



- (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} A61K 31/427; A61K 31/4439; A61K 31/433 (13) B



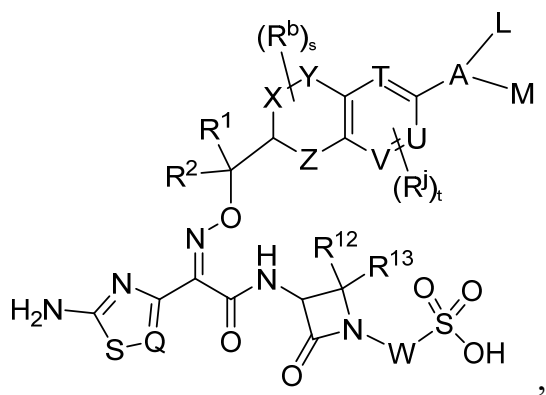
1-0047440

-
- (21) 1-2020-01643 (22) 27/09/2018
(86) PCT/US2018/053039 27/09/2018 (87) WO 2019/070492 11/04/2019
(30) 62/566,779 02/10/2017 US
(45) 25/06/2025 447 (43) 25/11/2020 392A
(73) Merck Sharp & Dohme LLC (US)
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, United States of America
(72) BIFTU, Tesfaye (US); HUANG, Xianhai (CN); LIU, Weiguo (US); PAN, Weidong (CN); PARK, Min (US); PASTERNAK, Alexander (US); SUN, Wanying (US); TANG, Haifeng (US); ZANG, Yi (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

- (54) HỢP CHẤT CHROMAN MONOBACTAM ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHIỄM KHUẨN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-01643

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất monobactam có công thức I:



(I)

và muối dược dụng của nó. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất monobactam theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất monobactam mới, quy trình điều chế chúng và sử dụng chúng dưới dạng chất để điều trị bệnh. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất monobactam hữu dụng làm chất kháng sinh để điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc đưa thuốc kháng sinh vào điều trị bệnh nhiễm khuẩn là một trong các thành tựu y học lớn của thế kỷ 20. Tuy nhiên, trong vài thập kỷ qua, vi khuẩn kháng nhiều loại thuốc kháng sinh đã bắt đầu xuất hiện trên toàn thế giới, đe dọa tính hiệu quả của việc điều trị bằng kháng sinh. Chỉ riêng ở Mỹ, ít nhất 23000 người mỗi năm tử vong do nhiễm trực tiếp vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh, và nhiều người khác chết vì các tình trạng bệnh tồn tại trước đó bị trầm trọng hơn do bệnh nhiễm tương tự. *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013*, Center for Disease Control, Atlanta, Georgia. Các thuốc kháng sinh mới là cần thiết để chống lại mối đe dọa hiện tại và tương lai của vi khuẩn kháng đa thuốc.

β -lactam là thuốc kháng sinh được sử dụng rộng rãi nhất để điều trị bệnh nhiễm khuẩn nghiêm trọng. Các thuốc kháng sinh này bao gồm carbapenem, cephalosporin, penicilin, và monobactam. Như quan sát được đối với các loại kháng sinh khác, khả năng kháng β -lactam đã xuất hiện. Đối với phần lớn vi khuẩn gram âm, khả năng kháng này về cơ bản là được thúc đẩy bởi biểu hiện của β -lactamaza, enzym thủy phân hợp chất β -lactam. Có 4 loại β -lactamaza khác nhau (A, B, C, và D) có khả năng thủy phân xen phủ nhưng khác biệt tập con của β -lactam (Drawz and Bonomo, *Clin. Micro. Rev.*, 2010, 23:160–201). Trong khi β -lactamaza loại B, cũng được biết đến như là metallo β -lactamaza (MBL), không phải là β -lactamaza phổ biến nhất tìm thấy trong phòng khám, tần suất và phân bố biểu hiện của chúng đang tăng và thể hiện mối đe dọa trong y học đáng kể vì (i) MBL có khả năng thủy phân tất cả các β -lactam ngoại trừ monobactam, và (ii) không giống như β -lactamaza loại A và C, không có chất ức chế có sẵn cho MBL.

Aztreonam, monobactam, được chấp thuận lần đầu tại Mỹ vào năm 1986 để điều trị bệnh nhiễm khuẩn gram âm hiếu khí và vẫn là monobactam duy nhất được sử dụng ở

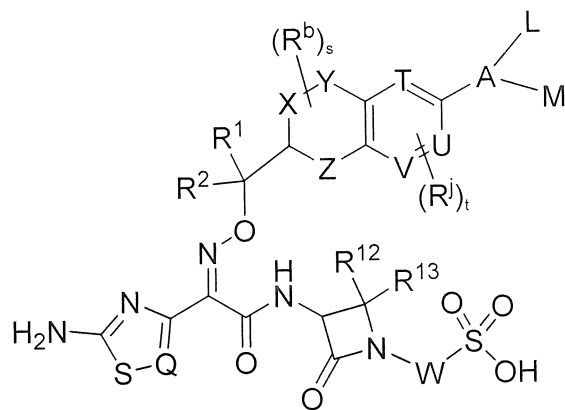
Mỹ ngày nay. Tuy nhiên, aztreonam có hoạt tính yếu đối với chủng *Pseudomonas* và *Acinetobacter*. Vì monobactam vốn dĩ kháng sự thủy phân bằng MBL, một số công ty đã bắt đầu phát triển hợp chất monobactam mới để điều trị bệnh nhiễm do vi khuẩn gram âm. Hợp chất monobactam chứa gốc thụ quan chứa sắt được bộc lộ trong WO 2007/065288, WO2012/073138, *J. Medicinal Chemistry* 56: 5541-5552 (2013), và *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 22:5989 (2012).

WO2017/106064 bộc lộ hợp chất biaryl monobactam và sử dụng chúng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn. Công bố đơn sáng chế Mỹ số US 2015/0045340 và số US 2014/0275007 bộc lộ oxamazin monobactam và sử dụng chúng làm chất chống vi khuẩn. Công bố đơn sáng chế Mỹ số US 2015/0266867 bộc lộ hợp chất monobactam mới để sử dụng làm chất chống vi khuẩn. WO 2013/110643 bộc lộ dẫn xuất monobactam được thế amidin mới và sử dụng chúng làm chất phản ứng kháng khuẩn. WO 2015/103583 bộc lộ dẫn xuất monobactam hữu dụng để điều trị bệnh lây nhiễm mà là bệnh nhiễm khuẩn.

Nhu cầu với thuốc kháng sinh mới để vượt qua khả năng kháng đa thuốc là liên tục. Hợp chất được bộc lộ theo sáng chế được thiết kế để đáp ứng nhu cầu y học này, thông qua việc dùng chính chúng hoặc kết hợp với thích hợp chất ức chế β -lactamaza.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến thiết kế và tổng hợp chất tương tự monobactam, loại thuốc kháng sinh mới hiệu quả rất cao đối với khoảng rộng vi khuẩn gram âm. Các hợp chất này và muối được dùng của chúng có thể hữu dụng làm chất điều trị bệnh để điều trị lâm sàng các bệnh nhiễm khác nhau do vi khuẩn gram âm, bao gồm chủng mà kháng đa thuốc. Các hợp chất có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với chất ức chế β -lactamaza thích hợp. Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I:



(I)

hoặc muối được dựng của nó, trong đó:

T là CH hoặc N, với điều kiện là không nhiều hơn hai trong số T, U và V là N;

U là CH hoặc N;

V là CH hoặc N;

W là

- 1) liên kết, hoặc
- 2) O;

Q là

- 1) N, hoặc
- 2) CR^3 ;

X là

- 1) O, hoặc
- 2) CH_2 ;

Y là

- 1) O,
- 2) NR^8 ,
- 3) S, hoặc
- 4) CH_2 ,

với điều kiện là khi Y là O, NR^8 hoặc S sau đó X không là O;

Z là

- 1) O,
- 2) S,
- 3) CH_2 , hoặc
- 4) NH,

với điều kiện là khi Z là O, S hoặc NH, sau đó X không là O;

A là

- 1) $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$,
- 2) $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{R}^7)-\text{AryC}$,
- 3) $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-\text{AryC}$,
- 4) AryC ,
- 5) $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{R}^7)-\text{HetC}$,
- 6) $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-\text{HetC}$,
- 7) HetC , hoặc
- 8) $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl,

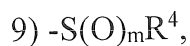
trong đó CH_2 và $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i ;

AryC là vòng thơm đơn vòng 5 đến 6 cạnh có 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng được chọn độc lập từ N, N là muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó AryC được dung hợp tùy ý với vòng heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-\text{NR}^g$;

HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn 4 đến 7 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng dị vòng được chọn độc lập từ N, N là muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i ;

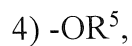
L là

- 1) không có,
- 2) R^4 ,
- 3) $-\text{NHR}^4$,
- 4) $-\text{N}(\text{R}^4)_2$,
- 5) $-\text{OR}^4$,
- 6) $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$,
- 7) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$,
- 8) $-\text{C}(\text{NH})\text{R}^4$, hoặc



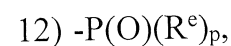
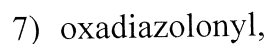
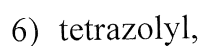
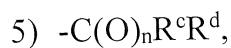
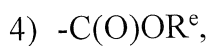
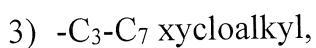
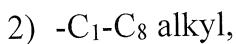
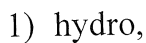
trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ R^e ;

M là



trong đó M không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ R^6 ;

R^1 là



trong đó $-C_1-C_8$ alkyl và $-C_3-C_7$ xycloalkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba R^a ;

R^2 là

- 1) hydro,
- 2) $-C_1-C_8$ alkyl,
- 3) $-C_3-C_7$ xycloalkyl,
- 4) $-C(O)OR^e$,
- 5) $-C(O)_nR^cR^d$,
- 6) tetrazolyl,
- 7) oxadiazolonyl,
- 8) HetA,
- 9) AryA,
- 10) $-S(O)_mR^e$,
- 11) $-S(O)_mNR^cR^d$, hoặc
- 12) $-P(O)(R^e)_p$,

trong đó $-C_1-C_8$ alkyl và $-C_3-C_7$ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a ,

với điều kiện là khi R^1 là $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^cR^d$, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$, sau đó R^2 không là $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^cR^d$, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$;

HetA là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn 4 đến 7 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng dị vòng được chọn độc lập từ N, N là muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c ;

AryA là vòng thơm đơn vòng 5 đến 6 cạnh có 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng được chọn độc lập từ N, N là muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c ;

R^3 là

- 1) hydro,
- 2) C_1-C_4 alkyl,
- 3) halogen, hoặc

4) C_3 - C_7 xycloalkyl,

trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_3 - C_7 xycloalkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba R^a ;

mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) $-C_1$ - C_{10} alkyl,
- 3) $-C_2$ - C_8 alkenyl,
- 4) $-(CH_2)_nOR^e$,
- 5) $-S(O)_mR^e$,
- 6) $-S(O)_mNR^cR^d$,
- 7) $-(CH_2)_nNR^cR^d$,
- 8) $-OC(O)R^e$,
- 9) $-C(O)OR^e$, $-CN$,
- 10) $-C(O)_nR^cR^d$,
- 11) $-NR^cC(O)R^e$,
- 12) $-NR^cC(O)OR^e$,
- 13) $-NR^cC(O)_nR^cR^d$,
- 14) $-NR^cS(O)_mR^e$,
- 15) $=NR^{11}$,
- 16) $-C_3$ - C_7 xycloalkyl,
- 17) $-O$ - C_3 - C_6 xycloalkyl,
- 18) $-C_1$ - C_{10} alkylen- C_3 - C_6 xycloalkyl,
- 19) $-O$ - C_1 - C_{10} alkylen- C_3 - C_6 xycloalkyl,
- 20) HetB,
- 21) $-O$ -HetB,

- 22) $-C_1-C_{10}\text{alkylen-HetB}$,
- 23) $-O-C_1-C_{10}\text{alkylen-HetB}$,
- 24) AryB,
- 25) $-O\text{-AryB}$,
- 26) $-C_1-C_{10}\text{alkylen-AryB}$, hoặc
- 27) $-O-C_1-C_{10}\text{alkylen-AryB}$,

trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

AryB là vòng thơm đơn vòng 5 đến 6 cạnh có 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng được chọn độc lập từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c ;

HetB là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn 4 đến 7 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng dị vòng được chọn độc lập từ N, N là muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a ;

R^5 là

- 1) hydro,
- 2) C_1-C_{10} alkyl,
- 3) $-C_2-C_8$ alkenyl,
- 4) $-(CH_2)_uOR^e$,
- 5) $-S(O)_vR^e$,
- 6) $-S(O)_vNR^cR^d$,
- 7) $-(CH_2)_uNR^cR^d$,
- 8) $-OC(O)R^e$,
- 9) $-C(O)OR^e$,
- 10) $-CN$,
- 11) $-C(O)_nR^cR^d$,
- 12) $-NR^cC(O)R^e$,
- 13) $-NR^cC(O)OR^e$,

- 14) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})_n\text{R}^c\text{R}^d$,
- 15) $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_v\text{R}^e$,
- 16) $=\text{NR}^{11}$,
- 17) $-\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl,
- 18) $-\text{O-C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl,
- 19) $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylen- $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl,
- 20) $-\text{O-C}_1\text{-C}_{10}$ alkylen- $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl,
- 21) HetB,
- 22) $-\text{O-HetB}$,
- 23) $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylen-HetB,
- 24) $-\text{O-C}_1\text{-C}_{10}$ alkylen-HetB,
- 25) AryB,
- 26) $-\text{O-AryB}$,
- 27) $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylen-AryB, hoặc
- 28) $-\text{O-C}_1\text{-C}_{10}$ alkylen-AryB,

trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

mỗi lần xuất hiện của R^6 độc lập là

- 1) halogen,
- 2) $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl,
- 3) $-\text{OR}^e$,
- 4) $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^e$,
- 5) $-\text{S}(\text{O})_v\text{NR}^c\text{R}^d$,
- 6) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$,
- 7) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$,
- 8) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$,

- 9) -CN,
- 10) -C(O)_nR^cR^d,
- 11) -C(NH)_nR^cR^d,
- 12) -(CH₂)_uNR^cR^d,
- 13) -(CH₂)_uNR^cR^d,
- 14) -N(R^c)(C(O)R^e),
- 15) -N(R^c)(C(O)OR^e),
- 16) -N(R^c)(C(O)_nR^cR^d),
- 17) -N(R^c)(S(O)_vR^e), hoặc
- 18) HetB;

R⁷ là

- 1) hydro,
- 2) C₁-C₃ alkyl, hoặc
- 3) C₃-C₇ xycloalkyl,

trong đó C₁-C₃ alkyl và C₃-C₇ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a;

R⁸ là

- 1) hydro,
- 2) C₁-C₄ alkyl, hoặc
- 3) C₃-C₇ xycloalkyl;

R⁹ là

- 1) hydro,
- 2) C₁-C₄ alkyl, hoặc
- 3) C₃-C₇ xycloalkyl;

R¹⁰ là

- 1) hydro,
- 2) C₁-C₄ alkyl, hoặc

3) C₃-C₇ xycloalkyl;

R¹¹ là

- 1) hydro,
- 2) C₁-C₄ alkyl, hoặc
- 3) C₃-C₇ xycloalkyl;

R¹² và R¹³ độc lập là

- 1) hydro,
- 2) -SC₁-C₃alkyl,
- 3) C₁-C₃ alkyl,
- 4) -(C₁-C₃alkylen)_nOC₁-C₃alkyl, hoặc
- 5) -(C₁-C₃alkylen)_nNC₁-C₃alkyl,

trong đó -SC₁-C₃alkyl, C₁-C₃ alkyl, -(C₁-C₃alkylen)_nOC₁-C₃alkyl và -(C₁-C₃alkylen)_nNC₁-C₃alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo, hoặc, thay vào đó, R¹² và R¹³ cùng với cacbon mà chúng được gắn vào, tạo thành C₄-C₇ xycloalkyl đơn vòng hoặc C₄-C₇ heteroxycloalkyl đơn vòng có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng dị vòng độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó C₄-C₇ xycloalkyl và C₄-C₇ heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ -F, -OH và -OC₁-C₃alkyl;

R¹⁴ là

- 1) hydro,
- 2) C₁-C₄ alkyl, hoặc
- 3) C₃-C₇ xycloalkyl;

mỗi lần xuất hiện của R^a độc lập là

- 1) hydro,
- 2) halogen,
- 3) C₁-C₃alkyl,
- 4) -NR^cR^d, hoặc

5) -OR^e;

mỗi lần xuất hiện của R^b độc lập là

- 1) hydro,
- 2) -C₁-C₆ alkyl,
- 3) -OC₁-C₆ alkyl,
- 4) OH,
- 5) N(R^g)₂, hoặc
- 6) halogen,

trong đó -C₁-C₃ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a;

mỗi lần xuất hiện của R^c và R^d độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) -C₁-C₁₀ alkyl,
- 3) -C₂-C₁₀ alkenyl,
- 4) -C₃-C₆ xycloalkyl,
- 5) -C₁-C₁₀ alkylen-C₃-C₆ xycloalkyl,
- 6) HetA,
- 7) -C₁-C₁₀alkylen-HetB,
- 8) AryB,
- 9) -C₁-C₁₀ alkylen-AryB, hoặc
- 10) -C₁-C₁₀ alkylen-HetB,

hoặc, theo cách khác, R^c và R^d cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, tạo thành heterxycloalkyl 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa một đến hai nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ O, S và -NR^g, và trong đó mỗi R^c và R^d không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f;

mỗi lần xuất hiện của R^e độc lập là:

- 1) hydro,

- 2) $-C_1-C_{10}$ alkyl,
- 3) $-C_2-C_{10}$ alkenyl,
- 4) $-OH$,
- 5) $-OC_1-C_4$ alkyl,
- 6) $-C_3-C_6$ xycloalkyl,
- 7) $-C_1-C_{10}$ alkylen- $-C_3-C_6$ xycloalkyl,
- 8) HetB,
- 9) $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB,
- 10) AryB,
- 11) $-C_1-C_{10}$ alkylen-AryB,
- 12) $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, hoặc
- 13) halogen,

trong đó mỗi Re không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^h ;

mỗi lần xuất hiện của R^f độc lập là:

