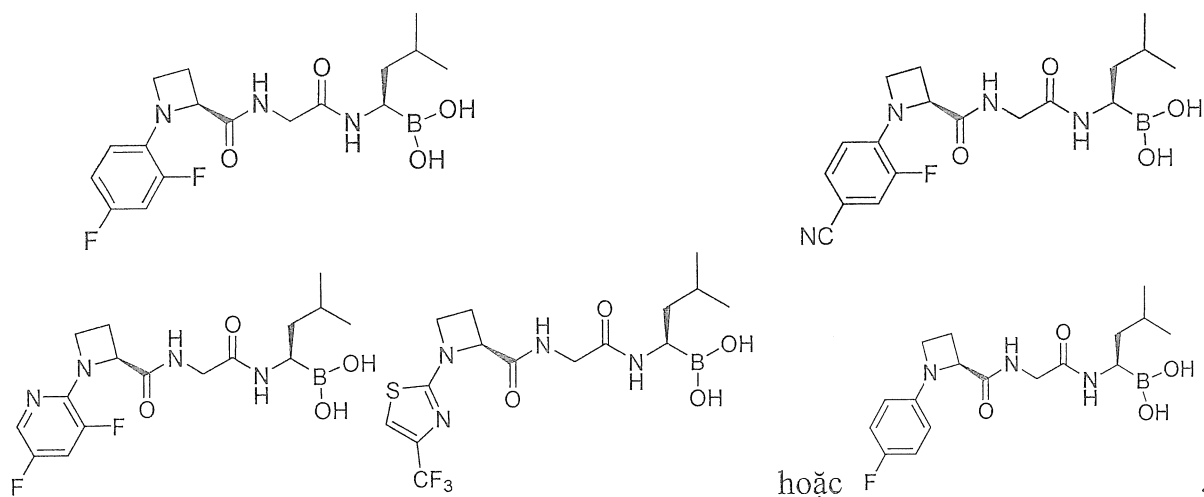


Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm có công thức cấu tạo sau:

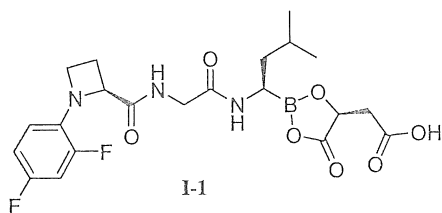


hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở trên được bộc lộ ở đây là mỗi hợp chất là tiền chất của các hợp chất sau:



Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất I-1:



hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng. Theo một số phương án, dược phẩm được bộc lộ ở đây còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược được dụng, chất mang và chất pha loãng.

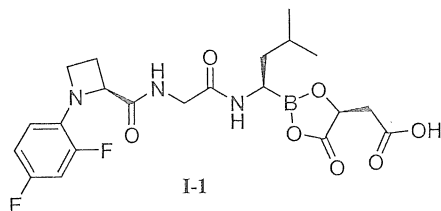
Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh đa u tủy ở động vật có vú, bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú, tốt nhất là con người, cần được điều trị lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, chất đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng, hoặc dược phẩm của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng, hoặc dược phẩm của chúng, trong điều chế thuốc chữa bệnh cho việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh đa u tủy.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng, hoặc được phẩm của chúng, trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh đa u tủy.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng, hoặc được phẩm của chúng, để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh đa u tủy.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tinh thể của hợp chất I-1, có các đặc tính rất tốt về ít nhất một trong đặc tính như được động học, sinh khả dụng, độ hút ẩm, độ ổn định, độ hòa tan, độ tinh khiết, dễ điều chế và tương tự,



Sáng chế đề xuất tinh thể dạng I của hợp chất I-1, đặc trưng ở chỗ, trong mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sử dụng tia Cu-K α , tinh thể dạng I của hợp chất I-1 có các đỉnh nhiễu xạ tại 2 θ sau đây là 6,00, 11,98, 17,88, 20,88 và 21,48. Theo một số phương án, tinh thể dạng I của hợp chất I-1 có các đỉnh nhiễu xạ tại 2 θ sau đây là 6,00, 8,90, 11,98, 17,88, 20,88, 21,48, 24,60 và 25,44. Theo một số phương án, tinh thể dạng I của hợp chất I-1 có các đỉnh nhiễu xạ tại 2 θ sau đây là 6,00, 8,90, 11,98, 13,70, 16,50, 17,88, 20,88, 21,48, 24,60 và 25,44. Theo một số phương án, tinh thể dạng I của hợp chất I-1 có các đỉnh nhiễu xạ tại 2 θ sau đây là 6,00, 8,90, 11,98, 12,80, 13,70, 16,50, 17,88, 20,88, 21,48, 24,60, 25,44, 27,66, 28,94 và 30,25.

Hơn nữa, trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng I của hợp chất I-1 được bộc lộ ở đây bằng cách sử dụng tia Cu-K α , các vị trí đỉnh và cường độ tương đối của các đỉnh nhiễu xạ được thể hiện trong bảng 1 dưới đây:

Bảng 1. Vị trí đỉnh và cường độ tương đối của đỉnh nhiễu xạ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng I của hợp chất I-1.

Số	2 θ (độ)	Cường độ tương đối (I/I_0)	Số	2 θ (độ)	Cường độ tương đối (I/I_0)
1	6,00	100,0	8	20,88	31,8
2	8,90	14,7	9	21,48	37,1
3	11,98	25,9	10	24,60	9,9
4	12,80	4,3	11	25,44	13,9
5	13,70	9,4	12	27,66	4,1
6	16,50	9,7	13	28,94	3,6
7	17,88	75,3	14	30,25	5,4

Theo phương án cụ thể, mẫu XRPD của tinh thể dạng I của hợp chất **I-1** được đề xuất ở đây được thể hiện trên FIG. 1.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất tinh thể dạng I của hợp chất **I-1**, trong đó tinh thể được đặc trưng bởi: hệ tinh thể: hệ đơn nghiêng; nhóm không gian: P 21; các thông số ô mạng: $a = 24,4220(5)$ Å, $b = 8,4507(2)$ Å, $c = 24,4590(5)$ Å, $\alpha = 90$ độ, $\beta = 107,683(1)$ độ, $\gamma = 90$ độ; $Z = 8$.

Theo sáng chế, dụng cụ đo phổ nhiễu xạ bột tia X là máy đo nhiễu xạ tia Bruker D8 Advance, với các điều kiện và phương pháp là: Ống tia X: Cu, $K\alpha$, ($\lambda = 1,54056$ Å), 40 kv 40 mA; khe: 0,60 mm/10,50 mm/7,10 mm; phạm vi quét: 3-40° hoặc 4-40°, thời gian [s]: 0,12; độ dài bước: 0,02°.

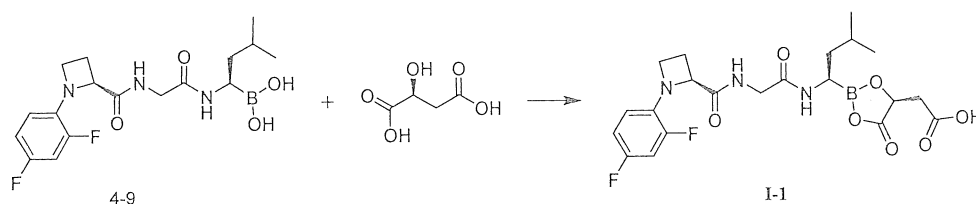
Đối với bất kỳ dạng tinh thể nhất định nào, cường độ tương đối của các đỉnh nhiễu xạ có thể thay đổi do các định hướng ưu tiên tạo ra, ví dụ, hình thái tinh thể, như được biết đến nhiều trong lĩnh vực tinh thể học. Cường độ đỉnh có thể thay đổi tại nơi có hiệu ứng định hướng ưu tiên, nhưng vị trí đỉnh nhiễu xạ của dạng tinh thể thì không thay đổi. Ngoài ra, có thể có sai số nhỏ về vị trí của các đỉnh đối với bất kỳ dạng tinh thể nhất định nào, điều này cũng được biết đến trong lĩnh vực tinh thể học. Ví dụ, vị trí

của đỉnh có thể thay đổi do thay đổi nhiệt độ, chuyển động mẫu hoặc hiệu chỉnh của thiết bị khi phân tích mẫu và sai số trong phép đo giá trị 2 θ đôi khi khoảng $\pm 0,2$ độ, và do đó, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đều hiểu rằng sai số này cần được tính đến khi xác định từng cấu trúc tinh thể.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế tinh thể dạng I của hợp chất I-1, bao gồm bước kết tủa hợp chất I-1 từ dung môi, trong đó dung môi được chọn từ một hoặc nhiều nhóm bao gồm isopropyl axetat, metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol, axetonitril, axeton, etyl axetat, metyl *tert*-butyl ete, *n*-heptan và 2-metyltetrahydrofuran.

Theo một số phương án, dung môi là isopropyl axetat.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế tinh thể dạng I của hợp chất I-1, bao gồm các bước:



1) cho phép axit *L*-malic phản ứng với hợp chất 4-9 trong isopropyl axetat để tạo ra hợp chất I-1; và

2) kết tủa chất rắn.

Theo một số phương án, bước 1) là: hòa tan axit *L*-malic trong isopropyl axetat, hòa tan hợp chất 4-9 trong isopropyl axetat và trộn hai dung dịch.

Theo một số phương án, bước 2) tiếp theo bằng cách tách chất rắn kết tủa ở bước 2). Theo một số phương án cụ thể, sau khi chất rắn kết tủa ở bước 2) được tách ra, chất rắn đã tách được làm khô.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp phần tinh thể bao gồm tinh thể của hợp chất I-1, trong đó tinh thể của hợp chất I-1 chiếm hơn 50%, tốt hơn là hơn 80%, tốt hơn nữa là hơn 90%, và tốt nhất là hơn 95% trọng lượng của hợp phần tinh thể, và trong đó tinh thể của hợp chất I-1 là tinh thể dạng I của hợp chất I-1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của tinh thể của hợp chất I-1 được mô tả ở đây, hoặc hợp phần tinh thể của chúng, trong đó tinh thể của hợp chất I-1 là tinh thể dạng I của hợp chất I-1. Được phẩm được bộc lộ ở đây có thể chứa hoặc không chứa tá dược được dụng. Ngoài ra, được phẩm được bộc lộ ở đây có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất điều trị khác.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh đa u tủy ở động vật có vú, bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú, tốt nhất là con người, cần được điều trị với lượng hiệu quả điều trị của tinh thể của hợp chất I-1 hoặc hợp phần tinh thể của chúng, hoặc được phẩm của chúng, trong đó tinh thể của hợp chất I-1 là tinh thể dạng I của hợp chất I-1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất việc sử dụng tinh thể của hợp chất I-1 hoặc hợp phần tinh thể của chúng, hoặc được phẩm của chúng, trong việc điều chế thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh đa u tủy, trong đó tinh thể của hợp chất I-1 là tinh thể dạng I của hợp chất I-1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng tinh thể của hợp chất I-1 hoặc hợp phần tinh thể của chúng, hoặc được phẩm của chúng, trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh đa u tủy, trong đó tinh thể của hợp chất I-1 là tinh thể dạng I của hợp chất I-1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất tinh thể của hợp chất I-1 hoặc hợp phần tinh thể của chúng, hoặc được phẩm của chúng, để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh đa u tủy, trong đó tinh thể của hợp chất I-1 là tinh thể dạng I của hợp chất I-1.

Các định nghĩa

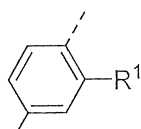
Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau được sử dụng theo sáng chế sẽ có nghĩa như sau. Thuật ngữ cụ thể, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác, không được xem là không chắc chắn hoặc không rõ ràng, mà được hiểu theo ý nghĩa phổ biến của nó trong lĩnh vực này. Khi đề cập đến tên thương mại, nó được dùng để chỉ sản phẩm thương mại tương ứng hoặc thành phần hoạt chất của nó.

Đường chấm (----) trong đơn vị hoặc nhóm cấu trúc theo sáng chế biểu thị liên kết cộng hóa trị.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là bất kỳ một hoặc nhiều nguyên tử hiđro nào trên nguyên tử cụ thể đều được thay thế bằng các nguyên tử thế, miễn là hóa trị của nguyên tử cụ thể là bình thường và hợp chất tạo thành là ổn định. Khi nguyên tử thế là oxo (cụ thể là =O), có nghĩa là hai nguyên tử hiđro được thay thế và oxo không có trong nhóm thom.

Các thuật ngữ "tùy chọn" hoặc "tùy ý" có nghĩa là sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể xảy ra nhưng là không nhất thiết. Mô tả bao gồm các ví dụ sự kiện hoặc trường hợp xảy ra và các ví dụ không xảy ra. Ví dụ, etyl được thay thế tùy ý bằng halogen có nghĩa là etyl có thể không được thế ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), được thế đơn (ví dụ, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), được thế nhiều (ví dụ, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ và tương tự) hoặc được thế hoàn toàn ($-\text{CF}_2\text{CF}_3$). Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ đánh giá rằng đối với bất kỳ nhóm nào bao gồm một hoặc nhiều chất thay thế, bất kỳ sự thay thế hoặc mẫu thay thế nào có thể không tồn tại hoặc không thể được tổng hợp trong không gian đều không được đưa vào.

Khi bất kỳ biến nào (ví dụ: R^1) xuất hiện nhiều hơn một lần trong thành phần hoặc cấu trúc của hợp chất, thì định nghĩa của biến trong mỗi trường hợp là độc lập. Ví dụ: nếu nhóm được thay thế bởi 0-2 R^1 , nhóm có thể được thay thế tùy ý bởi tối đa hai R^1 và định nghĩa của R^1 trong mỗi trường hợp là độc lập. Ví dụ khác, mỗi R^1 trong



đơn vị cấu trúc R^1 là độc lập và chúng có thể giống nhau hoặc khác nhau. Hơn nữa, sự kết hợp của nguyên tử thế và/hoặc biến thế của chúng chỉ được phép nếu sự kết hợp đó có thể tạo ra hợp chất ổn định.

C_{m-n} theo sáng chế có nghĩa là có số nguyên của nguyên tử cacbon trong khoảng $m-n$ đã cho. Ví dụ, " C_{1-6} " có nghĩa là nhóm có thể có 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "halo-" hoặc "halogen" dùng để chỉ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ "amino" dùng để chỉ nhóm $-\text{NH}_2$.

Thuật ngữ "an kyl" dùng để chỉ hydrocacbyl có công thức chung là C_nH_{2n+1} . Các an kyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, thuật ngữ " C_{1-6} an kyl" dùng để chỉ an kyl có 1-6 nguyên tử cacbon (ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, neopentyl, hexyl, 2-metylpentyl, v.v.).