- 1) halogen,
- 2) $-C_1-C_{10}$ alkyl,
- 3) $-OH$,
- 4) $-OC_1-C_4$ alkyl,
- 5) $-S(O)_mC_1-C_4$ alkyl,
- 6) $-CN$,
- 7) $-CF_3$,
- 8) $-OCHF_2$,
- 9) $-OCF_3$, hoặc
- 10) NH_2 ,

trong đó $-C_1-C_{10}$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phân tử thế độc lập được chọn từ $-OH$, halogen, xyano, và $-S(O)_2CH_3$;

mỗi lần xuất hiện của R^g độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) $-C(O)R^e$, hoặc
- 3) $-C_1-C_{10}$ alkyl,

trong đó $-C_1-C_{10}$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến năm flo;

mỗi lần xuất hiện của R^h độc lập là:

- 1) halogen,
- 2) $-C_1-C_{10}$ alkyl,
- 3) $-OH$,
- 4) $-OC_1-C_4$ alkyl,
- 5) $-S(O)_mC_1-C_4$ alkyl,
- 6) $-CN$,
- 7) $-CF_3$,
- 8) $-OCHF_2$, hoặc
- 9) $-OCF_3$,

trong đó $-C_1-C_{10}$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phân tử thế độc lập được chọn từ: $-OH$, halogen, xyano, hoặc $-S(O)_2CH_3$;

mỗi lần xuất hiện của R^i độc lập là:

- 1) $-C_1-C_8$ alkyl,
- 2) $-C_2-C_8$ alkenyl,
- 3) $-C_2-C_8$ alkynyl,
- 4) halogen,
- 5) $-OR^e$,

- 6) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$,
- 7) $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^d$,
- 8) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$,
- 9) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$,
- 10) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$,
- 11) $-\text{CN}$,
- 12) $-\text{C}(\text{O})_n\text{R}^e\text{R}^d$,
- 13) $-\text{NR}^e\text{R}^d$,
- 14) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{R}^d$,
- 15) $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^e$,
- 16) $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$,
- 17) $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})_n\text{R}^e\text{R}^d$,
- 18) $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$,
- 19) $=\text{NH}$,
- 20) $-\text{CF}_3$,
- 21) $-\text{OCF}_3$, hoặc
- 22) $-\text{OCHF}_2$;

mỗi lần xuất hiện của R^j độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl,
- 3) OR^{10} ,
- 4) $=\text{NR}^{10}$,
- 5) $\text{N}(\text{R}^{10})_2$, hoặc
- 6) halogen,

trong đó C_1-C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^b ;

mỗi n độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

mỗi m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

mỗi p độc lập là 1 hoặc 2;

mỗi q độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

mỗi s độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi t độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi u độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

mỗi v độc lập là 0, 1, hoặc 2.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh nhiễm khuẩn ở đối tượng, bao gồm bệnh nhiễm trùng vi khuẩn gram âm kháng đa thuốc, chứa hợp chất monobactam theo sáng chế và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dùng.

Hợp chất có công thức (I), cũng được gọi trong bản mô tả này là “hợp chất monobactam”, và muối được dùng của nó có thể hữu dụng, ví dụ, để ức chế sự sinh trưởng của chủng vi khuẩn gram âm, bao gồm nhưng không giới hạn ở, chủng *Pseudomonas*, *Klebsiella* và *Acinetobacter*, bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* và *Acinetobacter baumannii*, và/hoặc để điều trị hoặc ngăn ngừa biểu hiện lâm sàng của nó ở bệnh nhân.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhiễm khuẩn gram âm ở đối tượng cần điều trị, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng lượng hiệu quả của hợp chất monobactam theo sáng chế. Theo phương án cụ thể của sáng chế, phương pháp bao gồm việc dùng hợp chất ức chế beta lactamaza. Các phương án, phương án phụ và đặc điểm sáng chế còn được mô tả trong hoặc sẽ rõ ràng từ phần mô tả tiếp theo, các ví dụ và bộ yêu cầu bảo hộ đính kèm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến chất tương tự monobactam mới, loại thuốc kháng sinh có hiệu quả rất cao đối với khoảng rộng vi khuẩn gram âm. Các hợp chất này có ích lợi làm

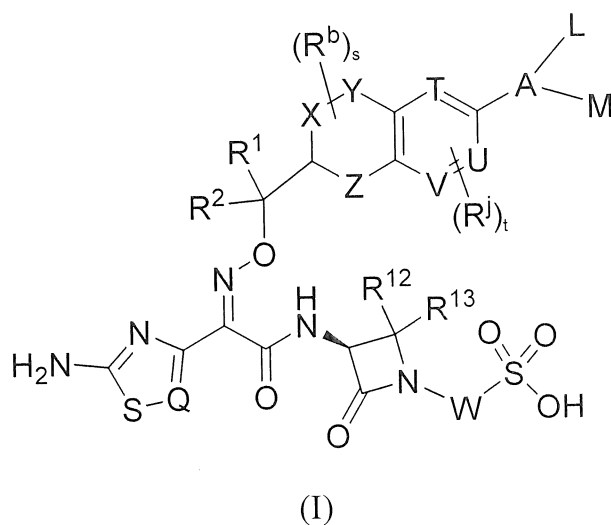
chất điều trị bệnh để điều trị lâm sàng các bệnh nhiễm khác nhau do vi khuẩn gram âm, bao gồm chủng mà kháng đa thuốc, và để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh lâm sàng kết hợp với nó.

Theo mỗi phương án trong số các phương án khác nhau của hợp chất theo sáng chế được mô tả ở đây, mỗi biến bao gồm hợp chất có công thức (I), và các phương án khác nhau của nó, mỗi biến được chọn độc lập với nhau trừ khi chỉ ra khác.

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I), và chất đồng phân không đối quang, đồng phân đối quang và epime riêng của hợp chất có công thức (I), và hỗn hợp của đồng phân không đối quang và/hoặc đồng phân đối quang của nó bao gồm hỗn hợp triệt quang. Sáng chế cũng bao gồm solvat, hydrat, đồng phân lập thể và đồng phân biến dạng bất kỳ của hợp chất có công thức (I), và muối được dụng bất kỳ của nó.

Hợp chất có công thức (I)

Theo một phương án, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có thể thích hợp để sử dụng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Theo phương án khác của sáng chế, T là CH hoặc N, với điều kiện là không nhiều hơn hai trong số T, U và V là N. Theo một loại của phương án này, T là CH hoặc N. Theo loại khác của phương án này, T là CH. Theo loại khác của phương án này, T là N.

Theo phương án khác của sáng chế, U là CH hoặc N. Theo một loại của phương án này, U là CH. Theo loại khác của phương án này, U là N.

Theo phương án khác của sáng chế, V = CH hoặc N. Theo một loại của phương án này, V là CH. Theo loại khác của phương án này, V là N.

Theo phương án khác của sáng chế, T, U và V là CH.

Theo phương án khác của sáng chế, W là liên kết hoặc O. Theo một loại của phương án này, W là liên kết. Theo loại khác của phương án này, W là O.

Theo phương án khác của sáng chế, Q là N hoặc CR^3 . Theo một loại của phương án này, Q là N. Theo loại khác của phương án này, Q là CR^3 .

Theo phương án khác của sáng chế, X là O hoặc CH_2 . Theo một loại của phương án này, X là O. Theo loại khác của phương án này, X là CH_2 .

Theo phương án khác, Y là O, NR^8 , S hoặc CH_2 , với điều kiện là khi Y là O, NR^8 hoặc S, sau đó X không là O. Theo phương án khác, Y là O, NR^8 , S hoặc CH_2 , với điều kiện là khi Y là Y là O, NR^8 hoặc S, sau đó X là CH_2 .

Theo phương án khác của sáng chế, Y là O, NR^8 , S hoặc CH_2 . Theo một loại của phương án này, Y là O hoặc CH_2 . Theo loại khác của phương án này, Y là NR^8 hoặc S. Theo loại khác của phương án này, Y là O. Theo loại khác của phương án này, Y là NR^8 . Theo loại khác của phương án này, Y là S. Theo loại khác của phương án này, Y là CH_2 .

Theo phương án khác, Z là O, S, CH_2 hoặc NH, với điều kiện là khi Z là O, S hoặc NH, sau đó X không là O. Theo một loại của phương án này, Z là O, S, CH_2 , hoặc NH. Theo loại khác của phương án này, Z là O hoặc CH_2 . Theo loại khác của phương án này, Z là S hoặc NH. Theo loại khác của phương án này, Z là O. Theo loại khác của phương án này, Z là S. Theo loại khác của phương án này, Z là CH_2 . Theo loại khác của phương án này, Z là NH.

Theo phương án khác của sáng chế, R^1 là hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_3-C_7$ xycloalkyl, $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^cR^d$, tetrazolyl, oxadiazolonyl, HetA, AryA, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl và $-C_3-C_7$ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a , với điều kiện là khi R^2 là $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^cR^d$,

$-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^eR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$, sau đó R^1 không là $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^eR^d$, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^eR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$.

Theo phương án khác của sáng chế, R^1 độc lập được chọn từ: hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, và $-C(O)OR^e$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a , với điều kiện là nếu R^2 là $-C(O)OR^e$, sau đó R^1 không là $-C(O)OR^e$.

Theo phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_3-C_7$ cycloalkyl, $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^eR^d$, tetrazolyl, oxadiazolonyl, HetA, AryA, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^eR^d$, và $-P(O)(R^e)_p$ trong đó C_1-C_8 alkyl và $-C_3-C_7$ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a . Theo phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, và $-C(O)OR^e$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a , với điều kiện là nếu R^2 là $-C(O)OR^e$, sau đó R^1 được chọn từ hydro, và $-C_1-C_8$ alkyl. Theo phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, và $-C(O)OR^e$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a . Theo phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ hydro, $-C_1-C_3$ alkyl, và $-CO_2H$. Theo phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ hydro, và $-C(O)OR^e$. Theo phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ hydro, và $-CO_2H$. Theo phương án khác của sáng chế, R^1 là hydro. Theo phương án khác của sáng chế, R^1 là $-C(O)OR^e$. Theo một loại của phương án này, R^1 là CO_2H .

Theo phương án khác của sáng chế, R^1 là hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^eR^d$, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^eR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a .

Theo phương án khác của sáng chế, R^1 là $-C_3-C_7$ xycloalkyl, tetrazolyl, oxadiazolonyl, HetA, hoặc AryA, trong đó $-C_3-C_7$ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a .

Theo phương án khác của sáng chế, R^1 là $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_3-C_7$ xycloalkyl, $-C(O)_nR^eR^d$, tetrazolyl, oxadiazolonyl, HetA, AryA, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^eR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl và $-C_3-C_7$ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a .

Theo phương án khác của sáng chế, R^1 là hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, hoặc $-C(O)OR^e$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba R^a . Theo một loại của phương án này, R^1 là hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, hoặc $-C(O)OR^e$. Theo loại khác của phương án này, R^1 là hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, hoặc $-CO_2H$. Theo loại khác của phương án này, R^1 là hydro, $-CH_3$, hoặc $-CO_2H$. Theo loại khác của phương án này, R^1 là $-CH_3$, hoặc $-CO_2H$. Theo loại khác của phương án này, R^1 là hydro. Theo loại khác của phương án này, R^1 là $-CO_2H$. Theo loại khác của phương án này, R^1 là CH_3 .

Theo phương án khác của sáng chế, R^1 là hydro hoặc $-C(O)OR^e$.

Theo phương án khác của sáng chế, R^1 là hydro hoặc $-CO_2H$. Theo một loại của phương án này, R^1 là hydro. Theo loại khác của phương án này, R^1 là $-CO_2H$.

Theo phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ $-C_1-C_6$ alkyl và $-C(O)OR^e$, trong đó $-C_1-C_6$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba R^a , với điều kiện là nếu R^2 là $-C(O)OR^e$, sau đó R^1 là $-C_1-C_6$ alkyl. Theo một loại của phương án này, R^1 được chọn từ $-CH_3$ và $-C(O)OH$, với điều kiện là nếu R^2 là $-C(O)OH$, sau đó R^1 là $-CH_3$. Theo phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ $-C_1-C_6$ alkyl và $-C(O)OR^e$. Theo một loại của phương án này, R^1 được chọn từ $-CH_3$ và $-C(O)OH$.

Theo phương án khác của sáng chế, R^2 là hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_3-C_7$ xycloalkyl, $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^cR^d$, tetrazolyl, oxadiazolonyl, HetA, AryA, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl và $-C_3-C_7$ xycloalkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba R^a , với điều kiện là khi R^1 là $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^cR^d$, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$, sau đó R^2 không là $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^cR^d$, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$.

Theo phương án khác của sáng chế, R^2 độc lập được chọn từ: hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, và $-C(O)OR^e$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba R^a , với điều kiện là nếu R^1 là $-C(O)OR^e$, sau đó R^2 không là $-C(O)OR^e$.

Theo phương án khác của sáng chế, R^2 là hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_3-C_7$ xycloalkyl, $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^cR^d$, tetrazolyl, oxadiazolonyl, HetA, AryA, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl và $-C_3-C_7$ xycloalkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba R^a .

Theo phương án khác của sáng chế, R^2 là hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^cR^d$, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a .

Theo phương án khác của sáng chế, R^2 là $-C_3-C_7$ xycloalkyl, tetrazolyl, oxadiazolonyl, HetA, hoặc AryA, trong đó $-C_3-C_7$ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a .

Theo phương án khác của sáng chế, R^2 là $-C_3-C_7$ xycloalkyl, $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^cR^d$, tetrazolyl, oxadiazolonyl, HetA, AryA, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$, trong đó $-C_3-C_7$ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a .

Theo phương án khác của sáng chế, R^2 được chọn từ hydro, $-C_1-C_8$ alkyl và $-C(O)OR^e$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a , với điều kiện là nếu R^1 là $-C(O)OR^e$, sau đó R^2 được chọn từ hydro và $-C_1-C_8$ alkyl.

Theo phương án khác của sáng chế, R^2 là hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, hoặc $-C(O)OR^e$, trong đó $-C_1-C_8$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a . Theo một loại của phương án này, R^2 là hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, hoặc $-C(O)OR^e$. Theo loại khác của phương án này, R^2 là hydro, $-C_1-C_8$ alkyl, hoặc $-CO_2H$. Theo loại khác của phương án này, R^2 là hydro, $-CH_3$, hoặc $-CO_2H$. Theo loại khác của phương án này, R^2 là $-CH_3$, hoặc $-CO_2H$. Theo loại khác của phương án này, R^2 là hydro. Theo loại khác của phương án này, R^2 là $-CO_2H$. Theo loại khác của phương án này, R^2 là CH_3 .

Theo phương án khác của sáng chế, R^2 là hydro hoặc $-C_1-C_8$ alkyl.

Theo phương án khác của sáng chế, R^2 là hydro hoặc $-CH_3$. Theo một loại của phương án này, R^2 là hydro. Theo loại khác của phương án này, R^2 là $-CH_3$.

Theo phương án khác của sáng chế, R^2 được chọn từ $-C_1-C_6$ alkyl và $-C(O)OR^e$, trong đó $-C_1-C_6$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a , với điều kiện là nếu R^1 là $-C(O)OR^e$, sau đó R^2 là $-C_1-C_6$ alkyl. Theo phương án khác của sáng chế, R^2 được chọn từ $-C_1-C_6$ alkyl và $-C(O)OR^e$. Theo một loại của phương án này, R^1 được

chọn từ $-\text{CH}_3$ và $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, với điều kiện là nếu R^2 là $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, sau đó R^1 là $-\text{CH}_3$. Theo một loại của phương án này, R^1 được chọn từ $-\text{CH}_3$ và $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Theo phương án khác, R^1 và R^2 độc lập được chọn từ $-\text{CH}_3$, và $-\text{CO}_2\text{H}$, trong đó $-\text{CH}_3$ không được thể hoặc được thể bằng một đến ba R^a , với điều kiện là nếu R^1 là $-\text{CO}_2\text{H}$, sau đó R^2 là $-\text{CH}_3$, và nếu R^2 là $-\text{CO}_2\text{H}$, sau đó R^1 là $-\text{CH}_3$.

Theo phương án khác, R^3 là hydro, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, halogen, hoặc $\text{C}_3\text{-C}_7\text{xycloalkyl}$, trong đó $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl và $\text{C}_3\text{-C}_7\text{xycloalkyl}$ không được thể hoặc được thể bằng một đến ba R^a . Theo một loại của phương án này, R^3 là hydro, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, hoặc halogen, trong đó $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba R^a . Theo một loại của phương án này, R^3 là hydro hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl. Theo loại khác của phương án này, R^3 là $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl. Theo loại khác của phương án này, R^3 là hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập: hydro, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^e$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^d$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{R}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_n\text{R}^e\text{R}^d$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})_n\text{R}^e\text{R}^d$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$, $=\text{NR}^{11}$, $-\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl, $-\text{O-C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylen-C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$, $-\text{O-C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylen-C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$, HetB, $-\text{O-HetB}$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylen-HetB}$, $-\text{O-C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylen-HetB}$, AryB, $-\text{O-AryB}$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylen-AryB}$, hoặc $-\text{O-C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylen-AryB}$, trong đó R^4 không được thể hoặc được thể bằng một đến bốn R^6 , hoặc trong đó R^4 và M, cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo ra heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa một đến hai nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ O, S và $-\text{NR}^g$.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập: hydro, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^e$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^d$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{R}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_n\text{R}^e\text{R}^d$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})_n\text{R}^e\text{R}^d$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$, $=\text{NR}^{11}$, $-\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl, $-\text{O-C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylen-C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$, $-\text{O-C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylen-C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$, HetB, $-\text{O-HetB}$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylen-HetB}$, $-\text{O-C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylen-HetB}$, AryB, $-\text{O-AryB}$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylen-AryB}$, hoặc $-\text{O-C}_1\text{-C}_{10}\text{alkylen-AryB}$, trong đó R^4 không được thể hoặc được thể bằng một đến bốn R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập: hydro, -C₁-C₁₀ alkyl, $-(CH_2)_nOR^e$, $-(CH_2)_nNR^cR^d$, $=NR^{11}$, -C₁-C₁₀alkylen-C₃-C₆cycloalkyl, hoặc -C₁-C₁₀alkylen-HetB, trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập: hydro, -C₁-C₁₀ alkyl, $-(CH_2)_nOR^e$, $-(CH_2)_nNR^cR^d$, hoặc -C₁-C₁₀alkylen-HetB, trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập: -C₁-C₁₀ alkyl, $-(CH_2)_nOR^e$, $-(CH_2)_nNR^cR^d$, hoặc -C₁-C₈alkylen-HetB, trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^4 là: -C₁-C₁₀ alkyl, trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^4 là $-(CH_2)_nOR^e$, trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^4 là $-(CH_2)_nNR^cR^d$, trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^4 là -C₁-C₆alkylen-HetB, trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập là: hydro, -C₁-C₁₀ alkyl, $-(CH_2)_nNR^cR^d$, hoặc -C₁-C₁₀alkylen-HetB, trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập là: -C₁-C₁₀ alkyl, $-(CH_2)_nNR^cR^d$, hoặc -C₁-C₁₀alkylen-HetB, trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo một loại của phương án này, R^4 độc lập là: -CH₃, $-(CH_2)_nNH_2$, hoặc -CH₂-HetB, trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo loại khác của phương án này, R^4 độc lập là: -CH₃, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, -CH₂-pyrrolidin, hoặc -CH₂-azetidin, trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo loại khác của phương án này, R^4 độc lập là: -CH₃, $-(CH_2)_3NH_2$, -CH₂-pyrrolidin, hoặc -CH₂-azetidin. Theo loại khác của phương án này,

R^4 độc lập là: $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, hoặc $-\text{CH}_2$ -azetidin, trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo loại khác của phương án này, R^4 độc lập là: $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, hoặc $-\text{CH}_2$ -azetidin.

Theo loại khác của phương án này, R^4 độc lập là: $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, hoặc $-\text{CH}_2$ -azetidin. Theo loại khác của phương án này, R^4 độc lập là: $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, hoặc $-\text{CH}_2$ -azetidin. Theo loại khác của phương án này, R^4 độc lập là: $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, hoặc $-\text{CH}_2$ -azetidin.

Theo phương án khác của sáng chế, R^5 là H, C_1 - C_{10} alkyl, $-\text{C}_1$ - C_6 alkyl- $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})_2$, $-\text{C}_2$ - C_8 alkenyl, $-(\text{CH}_2)_u\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{S}(\text{O})_v\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_n\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})_n\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_v\text{R}^{\text{e}}$, $=\text{NR}^{14}$, $-\text{C}_3$ - C_7 xycloalkyl, $-\text{O}-\text{C}_3$ - C_6 xycloalkyl, $-\text{C}_1$ - C_{10} alkylen- C_3 - C_6 xycloalkyl, $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_{10} alkylen- C_3 - C_6 xycloalkyl, HetB, $-\text{O}$ -HetB, $-\text{C}_1$ - C_{10} alkylen-HetB, $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_{10} alkylen-HetB, AryB, $-\text{O}$ -AryB, $-\text{C}_1$ - C_{10} alkylen-AryB, hoặc $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_{10} alkylen-AryB, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, R^5 là H, C_1 - C_{10} alkyl, $-\text{C}_1$ - C_6 alkyl- $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})_2$, $-(\text{CH}_2)_u\text{OR}^{\text{c}}$, $(\text{CH}_2)_u\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}_1$ - C_{10} alkylen- C_3 - C_6 xycloalkyl, hoặc $-\text{C}_1$ - C_{10} alkylen-HetB, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo phương án khác của sáng chế, R^5 là H, C_1 - C_6 alkyl, $-\text{C}_1$ - C_4 alkyl- $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})_2$, $(\text{CH}_2)_u\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ or $-\text{C}_1$ - C_{10} alkylen-HetB, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo phương án khác của sáng chế, R^5 là $-\text{C}_1$ - C_2 alkyl- $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})_2$, $(\text{CH}_2)_u\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ hoặc $-\text{C}_1$ - C_{10} alkylen-HetB, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, R^5 là $-\text{C}_1$ - C_2 alkyl- $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})_2$, $(\text{CH}_2)_u\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ hoặc $-\text{C}_1$ - C_{10} alkylen-HetB, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo một loại của phương án này, R^5 là $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2$ -azetidin, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, hoặc $-\text{CH}_2$ - $\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ R^6 . Theo loại khác của phương án này, R^5 là $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2$ -azetidin, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, hoặc $-\text{CH}_2$ - $\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, R^5 là $-C_1-C_2\text{alkyl}-(NR^eR^d)_2$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo một loại của phương án này, R^5 là $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, R^5 là $(\text{CH}_2)_uNR^eR^d$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo một loại của phương án này, R^5 là $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, hoặc $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ R^6 . Theo loại khác của phương án này, R^5 là $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, hoặc $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, R^5 là $-C_1-C_{10}\text{alkylen-HetB}$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo một loại của phương án này, R^5 là $-C_1-C_4\text{alkylen-HetB}$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo loại khác của phương án này, R^5 là $-\text{CH}_2\text{-azetidin}$.

Theo phương án khác của sáng chế, R^5 là $-C_1-C_4\text{alkyl}-(NR^eR^d)_2$, hoặc $(\text{CH}_2)_uNR^eR^d$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo một loại của phương án này, R^5 là $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo loại khác của phương án này, R^5 là $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn OR^e . Theo loại khác của phương án này, R^5 là $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn OH .

Theo loại khác của phương án này, R^5 là $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 . Theo loại khác của phương án này, R^5 là $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn OR^e . Theo loại khác của phương án này, R^5 là $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn OH .

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, $-C_1-C_6\text{alkyl}$, $-OR^e$, và $-(CH_2)_uNR^cR^d$.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, $-C_1-C_6\text{alkyl}$, và $-OR^e$.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, $-OR^e$, và $-(CH_2)_uNR^cR^d$.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: $-C_1-C_6\text{alkyl}$, và $-OR^e$.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^6 là $-OR^e$. Theo một loại của phương án này, R^6 là OH.

Theo phương án khác của sáng chế, R^7 là hydro, C_1-C_3 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, trong đó C_1-C_3 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a . Theo một loại của phương án này, R^7 là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl, trong đó C_1-C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a . Theo loại khác của phương án này, R^7 là C_1-C_3 alkyl, trong đó C_1-C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a . Theo loại khác của phương án này, R^7 là hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, R^8 là hydro, C_1-C_4 alkyl, hoặc C_3-C_7 xycloalkyl. Theo một loại của phương án này, R^8 là hydro hoặc C_1-C_4 alkyl. Theo loại khác của phương án này, R^8 là C_1-C_4 alkyl. Theo loại khác của phương án này, R^8 là hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, R^9 là hydro hoặc C_1-C_4 alkyl. Theo một loại của phương án này, R^9 là C_1-C_4 alkyl. Theo loại khác của phương án này, R^9 là hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, R^{10} là hydro, C_1-C_4 alkyl, hoặc C_3-C_7 xycloalkyl. Theo một loại của phương án này, R^{10} là hydro hoặc C_1-C_4 alkyl. Theo loại khác của phương án này, R^{10} là C_1-C_4 alkyl. Theo loại khác của phương án này, R^{10} là hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, R^{11} là hydro, C_1-C_4 alkyl, hoặc C_3-C_7 xycloalkyl. Theo một loại của phương án này, R^{11} là hydro hoặc C_1-C_4 alkyl. Theo loại

khác của phương án này, R^{11} là C_1 - C_4 alkyl. Theo loại khác của phương án này, R^{11} là hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, R^{12} và R^{13} độc lập là hydro, $-SC_1$ - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkyl, $-(C_1$ - C_3 alkylen) $_n$ OC $_1$ - C_3 alkyl, hoặc $-(C_1$ - C_3 alkylen) $_n$ NC $_1$ - C_3 alkyl, trong đó $-SC_1$ - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkyl, $-(C_1$ - C_3 alkylen) $_n$ OC $_1$ - C_3 alkyl và $-(C_1$ - C_3 alkylen) $_n$ NC $_1$ - C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo, hoặc, theo cách khác, R^{12} và R^{13} , cùng với cacbon mà chúng được gắn vào, tạo ra C_4 - C_7 xycloalkyl đơn vòng hoặc C_4 - C_7 heteroxycloalkyl đơn vòng với 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó C_4 - C_7 xycloalkyl và C_4 - C_7 heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ -F, -OH và -OC $_1$ - C_3 alkyl.

Theo phương án khác của sáng chế R^{12} và R^{13} độc lập là hydro, $-SC_1$ - C_3 alkyl, hoặc C_1 - C_3 alkyl, trong đó $-SC_1$ - C_3 alkyl, và C_1 - C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo, hoặc theo cách khác R^{12} và R^{13} cùng với cacbon mà chúng được gắn vào tạo ra C_4 - C_6 xycloalkyl đơn vòng hoặc C_4 - C_6 heteroxycloalkyl đơn vòng với 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó C_4 - C_6 xycloalkyl và C_4 - C_6 heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ -F, -OH và -OC $_1$ - C_3 alkyl. Theo một loại của phương án này của sáng chế R^{12} và R^{13} độc lập là hydro, $-SC_1$ - C_3 alkyl, hoặc C_1 - C_3 alkyl, trong đó $-SC_1$ - C_3 alkyl, và C_1 - C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo.

Theo phương án khác của sáng chế R^{12} và R^{13} độc lập là C_1 - C_3 alkyl, trong đó C_1 - C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo, hoặc theo cách khác R^{12} và R^{13} cùng với cacbon mà chúng được gắn vào tạo ra C_4 - C_6 xycloalkyl đơn vòng không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ -F, -OH và -OC $_1$ - C_3 alkyl.

Theo phương án khác của sáng chế R^{12} và R^{13} độc lập là C_1 - C_3 alkyl, trong đó C_1 - C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo. Theo một loại của phương án này của sáng chế R^{12} và R^{13} độc lập là C_1 - C_3 alkyl. Theo loại khác của phương

án này, R^{12} và R^{13} độc lập là CH_3 , trong đó CH_3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba flo.

Theo phương án khác của sáng chế R^{12} là C_1 - C_3 alkyl, trong đó C_1 - C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo. Theo một loại của phương án này, R^{12} là CH_3 , trong đó CH_3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba flo. Theo loại khác của phương án này, $R^{12} = -CH_3$.

Theo phương án khác của sáng chế R^{13} là C_1 - C_3 alkyl, trong đó C_1 - C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo. Theo một loại của phương án này, R^{13} là CH_3 , trong đó CH_3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba flo. Theo loại khác của phương án này, $R^{13} = -CH_3$.

Theo phương án khác của sáng chế, R^{14} là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl. Theo một loại của phương án này, R^{14} là C_1 - C_4 alkyl. Theo loại khác của phương án này, R^{14} là hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^a độc lập là hydro, halogen, C_1 - C_3 alkyl, $-NR^cR^d$ hoặc $-OR^e$. Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^a độc lập là hydro, halogen, hoặc C_1 - C_3 alkyl. Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^a độc lập là hydro hoặc C_1 - C_3 alkyl. Theo phương án khác của sáng chế, R^a là hydro. Theo phương án khác của sáng chế, R^a là C_1 - C_3 alkyl.

Theo phương án khác của sáng chế, HetA là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh với 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c . Theo một loại của phương án này, Het A là vòng đơn vòng no không được thế hoặc được thế. Theo loại khác của phương án này, HetA là vòng đơn vòng không no đơn không được thế hoặc được thế.

Theo phương án khác của sáng chế, HetA là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 4 cạnh với 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c . Theo một loại của phương án này, Het A là vòng đơn vòng no không được thế hoặc được thế. Theo loại khác của phương án này, HetA là vòng đơn vòng không no đơn không được thế hoặc được thế.

Theo phương án khác của sáng chế, HetA là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 5 cạnh với 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c. Theo một loại của phương án này, Het A là vòng đơn vòng no không được thế hoặc được thế. Theo loại khác của phương án này, HetA là vòng đơn vòng không no đơn không được thế hoặc được thế.

Theo phương án khác của sáng chế, HetA là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 6 cạnh với 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c. Theo một loại của phương án này, Het A là vòng đơn vòng no không được thế hoặc được thế. Theo loại khác của phương án này, HetA là vòng đơn vòng không no đơn không được thế hoặc được thế.

Theo phương án khác của sáng chế, HetA là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 7 cạnh với 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c. Theo một loại của phương án này, Het A là vòng đơn vòng no không được thế hoặc được thế. Theo loại khác của phương án này, HetA là vòng đơn vòng không no đơn không được thế hoặc được thế.

Theo phương án khác của sáng chế, AryA là vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c.

Theo phương án khác của sáng chế, AryA là vòng thơm đơn vòng có 5 cạnh có 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c.

Theo phương án khác của sáng chế, AryA là vòng thơm đơn vòng có 6 cạnh có 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c.

Theo phương án khác của sáng chế, R^b là hydro, -C₁-C₆ alkyl, -OC₁-C₆ alkyl, OH, N(R⁹)₂ hoặc halogen, trong đó -C₁-C₃ alkyl không được thế hoặc được thế bằng

một đến ba R^a . Theo một loại của phương án này, R^b là hydro, $-C_1-C_6$ alkyl. Theo loại khác của phương án này, R^b là $-C_1-C_6$ alkyl.

Theo phương án khác của sáng chế, A là $-C(=NH)-NH$, $-(CH_2)_qN(R^7)-AryC$, $-(CH_2)_qO-AryC$, $AryC$, $-(CH_2)_qN(R^7)-HetC$, $-(CH_2)_qO-HetC$, $HetC$, hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo phương án khác của sáng chế, A là $-C(=NH)-NH$, $AryC$, hoặc $HetC$, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo phương án khác của sáng chế, A là $-C(=NH)-NH$, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo phương án khác của sáng chế, A là $AryC$ hoặc $HetC$, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo loại khác của phương án này, A là pyrazol, imidazol, pyridin, pyrimidin, dihydroimidazol, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, hoặc tetrahydropyridopyrimidin, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo loại khác của phương án này, A là pyrazol, imidazol, pyridin, pyrimidin, 2,3-dihydroimidazol, 4,5-dihydroimidazol, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 3,4-dihydropyrimidin hoặc 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo phương án khác của sáng chế, A là pyridin, pyrazol, pyrimidin, tetrahydropyrimidin, dihydroimidazol hoặc 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin. Theo một loại của phương án này, A là pyridin, pyrazol, pyrimidin, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 4,5-dihydroimidazol hoặc 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin. Theo loại khác của phương án này, A là pyridin, pyrazol, pyrimidin, 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 4,5-dihydroimidazol hoặc 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin. Theo loại khác của phương án này, A là pyridin, pyrazol, pyrimidin, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 1,2,3,4-tetrahydropyridopyrimidin; 4,5-dihydroimidazol, hoặc 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin.

Theo phương án khác của sáng chế, A là pyridin, pyrazol, pyrimidin, tetrahydropyrimidin, hoặc dihydroimidazol. Theo một loại của phương án này, A là pyridin, pyrazol, pyrimidin, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin, hoặc 4,5-dihydroimidazol. Theo loại khác của phương án này, A là pyridin, pyrazol, pyrimidin, 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin, hoặc 4,5-dihydroimidazol. Theo loại khác của phương án này, A là pyridin, pyrazol, pyrimidin, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 1,2,3,4-tetrahydropyridopyrimidin; hoặc 4,5-dihydroimidazol.

Theo phương án khác của sáng chế, A là pyrazol, imidazol, pyridin, pyrimidin, dihydroimidazol, tetrahydropyrimidin hoặc tetrahydropyridopyrimidin. Theo một loại của phương án này, A là pyrazol, imidazol, pyridin, pyrimidin, 4,5-dihydroimidazol, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin, hoặc 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin. Theo loại khác của phương án này, A là pyrazol, imidazol, pyridin, pyrimidin, 4,5-dihydroimidazol, 1,2,3,4-tetrahydropyridopyrimidin, hoặc 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin. Theo loại khác của phương án này, A là pyrazol, imidazol, pyridin, pyrimidin, 4,5-dihydroimidazol, hoặc 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin. Theo loại khác của phương án này, A là pyrazol, imidazol, pyridin, pyrimidin, 4,5-dihydroimidazol, hoặc 1,2,3,4-tetrahydropyridopyrimidin. Theo loại khác của phương án này, A là 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin.

Theo phương án khác của sáng chế, A là pyrazol, pyridin, pyrimidin, dihydroimidazol hoặc tetrahydropyridopyrimidin. Theo một loại của phương án này, A là pyridin, pyrazol, pyrimidin, 4,5-dihydroimidazol, hoặc 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin. Theo loại khác của phương án này, A là pyridin, pyrazol, pyrimidin, hoặc 4,5-dihydroimidazol. Theo loại khác của phương án này, A là pyridin. Theo loại khác của phương án này, A là pyrazol. Theo loại khác của phương án này, A là pyrimidin. Theo loại khác của phương án này, A là 4,5-dihydroimidazol. Theo loại khác của phương án này, A là 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin.

Theo phương án khác, AryC là vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó AryC tùy ý dung hợp với

vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$.

Theo phương án khác, AryC là vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có 0, 1, hoặc 2 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó AryC tùy ý dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$.

Theo phương án khác, AryC là vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó AryC tùy ý dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$.

Theo phương án khác, AryC là vòng thơm đơn vòng có 6 cạnh có 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó AryC tùy ý dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$.

Theo phương án khác của sáng chế, AryC là vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó AryC tùy ý dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo một loại của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng piperidin.

Theo phương án khác, AryC là vòng thơm đơn vòng có 6 cạnh có 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được

thể hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo một loại của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng piperidin.

Theo phương án khác của sáng chế, AryC là vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo một loại của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng piperidin.

Theo phương án khác của sáng chế, AryC là vòng thơm đơn vòng có 5 cạnh có 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo một loại của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng piperidin.

Theo phương án khác của sáng chế, AryC là vòng thơm đơn vòng có 5 cạnh có 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo phương án khác của sáng chế, AryC là vòng thơm đơn vòng có 6 cạnh có 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó AryC tùy ý được

dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo một loại của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng piperidin.

Theo phương án khác của sáng chế, AryC là vòng thơm đơn vòng có 6 cạnh có 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo phương án khác, AryC là pyrazol, imidazol, pyridin, hoặc pyrimidin, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , và trong đó AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo một loại của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, AryC tùy ý được dung hợp với vòng piperidin.

Theo phương án khác, AryC là pyrazol, pyridin, hoặc pyrimidin, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo phương án khác của sáng chế, AryC là pyridin, pyrazol, hoặc pyrimidin, trong đó AryC tùy ý được dung hợp với vòng piperidin.