Các thuật ngữ "vòng dị vòng", "dị vòng" và "nhóm dị vòng" có thể được sử dụng thay thế cho nhau và đề cập đến đơn vòng 3-7 nguyên tử ổn định hoặc 7-10 nguyên tử được hợp nhất hoặc nửa dị vòng song xiclic 6-10 nguyên tử bắc cầu bão hòa hoặc không bão hòa một phần và có một hoặc nhiều dị nguyên tử ngoài các nguyên tử cacbon. Dị nguyên tử có thể được chọn từ một hoặc nhiều nhóm bao gồm N, S và O. Vòng dị vòng có thể được gắn vào nhóm pendant của nó ở bất kỳ dị nguyên tử hoặc nguyên tử cacbon nào dẫn đến cấu trúc ổn định và bất kỳ nguyên tử vòng nào có thể được thay thế tùy ý. Ví dụ về dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần bao gồm, nhưng không giới hạn ở: tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, piperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, decahydroquinolyl, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxoazepinyl, thiazepinyl, morpholinyl, và quinuclidinyl.

Thuật ngữ "xycloan kyl" dùng để chỉ vòng cacbon bão hòa hoàn toàn tồn tại ở dạng cấu trúc đơn vòng, tuần hoàn hoặc xoắn bắc cầu. Trừ khi có quy định khác, vòng cacbon thường là vòng 3-10 nguyên tử. Các ví dụ không giới hạn về xycloan kyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, norbornyl(bixyclo[2.2.1]heptyl), bixyclo[2.2.2]octyl, adamantyl và chất tương tự.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ nhóm đơn vòng thơm hoặc đa vòng hợp nhất của các nguyên tử cacbon với hệ thống pi-electron kết hợp. Ví dụ, aryl có thể có 6-20 nguyên tử cacbon, 6-14 nguyên tử cacbon hoặc 6-12 nguyên tử cacbon. Các ví dụ không giới hạn về aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở: phenyl, naphtyl, anthryl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen, và các chất tương tự.

Thuật ngữ "dị vòng" dùng để chỉ hệ đơn vòng hoặc đa vòng hợp nhất bao gồm ít nhất một nguyên tử vòng được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, với các nguyên tử vòng còn lại là C và có ít nhất một vòng thơm. Tốt hơn là, dị vòng có vòng 4-8 nguyên

tử đơn, cụ thể, vòng 5-8 nguyên tử, hoặc là nhiều vòng hợp nhất bao gồm 6-14 nguyên tử vòng, cụ thể là 6-10 nguyên tử vòng. Các ví dụ không giới hạn về dị vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, triazolyl, triazinyl, benzofuranyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl và chất tương tự.

Thuật ngữ "heteroalkyl" là ankyl mạch thẳng hoặc phân nhánh có tốt hơn là 1-14 cacbon, tốt hơn là 1-10 cacbon, tốt hơn nữa là 1-6 cacbon, và tốt nhất là 1-3 cacbon trong chuỗi, trong đó một hoặc nhiều cacbon được thay thế bởi dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm S, O và N. Ví dụ heteroalkyl bao gồm ankyl ete, alkylamin thứ cấp và alkylamin bậc ba, ankyl amit, ankyl sunfua, và chất tương tự, chẳng hạn như alkoxy, alkylthio và ankylamino; trừ khi có quy định khác, C₁₋₆ heteroalkyl bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ và C₆ heteroalkyl, ví dụ, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ ankylamino.

Thuật ngữ "alkoxyl" dùng để chỉ -O-ankyl.

Thuật ngữ "điều trị" có nghĩa là sử dụng hợp chất hoặc công thức được mô tả ở đây để ngăn ngừa, cải thiện hoặc loại bỏ bệnh hoặc một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh và bao gồm:

- (i) ngăn ngừa sự xuất hiện của bệnh tật hoặc tình trạng bệnh ở động vật có vú, đặc biệt khi động vật có vú đó dễ mắc bệnh nhưng chưa được chẩn đoán là mắc bệnh;
- (ii) ức chế bệnh hoặc trạng thái bệnh, tức là, ngăn chặn sự phát triển của nó; và
- (iii) làm giảm bệnh tật hoặc tình trạng bệnh tật, tức là làm cho nó thoái trào.

Thuật ngữ "lượng hiệu quả điều trị" dùng để chỉ lượng hợp chất được bộc lộ ở đây để (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể; (ii) làm giảm bớt, cải thiện hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự bắt đầu của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Lượng hợp chất bộc lộ ở đây bao gồm "lượng hiệu quả điều trị" thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, trạng thái bệnh và tính nghiêm trọng của nó, chế độ điều trị áp dụng và tuổi của động vật có vú được điều trị, nhưng có thể được xác định thường xuyên bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này tương ứng với sự hiểu biết của họ và sự bộc lộ hiện tại.

Thuật ngữ "được dụng" được sử dụng ở đây cho các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm và/hoặc các dạng bào chế, trong phạm vi đánh giá y tế có căn cứ, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức, hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Ví dụ, muối được dụng có thể là muối kim loại, muối amoni, muối tạo với bazơ hữu cơ, muối tạo với axit vô cơ, muối tạo với axit hữu cơ, muối tạo với bazơ hoặc axit amin, và chất tương tự.

Thuật ngữ "được phẩm" dùng để chỉ hỗn hợp bao gồm một hoặc nhiều hợp chất hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ ở đây và tá dược được dụng. Dược phẩm nhằm mục đích tạo điều kiện thuận lợi cho việc quản lý hợp chất đối với thực thể hữu cơ.

Thuật ngữ "tá dược được dụng" dùng để chỉ những tá dược không có tác dụng gây kích ứng đáng kể đối với thực thể hữu cơ và không làm giảm hoạt tính sinh học và đặc tính của hợp chất hoạt tính. Những tá dược thích hợp được những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ, ví dụ như hydrat cacbon, sáp, polyme tan trong nước và/hoặc trương nở trong nước, vật liệu ưa nước hoặc kỵ nước, gelatin, dầu, dung môi, nước.

Theo sáng chế, từ "bao gồm" và các biến thể của chúng như "bao gồm" hoặc "gồm có" sẽ được hiểu theo nghĩa mở, không loại trừ, nghĩa là "bao gồm nhưng không giới hạn ở".

Các hợp chất và chất trung gian được bộc lộ ở đây cũng có thể tồn tại ở các dạng đồng phân khác nhau, và tất cả các dạng như vậy đều nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Thuật ngữ "đồng phân đồng phân" hoặc "dạng đồng phân" đề cập đến các đồng phân cấu trúc của các năng lượng khác nhau có thể chuyển đổi qua lại thông qua hàng rào năng lượng thấp. Ví dụ, chất đồng phân proton (còn được gọi là chất đồng phân prototropic) bao gồm chuyển đổi qua lại thông qua chuyển giao proton, chẳng hạn như sự đồng phân hóa keto-enol và sự đồng phân hóa imin-enamin. Ví dụ cụ thể về chất đồng phân proton là một nửa nhóm imido trong đó proton có thể chuyển giữa hai nitơ dạng vòng.

Chất hỗn biến bao gồm sự chuyển đổi qua lại thông qua sự tái tổ hợp của một số electron liên kết.

Trừ khi có quy định khác, cấu hình tuyệt đối của tâm lập thể được biểu diễn bằng liên kết hình nêm và liên kết nét đứt (). Trừ khi có quy định khác, hợp chất được bộc lộ ở đây bao gồm cả đồng phân hình học *E* và *Z* khi chúng chứa liên kết đôi olefin hoặc các tâm hình học không đối xứng khác. Tương tự như vậy, tất cả các dạng hỗn biến đều được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể tồn tại ở dạng đồng phân hình học hoặc đồng phân lập thể cụ thể. Tất cả các hợp chất như vậy được đề cập ở đây, bao gồm các chất hỗn biến, đồng phân *cis* và đồng phân *trans*, đồng phân đối hình (–)- và (+)-, đồng phân đối hình (*R*)- và (*S*)-, đồng phân phi đối hình, đồng phân (*D*)-, đồng phân (*L*)-, và hỗn hợp racemic và các hỗn hợp khác của chúng, chẳng hạn như hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân đối hình hoặc đồng phân phi đối hình, tất cả đều nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Các thành phần thể như ankyr có thể có thêm nguyên tử cacbon không đối xứng. Tất cả các đồng phân và hỗn hợp của chúng đều được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị đồng nhất các hợp chất được nêu ở đây nhưng một hoặc nhiều nguyên tử của chúng được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng thường có trong tự nhiên. Ví dụ về các đồng vị có thể được đưa vào các hợp chất được bộc lộ ở đây bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photpho, lưu huỳnh, flo, iot và clo, chẳng hạn như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I và ^{36}Cl .

Các hợp chất được đánh dấu đồng vị đã biết được bộc lộ ở đây (ví dụ, những hợp chất được đánh dấu bằng ^3H và ^{14}C) có thể được sử dụng để phân tích các hợp chất và/hoặc sự phân bố mô chất. Các đồng vị triti hóa (tức là ^3H) và cacbon-14 (tức là, ^{14}C) được đặc biệt ưa tiên vì dễ điều chế và dễ nhận biết. Các đồng vị phát xạ positron, chẳng hạn như ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , và ^{18}F có thể được sử dụng trong các nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) để xác định sự chiếm chỗ của chất nền. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị bộc lộ ở đây thường có thể được điều chế bằng cách tuân theo các

quy trình tương tự với các quy trình được bộc lộ trong các sơ đồ và/hoặc các ví dụ bên dưới trong khi thay thế thuốc thử không được đánh dấu đồng vị bằng thuốc thử được đánh dấu đồng vị.

Hơn nữa, việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đoteri (tức là, ^2H) có thể mang lại những lợi ích điều trị nhất định (ví dụ, tăng chu kỳ bán rã *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều lượng) do sự ổn định chuyển hóa cao hơn và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp trong đó thay thế đoteri có thể là một phần hoặc hoàn toàn, trong đó sự thay thế một phần đoteri là sự thay thế của ít nhất một hiđro bằng ít nhất một đoteri.

Hợp chất bộc lộ ở đây có thể không đối xứng, ví dụ, có một hoặc nhiều đồng phân lập thể. Trừ khi có quy định khác, tất cả các đồng phân lập thể đều được đưa vào sáng chế, chẳng hạn như đồng phân đối hình và đồng phân phi đối hình. Hợp chất có nguyên tử cacbon không đối xứng được bộc lộ ở đây có thể được tách ra ở dạng tinh khiết về mặt quang học hoặc ở dạng triệt quang. Dạng tinh khiết về mặt quang học có thể được tách ra khỏi hỗn hợp triệt quang hoặc có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng nguyên liệu thô hoặc thuốc thử bất đối xứng.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất được bộc lộ ở đây với tá dược được dụng thích hợp và có thể được làm thành công thức, ví dụ, thành công thức rắn, bán rắn, lỏng hoặc khí như viên nén, viên tròn, viên nang, bột, hạt, cao, nhũ tương, huyền phù, thuốc đạn, thuốc tiêm, thuốc xông, keo, trung thể, bình xịt, và các loại tương tự.

Các hướng sử dụng điển hình của hợp chất hoặc muối được dụng của chúng hoặc dược phẩm của chúng được bộc lộ ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở đường miệng, trực tràng, cục bộ, sự xông, ngoài đường tiêu hóa, ngậm, dưới lưỡi, trong âm đạo, trong mũi, nội nhãn, trong màng bụng, trong cơ, dưới da, trong tĩnh mạch và các loại tương tự.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây có thể được sản xuất bằng các phương pháp nổi tiếng đã biết trong giải pháp trước đây, chẳng hạn như bằng cách trộn thông thường, hòa tan, tạo hạt, tạo viên, tạo bột, tạo nhũ tương, làm đông khô và tương tự.

Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng uống. Đối với đường miệng, dược phẩm có thể được điều chế bằng cách trộn các hợp chất hoạt tính với các tá dược được dụng đã được biết đến trong giải pháp trước đây. Các tá dược này cho phép các hợp chất được bộc lộ ở đây được điều chế thành viên nén, viên tròn, viên ngậm, viên kéo dài, viên nang, chất lỏng, keo, bùn, huyền phù và các loại tương tự để dùng cho bệnh nhân bằng đường miệng.

Dược phẩm dạng rắn uống có thể được điều chế bằng cách trộn, làm đầy hoặc đóng viên thông thường. Ví dụ, nó có thể thu được bằng phương pháp sau: trộn các hợp chất hoạt tính với các tá dược rắn, tùy ý nghiền hỗn hợp thu được, thêm các tá dược thích hợp bổ sung nếu muốn, và chế biến hỗn hợp thành hạt để lấy phần lõi của viên nén hoặc viên kéo dài. Tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: chất kết dính, chất pha loãng, chất phân hủy, chất bôi trơn, chất chảy, chất tạo ngọt hoặc chất tạo hương vị và những chất tương tự.

Các dược phẩm cũng có thể thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn như các dung dịch vô trùng, huyền phù hoặc các sản phẩm đông khô ở các dạng bào chế đơn vị thích hợp.

Trong tất cả các phương pháp sử dụng hợp chất có công thức chung (I) được mô tả ở đây, liều hàng ngày được sử dụng là từ 0,01 mg/kg đến 200 mg/kg thể trọng, được dùng theo liều lượng riêng lẻ hoặc liều lượng riêng biệt.