Theo phương án khác của sáng chế, AryC là pyridin, pyrazol, hoặc pyrimidin.

Theo phương án khác của sáng chế, AryC là pyridin, trong đó AryC tùy ý được dung hợp với vòng piperidin.

Theo phương án khác của sáng chế, AryC là pyridin.

Theo phương án khác của sáng chế, AryC là pyrazol.

Theo phương án khác của sáng chế, AryC là pyrimidin.

Theo phương án khác của sáng chế, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó HetC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo một loại của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó HetC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó HetC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó HetC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$.

Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một

đến bốn R^i . Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó HetC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$.

Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó HetC tùy ý được dung hợp với vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-NR^g$. Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no không được thế hoặc được thế. Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng không no đơn không được thế hoặc được thế.

Theo phương án khác của sáng chế, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 4 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo một loại của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 4 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo loại khác của phương án này của sáng chế, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 4 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo loại khác của phương án này của sáng chế, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 4 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo loại khác của phương án này của sáng chế, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 4 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo loại khác của phương án này của sáng chế, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 4 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no không được thế hoặc được thế. Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng không no đơn không được thế hoặc được thế.

Theo phương án khác của sáng chế, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 5 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo một loại của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 5 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 5 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 5 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 5 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no

hoặc không no đơn có 5 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^1 . Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no không được thế hoặc được thế. Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng không no đơn không được thế hoặc được thế.

Theo phương án khác của sáng chế, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 6 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^1 , trong đó HetC tùy ý được dung hợp với vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh. Theo một loại của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 6 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^1 , trong đó HetC tùy ý được dung hợp với vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh.

Theo phương án khác của sáng chế, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 6 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^1 , trong đó HetC tùy ý được dung hợp với vòng phenyl. Theo một loại của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 6 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^1 , trong đó HetC tùy ý được dung hợp với vòng phenyl.

Theo phương án khác của sáng chế, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 6 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^1 . Theo một loại của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 6 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^1 .

Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no không được thế hoặc được thế. Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng không no đơn không được thế hoặc được thế.

Theo phương án khác của sáng chế, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo một loại của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i . Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng no không được thế hoặc được thế. Theo loại khác của phương án này, HetC là vòng đơn vòng không no đơn không được thế hoặc được thế.

Theo phương án khác của sáng chế, HetC là dihydroimidazol, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, hoặc tetrahydropyridopyrimidin, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo phương án khác của sáng chế, HetC là dihydroimidazol, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, hoặc tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo phương án khác, HetC là 2,3-dihydroimidazol, 4,5-dihydroimidazol, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 3,4-dihydropyrimidin, hoặc 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin, trong đó HetC không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo phương án khác, HetC là dihydroimidazol, hoặc tetrahydropyridopyrimidin, trong đó HetC không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo phương án khác, HetC là 2,3-dihydroimidazol, 4,5-dihydroimidazol, hoặc 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin, trong đó HetC không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i .

Theo phương án khác của sáng chế, HetC là dihydroimidazol. Theo một loại của phương án này, HetC là 2,3-dihydroimidazol. Theo loại khác của phương án này, HetC là 4,5-dihydroimidazol.

Theo phương án khác của sáng chế, HetC là tetrahydropyridopyrimidin. Theo một loại của phương án này, HetC là 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin.

Theo phương án khác của sáng chế, L là không có, R^4 , $-NHR^4$, $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, $-(CH_2)_nR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(NH)R^4$, hoặc $-S(O)_mR^4$, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e . Theo một loại của phương án này, L là R^4 , $-NHR^4$, $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, $-(CH_2)_nR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(NH)R^4$, hoặc $-S(O)_mR^4$, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e . Theo phương án khác của sáng chế, L là $-OR^4$, $-(CH_2)_nR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(NH)R^4$, hoặc $-S(O)_mR^4$, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e . Theo một loại của phương án này, L là $-OR^4$, $-(CH_2)_nR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(NH)R^4$, hoặc $-S(O)_mR^4$, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e .

Theo phương án khác của sáng chế, L là không có.

Theo phương án khác của sáng chế, L là không có, R^4 , $-NHR^4$, hoặc $-N(R^4)_2$, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e . Theo phương án khác của sáng chế, L là không có, R^4 , hoặc $-NHR^4$, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e . Theo phương án khác của sáng chế, L là không có, R^4 hoặc $-N(R^4)_2$, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e .

Theo phương án khác của sáng chế, L là không có hoặc R^4 , trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e .

Theo phương án khác, L là không có, hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, $-(CH_2)_nNR^cR^d$, $-NH(CH_2)_nNR^cR^d$, $-(CH_2)_nOR^e$, hoặc $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e .

Theo phương án khác, L là không có, $-C_1-C_8$ alkyl, $-(CH_2)_nNR^cR^d$, $-NH(CH_2)_nNR^cR^d$, $-(CH_2)_nOR^e$, hoặc $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e .

Theo phương án khác, L là không có, $-C_1-C_8$ alkyl, $-(CH_2)_nNR^cR^d$, $-(CH_2)_nOR^e$, hoặc $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử

thể được chọn từ R^e . Theo một loại của phương án này, L là $-C_1-C_8$ alkyl, $-(CH_2)_nNR^eR^d$, $-(CH_2)_nOR^e$, hoặc $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ R^e .

Theo phương án khác của sáng chế, L là không có, $-CH_3$, $-(CH_2)-NH_2$, $-(CH_2)_2-NH_2$, $-(CH_2)_3-NH_2$, $-(CH_2)_3-OH$, $-CH_2$ -pyrrolidin hoặc $-CH_2$ -azetidin, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ OH. Theo một loại của phương án này, L là không có, $-CH_3$, $-CH_2$ -pyrrolidin, $-CH_2$ -azetidin, $-(CH_2)-NH_2$, hoặc $-(CH_2)_3-NH_2$, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ OH.

Theo phương án khác, L là $-C_1-C_8$ alkyl, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ R^e . Theo một loại của phương án này, L là $-CH_3$, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ OH.

Theo phương án khác, L là $-(CH_2)_nNR^eR^d$, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ R^e . Theo một loại của phương án này, L là $-(CH_2)-NH_2$, $-(CH_2)_2-NH_2$, hoặc $-(CH_2)_3-NH_2$, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ OH. Theo loại khác của phương án này, L là $-(CH_2)-NH_2$ hoặc $-(CH_2)_3-NH_2$, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ OH.

Theo phương án khác, L là $-(CH_2)_nOR^e$, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ R^e . Theo một loại của phương án này, L là $-(CH_2)_3-OH$, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ OH.

Theo phương án khác, L là $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ R^e . Theo một loại của phương án này, L là CH_2 -azetidin hoặc $-CH_2$ -pyrrolidin, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ R^e . Theo loại khác của phương án này, L là CH_2 -azetidin, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ R^e . Theo loại khác của phương án này, L là $-CH_2$ -pyrrolidin, trong đó L không được thể hoặc được thể bằng 1-4 phần tử thể được chọn từ R^e .

Theo phương án khác của sáng chế, L là không có, hoặc R^4 , trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e . Theo một loại của phương án này, L là không có, hoặc R^4 .

Theo phương án khác của sáng chế, HetB là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a . Theo một loại của phương án này, HetB là azetidin hoặc pyrrolidin. Theo loại khác của phương án này, HetB là azetidin. Theo loại khác của phương án này, HetB là pyrrolidin.

Theo phương án khác của sáng chế, HetB là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 4 đến 6 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a . Theo một loại của phương án này, HetB là azetidin hoặc pyrrolidin. Theo loại khác của phương án này, HetB là azetidin. Theo loại khác của phương án này, HetB là pyrrolidin.

Theo phương án khác của sáng chế, HetB là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có từ 5 đến 6 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a . Theo một loại của phương án này, HetB là pyrrolidin.

Theo phương án khác của sáng chế, HetB là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 4 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a .

Theo phương án khác của sáng chế, HetB là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 4 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a . Theo một loại của phương án này, HetB là azetidin.

Theo phương án khác của sáng chế, HetB là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 5 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ

N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a . Theo một loại của phương án này, HetB là pyrrolidin.

Theo phương án khác của sáng chế, HetB là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 6 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a .

Theo phương án khác của sáng chế, HetB là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn có 7 cạnh có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, N dưới dạng muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a .

Theo phương án khác của sáng chế, M là R^5 , $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-(CH_2)_uR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(NH)R^5$, hoặc $-S(O)_vR^5$, trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, M là R^5 hoặc $-NHR^5$, trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 - 4 phần tử thế được chọn từ R^6 .

Theo phương án khác của sáng chế, M là $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_3NH_2$, $-N(CH_2\text{-azetidin})(CH_2CH_2NH_2)$, $-NH-CH(CH_2NH_2)_2$, $-CH_2-CH(CH_2NH_2)_2$, trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ R^6 . Theo một loại của phương án này của sáng chế, M là $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_3NH_2$, $-N(CH_2\text{-azetidin})(CH_2CH_2NH_2)$, $-NH-CH(CH_2NH_2)_2$, $-CH_2-CH(CH_2NH_2)_2$, trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ OR^e . Theo loại khác của phương án này của sáng chế, M là $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_3NH_2$, $-N(CH_2\text{-azetidin})(CH_2CH_2NH_2)$, $-NH-CH(CH_2NH_2)_2$, $-CH_2-CH(CH_2NH_2)_2$, trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ OH.

Theo phương án khác của sáng chế, M là $-(CH_2)_3NH_2$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_3NH_2$, hoặc $-NH-CH(CH_2NH_2)_2$, trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ R^6 . Theo một loại của phương án này, M là $-(CH_2)_3NH_2$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_3NH_2$, hoặc $-NH-CH(CH_2NH_2)_2$, trong đó M

không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ OR^e . Theo loại khác của phương án này, M là $-(CH_2)_3NH_2$, $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_3NH_2$, hoặc $-NH-CH(CH_2NH_2)_2$, trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ OH.

Theo phương án khác của sáng chế, AryB là vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^e .

Theo phương án khác của sáng chế, AryB là vòng thơm đơn vòng có 5 cạnh có 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^e .

Theo phương án khác của sáng chế, AryB là vòng thơm đơn vòng có 6 cạnh có 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng độc lập được chọn từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^e .

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, $-C_1-C_6$ alkyl, $-OR^e$, $-S(O)_vR^e$, $-S(O)_vNR^eR^d$, $-C(O)R^e$, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-CN$, $-C(O)_nR^eR^d$, $-C(NH)_nR^eR^d$, $-(CH_2)_uNR^eR^d$, $-(CH_2)_uNR^eR^d$, $-N(R^e)(C(O)R^e)$, $-N(R^e)(C(O)OR^e)$, $-N(R^e)(C(O)_nR^eR^d)$, $-N(R^e)(S(O)_vR^e)$, và HetB.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^e và R^d độc lập được chọn từ: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, $-C_2-C_{10}$ alkenyl, $-C_3-C_6$ xycloalkyl, $-C_1-C_{10}$ alkylen- C_3-C_6 xycloalkyl, HetA, $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, AryB, $-C_1-C_{10}$ alkylen-AryB, và $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, hoặc, theo cách khác, R^e và R^d cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa một đến hai nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ O, S và $-NR^g$, và trong đó mỗi R^e và R^d không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo một loại của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^e và R^d độc lập được chọn từ: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, $-C_2-C_{10}$ alkenyl, $-C_3-C_6$ xycloalkyl, $-C_1-C_{10}$ alkylen- C_3-C_6 xycloalkyl, HetA, $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, AryB, $-C_1-C_{10}$ alkylen-AryB, và $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, trong đó mỗi R^e và R^d không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^e và R^d độc lập được chọn từ: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, và $-C_2-C_{10}$ alkenyl, trong đó

mỗi R^c và R^d không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^c và R^d độc lập được chọn từ: hydro, và $-C_1-C_{10}$ alkyl, trong đó mỗi R^c và R^d không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^c và R^d độc lập được chọn từ: $-C_1-C_{10}$ alkyl, trong đó mỗi R^c và R^d không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo loại khác của phương án này, R^c và R^d là hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^c độc lập được chọn từ: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, $-C_2-C_{10}$ alkenyl, $-C_3-C_6$ xycloalkyl, $-C_1-C_{10}$ alkylen- $-C_3-C_6$ xycloalkyl, HetA, $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, AryB, $-C_1-C_{10}$ alkylen-AryB, và $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, hoặc, theo cách khác, R^c và R^d cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa một đến hai nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ O, S và $-NR^g$, và trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo một loại của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^c độc lập được chọn từ: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, $-C_2-C_{10}$ alkenyl, $-C_3-C_6$ xycloalkyl, $-C_1-C_{10}$ alkylen- $-C_3-C_6$ xycloalkyl, HetA, $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, AryB, $-C_1-C_{10}$ alkylen-AryB, và $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^c độc lập được chọn từ: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, và $-C_2-C_{10}$ alkenyl, trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^c độc lập được chọn từ: hydro, và $-C_1-C_{10}$ alkyl, trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^c độc lập được chọn từ: $-C_1-C_{10}$ alkyl, trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo loại khác của phương án này, R^c là hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^d độc lập được chọn từ: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, $-C_2-C_{10}$ alkenyl, $-C_3-C_6$ xycloalkyl, $-C_1-C_{10}$ alkylen- $-C_3-C_6$ xycloalkyl, HetA, $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, AryB, $-C_1-C_{10}$ alkylen-AryB, và $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, hoặc, theo cách khác, R^c và R^d cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa một đến hai nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ O, S và $-NR^g$, và trong đó mỗi R^d không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f .

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^d độc lập được chọn từ: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, $-C_2-C_{10}$ alkenyl, $-C_3-C_6$ xycloalkyl, $-C_1-C_{10}$ alkylen- C_3-C_6 xycloalkyl, HetA, $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, AryB, $-C_1-C_{10}$ alkylen-AryB, và $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, trong đó mỗi R^d không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo một loại của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^d độc lập được chọn từ: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, và $-C_2-C_{10}$ alkenyl, trong đó mỗi R^d không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^d độc lập được chọn từ: hydro, và $-C_1-C_{10}$ alkyl, trong đó mỗi R^d không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^d độc lập được chọn từ: $-C_1-C_{10}$ alkyl, trong đó mỗi R^d không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f . Theo loại khác của phương án này, R^d là hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^e độc lập là: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, $-C_2-C_{10}$ alkenyl, -OH, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-C_3-C_6$ xycloalkyl, $-C_1-C_{10}$ alkylen- C_3-C_6 xycloalkyl, HetB, $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, AryB, $-C_1-C_{10}$ alkylen-AryB, $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB, hoặc halogen, trong đó mỗi R^e không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^h . Theo một loại của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^e độc lập là: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, $-C_2-C_{10}$ alkenyl, -OH, $-OC_1-C_4$ alkyl, hoặc halogen, trong đó mỗi R^e không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^h . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^e độc lập là: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, $-C_2-C_{10}$ alkenyl, -OH, hoặc $-OC_1-C_4$ alkyl, trong đó mỗi R^e không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^h . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^e độc lập là: hydro, $-C_1-C_{10}$ alkyl, -OH, hoặc $-OC_1-C_4$ alkyl, trong đó mỗi R^e không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^h . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^e độc lập là: hydro, hoặc $-C_1-C_{10}$ alkyl, trong đó mỗi R^e không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^h . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^e độc lập là: $-C_1-C_{10}$ alkyl, trong đó mỗi R^e không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^h . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^e độc lập là: hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^f độc lập là: halogen, $-C_1-C_{10}$ alkyl, -OH, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-S(O)_mC_1-C_4$ alkyl, -CN, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, hoặc NH_2 , trong đó $-C_1-C_{10}$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phân

tử thể độc lập được chọn từ: $-\text{OH}$, halogen, xyano, và $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. Theo một loại của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^f độc lập là: halogen, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $-\text{OH}$, hoặc $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ alkyl, trong đó $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ: $-\text{OH}$, halogen, xyano, và $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^f độc lập là: halogen, hoặc $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, trong đó $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ: $-\text{OH}$, halogen, xyano, và $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^f độc lập là: halogen. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^f độc lập là: $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, trong đó $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ: $-\text{OH}$, halogen, xyano, và $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

Theo phương án khác, mỗi lần xuất hiện của R^g độc lập là: hydro, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, hoặc $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, trong đó $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến năm flo. Theo một loại của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^g độc lập là: hydro, hoặc $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, trong đó $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến năm flo. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^g độc lập là: hydro, hoặc $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, trong đó $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến năm flo. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^g độc lập là: $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, trong đó $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến năm flo. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^g độc lập là: hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^h độc lập là: halogen, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ alkyl, $-\text{S}(\text{O})_m\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, hoặc $-\text{OCF}_3$; trong đó $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ: $-\text{OH}$, halogen, xyano, hoặc $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. Theo một loại của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^h độc lập là: halogen, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $-\text{OH}$, hoặc $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ alkyl, trong đó $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ: $-\text{OH}$, halogen, xyano, hoặc $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^h độc lập là: halogen, hoặc $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, trong đó $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl không được thể hoặc được thể bằng một đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ: $-\text{OH}$, halogen, xyano, hoặc $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. Theo loại khác của phương

án này, mỗi lần xuất hiện của R^h độc lập là: $-C_1-C_{10}alkyl$, trong đó $-C_1-C_{10} alkyl$ không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ: $-OH$, halogen, xyano, hoặc $-S(O)_2CH_3$. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^h độc lập là: halogen.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^i độc lập là: $-C_1-C_8 alkyl$, $-C_2-C_8 alkenyl$, $-C_2-C_8 alkynyl$, halogen, $-OR^e$, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, $-C(O)R^e$, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-CN$, $-C(O)_nR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-(CH_2)_nNR^cR^d$; $-NR^cC(O)R^e$, $-NR^cC(O)OR^e$, $-NR^cC(O)_nR^cR^d$, $-NR^cS(O)_mR^e$, $=NH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, hoặc $-OCHF_2$. Theo một loại của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^i độc lập là: $-C_1-C_8 alkyl$, - halogen, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-CN$, $-NR^cR^d$, $-(CH_2)_nNR^cR^d$; $=NH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, hoặc $-OCHF_2$. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^i độc lập là: $-C_1-C_6alkyl$, halogen, $-OR^e$, $=NH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, hoặc $-OCHF_2$. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^i độc lập là: $-C_1-C_6alkyl$, halogen, - OR^e , hoặc $=NH$. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^i độc lập là: $-C_1-C_6alkyl$, hoặc $=NH$. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^i là $-C_1-C_3alkyl$. Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^i là $=NH$.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi lần xuất hiện của R^j độc lập là hydro, $C_1-C_3 alkyl$, OR^{10} , $=NR^{10}$, $N(R^{10})_2$, hoặc halogen, trong đó $C_1-C_3 alkyl$ không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^b . Theo một loại của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^j độc lập là hydro, $C_1-C_3 alkyl$, hoặc halogen, trong đó $C_1-C_3 alkyl$ không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^b . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^j độc lập là hydro, hoặc $C_1-C_3 alkyl$, trong đó $C_1-C_3 alkyl$ không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^b . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^j là $C_1-C_3 alkyl$, trong đó $C_1-C_3 alkyl$ không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^b . Theo loại khác của phương án này, mỗi lần xuất hiện của R^j là hydro.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi n độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6. Theo một loại của phương án này, mỗi n độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Theo loại khác của phương án này, mỗi n độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3. Theo loại khác của phương án này, mỗi n độc lập là 1, 2, hoặc 3. Theo loại khác của phương án này, mỗi n độc lập là 1 hoặc 3. Theo loại khác của phương án này, n là 0 hoặc 1. Theo loại khác của phương án này, n

là 1 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, n là 0 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, n là 0. Theo loại khác của phương án này, n là 1. Theo loại khác của phương án này, n là 2. Theo loại khác của phương án này, n là 3. Theo loại khác của phương án này, n là 4.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi m độc lập là 0, 1, hoặc 2. Theo một loại của phương án này, m là 0 hoặc 1. Theo loại khác của phương án này, m là 1 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, m là 0 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, m là 0. Theo loại khác của phương án này, m là 1. Theo loại khác của phương án này, m là 2.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi p độc lập là 1 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, p là 0 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, p là 0. Theo loại khác của phương án này, p là 1. Theo loại khác của phương án này, p là 2.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi q độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6. Theo một loại của phương án này, mỗi q độc lập là 0, 1, hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, q là 0 hoặc 1. Theo loại khác của phương án này, q là 1 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, q là 0 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, q là 0. Theo loại khác của phương án này, q là 1. Theo loại khác của phương án này, q là 2.