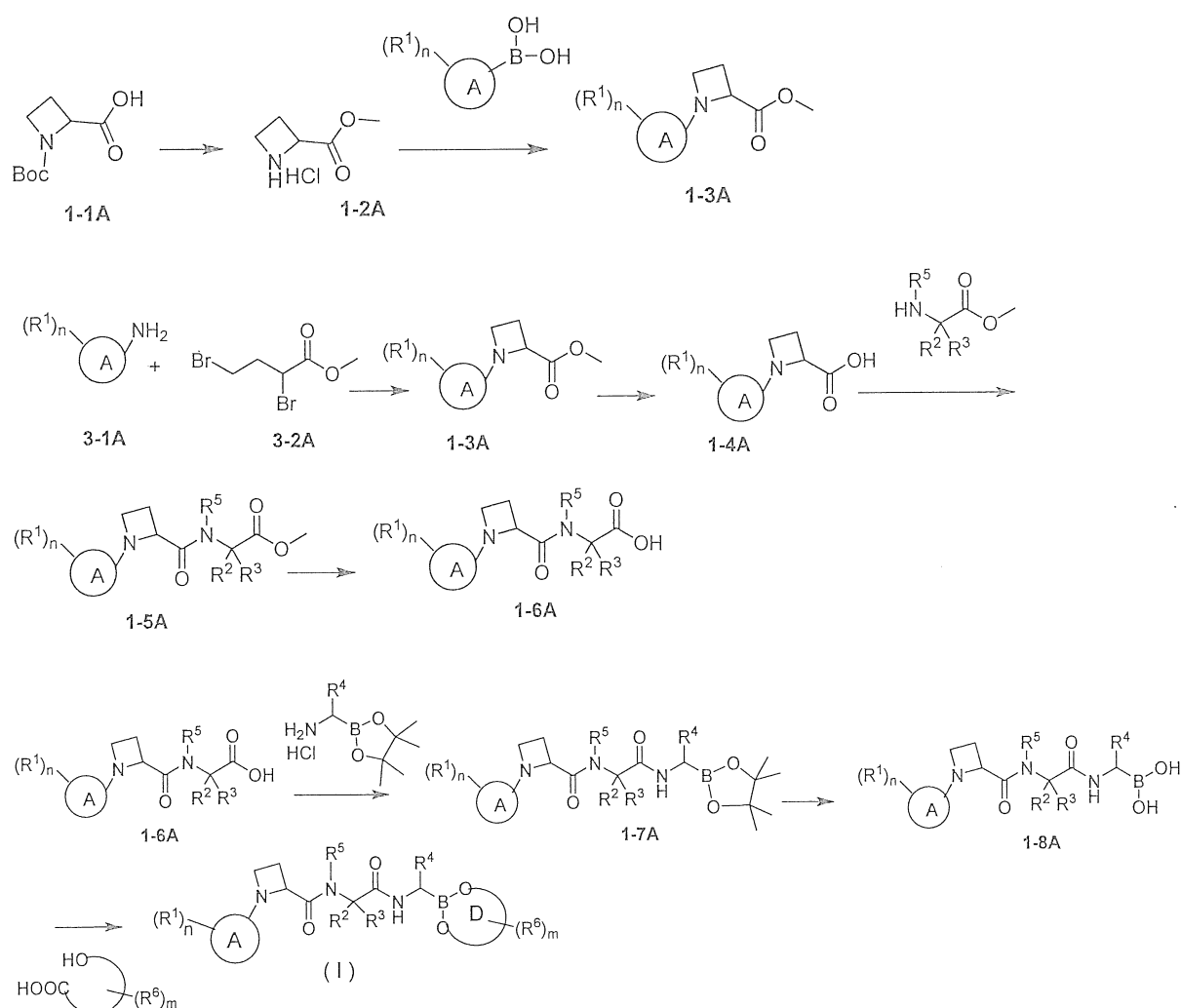
Các hợp chất bộc lộ ở đây có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp tổng hợp khác nhau mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, bao gồm các phương án cụ thể được liệt kê dưới đây, các phương án được tạo thành bằng cách kết hợp chúng với các phương pháp tổng hợp hóa học khác, và các phương án tương đương của chúng mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết tới. Các phương án được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các ví dụ được bộc lộ ở đây.

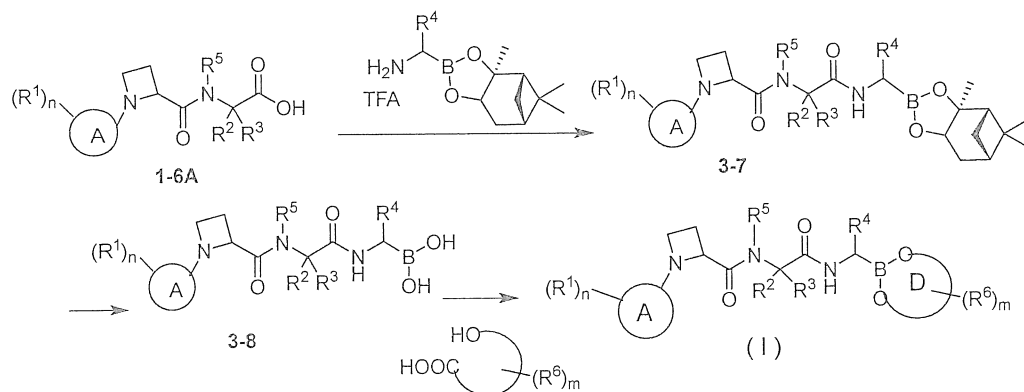
Các phản ứng hóa học theo các phương án được bộc lộ ở đây được thực hiện trong dung môi thích hợp phải phù hợp với những thay đổi hóa học theo sáng chế cũng như thuốc thử và nguyên liệu cần thiết cho nó. Để thu được các hợp chất được bộc lộ ở

đây, đôi khi cần một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sửa đổi hoặc lựa chọn quy trình tổng hợp hoặc sơ đồ phản ứng dựa trên các phương án hiện có.

Sự xem xét quan trọng trong quy hoạch tuyến tổng hợp trong lĩnh vực này là việc lựa chọn các nhóm bảo vệ phù hợp cho các nhóm chức phản ứng (ví dụ, aminô theo sáng chế). Ví dụ, có thể tham khảo Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (xuất bản lần thứ 4) Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Tất cả các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây được kết hợp bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được bộc lộ ở đây có thể được điều chế bởi một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thông qua lộ trình chung sau đây và sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này:





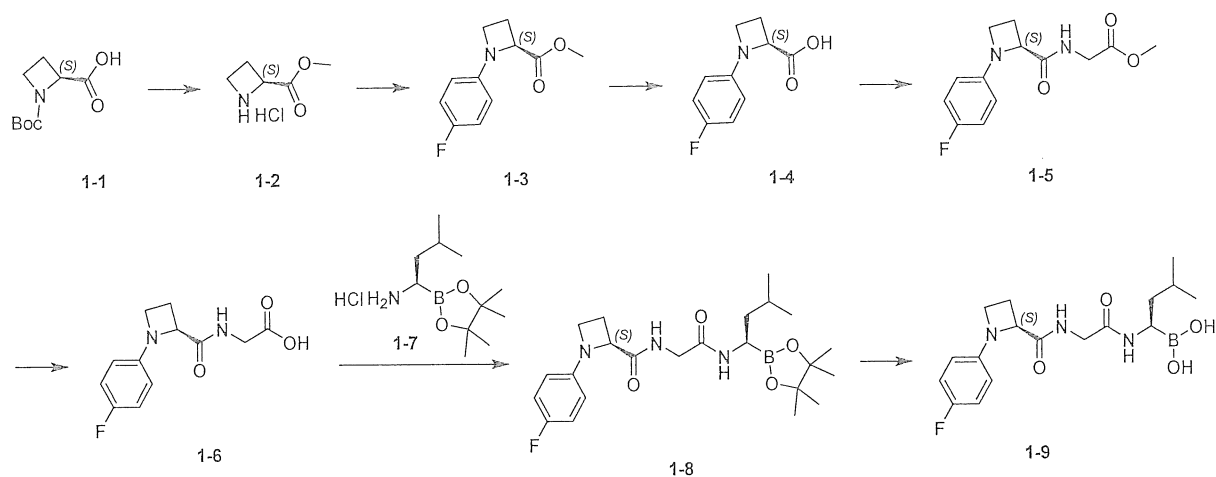
Các từ viết tắt sau được sử dụng trong sáng chế này:

TBTU đại diện cho O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate; TMSCl đại diện cho trimethylchlorosilan; Cu(OAc)₂ là đồng axetat; TEA đại diện cho triethylamin; DMF đại diện cho *N,N*-dimetylformamid; DIEA/DIPEA đại diện cho *N,N*-diisopropyletylamin; HPLC đại diện cho sắc ký lỏng hiệu suất cao; SFC đại diện cho sắc ký chất lỏng siêu tới hạn; DMSO đại diện cho đimetyl sulfoxit; MeOH đại diện cho metanol; THF đại diện cho tetrahydrofuran; DCM đại diện cho diclorometan; Cy đại diện cho xyclohexyl; và TFA đại diện cho axit trifloroaxetic.

Để rõ ràng hơn, sáng chế được mô tả thêm với các ví dụ sau đây, tuy nhiên, không nhằm mục đích giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Tất cả các thuốc thử được sử dụng đều có bán trên thị trường và có thể được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 1-9



Bước 1: tổng hợp hợp chất 1-2

Đối với dung dịch hỗn hợp của hợp chất 1-1 (10,00 g) và metanol (100,00 mL) được thêm TMSCl (27 g) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ trong môi trường nitơ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 1-2. Hợp chất 1-2: ¹HNMR: (400 MHz, METANOL-d₄) δ 5,04-5,17 (m, 1H), 4,11 (q, *J* = 9,12 Hz, 1H), 3,91 (dt, *J* = 5,90, 9,98 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,59-2,86 (m, 2H).

Bước 2: tổng hợp hợp chất 1-3

Đối với dung dịch axit 4-fluorobenzeneboronic (7 g) trong axetonitril (80,00 mL) được thêm hợp chất 1-2 (2,53 g), rây phân tử 4Å (2,00 g), Cu(OAc)₂ (3,33 g) và TEA (6,75 g) ở nhiệt độ phòng. Làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 80°C và sau đó khuấy trong 12 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, và cô đặc phần nước được lọc ra. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký cột gen silic (pha động: ete dầu hỏa:etyl axetat = 3:1) để tạo hợp chất 1-3. Hợp chất 1-3: ¹HNMR: (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 6,87-7,02 (m, 2H), 6,41-6,54 (m, 2H), 4,45 (dd, *J* = 7,65, 8,66 Hz, 1H), 4,00 (ddd, *J* = 3,89, 6,71, 8,47 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,58-3,75 (m, 1H), 2,46-2,75 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: 209,9 [M + 1].

Bước 3: tổng hợp hợp chất 1-4

Đối với dung dịch hỗn hợp của hợp chất 1-3 (700,00 mg) trong metanol (3,00 mL), tetrahydrofuran (3,00 mL) và nước (1,50 mL) đã được thêm LiOH·H₂O (702,83 mg) trong bình đá lạnh. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ giữa 0°C và nhiệt độ phòng trong 3 giờ và sau đó điều chỉnh đến pH = 6 bằng axit clohydric 1 mol/L. Cô đặc dung dịch hỗn hợp và chiết bằng etyl axetat, và kết hợp các pha hữu cơ và cô đặc để loại bỏ dung môi để tạo ra hợp chất 1-4, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Hợp chất 1-4: MS (ESI) *m/z*: 195,9 [M + 1].

Bước 4: tổng hợp hợp chất 1-5

Đối với dung dịch của hợp chất 1-4 (150,00 mg) trong DMF (3,00 mL) được thêm glyxin metyl este hidroclorea (115,78 mg), TBTU (296,09 mg) và DIEA (397,27 mg, 0,53 mL) ở -10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -10°C-0°C trong 3 giờ, và sau đó thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (10 mL) vào. Chiết pha nước bằng etyl axetat. Kết hợp các pha hữu cơ và rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat

khan, lọc và cô đặc để loại bỏ dung môi, và tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột gen silic (pha động: ete dầu hỏa:ethyl axetat = 1:1) để tạo ra hợp chất 1-5. Hợp chất 1-5: ^1H NMR: (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 7,41 (br s, 1H), 6,90-7,04 (m, 2H), 6,44-6,57 (m, 2H), 4,28-4,37 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 5,90, 8,66 Hz, 2H), 3,98 (ddd, J = 3,39, 6,90, 8,53 Hz, 1H), 3,66-3,80 (m, 4H), 2,45-2,69 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 266,9 $[M + 1]$.

Bước 5: tổng hợp hợp chất 1-6

Đối với dung dịch hỗn hợp của hợp chất 1-5 (160,00 mg) trong THF (2,00 mL), MeOH (2,00 mL) và H_2O (1,00 mL) đã được thêm LiOH $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (126,07 mg). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ giữa 0°C và nhiệt độ phòng trong 12 giờ và sau đó điều chỉnh đến pH = 3 bằng axit clohydric 1 mol/L. Cô đặc dung dịch hỗn hợp và chiết bằng ethyl axetat. Kết hợp các pha hữu cơ và cô đặc để loại bỏ dung môi để tạo ra hợp chất 1-6, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Hợp chất 1-6: MS (ESI) m/z : 252,9 $[M + 1]$.

Bước 6: tổng hợp hợp chất 1-8

Đối với dung dịch của hợp chất 1-6 (150,0 mg) trong DMF (5,00 mL) đã được thêm hợp chất 1-7 (178,10 mg), TBTU (229,12 mg) và DIEA (307,42 mg, 415,43 μL) ở -10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -10°C-0°C trong 2 giờ và sau đó nước (5 mL) được thêm vào. Chiết pha nước bằng ethyl axetat, và kết hợp các pha hữu cơ và rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để loại bỏ dung môi để tạo ra hợp chất 1-8. Hợp chất 1-8: MS (ESI) m/z : 448,1 $[M + 1]$.

Bước 7: tổng hợp hợp chất 1-9

Đối với dung dịch của hợp chất 1-8 (260,00 mg) trong metanol (5,00 mL) đã được thêm axit isobutylboronic (414,73 mg) và dung dịch nước HCl (1 mol/L, 41,55 μL) trong bình đá lạnh. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và sau đó khuấy trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng prep-HPLC và sau đó được tách bằng SFC để tạo ra hợp chất 1-9. Hợp chất 1-9: ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ 6,76-6,93 (m, 2H), 6,63 (br d, J = 4,52 Hz, 2H), 4,59 (br s, 5H), 4,08 (br d, J = 10,29 Hz, 1H), 2,73 (br s, 1H),

2,07-2,40 (m, 2H), 1,52-1,75 (m, 1H), 1,31 (br d, $J = 16,81$ Hz, 2H), 0,80- 0,97 (m, 6H). MS (ESI) m/z : (M-17) 347,9.

Các điều kiện tách prep-HPLC như sau:

Cột sắc ký: Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4 μ m;

Pha động: A: nước (0,225% axit fomic), B: metanol;

Gradient rửa giải: B%: 55% -85%;

Thời gian xuất hiện: 10 phút.

Các điều kiện tách SFC như sau:

Cột sắc ký: AD (250mm×30mm, 5 μ m);

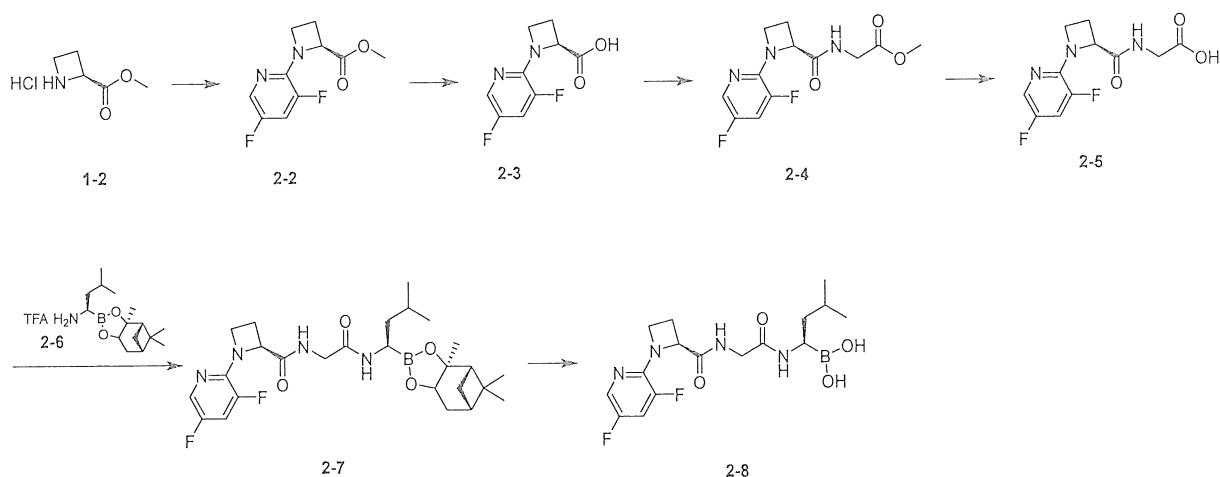
Pha động: A: cacbon đioxit, B: metanol;

Gradient rửa giải: B%: 20% -20%;

Tốc độ dòng: 50 mL/phút;

Dãy đỉnh là đỉnh thứ hai xuất hiện trong sắc ký cột lỏng không đối xứng hiệu năng cao.