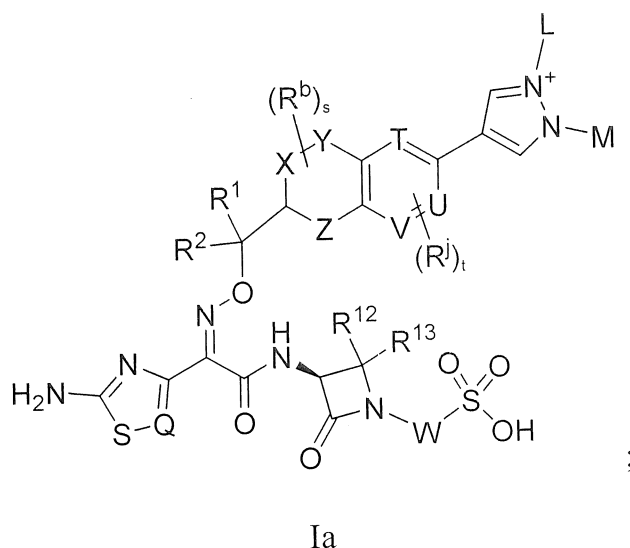
Theo phương án khác của sáng chế, mỗi s độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một loại của phương án này, s là 0, 1, hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, s là 0 hoặc 1. Theo loại khác của phương án này, s là 1 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, s là 0 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, s là 0. Theo loại khác của phương án này, s là 1. Theo loại khác của phương án này, s là 2. Theo loại khác của phương án này, s là 3.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi t độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một loại của phương án này, t là 0, 1, hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, t là 0 hoặc 1. Theo loại khác của phương án này, t là 1 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, t là 0 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, t là 0. Theo loại khác của phương án này, t là 1. Theo loại khác của phương án này, t là 2. Theo loại khác của phương án này, t là 3.

Theo phương án khác của sáng chế, mỗi u độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6. Theo một loại của phương án này, mỗi u độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3. Theo loại khác của phương án này, u là 0, 1, hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, u là 0 hoặc 1. Theo loại khác của phương án này, u là 1 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, u là 0 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, u là 0. Theo loại khác của phương án này, u là 1. Theo loại khác của phương án này, u là 2. Theo loại khác của phương án này, u là 3.

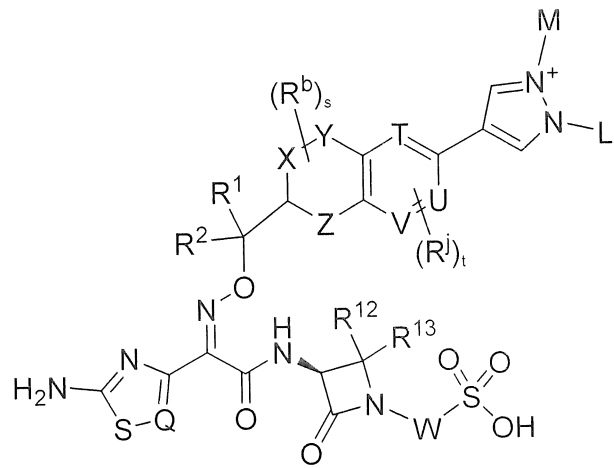
Theo phương án khác của sáng chế, mỗi v độc lập là 0, 1, hoặc 2. Theo một loại của phương án này, v là 0 hoặc 1. Theo loại khác của phương án này, v là 1 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, v là 0 hoặc 2. Theo loại khác của phương án này, v là 0. Theo loại khác của phương án này, v là 1. Theo loại khác của phương án này, v là 2.

Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Ia:



hoặc muối được dụng của nó.

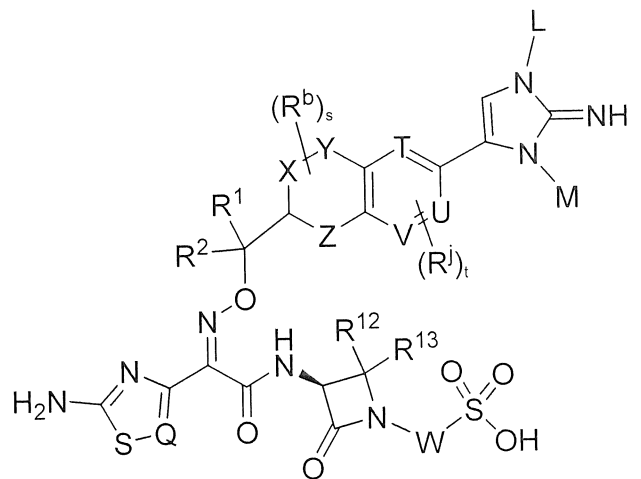
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Ib:



Ib

hoặc muối được dụng của nó.

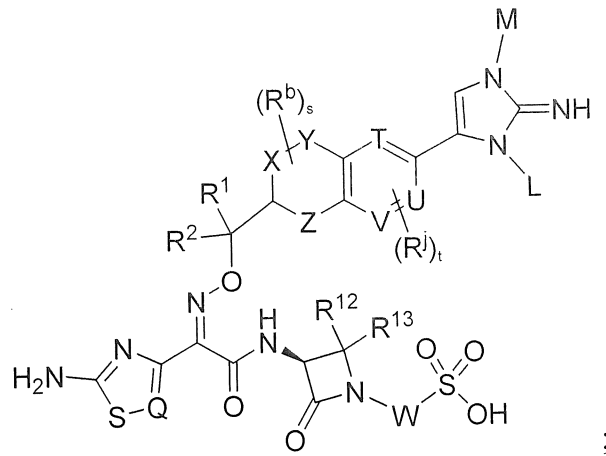
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Ic:



Ic

hoặc muối được dụng của nó.

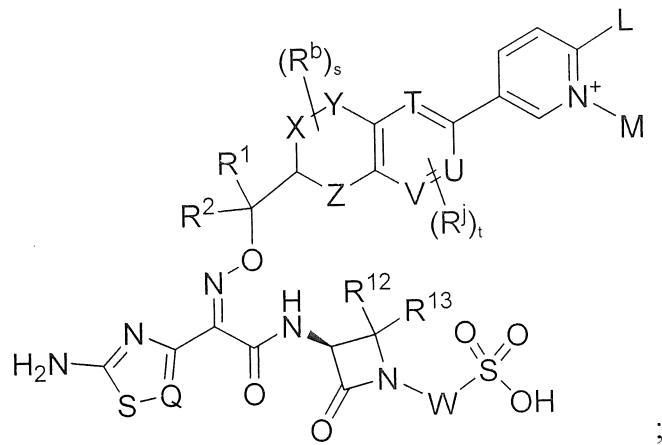
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Id:



Id

hoặc muối được dụng của nó.

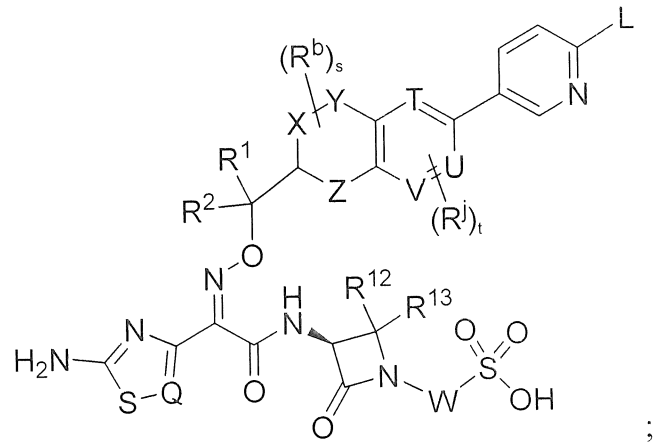
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Ie:



Ie

hoặc muối được dụng của nó.

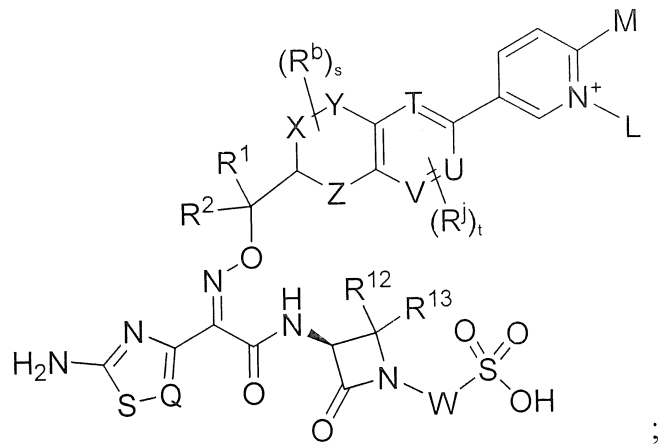
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Ie:



Ie

hoặc muối được dụng của nó.

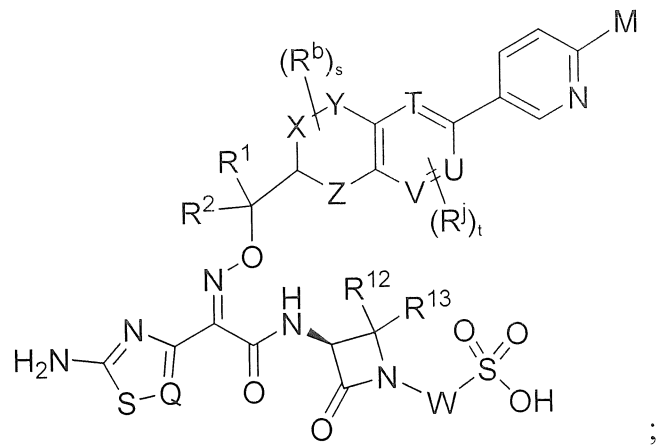
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Ig:



Ig

hoặc muối được dụng của nó.

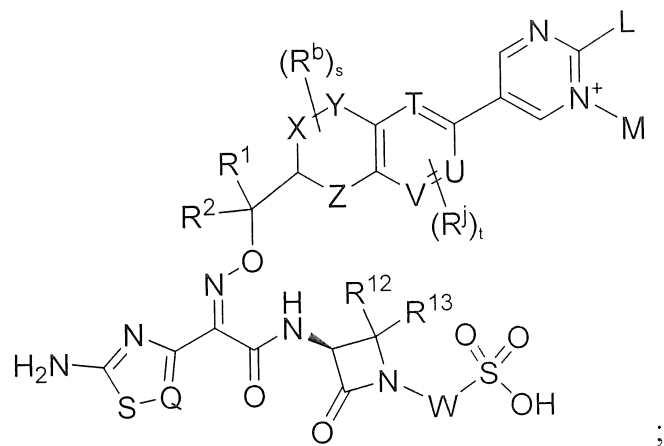
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Ih:



I h

hoặc muối được dụng của nó.

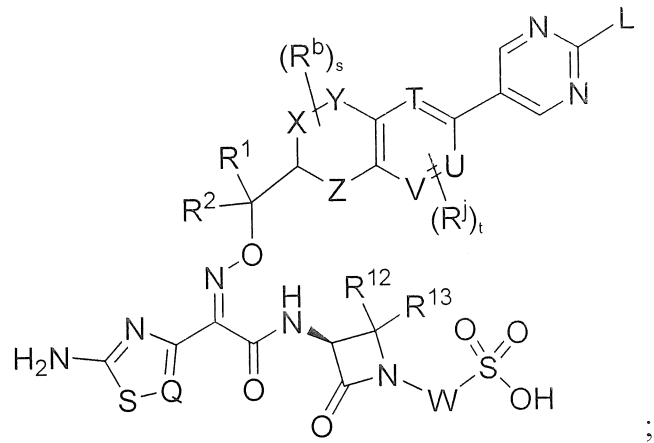
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc I i:



I i

hoặc muối được dụng của nó.

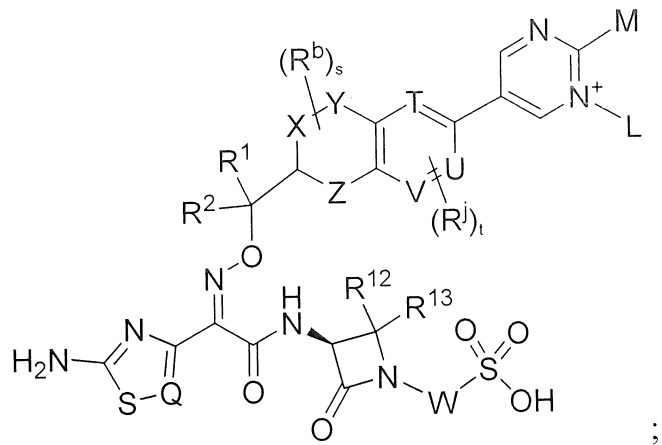
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc I j:



Ij

hoặc muối được dụng của nó.

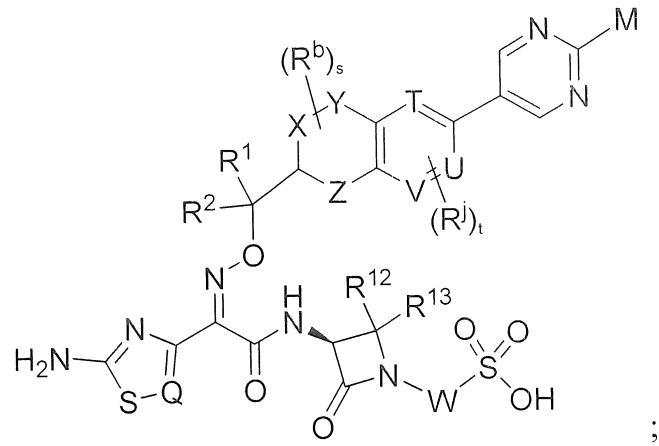
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Ik:



Ik

hoặc muối được dụng của nó.

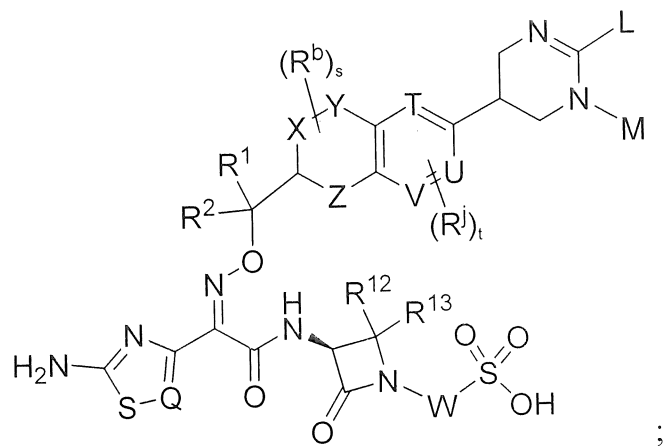
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Il:



II

hoặc muối dược dụng của nó.

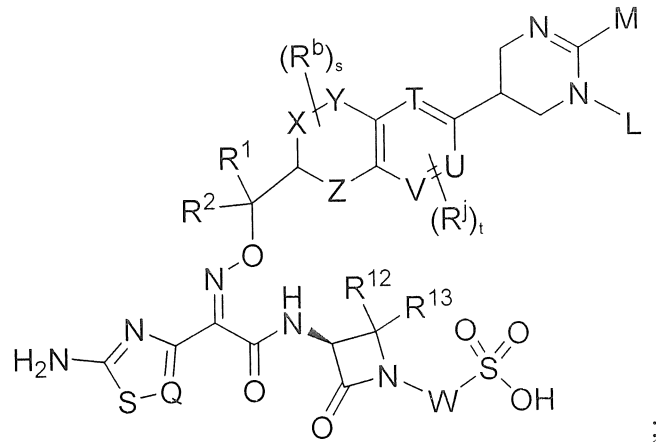
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Im:



Im

hoặc muối dược dụng của nó.

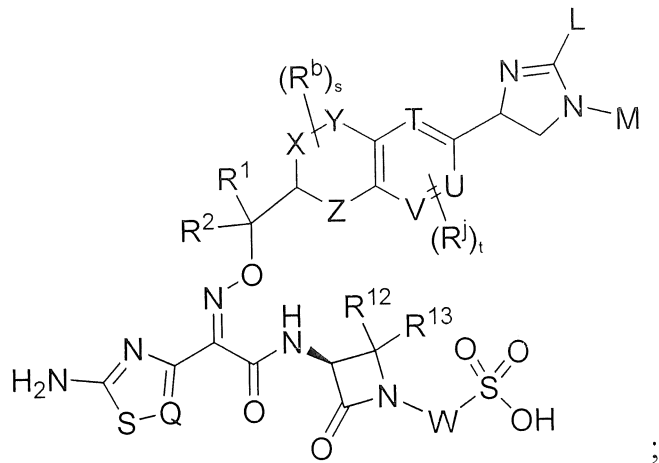
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc In:



In

hoặc muối được dụng của nó.