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 2-8



Bước 1: tổng hợp hợp chất 2-2

Đối với dung dịch của hợp chất 1-2 (173,15 mg) và 2,3,5-trifluoropyridine (0,1 g) trong DMSO (10 mL) được thêm K_3PO_4 (319,03 mg) ở nhiệt độ phòng. Làm nóng hỗn

hợp phản ứng đến 120°C và khuấy trong 48 giờ. Sau đó, chuyển dung dịch phản ứng, pha loãng với nước (10 mL), và chiết bằng etyl axetat, và các pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để loại bỏ dung môi. Tách cặn bằng sắc ký cột gen silic (pha động: ete dầu hỏa:etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất 2-2. Hợp chất 2-2: ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 7,87 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J = 2,38, 8,09, 10,85 Hz, 1H), 4,83-4,93 (m, 1H), 4,20-4,31 (m, 1H), 3,98-4,09 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 3H), 2,67 (dtd, J = 5,14, 8,94, 11,11 Hz, 1H), 2,49 (tdd, J = 6,68, 8,78, 11,23 Hz, 1H). MS (ESI) m/z : 228,9 [M + 1].

Bước 2: tổng hợp hợp chất 2-3

Đối với dung dịch hỗn hợp của hợp chất 2-2 (280,00 mg) trong MeOH (1,00 mL), THF (1,00 mL) và H₂O (0,50 mL) được thêm LiOH·H₂O (257,43 mg) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó pH được điều chỉnh đến 6-7 bằng axit clohydric 1 mol/L, và cô đặc hỗn hợp để tạo ra hợp chất 2-3, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Hợp chất 2-3: MS (ESI) m/z : 214,9 [M + 1].

Bước 3: tổng hợp hợp chất 2-4

Đối với dung dịch của hợp chất 2-3 (0,3 g) trong DCM (10 mL) đã được thêm glyxin metyl este hiđroclorua (211,05 mg), TBTU (539,71 mg) và DIPEA (724,14 mg) ở -10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -10°C-0°C trong 3 giờ, và sau đó thêm nước (10 mL) vào. Chiết pha nước bằng diclometan, và kết hợp các pha hữu cơ và rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để loại bỏ dung môi, và tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột gen silic (pha động: ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:1) để tạo hợp chất 2-4. Hợp chất 2-4: ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J = 2,38, 7,91, 10,79 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 8,66 Hz, 1H), 4,18 (br d, J = 5,77 Hz, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,66-2,78 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 285,9 [M + 1].

Bước 4: tổng hợp hợp chất 2-5

Đối với dung dịch hỗn hợp của hợp chất 2-4 (0,45 g) trong THF (2,00 mL), nước (1,00 mL) và MeOH (2,00 mL) đã được thêm LiOH·H₂O (330,98 mg) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó điều chỉnh đến pH = 6

hoặc thể bằng axit clohydric loãng 1 mol/L. Cô đặc dung dịch hỗn hợp và chiết bằng ethyl axetat. Kết hợp các pha hữu cơ và cô đặc để loại bỏ dung môi để tạo ra hợp chất 2-5, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Hợp chất 2-5: MS (ESI) m/z : 271,9 $[M + 1]$.

Bước 5: tổng hợp hợp chất 2-7

Đối với dung dịch của hợp chất 2-5 (0,3 g) trong DCM (4,00 mL) đã được thêm hợp chất 2-6 (503,35 mg), TBTU (426,18 mg) và DIPEA (314,50 mg, 423,85 μ L) ở -10°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -10°C - 20°C trong 2 giờ, và sau đó thêm nước (10 mL) vào. Chiết pha nước bằng diclometan, và kết hợp các pha hữu cơ và rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để loại bỏ dung môi để tạo ra hợp chất 2-7. Hợp chất 2-7: MS (ESI) m/z : 519,1 $[M + 1]$.

Bước 6: tổng hợp hợp chất 2-8

Đối với dung dịch của hợp chất 2-7 (0,45 g) trong MeOH (3,00 mL) đã được thêm *n*-hexan (4,00 mL), axit isobutylboronic (619,42 mg) và dung dịch HCl trong nước (1 mol/L, 1,74 mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C - 25°C trong 12 giờ, và sau đó tách dung dịch phản ứng chất lỏng, và điều chỉnh lớp metanol đến pH = 5-6 bằng dung dịch NaHCO_3 1mol/L. Sau đó thực hiện phân tách bằng prep-HPLC để tạo ra hợp chất 2-8. Hợp chất 2-8: ^1H NMR: (400 MHz, METHANOL- d_4) δ 7,89 (br s, 1H), 7,43 (br t, $J = 9,54$ Hz, 1H), 4,78-4,83 (m, 1H), 3,96-4,24 (m, 4H), 2,74 (br s, 1H), 2,63 (br d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 2,46-2,58 (m, 1H), 1,65 (br d, $J = 6,02$ Hz, 1H), 1,35 (br t, $J = 6,90$ Hz, 2H), 0,92 (br d, $J = 5,77$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 367,1 $[M-17]$.

Các điều kiện tách HPLC cho hợp chất 2-8:

Cột sắc ký: Xtimate C18 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μ m

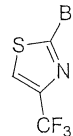
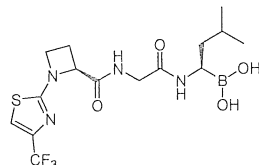
Pha động: A: nước (chứa 0,225% FA), B: metanol

Gradient rửa giải: B%: 55% -85%

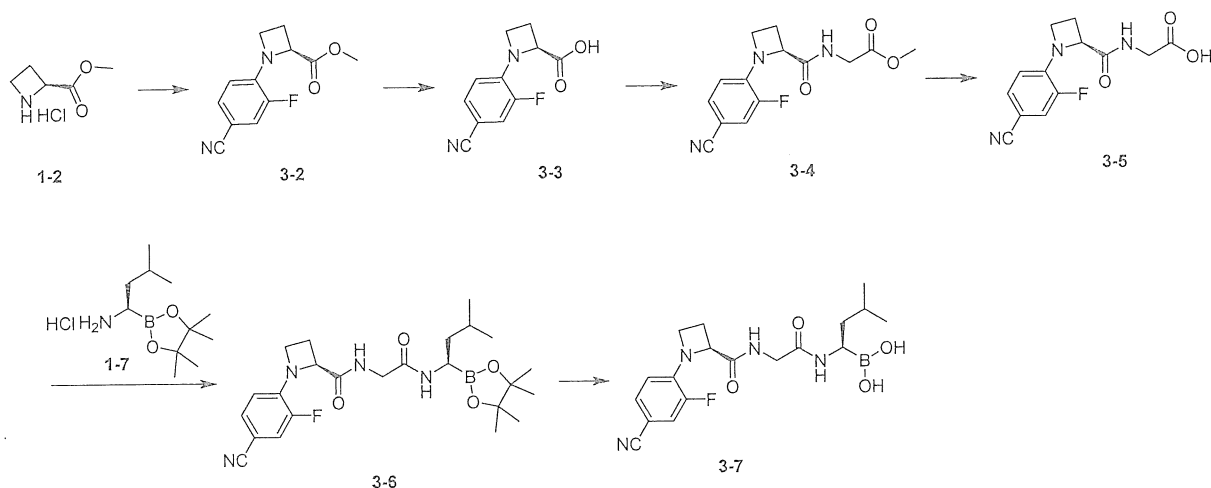
Trong sắc ký cột lỏng hiệu năng cao, thời gian giữ là 9,5 phút.

Hợp chất 2-9 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 2, ngoại trừ sử dụng hợp chất a thay cho 2,3,5-trifluoropyridine ở bước 1 của ví dụ 2; dữ liệu

Bảng 2

Hợp chất	Hợp chất a	Cấu trúc của hợp chất	MS-17	¹ H NMR	Các điều kiện tách
2-9			405,1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 7,43 (s, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,00-4,27 (m, 4H), 2,47-2,91 (m, 3H), 1,69 (td, J=6,62, 13,11 Hz, 1H), 1,28-1,47 (m, 2H), 0,94 (br d, J=6,27 Hz, 6H).	Tách bằng prep-HPLC; cột sắc ký: Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm; pha động: A: nước (0.225% axit focmic), B: metanol (50%-75%); và thời gian giữ trong sắc ký cột lỏng hiệu suất cao là 9,4 phút.

Ví dụ 3: Tổng hợp hợp chất 3-7



Quy trình điều chế từ bước 1 đến bước 4 trong ví dụ 2 là để tạo ra hợp chất 3-5.

Bước 1: tổng hợp hợp chất 3-6

Đối với dung dịch của hợp chất 3-5 (300,0 mg) trong DMF (5,00 mL) đã được thêm hợp chất 1-7 (324,08 mg), TBTU (416,91 mg) và DIEA (559,39 mg, 753,90 μ L) ở -10°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -10°C - 0°C trong 0,5 giờ và sau đó thêm nước (5 mL) vào. Chiết pha nước bằng etyl axetat, và kết hợp các pha hữu cơ và rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để loại bỏ dung môi để tạo ra hợp chất 3-6. Hợp chất 3-6: MS (ESI) m/z : 473,0 $[\text{M} + 1]$.

Bước 2: tổng hợp hợp chất 3-7

Đối với dung dịch của hợp chất 3-6 (500,00 mg) trong metanol (5,00 mL), axit isobutylboronic (755,34 mg) và dung dịch nước HCl (1 mol/L, 2,12 mL) được thêm vào trong bình đá lạnh. Làm nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và sau đó khuấy trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và sau đó tinh chế bằng prep-HPLC, tiếp theo là tách SFC để tạo ra hợp chất 3-7. Hợp chất 3-7: ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ 7,28-7,44 (m, 2H), 6,64 (t, $J = 8,78$ Hz, 1H), 4,73-4,80 (m, 2H), 3,96-4,32 (m, 4H), 2,62-2,81 (m, 2H), 2,38-2,57 (m, 1H), 1,64 (qd, $J = 6,86$, 13,55 Hz, 1H), 1,23-1,43 (m, 2H), 0,93 (d, $J = 6,53$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : (M-17) 373.0.

Các điều kiện tách prep-HPLC như sau:

Cột sắc ký: Xtimate C18 150×25mm×5μm;

Pha động: A: nước (0,225% axit fomic), B: axetonitril;

Gradient rửa giải: B%: 46% -76%;

Thời gian xuất hiện: 13 phút.

Điều kiện tách SFC như sau:

Cột sắc ký: AD (250mm×30mm, 5μm);

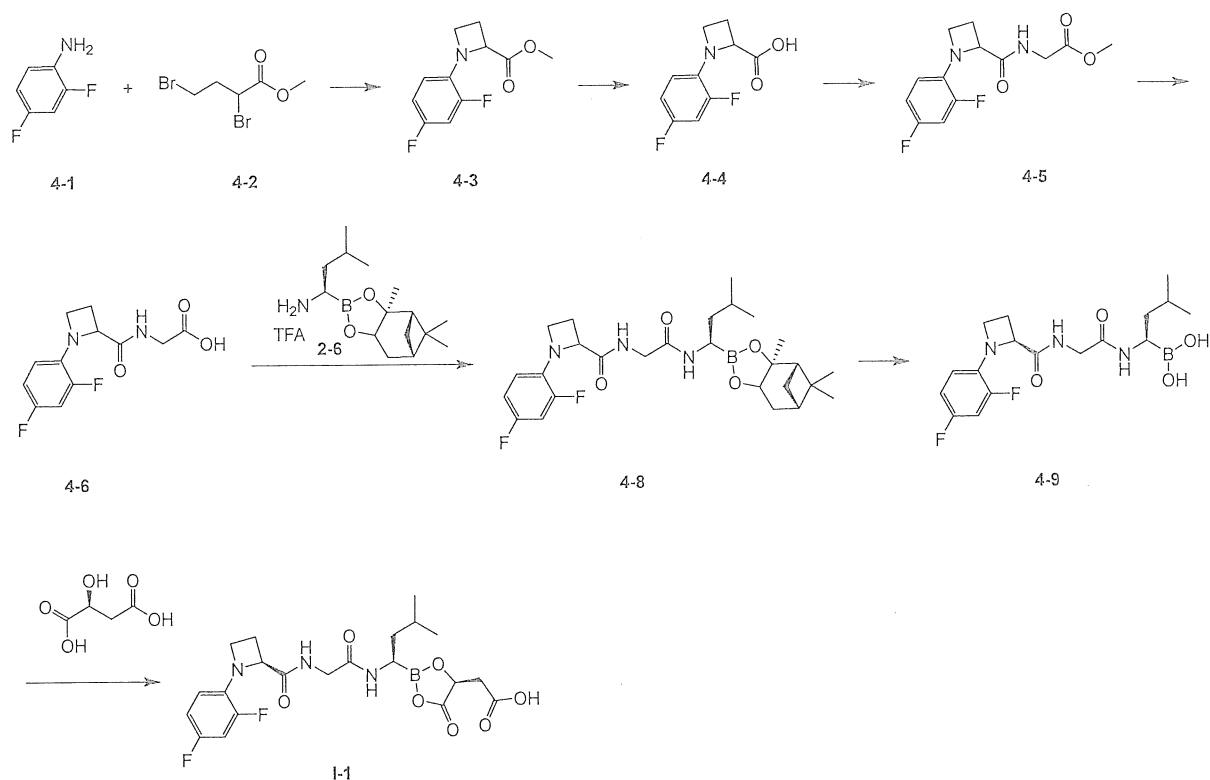
Pha động: A: cacbon đioxit, B: etanol;

Gradient rửa giải: B%: 15% -15%;

Tốc độ dòng: 50 mL/phút;

Dãy đỉnh là đỉnh thứ hai xuất hiện trong sắc ký cột lỏng không đối xứng hiệu năng cao.

Ví dụ 4: Tổng hợp hợp chất I-1



Bước 1: tổng hợp hợp chất 4-3

Thêm *N,N*-diisopropyletylamin (22,02 g) vào dung dịch axetonitril (200 mL) chứa hợp chất 4-1 (10 g) và hợp chất 4-2 (20,13 g) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 16 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó được thêm vào etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô pha hữu cơ bằng natri sulfat khan và được lọc. Cô đặc phần nước lọc ra để loại bỏ dung môi, và tinh chế bằng sắc ký cột gen silic (pha động: ete dầu hỏa:etyl axetat = 10:1) để tạo ra hợp chất 4-3. Hợp chất 4-3: MS (ESI) m/z : 227,9 $[M + 1]$.