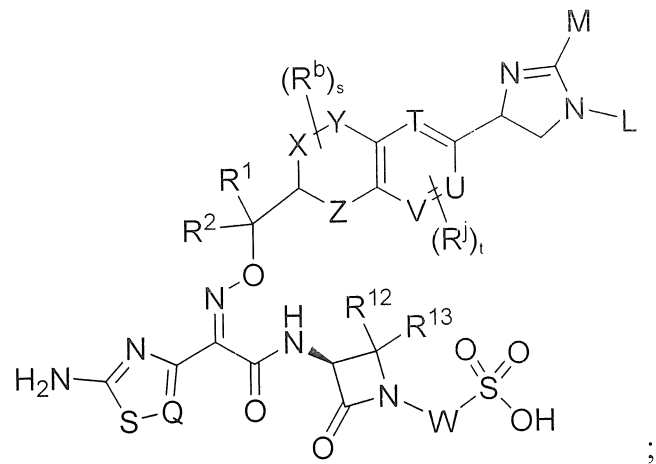
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Io:



Io

hoặc muối được dụng của nó.

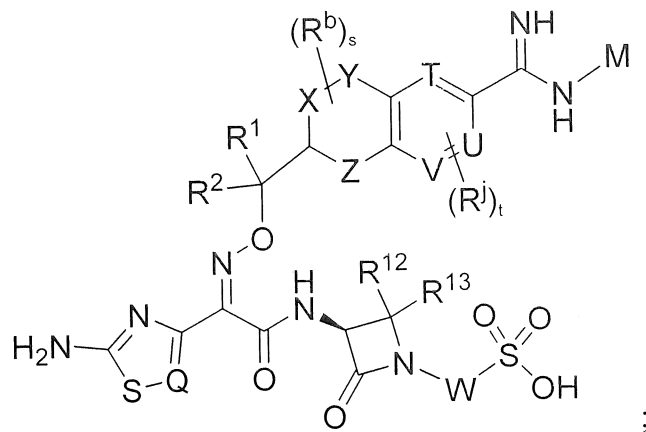
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Ip:



Ip

hoặc muối được dụng của nó.

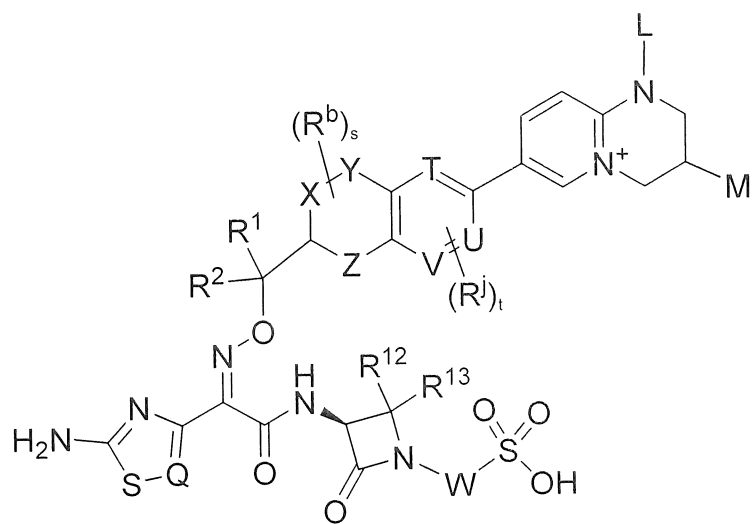
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Iq:



Iq

hoặc muối được dụng của nó.

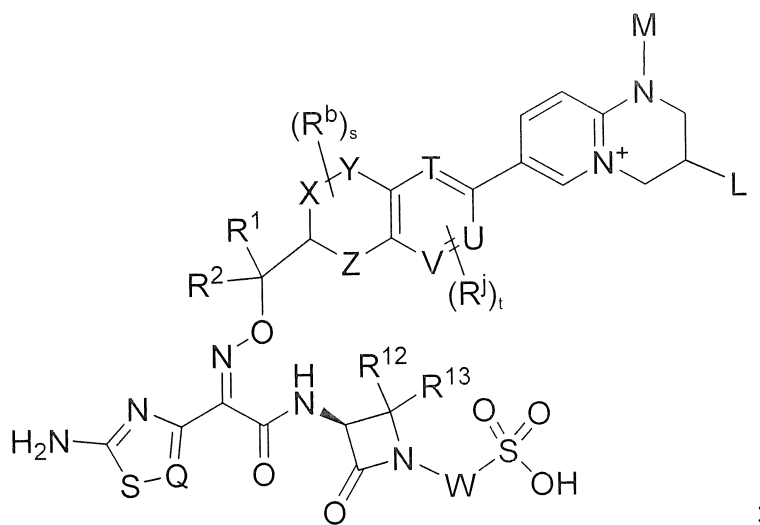
Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Ir:



Ir

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc Is:



Is

hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất có công thức cấu trúc I bao gồm hợp chất có công thức cấu trúc Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir và Is, và muối được dụng, hydrat và solvat của nó.

Phương án khác theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc I trong

đó:

T, U và V là CH;

W là O;

Q là CR³;

X là CH₂;

Y là O hoặc CH₂;

Z là O hoặc CH₂;

R¹ và R² độc lập được chọn từ:

- 1) hydro,
- 2) -C₁-C₈ alkyl, và
- 3) -C(O)OR^e,

trong đó -C₁-C₈ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a, với điều kiện là nếu R¹ là -C(O)OR^e, sau đó R² độc lập được chọn từ hydro và -C₁-C₈ alkyl;

R³ là hydro;

R¹² và R¹³ độc lập là C₁-C₃ alkyl, trong đó C₁-C₃ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo, hoặc theo cách khác R¹² và R¹³ cùng với cacbon mà chúng được gắn vào tạo ra C₄-C₆ xycloalkyl đơn vòng không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ -F, -OH và -OC₁-C₃alkyl;

A là

- 1) -C(=NH)-NH,
- 2) AryC, hoặc
- 3) HetC,

trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn Rⁱ;

L là

- 1) không có, hoặc
- 2) R⁴,

trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e ;

mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) $-C_1-C_{10}$ alkyl,
- 3) $-(CH_2)_nOR^e$,
- 4) $-(CH_2)_nNR^cR^d$, hoặc
- 5) $-C_1-C_{10}alkylen-HetB$,

trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

M là

- 1) R^5 , hoặc
- 2) $-NHR^5$,

trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ R^6 ; và

R^5 là

- 1) hydro,
- 2) $-C_1-C_6$ alkyl,
- 3) $-C_1-C_4alkyl-(NR^cR^d)_2$,
- 4) $-(CH_2)_uNR^cR^d$ hoặc
- 5) $-C_1-C_{10}alkylen-HetB$,

trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một loại của phương án này, R^1 và R^2 độc lập được chọn từ

- 1) $-CH_3$, và
- 2) $-CO_2H$,

trong đó $-CH_3$ không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a , với điều kiện là nếu R^1 là $-CO_2H$, sau đó R^2 là $-CH_3$, và nếu R^2 là $-CO_2H$, sau đó R^1 là $-CH_3$.

Phương án khác theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc I trong đó:

T, U và V là CH;

W là O;

Q là CR³;

R³ là hydro;

X là CH₂;

Y là CH₂;

Z là O;

R¹ và R² độc lập được chọn từ

- 1) -C₁-C₆ alkyl, và
- 2) -C(O)OR^e,

trong đó -C₁-C₆ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a, với điều kiện là nếu R¹ là -C(O)OR^e, sau đó R² là -C₁-C₆ alkyl;

R¹² và R¹³ độc lập là C₁-C₃ alkyl, trong đó C₁-C₃ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo;

A là AryC hoặc HetC, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn Rⁱ;

L là

- 1) không có, hoặc
- 2) R⁴,

trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e;

mỗi lần xuất hiện của R⁴ độc lập là:

- 1) -C₁-C₁₀ alkyl,
- 2) -(CH₂)_nNR^eR^d, hoặc
- 3) -C₁-C₁₀alkylen-HetB,

trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

M là

- 1) R^5 , hoặc
- 2) $-NHR^5$,

trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phân tử thế được chọn từ R^6 ;

R^5 là

- 1) $-C_1-C_4\text{alkyl}-(NR^cR^d)_2$, hoặc
- 2) $-(CH_2)_uNR^cR^d$,

trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một loại của phương án này, R^1 và R^2 độc lập được chọn từ

- 1) $-CH_3$, và
- 2) $-CO_2H$,

trong đó $-CH_3$ không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a , với điều kiện là nếu R^1 là $-CO_2H$, sau đó R^2 là $-CH_3$, và nếu R^2 là $-CO_2H$, sau đó R^1 là $-CH_3$.

Phương án khác theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc I trong đó:

T, U và V là CH;

W là O;

Q là CR^3 ;

X là CH_2 ;

Y là CH_2 hoặc O;

Z là CH_2 hoặc O;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ:

- 1) hydro,
- 2) $-C_1-C_8$ alkyl, và
- 3) $-C(O)OR^e$,

trong đó $-C_1-C_8$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a , với điều kiện là nếu R^1 là $-C(O)OR^e$, sau đó R^2 độc lập được chọn từ hydro và $-C_1-C_8$ alkyl;

R^3 là hydro;

R^{12} và R^{13} độc lập là C_1-C_3 alkyl, trong đó C_1-C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo,

hoặc theo cách khác R^{12} và R^{13} cùng với cacbon mà chúng được gắn vào tạo ra C_4-C_6 xycloalkyl đơn vòng không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ $-F$, $-OH$ và $-OC_1-C_3$ alkyl;

A là HetC, trong đó HetC không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i ;

L là

- 1) không có, hoặc
- 2) R^4 ,

trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e ;

mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) $-C_1-C_{10}$ alkyl,
- 3) $-(CH_2)_nOR^e$,
- 4) $-(CH_2)_nNR^cR^d$, hoặc
- 5) $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB,

trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

M là

- 1) R^5 , hoặc
- 2) $-NHR^5$,

trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ R^6 ; và

R^5 là

- 1) hydro,
- 2) $-C_1-C_6$ alkyl,
- 3) $-C_1-C_4$ alkyl- $(NR^cR^d)_2$,
- 4) $-(CH_2)_uNR^cR^d$ hoặc
- 5) $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB,

trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;
hoặc muối được dụng của nó.

Theo một loại của phương án này, R^1 và R^2 độc lập được chọn từ

- 1) $-CH_3$, và
- 2) $-CO_2H$,

trong đó $-CH_3$ không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a , với điều kiện là nếu R^1 là $-CO_2H$, sau đó R^2 là $-CH_3$, và nếu R^2 là $-CO_2H$, sau đó R^1 là $-CH_3$.

Phương án khác theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc I trong đó:

T, U và V là CH;

W là O;

Q là CR^3 ;

R^3 là hydro;

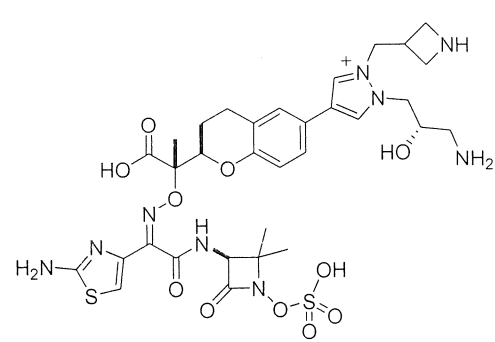
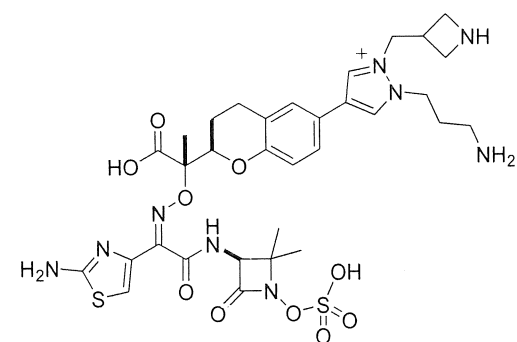
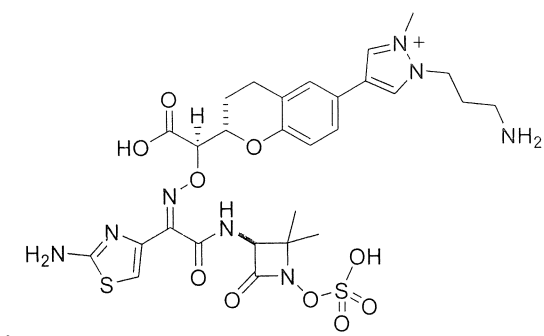
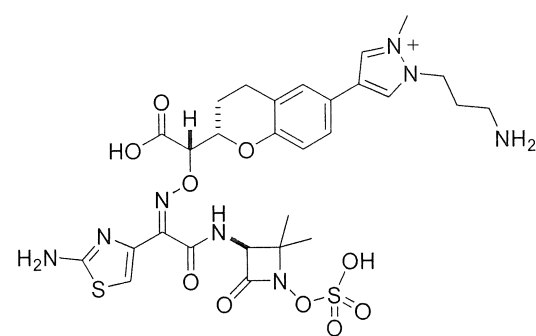
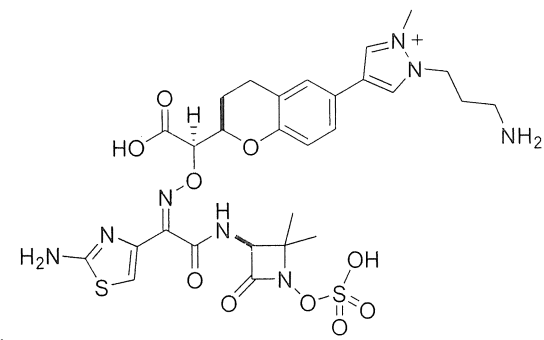
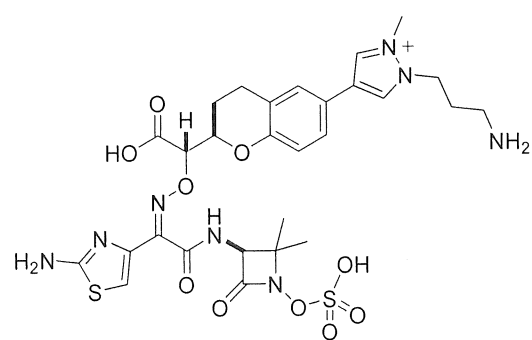
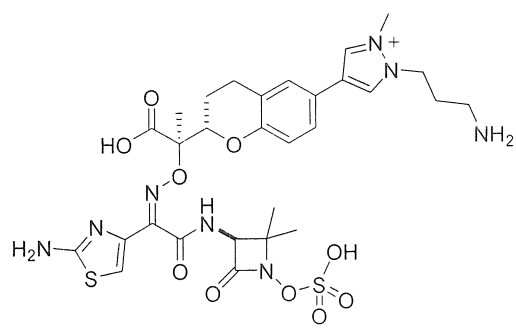
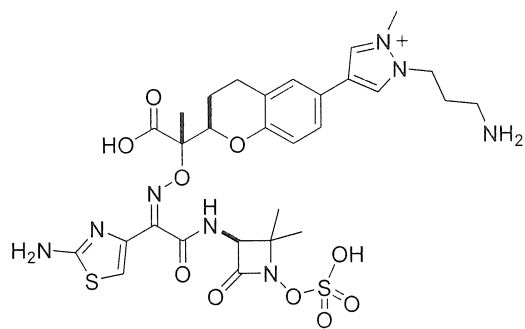
X là CH_2 ;

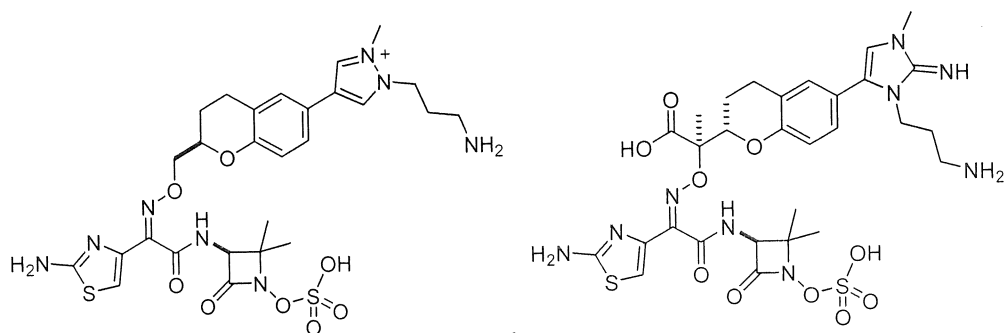
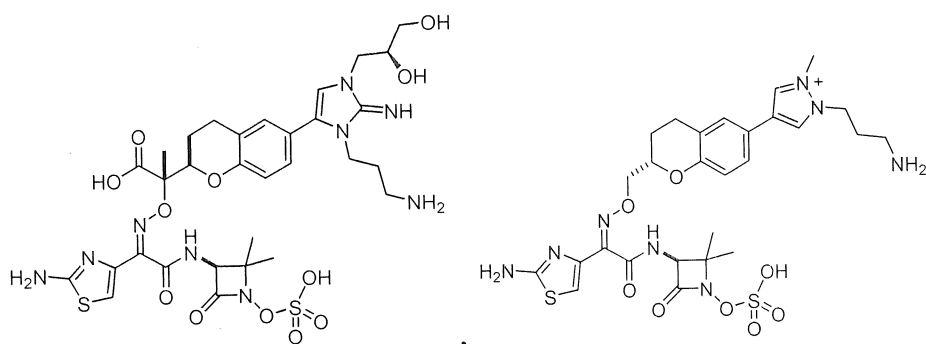
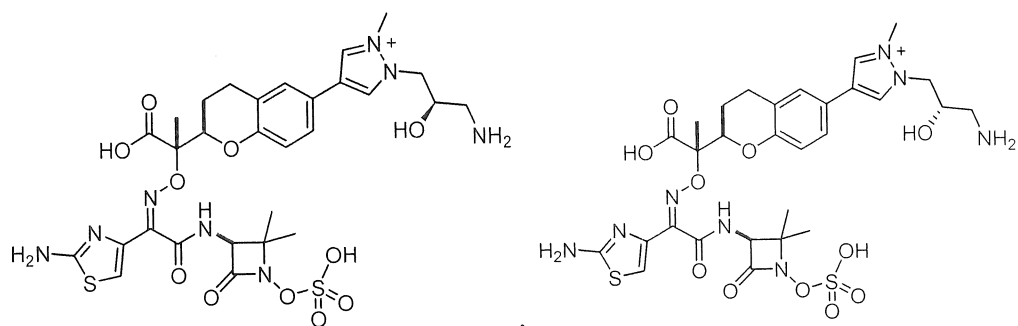
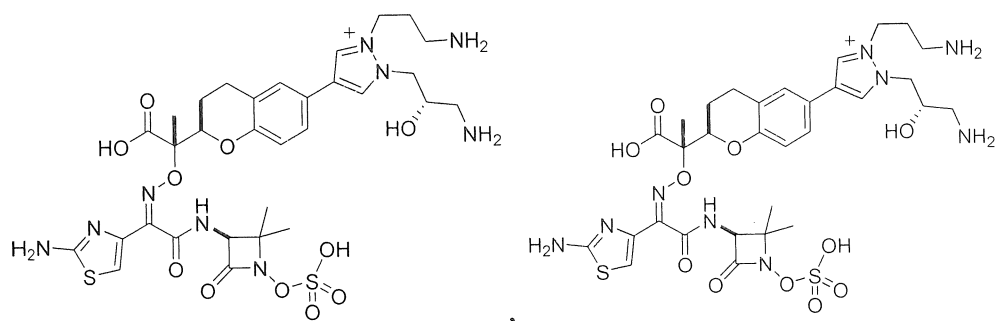
Y là CH_2 ;

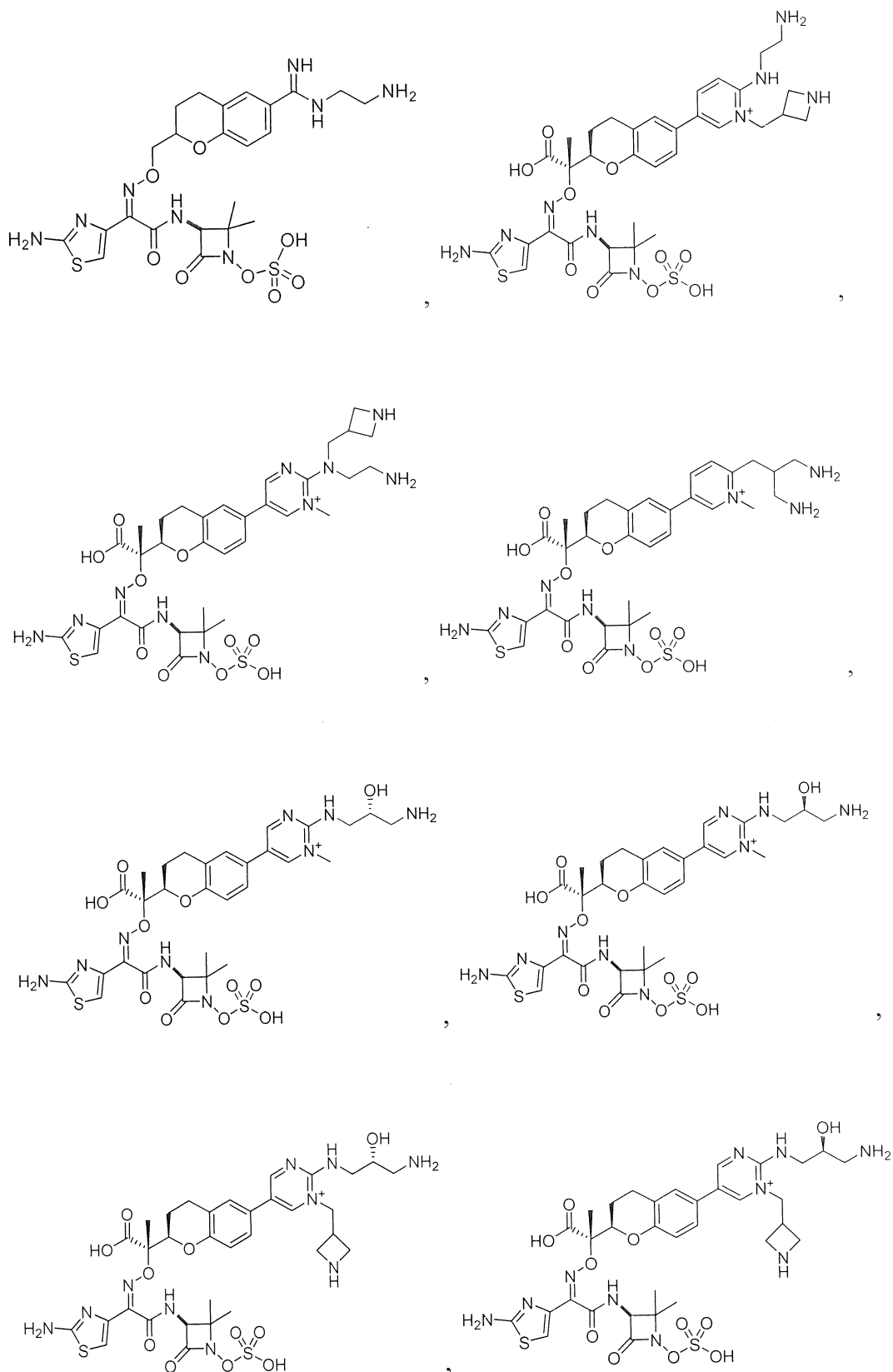
Z là O;

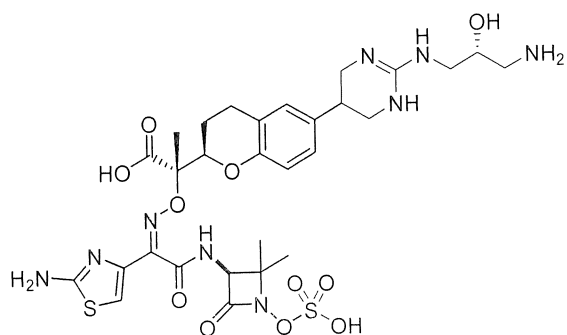
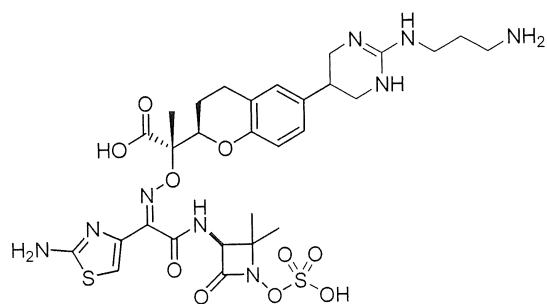
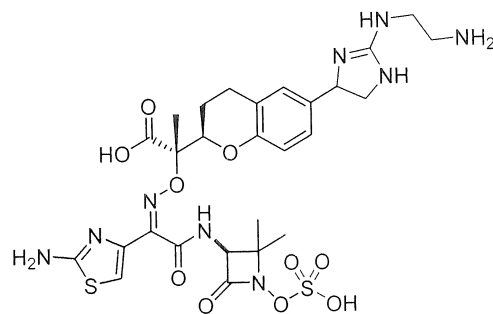
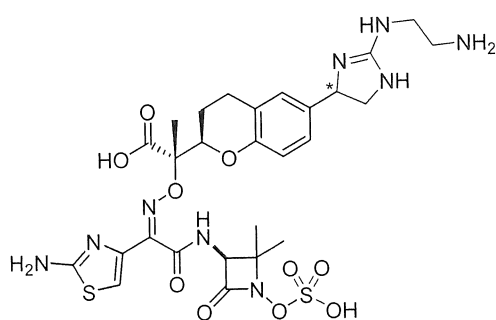
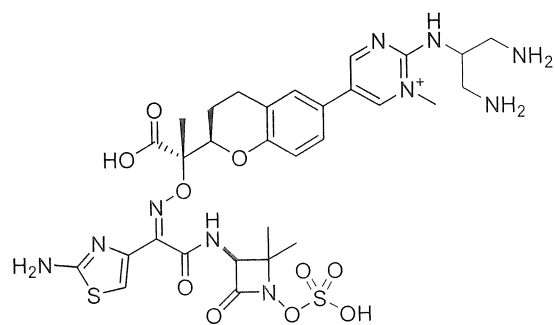
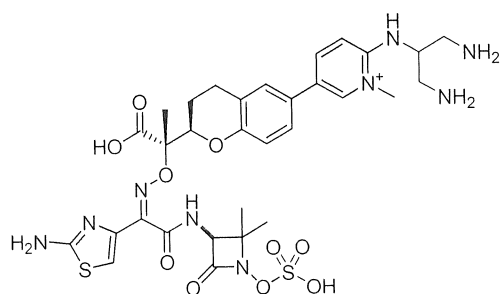
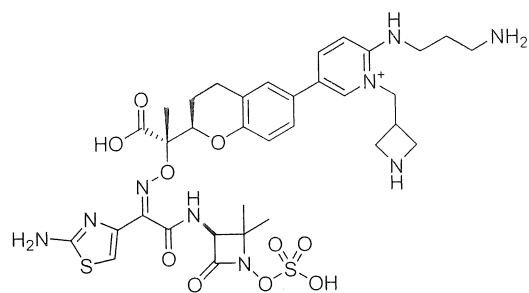
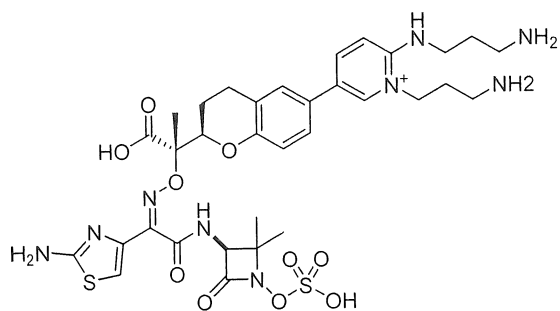
R^1 và R^2 độc lập được chọn từ

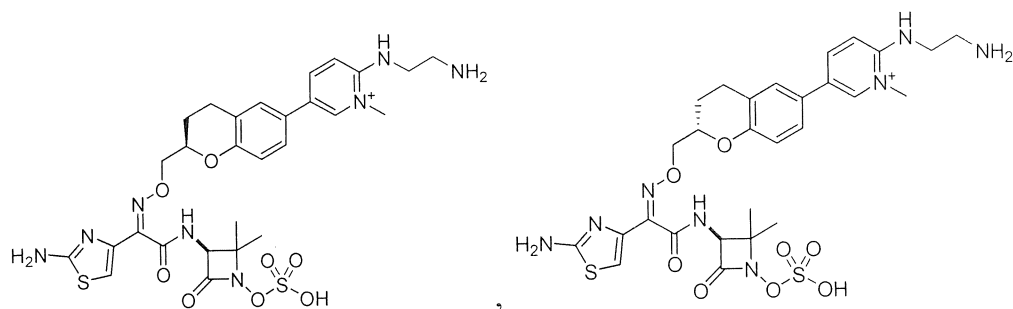
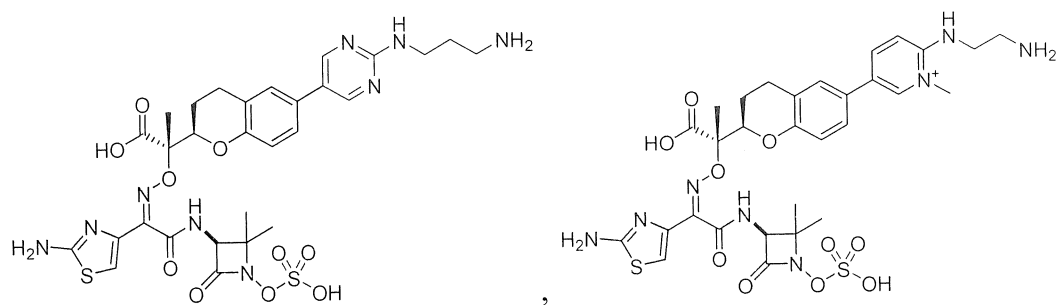
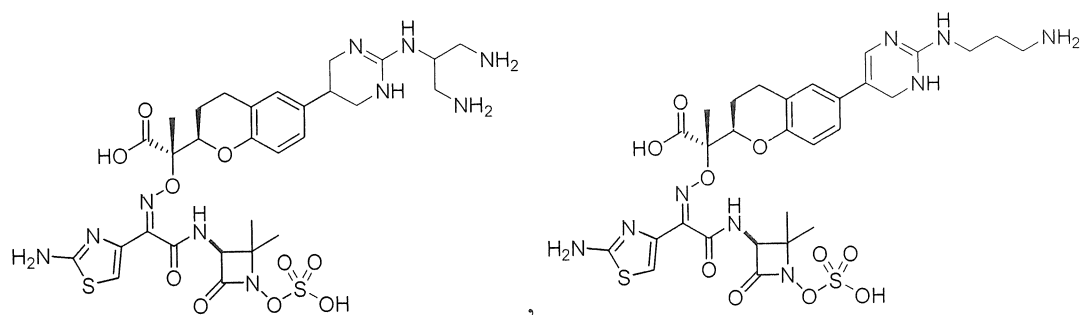
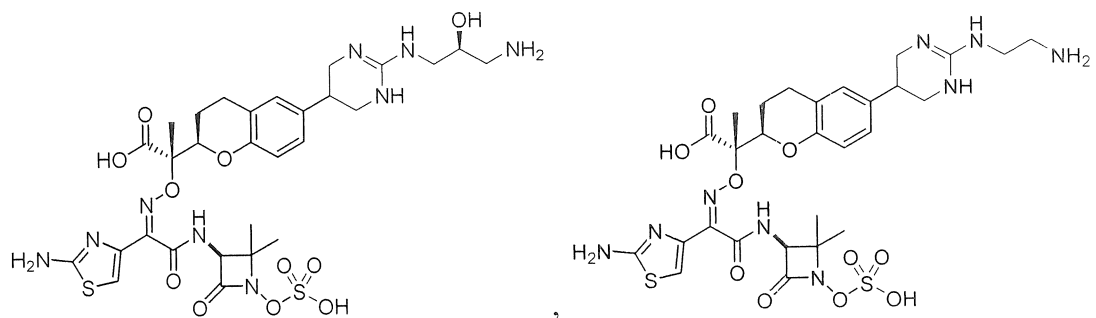
- 1) $-C_1-C_6$ alkyl, và

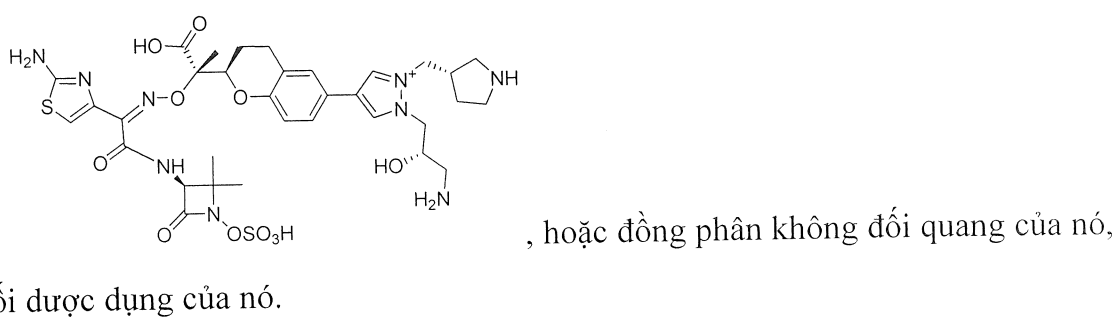
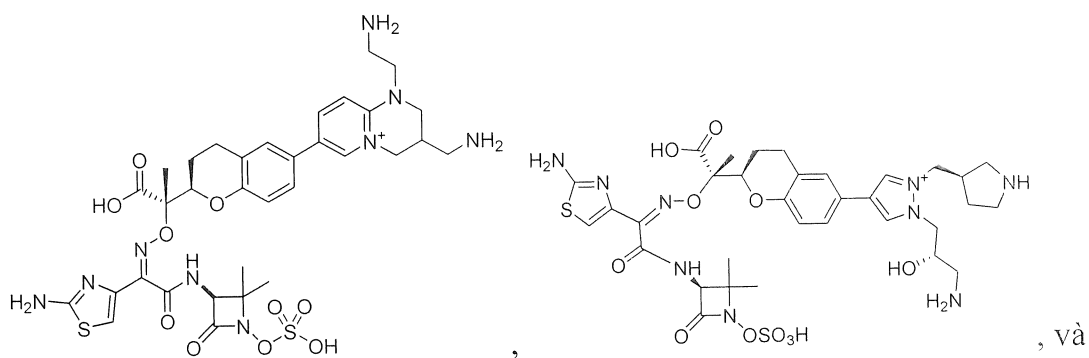
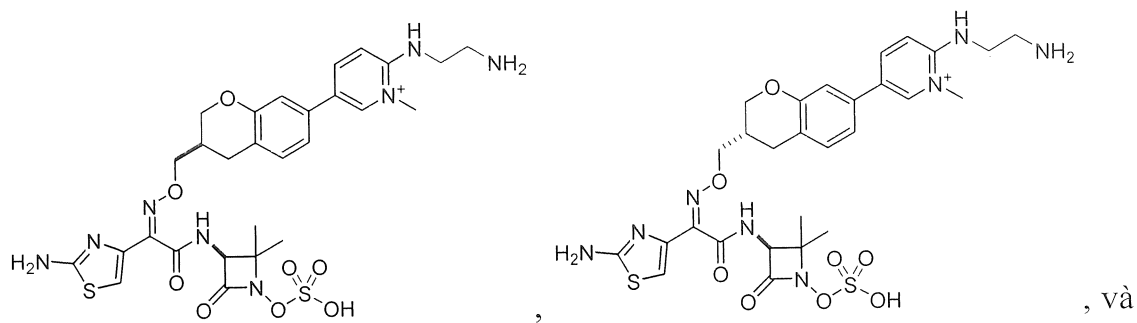