Bước 2: tổng hợp hợp chất 4-4

Đối với dung dịch hỗn hợp của hợp chất 4-3 (7,2 g) trong metanol (20 mL), tetrahydrofuran (20 mL) và nước (10 mL) đã được thêm LiOH·H₂O (6,65 g) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm, pha loãng bằng nước và etyl axetat, sau đó được tách chất lỏng. Điều chỉnh pha nước đến pH = 6 bằng axit clohydric 1 mol/L, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Kết hợp các pha hữu cơ và rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan và lọc. Cô đặc phần nước lọc ra để loại bỏ dung môi để tạo ra hợp chất 4-4, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Hợp chất 4-4: MS (ESI) m/z : 213,9 $[M + 1]$.

Bước 3: tổng hợp hợp chất 4-5

Đối với dung dịch của hợp chất 4-4 (1,5 g) trong diclometan (50 mL) đã được thêm glyxin metyl este hidroclorea (1,06 g), TBTU (2,71 g) và *N,N*-diisopropyletylamin (3,64 g) ở -10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -10°C -0°C trong 3 giờ, sau đó pha loãng với nước (40 mL) và chiết bằng diclometan. Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan và lọc. Cô đặc phần nước lọc ra để loại bỏ dung môi và căn được tinh chế bằng sắc ký cột gen silic (pha động: ete dầu hỏa:etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất 4-5. Hợp chất 4-5: MS (ESI) m/z : 284,9 $[M + 1]$.

Bước 4: tổng hợp hợp chất 4-6

Đối với dung dịch hỗn hợp của hợp chất 4-5 (0,5 g) trong tetrahydrofuran (2 mL), metanol (2 mL) và nước (1 mL) đã được thêm LiOH·H₂O (369,03 mg) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C -20°C trong 2 giờ, sau đó được cô đặc và pha loãng với nước (3 mL), và sau đó được tách chất lỏng. Điều chỉnh pha nước đến pH = 6 bằng axit clohydric 1 mol/L và được chiết bằng etyl axetat. Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan và lọc. Cô đặc phần nước lọc ra để loại bỏ dung môi để tạo ra hợp chất 4-6, được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. Hợp chất 4-6: MS (ESI) m/z: 270,9 [M + 1].

Bước 5: tổng hợp hợp chất 4-8

Đối với dung dịch của hợp chất 4-6 (0,26 g), hợp chất 2-6 (437,84 mg) và TBTU (370,71 mg) trong diclometan (10 mL) đã được thêm *N,N*-diisopropyletylamin (273,56 mg) ở -10°C. Làm nóng hỗn hợp phản ứng từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy thêm 2 giờ, sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng trong nước (10 mL) và chiết bằng diclometan. Kết hợp các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan và lọc. Cô đặc phần nước lọc ra để loại bỏ dung môi và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột gen silic (pha động: ete dầu hỏa:etyl axetat = 1:1) để tạo ra hợp chất 4-8. Hợp chất 4-8: MS (ESI) m/z: 518,2 [M + 1].

Bước 6: tổng hợp hợp chất 4-9

Đối với dung dịch hỗn hợp của hợp chất 4-8 (0,17 g) trong metanol (4 mL) và *n*-hexan (6 mL) được thêm axit isobutylboronic (234,45 mg) và 1 mol/L HCl (1,31 mL) ở 0°C. Làm nóng hỗn hợp phản ứng từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy thêm 12 giờ, sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi tạo cặn. Tinh chế phần còn lại bằng prep-HPLC và sau đó được tách bằng SFC để tạo ra hợp chất 4-9. Hợp chất 4-9: ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 6,83 (br s, 2H), 6,61 (br s, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,10 (br s, 3H), 3,84 (br s, 1H), 2,75 (br s, 1H), 2,59 (br s, 1H), 2,48 (br s, 1H), 1,62 (br s, 1H), 1,30 (br s, 2H), 0,92 (br s, 6H). MS (ESI) m/z: 366,1 [M-17].

Phương pháp tách prep-HPLC cho hợp chất 4-9:

Cột sắc ký: Xtimate C18 150×25mm, 5μm;

Pha động: nước (0,225% FA)-MeOH;

Gradient rửa giải: 61% -85%;

Thời gian giữ: 9,5 phút.

Phương pháp tách SFC điều chế cho hợp chất 4-9:

Cột sắc ký: C2 250mm×30mm, 10μm;

Pha động: A: cacbon đioxit, B: metanol;

Gradient rửa giải B%: 30% -30%;

Tốc độ dòng: 60 mL/phút.

Dãy đỉnh của hợp chất 4-9 là đỉnh thứ hai xuất hiện trong sắc ký cột lỏng không đối xứng hiệu năng cao.

Bước 7: tổng hợp hợp chất I-1

Phương pháp 1: axit *L*-malic (332 mg) được thêm vào isopropyl axetat (2,5 mL), và làm nóng hỗn hợp đến 70°C bằng cách khuấy, và sau đó dung dịch hợp chất 4-9 (1,0 g) trong 2,5 mL của isopropyl axetat được thêm vào 10 phút sau đó. Sau đó ngừng làm nóng, và làm nguội hỗn hợp xuống 25°C và khuấy thêm 5 ngày ở nhiệt độ này. Lọc dung dịch hỗn hợp để thu bánh lọc, được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất I-1 là tinh thể dạng I của hợp chất I-1.

Phương pháp 2: thêm hợp chất I-1 (68,9 g) vào bình phản ứng, và sau đó thêm 440 mL isopropyl axetat vào, và khuấy dung dịch hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong môi trường nitơ trong 24 giờ. Lọc dung dịch hỗn hợp và làm khô để tạo ra tinh thể dạng I (64,4 g) của hợp chất I-1 và mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được bằng cách sử dụng tia Cu-Kα được thể hiện trên FIG. 1.

Hợp chất I-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 12,30 (br s, 1H), 10,65 (br s, 1H), 8,57 (br t, *J* = 5,77 Hz, 1H), 7,11 (ddd, *J* = 2,64, 9,16, 12,30 Hz, 1H), 6,91 (br t, *J* = 8,16 Hz, 1H), 6,53 (dt, *J* = 5,65, 9,60 Hz, 1H), 4,44 (br t, *J* = 7,91 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 3,89, 7,65 Hz, 1H), 4,10 (br s, 2H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,76 (q, *J* = 7,36 Hz, 1H),

2,61 (br d, $J=10,79$ Hz, 2H), 2,19-2,44 (m, 3H), 1,61 (td, $J=6,71, 13,68$ Hz, 1H), 1,20-1,36 (m, 2H), 0,86 (t, $J=6,02$ Hz, 6H) .

Phương pháp điều chế đơn tinh thể của tinh thể dạng I của hợp chất I-1: thêm 50 mg hợp chất I-1 vào trong ống vi sóng, thêm 1 mL etanol vào để hòa tan, và sau đó đặt ống vi sóng vào trong cốc chứa đầy *n*-hexan để đứng, và các đơn tinh thể được kết tủa từ từ từ etanol.

Các thông số ô mạng, dữ liệu tinh thể học và tọa độ nguyên tử, v.v. của đơn tinh thể của tinh thể dạng I của hợp chất I-1 được thể hiện trong bảng 3 và bảng 4 dưới đây, và kết quả là mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng I của hợp chất I-1 thông qua tính toán được thể hiện trong FIG. 2.

Bảng 3. Dữ liệu tinh thể và sự tinh lọc cấu trúc

Công thức phân tử thí nghiệm	$C_{21}H_{26}BF_2N_3O_7$
Trọng lượng phân tử	481,26
Nhiệt độ	173(2) K
Bước sóng	1,54178 Å
Hệ tinh thể	Hệ đơn nghiêng
Nhóm không gian	P 21
Các thông số ô mạng	$a = 24,4220(5)$ Å $b = 8,4507(2)$ Å $c = 24,4590(5)$ Å $\alpha = 90$ độ $\beta = 107,683(1)$ độ $\gamma = 90$ độ

Thể tích của ô tinh thể	4809,41(18) Å ³
Z	8
Mật độ tính toán	1,329 Mg/m ³
Thông số hiệu chỉnh hấp thụ	0,930 mm ⁻¹
F(000)	2016
Kích thước tinh thể	0,14×0,10×0,06 mm
Phạm vi góc để thu thập dữ liệu	Từ 1,90 đến 66,66 độ
Phạm vi thu thập cho hkl	-29≤h≤29, -10≤k≤10, -29≤l≤28
Thu thập/đọc lập dữ liệu phản ánh	50366/16857 [R(int) = 0,0591]
Toàn vẹn dữ liệu cho theta = 66,66	99,7 %
Hiệu chỉnh hấp thụ	Từ thí nghiệm bán tương đương
Truyền tối đa và tối thiểu	0,3182 và 0,2066
Phương pháp sàng lọc	Phương pháp bình phương tối thiểu ma trận đầy đủ F2
Số lượng dữ liệu/số lượng hạn chế sử dụng/số lượng thông số	16857/1/1258
Mức độ phù hợp của F2	2,845
Chỉ số R cuối cùng [I>2σ(I)]	R1 = 0,1429, wR2 = 0,3862
Chỉ số R (tất cả dữ liệu)	R1 = 0,1505, wR2 = 0,3909

Tham số cấu hình tuyệt đối	0,2(3)
Hệ số tắt	0,0146 (13)
Chênh lệch tối đa (đỉnh và rãnh)	0,820 và -0,632 e.Å ⁻³

Bảng 4. Tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và các thông số dịch chuyển đẳng hướng tương đương ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
F(1)	9368(2)	4612(9)	9653(3)	96(2)
F(2)	9372(4)	-803(11)	10114(5)	138(4)
F(3)	5646(3)	-1481(11)	5026(4)	112(3)
F(4)	5625(3)	-6934(12)	5279(4)	116(3)
F(5)	7893(3)	5997(8)	3106(2)	82(2)
F(6)	7373(4)	11325(9)	3109(3)	116(3)
F(7)	7322(5)	11609(14)	11848(3)	132(4)
F(8)	7585(14)	17130(20)	11834(5)	380(20)
O(1)	6651(2)	4283(8)	8451(2)	60(2)
O(2)	6675(2)	6199(7)	7452(2)	54(1)
O(3)	5845(3)	7708(7)	7508(2)	55(1)
O(4)	6247(2)	8326(7)	6790(2)	54(1)
O(5)	6168(3)	10927(8)	6760(3)	67(2)
O(6)	6778(3)	10655(8)	8808(2)	60(1)
O(7)	6956(3)	9715(10)	8038(2)	69(2)

O(8)	8296(2)	-1320(8)	6533(2)	58(1)
O(9)	8219(2)	939(7)	7503(3)	56(1)
O(10)	9082(3)	2428(8)	7476(2)	58(1)
O(11)	8640(3)	3079(8)	8162(2)	57(1)
O(12)	8740(3)	5735(8)	8172(3)	74(2)
O(13)	8222(3)	5130(10)	6143(3)	73(2)
O(14)	8004(3)	4478(10)	6908(3)	73(2)
O(15)	9066(3)	6265(7)	5810(2)	55(1)
O(16)	10055(2)	4269(6)	5779(2)	51(1)
O(17)	10692(2)	2088(6)	6223(2)	50(1)
O(18)	9969(2)	2821(8)	6614(3)	57(1)
O(19)	10686(3)	-517(7)	6317(3)	64(2)
O(20)	9447(2)	677(8)	5531(2)	59(2)
O(21)	8678(2)	-204(9)	5710(3)	64(2)
O(22)	5962(3)	11902(8)	9179(3)	63(2)
O(23)	4968(3)	9978(7)	9228(3)	57(1)
O(24)	5010(2)	8456(7)	8386(2)	54(1)
O(25)	4293(2)	7827(6)	8804(3)	55(1)
O(26)	4279(3)	5206(8)	8719(3)	65(2)
O(27)	5553(3)	6442(8)	9477(3)	60(2)
O(28)	6314(2)	5540(8)	9284(2)	58(1)
N(1)	8193(3)	4700(12)	9221(3)	67(2)
N(2)	7438(3)	4033(10)	8166(3)	54(2)
N(3)	6162(3)	4232(10)	6938(3)	59(2)

N(4)	6791(3)	-1236(11)	5638(4)	69(2)
N(5)	7471(3)	-1324(10)	6765(3)	61(2)
N(6)	8702(3)	-1036(9)	8035(3)	56(2)
N(7)	8312(3)	5888(9)	4286(3)	60(2)
N(8)	9350(3)	6468(8)	5027(3)	50(2)
N(9)	10569(3)	6218(9)	6309(3)	56(2)
N(10)	6785(4)	11547(12)	10691(3)	73(2)
N(11)	5699(3)	12142(8)	9989(3)	55(2)
N(12)	4450(3)	11940(9)	8754(3)	59(2)
B(1)	6105(4)	7039(11)	7127(4)	50(2)
B(2)	8803(4)	1700(11)	7848(4)	48(2)
B(3)	10374(4)	3452(10)	6356(4)	46(2)
B(4)	4615(4)	9203(11)	8642(4)	51(2)
C(1)	8481(3)	3305(12)	9475(4)	59(2)
C(2)	9083(4)	3250(14)	9685(4)	67(2)
C(3)	9376(4)	1868(15)	9925(5)	80(3)
C(4)	9081(5)	630(20)	9908(7)	106(5)
C(5)	8497(5)	584(13)	9695(6)	93(4)
C(6)	8192(4)	1870(14)	9471(5)	78(3)
C(7)	8319(4)	6268(13)	9423(5)	73(3)
C(8)	7696(5)	6690(15)	9206(5)	81(3)
C(9)	7566(3)	4865(12)	9136(4)	59(2)
C(10)	7181(3)	4391(11)	8549(3)	54(2)
C(11)	7129(3)	3604(12)	7586(3)	55(2)

C(12)	6650(3)	4677(11)	7320(3)	54(2)
C(13)	5768(4)	5506(10)	6728(4)	56(2)
C(14)	5166(4)	5019(10)	6793(4)	60(2)
C(15)	4707(4)	6257(12)	6604(5)	68(2)
C(16)	4635(5)	6937(17)	5997(5)	83(3)
C(17)	4107(5)	5545(19)	6613(8)	108(5)
C(18)	6090(4)	9721(10)	6958(3)	53(2)
C(19)	5777(3)	9377(10)	7403(4)	54(2)
C(20)	5973(4)	10402(12)	7950(4)	60(2)
C(21)	6603(4)	10189(11)	8255(3)	55(2)
C(22)	6518(4)	-2717(14)	5505(4)	69(2)
C(23)	5928(4)	-2760(14)	5201(5)	70(3)
C(24)	5622(5)	-4268(17)	5109(5)	79(3)
C(25)	5912(5)	-5524(15)	5345(5)	83(3)
C(26)	6489(5)	-5569(16)	5651(5)	85(3)
C(27)	6774(5)	-4101(14)	5733(5)	81(3)
C(28)	6674(5)	95(17)	5218(6)	94(4)
C(29)	7320(5)	560(20)	5499(7)	109(5)
C(30)	7397(4)	-1038(15)	5760(4)	72(3)
C(31)	7763(4)	-1238(11)	6384(4)	57(2)
C(32)	7763(4)	-1661(11)	7366(4)	62(2)
C(33)	8243(4)	-523(11)	7630(3)	54(2)
C(34)	9119(4)	271(13)	8267(4)	66(2)
C(35)	9714(4)	-210(20)	8258(5)	99(5)

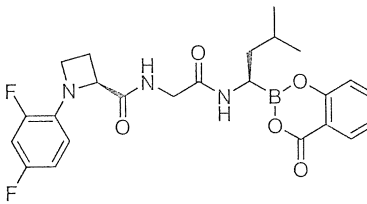
C(36)	10216(9)	680(40)	8523(18)	330(30)
C(37)	10752(6)	-230(30)	8618(16)	280(20)
C(38)	10185(9)	1840(40)	8832(9)	196(14)
C(39)	8831(4)	4412(9)	8003(4)	52(2)
C(40)	9161(3)	4021(11)	7573(3)	52(2)
C(41)	8995(3)	5000(10)	7038(3)	49(2)
C(42)	8367(4)	4840(10)	6703(4)	53(2)
C(43)	8043(4)	7251(12)	3986(4)	61(2)
C(44)	7837(4)	7310(12)	3399(4)	65(2)
C(45)	7611(4)	8648(13)	3096(4)	69(2)
C(46)	7573(5)	9943(15)	3400(5)	84(3)
C(47)	7790(6)	10066(13)	3988(4)	80(3)
C(48)	8029(5)	8626(13)	4294(4)	69(2)
C(49)	8084(5)	4239(13)	4140(4)	74(3)
C(50)	8288(5)	3835(12)	4776(4)	72(3)
C(51)	8381(4)	5661(11)	4889(4)	61(2)
C(52)	8962(4)	6189(11)	5285(3)	54(2)
C(53)	9938(3)	6915(10)	5352(3)	51(2)
C(54)	10200(3)	5761(9)	5831(3)	47(2)
C(55)	10786(4)	4902(12)	6706(4)	57(2)
C(56)	10742(5)	5271(15)	7309(4)	73(3)
C(57)	11251(10)	5990(40)	7716(8)	88(8)
C(58)	11223(15)	5790(50)	8325(10)	124(14)
C(59)	11168(14)	7640(40)	7510(20)	170(20)

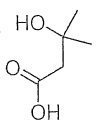
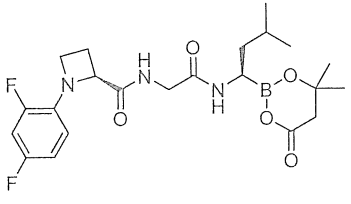
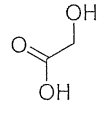
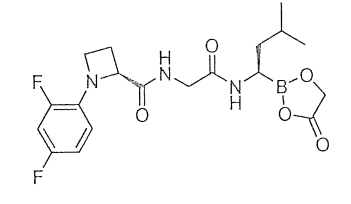
C(57A)	11010(30)	4140(80)	7817(12)	200(30)
C(58A)	11330(30)	3190(60)	7833(12)	270(50)
C(59A)	10919(19)	5060(50)	8349(13)	114(12)
C(60)	10509(4)	720(11)	6414(4)	58(2)
C(61)	10067(3)	1135(9)	6693(3)	49(2)
C(62)	9522(4)	168(11)	6517(4)	58(2)
C(63)	9231(4)	271(11)	5880(4)	59(2)
C(64)	7006(4)	12923(11)	10959(4)	61(2)
C(65)	7260(6)	12930(18)	11552(5)	90(4)
C(66)	7481(11)	14360(30)	11853(6)	156(9)
C(67)	7433(13)	15650(20)	11540(8)	177(12)
C(68)	7208(14)	15690(20)	10948(9)	237(18)
C(69)	6970(7)	14285(15)	10690(5)	98(4)
C(70)	7033(7)	10004(19)	10826(5)	103(4)
C(71)	6765(6)	9511(15)	10165(4)	83(3)
C(72)	6663(4)	11309(12)	10059(4)	61(2)
C(73)	6084(4)	11841(13)	9701(4)	62(2)
C(74)	5126(4)	12563(11)	9695(3)	55(2)
C(75)	4833(4)	11448(8)	9211(4)	49(2)
C(76)	4226(4)	10627(11)	8322(4)	60(2)
C(77)	4263(5)	11239(11)	7726(4)	69(2)
C(78)	4065(5)	9966(13)	7265(5)	78(3)
C(79)	4098(7)	10669(19)	6685(7)	113(5)
C(80)	3484(6)	9430(20)	7201(6)	111(5)

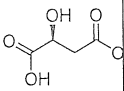
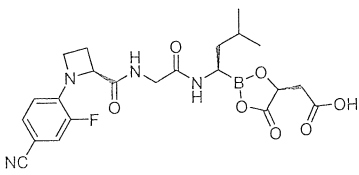
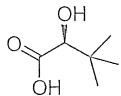
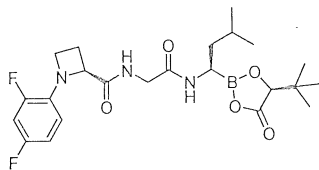
C(81)	4460(3)	6460(10)	8636(3)	51(2)
C(82)	4893(3)	6831(10)	8297(4)	50(2)
C(83)	5440(4)	5829(12)	8499(3)	57(2)
C(84)	5762(3)	5993(10)	9123(3)	48(2)

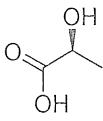
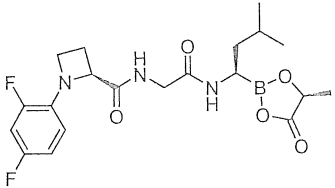
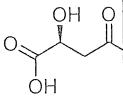
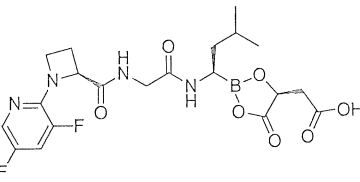
Các hợp chất đích sau (từ hợp chất I-2 đến hợp chất I-10) được điều chế bằng cách tham khảo quy trình của phương pháp 1 trong bước 7 của ví dụ 4, trong đó hợp chất 4-9 của phương pháp 1 trong bước 7 của ví dụ 4 tương ứng với hợp chất b trong bảng 5 dưới đây, và axit *L*-malic của phương pháp 1 trong bước 7 của ví dụ 4 tương ứng với hợp chất c trong bảng 5 dưới đây:

Bảng 5

Hợp chất	Hợp chất b	Hợp chất c	Cấu trúc của hợp chất đích	¹ HNMR
I-2	4-9			HNMR: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,83 (br s, 1H), 8,55 (br t, <i>J</i> =5,90 Hz, 1H), 7,76 (br d, <i>J</i> =6,78 Hz, 1H), 7,48 (br d, <i>J</i> =7,28 Hz, 1H), 6,80-7,14 (m, 3H), 6,57-6,77 (m, 1H), 6,41 (br s, 1H), 4,37 (br t, <i>J</i> =7,91 Hz, 1H), 4,10 (br d, <i>J</i> =5,52 Hz, 2H), 3,78-3,96 (m, 1H), 3,64-3,75 (m, 1H), 2,71-2,94 (m, 1H), 2,09-2,30 (m, 2H), 1,57-1,76 (m, 1H), 1,28-1,51 (m, 2H), 0,78-0,98 (m, 6H).

Hợp chất	Hợp chất b	Hợp chất c	Cấu trúc của hợp chất đích	¹ H NMR
I-3	4-9			HNMR: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 10,27 (br s, 1H), 8,52 (t, <i>J</i> =5,90 Hz, 1H), 7,10 (ddd, <i>J</i> =2,76, 9,16, 12,42 Hz, 1H), 6,90 (dt, <i>J</i> =1,63, 8,60 Hz, 1H), 6,46-6,63 (m, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> =7,65 Hz, 1H), 4,06 (br d, <i>J</i> =6,02 Hz, 2H), 3,90-4,01 (m, 1H), 3,70-3,83 (m, 1H), 2,24-2,37 (m, 5H), 1,61 (td, <i>J</i> =6,59, 13,43 Hz, 1H), 1,21-1,31 (m, 2H), 1,04-1,16 (m, 6H), 0,75-0,94 (m, 6H).
I-4	4-9			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,66 (br s, 1H), 8,57 (br t, <i>J</i> =5,77 Hz, 1H), 7,11 (ddd, <i>J</i> =2,76, 9,16, 12,42 Hz, 1H), 6,89 (br t, <i>J</i> =7,65 Hz, 1H), 6,53 (dt, <i>J</i> =5,77, 9,54 Hz, 1H), 4,44 (t, <i>J</i> =7,91 Hz, 1H), 4,10 (br d, <i>J</i> =5,77 Hz, 2H), 3,88-4,06 (m, 3H), 3,72-3,83 (m, 1H), 3,43 (dq, <i>J</i> =5,02, 6,94 Hz, 1H), 2,65 (br d, <i>J</i> =8,03 Hz, 1H), 2,28-2,41 (m, 1H), 1,59 (br s, 1H), 1,31 (br s, 2H), 0,85 (t, <i>J</i> =6,53 Hz, 6H).

Hợp chất	Hợp chất b	Hợp chất c	Cấu trúc của hợp chất đích	^1H NMR
I-5	3-7			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,31 (br s, 1H), 10,69 (br s, 1H), 8,70 (br t, $J=5,90$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J=1,51, 12,80$ Hz, 1H), 7,44 (br d, $J=8,28$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J=8,66$ Hz, 1H), 4,75 (br t, $J=6,78$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J=3,89, 7,65$ Hz, 1H), 4,11 (br d, $J=5,52$ Hz, 3H), 3,93-4,03 (m, 1H), 2,61 (br d, $J=11,29$ Hz, 3H), 2,19-2,44 (m, 2H), 1,53-1,70 (m, 1H), 1,21-1,35 (m, 2H), 0,74-0,93 (m, 6H).
I-6	4-9			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (br s, 1H), 8,56 (t, $J=5,90$ Hz, 1H), 7,10 (ddd, $J=2,51, 9,29, 12,30$ Hz, 1H), 6,84-7,00 (m, 1H), 6,46-6,63 (m, 1H), 4,45 (br t, $J=7,91$ Hz, 1H), 3,89-4,22 (m, 3H), 3,63-3,82 (m, 2H), 2,56-2,70 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,62 (td, $J=6,43, 12,99$ Hz, 1H), 1,21-1,38 (m, 2H), 0,77-0,97 (m, 15H).

Hợp chất	Hợp chất b	Hợp chất c	Cấu trúc của hợp chất đích	^1H NMR
I-7	4-9			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (br s, 1H), 8,45-8,68 (m, 1H), 7,10 (ddd, $J=2,76, 9,22, 12,36$ Hz, 1H), 6,89 (br t, $J=8,03$ Hz, 1H), 6,44-6,66 (m, 1H), 4,44 (br t, $J=7,91$ Hz, 1H), 4,02-4,24 (m, 3H), 3,89-4,02 (m, 1H), 3,64-3,82 (m, 1H), 2,62 (br t, $J=7,53$ Hz, 1H), 2,26-2,41 (m, 2H), 1,59 (br s, 1H), 1,17-1,21 (m, 2H), 0,76-0,95 (m, 9H).
I-8	2-8			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,38 (br s, 1H), 10,64 (br s, 1H), 8,56 (br t, $J=5,40$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=2,51$ Hz, 1H), 7,71 (ddd, $J=2,51, 8,66, 11,42$ Hz, 1H), 4,72 (br t, $J=7,91$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J=3,89, 7,65$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J=4,77, 7,78$ Hz, 1H), 3,93-4,19 (m, 4H), 2,55-2,68 (m, 2H), 2,35 (br d, $J=7,53$ Hz, 2H), 1,53-1,69 (m, 1H), 1,21-1,36 (m, 2H), 0,86 (t, $J=6,02$ Hz, 6H).

Hợp chất	Hợp chất b	Hợp chất c	Cấu trúc của hợp chất đích	^1H NMR
I-9	2-9			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53-10,78 (m, 1H), 8,75-8,88 (m, 1H), 7,54-7,67 (m, 1H), 4,66-4,76 (m, 1H), 4,36 (dd, $J=3,89$, 7,65 Hz, 1H), 4,10-4,20 (m, 2H), 3,93-4,06 (m, 2H), 2,56-2,73 (m, 3H), 2,31-2,46 (m, 2H), 1,62 (td, $J=6,59$, 13,43 Hz, 1H), 1,21-1,32 (m, 2H), 0,81-0,92 (m, 6H).
I-10	1-9			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,77 (br s, 1H), 8,84-9,02 (m, 1H), 6,94 (t, $J=8,91$ Hz, 2H), 6,60 (br dd, $J=4,14$, 7,65 Hz, 2H), 4,61 (dd, $J=5,40$, 8,41 Hz, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,22-4,30 (m, 1H), 4,10-4,19 (m, 2H), 2,54-2,66 (m, 2H), 2,14-2,31 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 1H), 1,56-1,69 (m, 1H), 1,21-1,34 (m, 2H), 0,79-0,91 (m, 6H).

Ví dụ thí nghiệm 1: Thí nghiệm chống tăng sinh *in vitro* cho các tế bào MM1.S

Trong thí nghiệm này, tác dụng của các hợp chất ức chế sự tăng sinh tế bào được nghiên cứu bằng cách xác định ảnh hưởng của chúng đối với hoạt động của tế bào *in vitro* trong dòng tế bào khối u MM1.S.

Các tế bào MM1.S được cấy vào đĩa nuôi cấy tế bào 96 giếng màu đen với mật độ 7.000 tế bào trên mỗi giếng, và các đĩa này sau đó được ủ qua đêm trong tủ ẩm ở 37°C, 5% CO₂ và 100% độ ẩm tương đối. Các hợp chất thử nghiệm được thêm vào các giếng nuôi cấy tế bào ở nồng độ (0,3 nM-2000 nM) và đĩa sau đó được đưa trở lại tủ ẩm với sự kiểm soát của phương tiện (DMSO bổ sung, không có hợp chất thử nghiệm) và bộ điều khiển trắng. Đĩa được ủ 2 ngày trong tủ ẩm ở 37°C, 5% CO₂ và 100% độ ẩm tương đối. Các mẫu được xử lý bằng phương pháp tiêu chuẩn của bộ phát hiện hoạt động tế bào phát quang Promega CellTiter-Glo (Promega-G7571) và các tín hiệu phát quang được phát hiện trên đầu đọc tấm SpectraMax i3x của Molecular Devices. Tỷ lệ ức chế của hợp chất thử nghiệm được tính theo công thức sau:

$$\text{Tỷ lệ ức chế \%} = \frac{\text{kiểm soát của phương tiện RLU} - \text{hợp chất RLU}}{\text{kiểm soát của phương tiện RLU} - \text{điều khiển trắng RLU}} \times 100\%$$

Các kết quả được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6

Hợp chất	IC ₅₀ (μM)
I-1	0,0130
4-9	0,0010
3-7	0,0906
2-8	0,0240

2-9	0,0242
1-9	0,0058

Ví dụ thí nghiệm 2: Thử nghiệm độ ổn định của vi thể gan đối với các hợp chất

Các hợp chất thử nghiệm đều được đồng ủ với các vi thể gan từ chuột nhắt CD-1, chuột SD và người để đánh giá độ ổn định của các hợp chất thử nghiệm.

Điều chế các mẫu dung dịch hợp chất thử: dung dịch DMSO 10 mM của hợp chất ví dụ (5 μ L) được thêm vào dung môi hỗn hợp của DMSO (45 μ L), metanol và nước (450 μ L, tỷ lệ thể tích của metanol và nước là 1:1) để điều chế dung dịch hợp chất thử 100 μ M; 50 μ L dung dịch hợp chất thử 100 μ M được thêm vào 450 μ L dung dịch đệm kali phốt phát 100 mM để tạo ra dung dịch hợp chất thử 10 μ M.

Dung dịch hợp chất thử 10 μ M được ủ trước với các vi thể của ba loài (người, chuột và chuột nhắt, tương ứng) trong 10 phút, và sau đó dung dịch làm hệ thống tái sinh nicotinamid adenin dinucleotit phốt phát (NADPH) giảm được thêm vào đĩa ủ theo từng thời điểm để bắt đầu phản ứng, và cuối cùng ở 0, 5, 10, 20, 30 và 60 phút, dung dịch dừng (100% ACN) được thêm vào đĩa phản ứng để dừng phản ứng. Các hợp chất thử nghiệm được xác định bằng phương pháp LC-MS/MS. Kết quả kiểm tra độ ổn định của vi thể gan đối với các hợp chất thử nghiệm được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7

Hợp chất	Độ ổn định của vi thể gan ($T_{1/2}$, phút)
4-9	67,4(H), 43,1(R), 67,4(M)
2-9	75,0(H), 26,5(R), 37,7(M)
1-9	74,3(H), 42,1(R), 43,5(M)

Lưu ý: H là viết tắt của con người, R là viết tắt của chuột, và M là viết tắt của chuột nhắt.

Ví dụ thí nghiệm 3: Thử nghiệm độ thấm màng tế bào đối với các hợp chất

Các hợp chất thử nghiệm được đánh giá độ thấm màng tế bào trên các tế bào MDR1-MDCK II.

Các hợp chất thử nghiệm (dung dịch DMSO 10 mM của hợp chất) được pha loãng với dung dịch đệm chuyển (HBSS với 10 mM Hepes, pH = 7,4) và được tạo thành các mẫu ở nồng độ cuối cùng là 2 μ M, và sau đó thực hiện quản lý thuận nghịch (AB và BA). Sau khi sử dụng, đĩa tế bào được ủ 150 phút trong tủ ấm ở 37°C, 5% CO₂ và độ ẩm bão hòa. Sau 150 phút ủ, mẫu được thu thập và nồng độ của các hợp chất thử nghiệm trong mẫu chuyển được xác định bán định lượng bằng phương pháp LC-MS/MS. Các kết quả của thử nghiệm độ thấm màng tế bào đối với các hợp chất thử nghiệm được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 8

Hợp chất	Papp A tới B (10e-6 cm/s)	Papp B tới A (10e-6 cm/s)	Tỷ lệ dòng chảy ra
4-9	0,38	7,32	19,26
2-9	0,24	2,24	9,33

Lưu ý: Papp A tới B là viết tắt của tốc độ mà hợp chất đi vào tế bào; Papp B tới A là viết tắt của tốc độ tế bào tiết ra hợp chất; Tỷ lệ dòng chảy ra = Papp B đến A/Papp A đến B.

Ví dụ thí nghiệm 4: Thí nghiệm ổn định

Khoảng 50 mg mẫu được cho vào đĩa petri sạch dùng một lần và trải thành lớp mỏng. Đĩa petri được bọc bằng giấy nhôm có đục một số lỗ nhỏ. Mẫu lặp lại, được đặt trong các hộp ổn định 25°C $\pm$ 2°C/60% RH $\pm$ 5% RH và 40°C $\pm$ 2°C/75% RH $\pm$ 5% RH, và được lấy mẫu ở các mốc thời gian dự kiến và hàm lượng của hợp chất được xác định bằng phương pháp HPLC, và các kết quả được thể hiện trong bảng 9.

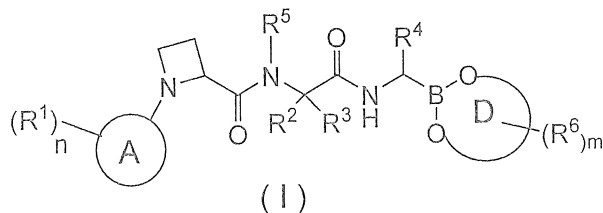
Bảng 9

Hợp chất thử	Các điều	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày
--------------	----------	------	------	------	------	------

	kiện	0	7	14	21	28
I-1	25°C/60%	98,6%	97,8%	100%	100%	100%
	40°C/75%	98,6%	99,1%	98,5%	100%	100%

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dung của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng,



trong đó,

vòng A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-10 nguyên tử;

mỗi R^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, NH_2 , C_{1-6} ankyll và C_{1-6} heteroalkyl, trong đó C_{1-6} ankyll hoặc C_{1-6} heteroalkyl được thay thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH và NH_2 ;

n được chọn từ nhóm gồm 0, 1, 2, 3, 4 và 5;

R^2 và R^3 đều được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H và C_{1-6} ankyll;

R^4 được chọn từ C_{1-6} ankyll;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-3} ankyll;

vòng D được chọn từ dị vòng 5-10 nguyên tử, trong đó dị vòng 5-10 nguyên tử được thay thế bởi ít nhất một $=O$;

mỗi R^6 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, OH, NH_2 , COOH, C_{1-6} ankyll, C_{3-6} xycloankyll, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl và heteroaryl 5-10 nguyên tử, trong đó C_{1-6} ankyll, C_{3-6} xycloankyll, C_{1-6} heteroalkyl, C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl 5-10 nguyên tử được thay thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm COOH, halogen, OH, NH_2 và SH; và

m được chọn từ nhóm gồm 0, 1, 2, 3, 4 và 5.

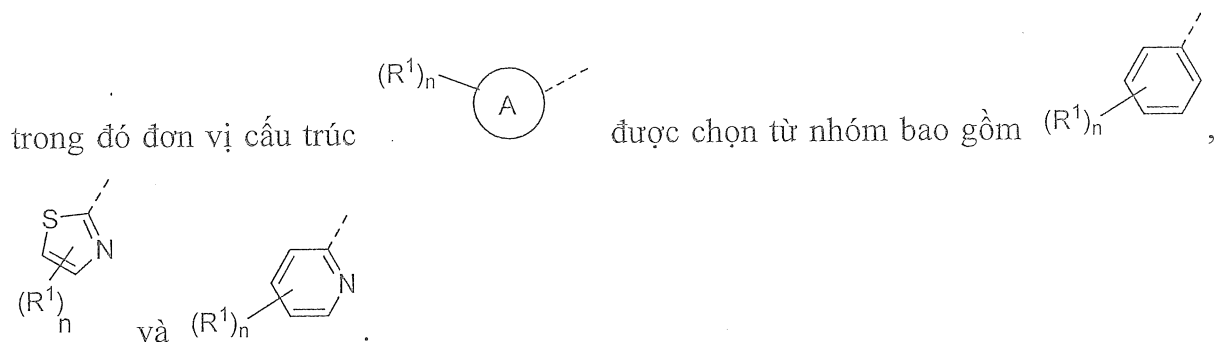
2. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dung của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, trong đó vòng A được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và heteroaryl 5-6 nguyên tử,

trong đó heteroaryl 5-6 nguyên tử chứa ít nhất một nguyên tử vòng được chọn từ nhóm bao gồm nitơ và lưu huỳnh.

3. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, trong đó, mỗi R^1 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, NH_2 , C_{1-3} ankyll và C_{1-3} alkoxy, trong đó C_{1-3} ankyll hoặc C_{1-3} alkoxy được thay thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH hoặc NH_2 .

4. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, trong đó n được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1 và 2.

5. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1,



6. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, trong đó R^2 và R^3 đều được chọn độc lập từ nhóm gồm H và C_{1-3} ankyll.

7. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, trong đó R^4 được chọn từ C_{3-5} ankyll.

8. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, trong đó R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H và methyl.

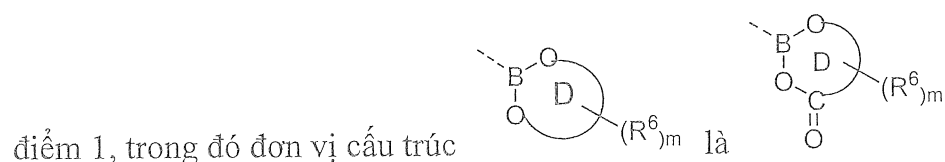
9. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1,

trong đó, vòng D được chọn từ dị vòng 5-10 nguyên tử, trong đó dị vòng 5-10 nguyên tử được thay thế bởi một =O.

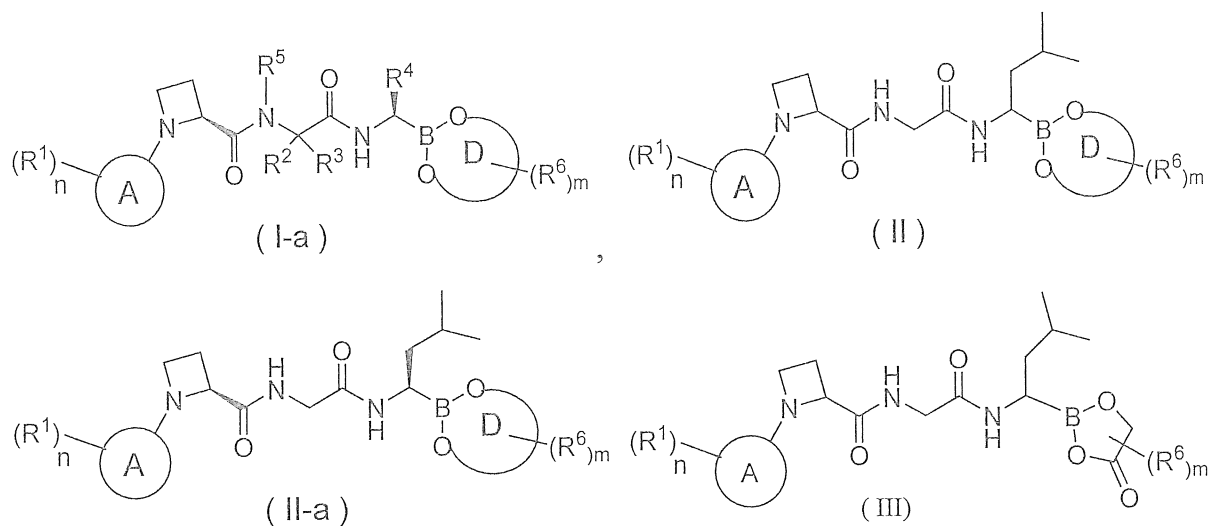
10. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, trong đó m được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2 và 3.

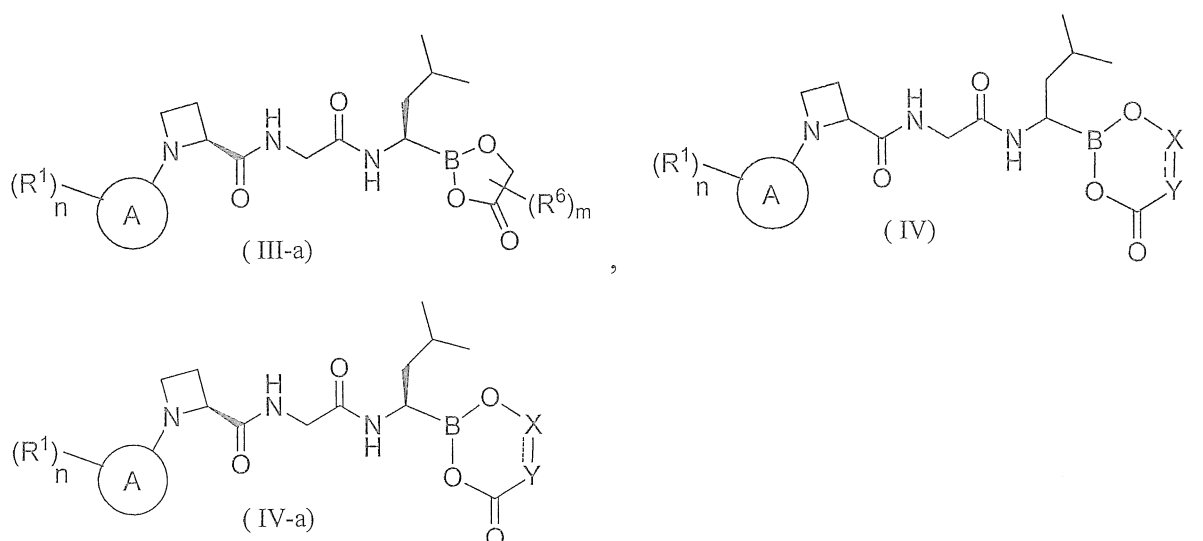
11. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, trong đó mỗi R^6 được chọn độc lập từ nhóm gồm OH, NH_2 , $COOH$ và C_{1-6} anky, trong đó C_{1-6} anky được thay thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm $COOH$, OH và NH_2 .

12. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo



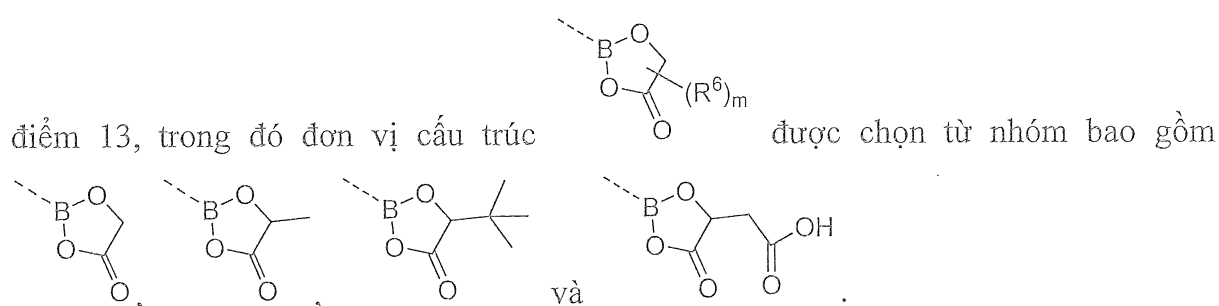
13. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức (I-a), hợp chất có công thức (II), hợp chất có công thức (II-a), hợp chất có công thức (III), hợp chất có công thức (III-a), hợp chất của công thức (IV) và hợp chất có công thức (IV-a),



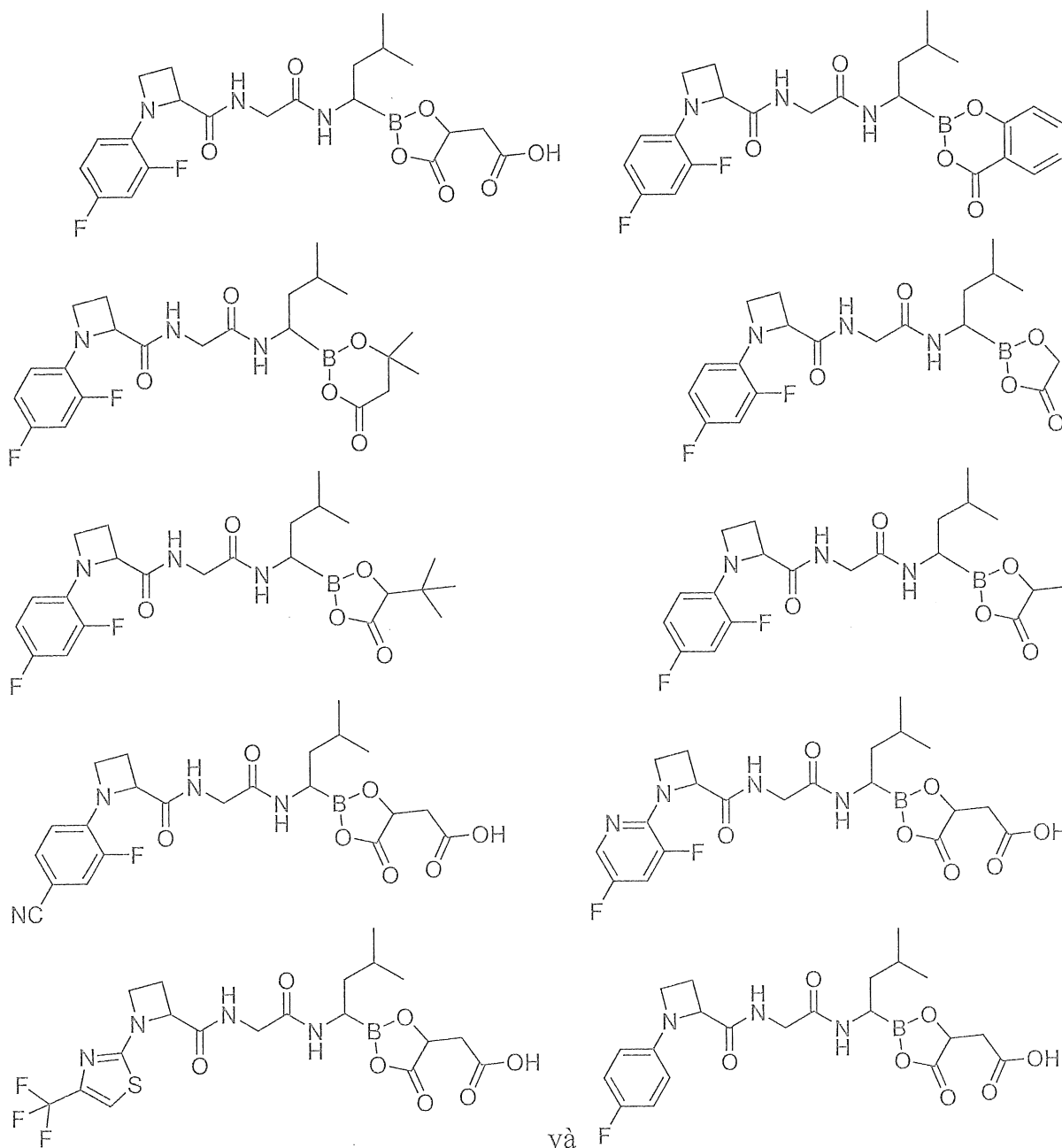


trong đó X được chọn từ $-C(R^a)_2-$ và Y được chọn từ $-C(R^b)_2-$; hoặc X được chọn từ $=C(R^c)-$ và Y được chọn từ $=C(R^d)-$, trong đó R^a , R^b , R^c và R^d đều được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} anky, trong đó C_{1-6} anky được thay thế tùy ý bởi một hoặc nhiều $-COOH$, hoặc R^a và R^b được liên kết để tạo thành vòng 3-6 nguyên tử, hoặc R^c và R^d được liên kết để tạo thành vòng 3-6 nguyên tử.

14. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo

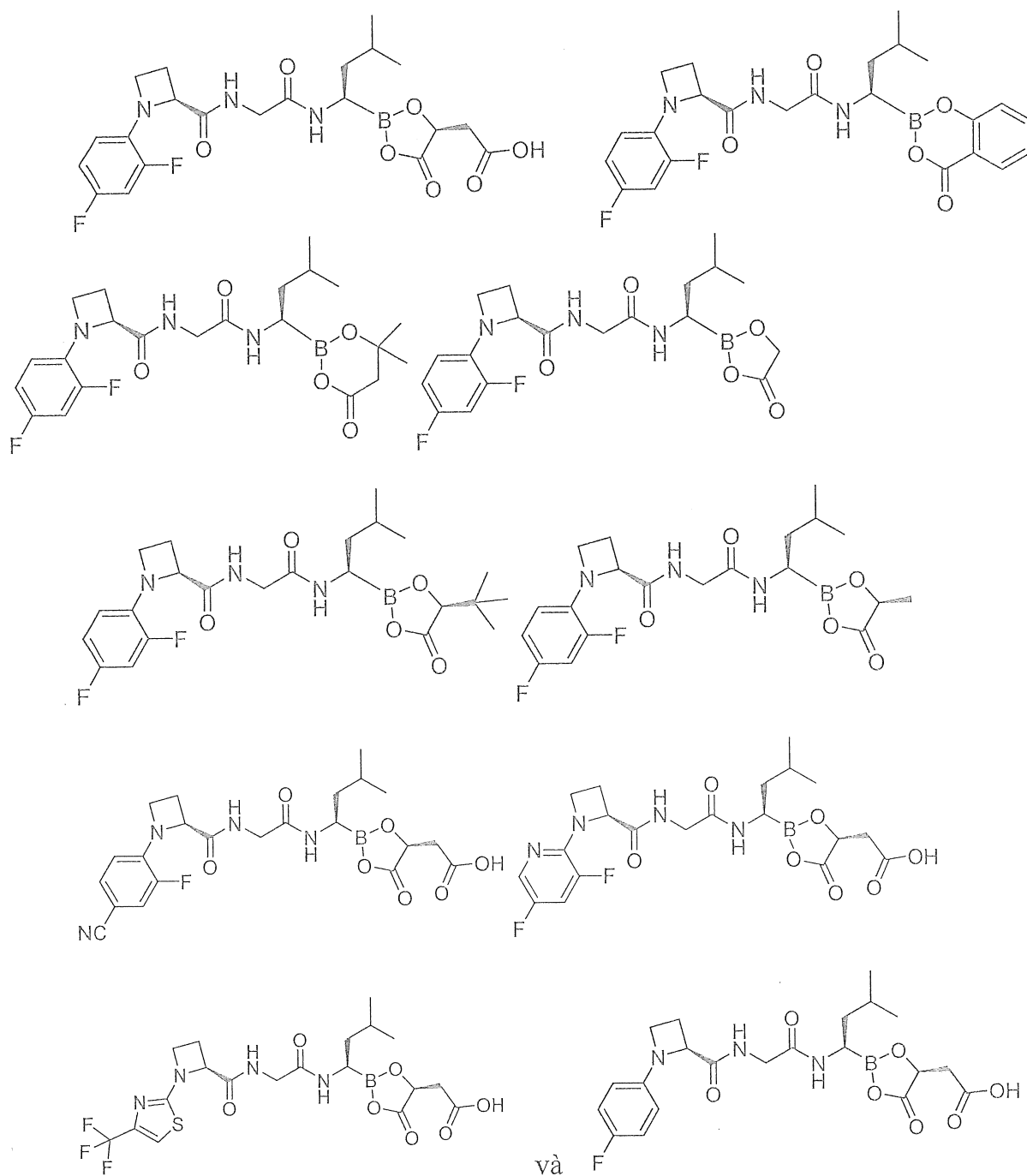


15. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



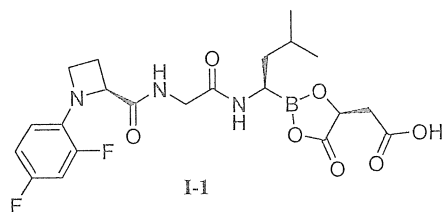
hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hữ biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng.

16. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hữ biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

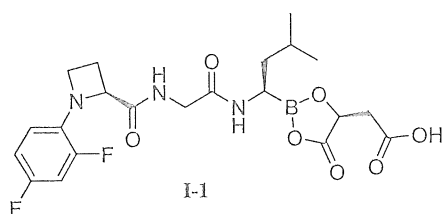


hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng.

17. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn biến của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, trong đó hợp chất là hợp chất I-1 và trong đó trong mẫu nhiễu xạ tia X sử dụng tia Cu-K α , tinh thể của hợp chất I-1 có các đỉnh nhiễu xạ tại 2 θ sau đây 6,00, 11,98, 17,88, 20,88 và 21,48,



18. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1, trong đó hợp chất là hợp chất I-1 và trong đó tinh thể của hợp chất I-1 có đặc điểm: hệ tinh thể: hệ đơn nghiêng; nhóm không gian: P 21; thông số ô mạng: $a = 24,4220(5)$ Å, $b = 8,4507(2)$ Å, $c = 24,4590(5)$ Å, $\alpha = 90$ độ, $\beta = 107,683(1)$ độ, $\gamma = 90$ độ; $Z = 8$



19. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, đồng phân hỗn hợp của chúng, đồng phân lập thể của chúng hoặc đồng phân hình học của chúng theo điểm 1.

1/1

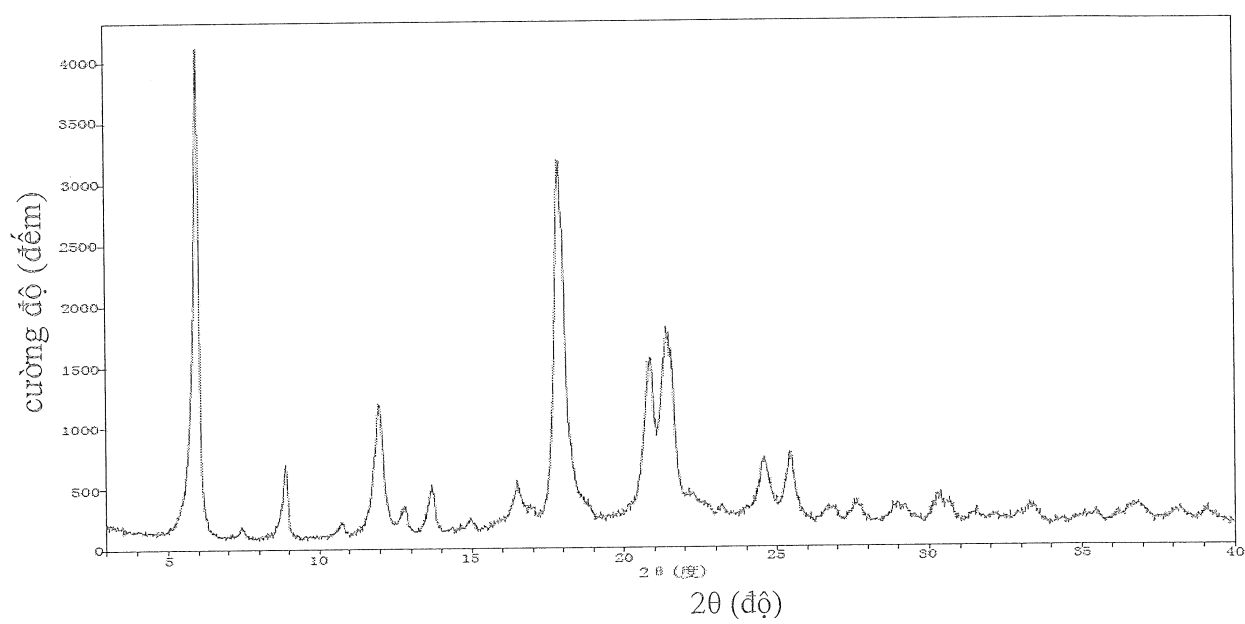


FIG. 1

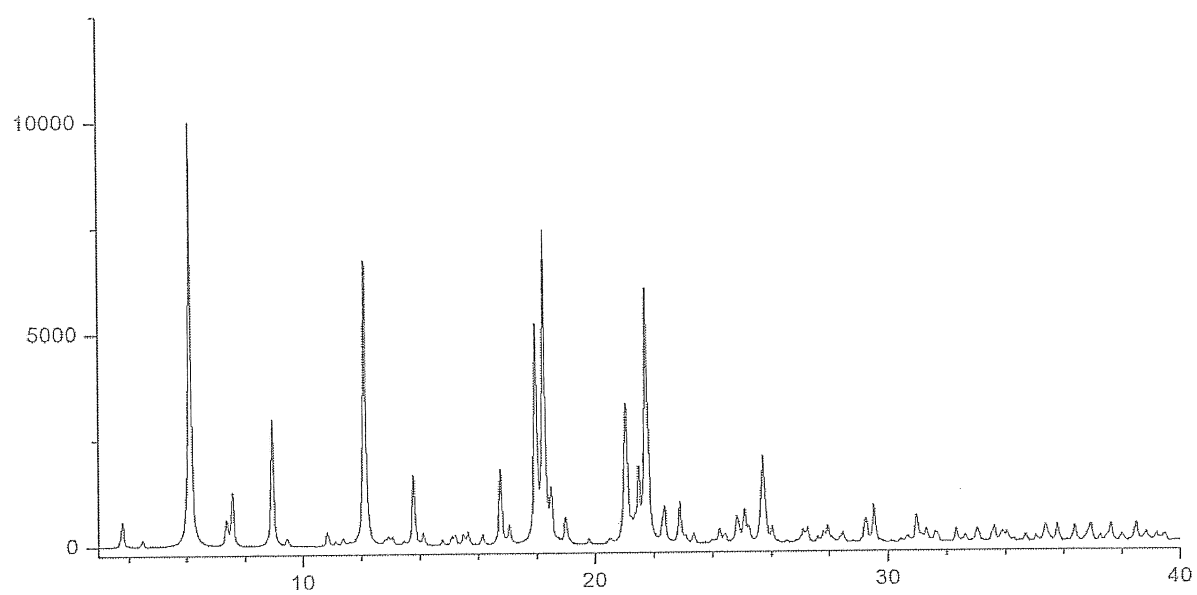


FIG. 2