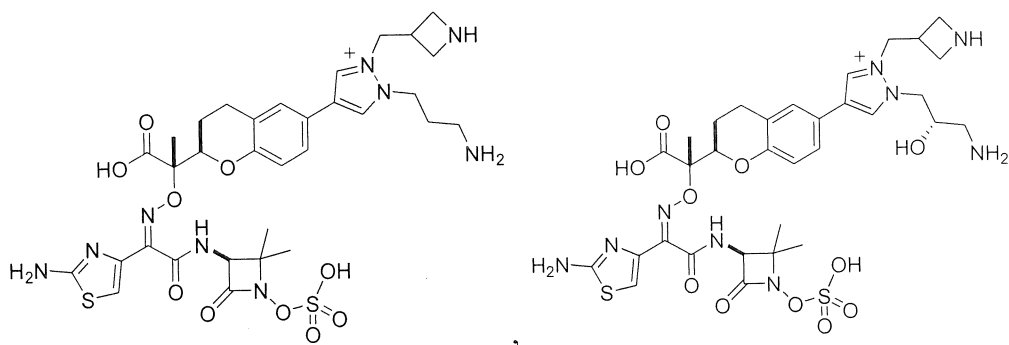


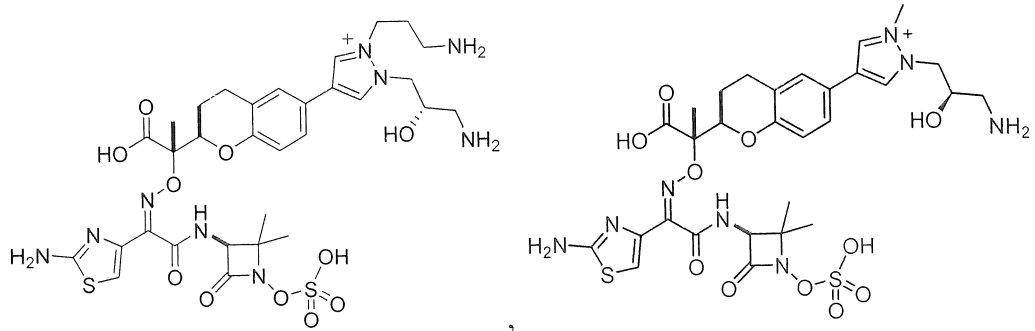






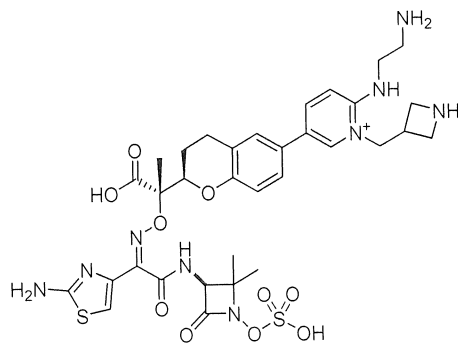
Các ví dụ minh họa, nhưng không giới hạn, của hợp chất theo sáng chế là hợp chất sau đây:





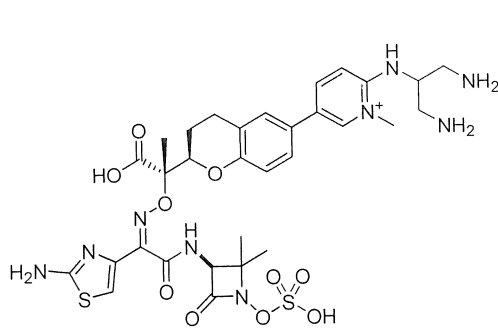
,

,



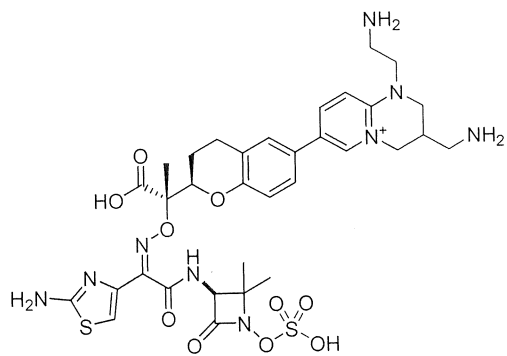
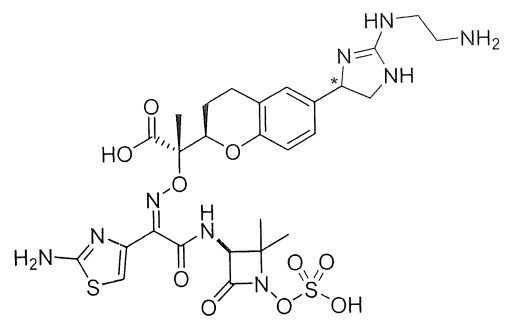
,

,



,

, và



, hoặc đồng phân không đối quang của nó,

và muối được dụng của nó.

Các phương án khác theo sáng chế bao gồm phương án sau đây:

(a) Dược phẩm chứa lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

(b) Dược phẩm theo mục (a), còn chứa hợp chất thứ hai, trong đó hợp chất thứ hai là chất ức chế beta-lactamaza.

(c) Dược phẩm theo mục (b), trong đó hợp chất thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm: relebactam, tazobactam, axit clavulanic, sulbactam, và avibactam, hoặc muối dược dụng của nó.

(d) Dược phẩm chứa (i) hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, và (ii) hợp chất thứ hai, trong đó hợp chất thứ hai là hợp chất ức chế beta-lactamaza, trong đó mỗi hợp chất có công thức (I), và hợp chất thứ hai được sử dụng với lượng mà đưa ra hiệu quả kết hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm khuẩn.

(e) Hỗn hợp theo mục (d), trong đó hợp chất thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm: relebactam, tazobactam, axit clavulanic, sulbactam, và avibactam, hoặc muối dược dụng của nó.

(f) Phương pháp điều trị bệnh nhiễm khuẩn ở đối tượng mà bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

(g) Phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm khuẩn mà bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị dược phẩm chứa lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

(h) Phương pháp điều trị bệnh nhiễm khuẩn mà bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hiệu quả điều trị bệnh của chế phẩm theo mục (a), (b), (c), (d), hoặc (e).

(i) Phương pháp điều trị bệnh nhiễm khuẩn như được nêu trong mục (f), (g), hoặc (h), trong đó bệnh nhiễm khuẩn là do vi khuẩn gram âm.

(j) Phương pháp điều trị bệnh nhiễm khuẩn như được nêu trong mục (f), (g), (h), hoặc (i), trong đó bệnh nhiễm khuẩn là do *Pseudomonas aeruginosa* hoặc *Acinetobacter baumannii*.

Sáng chế cũng bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, (i) để sử dụng trong, (ii) để sử dụng làm thuốc cho, hoặc (iii) để sử dụng trong việc điều chế (hoặc sản xuất) thuốc cho, thuốc hoặc điều trị bệnh nhiễm khuẩn, bao gồm bệnh nhiễm trùng vi khuẩn kháng đa thuốc. Trong các ứng dụng này, hợp chất theo sáng chế có thể tùy ý được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bệnh thứ hai bao gồm relebactam, tazobactam, axit clavulanic, sulbactam, và avibactam, hoặc muối dược dụng của nó.

Các phương án bổ sung theo sáng chế bao gồm dược phẩm, hỗn hợp và phương pháp được nêu trong mục (a)-(j) ở trên và các sử dụng được nêu trong đoạn trước, trong đó hợp chất theo sáng chế được sử dụng tại đó là hợp chất theo một trong các phương án, phương án phụ, loại hoặc loại phụ miêu tả trên. Hợp chất có thể tùy ý được sử dụng ở dạng muối dược dụng theo các phương án này.

Theo phương án của hợp chất và muối với được đề xuất ở trên, cần phải hiểu rằng mỗi phương án có thể được kết hợp với một hoặc nhiều phương án khác, đến mức mà hỗn hợp này cung cấp hợp chất hoặc muối ổn định và phù hợp với mô tả của phương án. Còn được hiểu rằng phương án của chế phẩm và phương pháp được đề xuất như (a) đến (j) ở trên được hiểu là bao gồm tất cả các phương án của hợp chất và/hoặc muối, bao gồm phương án là kết quả từ việc kết hợp các phương án.

Các phương án bổ sung theo sáng chế bao gồm mỗi dược phẩm, hỗn hợp, phương pháp và sử dụng được nêu trong các đoạn trước, trong đó hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó được sử dụng tại đó về cơ bản là tinh khiết. Đối với dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó và chất mang dược dụng và tùy ý một hoặc nhiều tá dược, được hiểu rằng thuật ngữ "về cơ bản là tinh khiết" liên quan đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó; tức là, độ tinh khiết của thành phần hoạt tính này trong chế phẩm.

Định nghĩa và từ viết tắt

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa bình thường của chúng và nghĩa của thuật ngữ này độc lập với mỗi lần xuất hiện của nó. Bất chấp điều đó và ngoại trừ trường hợp đã nêu khác, định nghĩa sau đây áp dụng cho toàn bộ bản mô tả và các

điểm yêu cầu bảo hộ. Tên hóa học, tên thông thường và cấu trúc hóa học có thể được sử dụng thay thế cho nhau để mô tả cùng một cấu trúc. Nếu hợp chất hóa học được đề cập đến việc sử dụng cả cấu trúc hóa học và tên hóa học và tồn tại sự mơ hồ giữa cấu trúc và tên gọi, cấu trúc chiếm ưu thế. Định nghĩa này áp dụng bất kể thuật ngữ được sử dụng bởi chính nó hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, trừ khi chỉ ra khác. Do đó, định nghĩa "alkyl" áp dụng cho "alkyl" cũng như các phần "alkyl" của "hydroxyalkyl", "haloalkyl", "-O-alkyl," v.v.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, và toàn bộ sáng chế này, thuật ngữ sau đây, trừ khi chỉ ra khác, sẽ được hiểu là có nghĩa sau đây :

Thuật ngữ “chất ức chế β -lactamaza” dùng để chỉ hợp chất mà có khả năng ức chế hoạt tính enzym từ β -lactamazas. Như được sử dụng trong bản mô tả này, việc ức chế hoạt tính β -lactamaza có nghĩa là ức chế hoạt tính của loại A, C, và/hoặc D β -lactamaza. Với ứng dụng kháng khuẩn ức chế ở nồng độ chất ức chế 50% tốt hơn là đạt được bằng hoặc thấp hơn khoảng 100 microgam/mL, hoặc bằng hoặc thấp hơn khoảng 50 microgam/mL, hoặc bằng hoặc thấp hơn khoảng 25 microgam/mL. Thuật ngữ β -lactamaza "loại A", "loại B", "loại C", và "loại D" được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và được mô tả trong S. G. Waley, β -lactamaza: mechanisms of action, in *The Chemistry of β -Lactam*, M. I. Page, Ed.; Chapman and Hall, London, (1992) 198-228.

Thuật ngữ "metallo- β -lactamaza" có nghĩa là metalloprotein có khả năng làm bất hoạt kháng sinh β -lactam. β -lactamaza có thể là enzym mà xúc tác sự thủy phân của vòng β -lactam của kháng sinh β -lactam. Được quan tâm cụ thể trong bản mô tả này là metallo- β -lactamaza vi sinh. Metallo- β -lactamaza có thể là, ví dụ, metallo- β -lactamaza kẽm. β -Lactamaza được quan tâm bao gồm loại được bộc lộ ở, ví dụ, S. G. Waley, β -lactamaza: mechanisms of action, in *The Chemistry of β -Lactam*, M. I. Page, Ed.; Chapman and Hall, London, (1992) 198-228. β -Lactamaza được quan tâm cụ thể trong bản mô tả này bao gồm metallo- β -lactamaza của *Escherichia coli* (như *New Delhi Metallo- β -lactamaza*, *NDM*), *Serratia marcescens* (như *IMP*), và *Klebsiella spp.* (như metallo- β -lactamaza mã hóa Verona integron, *VIM*).). Các metallo- β -lactamaza bổ sung

được quan tâm trong bản mô tả này bao gồm enzym loại SPM, GIM, SIM, KHM, AIM, DIM, SMB, TMB, và FIM.

Thuật ngữ "kháng sinh" dùng để chỉ hợp chất hoặc chế phẩm làm giảm khả năng tồn tại của vi sinh vật hoặc ức chế sự sinh trưởng hoặc sự tăng sinh của vi sinh vật. Cụm từ "ức chế sự sinh trưởng hoặc sự tăng sinh" có nghĩa là tăng thời gian tạo (tức là thời gian cần thiết cho tế bào vi khuẩn phân chia hoặc để quần thể nhân đôi) ít nhất khoảng 2 lần. Các thuốc kháng sinh được ưu tiên là thuốc có thể tăng thời gian tạo ít nhất khoảng 10 lần hoặc hơn (ví dụ, ít nhất khoảng 100 lần hoặc thậm chí vô thời hạn, như tổng số tế bào chết). Như được sử dụng theo sáng chế này, kháng sinh còn dự định bao gồm chất kháng khuẩn, chất kìm khuẩn, hoặc chất diệt khuẩn. Ví dụ của thuốc kháng sinh bao gồm penicillin, cephalosporin và carbapenem.

Thuật ngữ "kháng sinh β -lactam" dùng để chỉ hợp chất có đặc tính kháng sinh mà chứa chức năng β -lactam. Ví dụ không giới hạn của thuốc kháng sinh β -lactam bao gồm penicillin, cephalosporin, penem, carbapenem, và monobactam.

Thuật ngữ "khoảng", khi thay đổi lượng (ví dụ, kg, L, hoặc đương lượng) của chất hoặc chế phẩm, hoặc giá trị của đặc tính vật lý, hoặc giá trị của tham số khác biệt hóa bước xử lý (ví dụ, nhiệt độ mà bước xử lý thực hiện ở đó), hoặc tương tự dùng để chỉ sự thay đổi ở số lượng mà có thể xảy ra, ví dụ, thông qua quá trình đo, xử lý và lấy mẫu liên quan đến điều chế, đặc trưng và/hoặc sử dụng chất hoặc chế phẩm; thông qua lỗi vô ý trong các quá trình này; thông qua sự khác biệt trong sản xuất, nguồn hoặc độ tinh khiết của thành phần được sử dụng để tạo hoặc sử dụng chế phẩm hoặc thực hiện quá trình; và tương tự. Theo một số phương án nhất định, "khoảng" có thể có nghĩa là sự thay đổi $\pm 0,1$, $0,2$, $0,3$, $0,4$, $0,5$, $1,0$, $2,0$, $3,0$, $4,0$, hoặc $5,0$ của đơn vị thích hợp. Theo một số phương án nhất định, "khoảng" có thể có nghĩa là sự thay đổi $\pm 1\%$, 2% , 3% , 4% , 5% , 10% , hoặc 20% .

Phương án khác theo sáng chế là hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, như được xác định ban đầu hoặc như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án, phương án phụ, khía cạnh, loại hoặc loại phụ nêu trên, trong đó hợp chất hoặc muối của nó ở dạng về cơ bản là tinh khiết. Như được sử dụng trong bản mô

tả này "về cơ bản là tinh khiết" có nghĩa là một cách thích hợp ít nhất là khoảng 60% khối lượng, thường ít nhất là khoảng 70% khối lượng, tốt hơn ít nhất là khoảng 80% khối lượng, tốt hơn nữa ít nhất là khoảng 90% khối lượng (ví dụ, từ khoảng 90% khối lượng đến khoảng 99% khối lượng), thậm chí tốt hơn ít nhất là khoảng 95% khối lượng (ví dụ, từ khoảng 95% khối lượng đến khoảng 99% khối lượng, hoặc từ khoảng 98% khối lượng đến 100% khối lượng), và tốt nhất ít nhất là khoảng 99% khối lượng (ví dụ, 100% khối lượng) của sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó (ví dụ, sản phẩm được phân lập từ hỗn hợp phản ứng cho hợp chất hoặc muối) bao gồm hợp chất hoặc muối. Mức độ tinh khiết của hợp chất và muối có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp phân tích tiêu chuẩn như sắc ký lớp mỏng, điện di trên gel, sắc ký lỏng hiệu năng cao và/hoặc khối phổ. Nếu hơn một phương pháp phân tích được sử dụng và phương pháp tạo ra sự khác biệt thử nghiệm đáng kể về mức độ tinh khiết được xác định, sau đó phương pháp tạo ra mức độ tinh khiết cao nhất. Hợp chất hoặc muối có độ tinh khiết 100% là muối không có tạp chất có thể phát hiện được như được xác định bằng phương pháp phân tích tiêu chuẩn.

Đối với hợp chất theo sáng chế mà có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và có thể xuất hiện dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hợp chất về cơ bản là tinh khiết có thể là hỗn hợp về cơ bản là tinh khiết của các chất đồng phân lập thể hoặc đồng phân không đối quang hoặc đồng phân đối ảnh riêng về cơ bản là tinh khiết trừ khi được mô tả rõ ràng khác. Sáng chế bao gồm tất cả các dạng đồng phân lập thể của hợp chất có công thức (I). Trừ khi dạng hóa học lập thể cụ thể được chỉ ra, sáng chế được hiểu nghĩa là tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất này. Tất cả các tâm bất đối xứng có trong hợp chất có công thức (I) có thể độc lập với nhau có cấu hình (R) hoặc cấu hình (S).

Khi liên kết với cacbon bất đối xứng được mô tả như đường thẳng ở công thức cấu trúc theo sáng chế, được hiểu rằng cả cấu hình (R) và (S) của cacbon bất đối xứng, và do đó cả hai đồng phân đối ảnh và hỗn hợp của nó, được bao trùm trong công thức. Tương tự, khi tên hợp chất được đọc mà không có sự chỉ định bất đối xứng cho cacbon bất đối xứng, được hiểu rằng cả cấu hình (R) và (S) của cacbon bất đối xứng, và do đó đồng phân đối ảnh riêng và hỗn hợp của nó, được bao trùm bởi tên. Sản xuất chất đồng phân lập thể cụ thể hoặc hỗn hợp của nó có thể được xác định ở ví dụ trong đó chất đồng

phân lập thể hoặc hỗn hợp này đã thu được, nhưng điều này không có cách nào giới hạn việc bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể và hỗn hợp của nó nằm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế bao gồm tất cả các đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang có thể và hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể, ví dụ hỗn hợp của đồng phân đối ảnh và/hoặc đồng phân không đối quang, ở tất cả các tỷ lệ. Vì vậy, đồng phân đối ảnh là đối tượng theo sáng chế ở dạng tinh khiết quang học, điểm đối chẵn vừa là quay trái vừa là quay phải, ở dạng chất triệt quang và ở dạng hỗn hợp của hai đồng phân đối ảnh ở tất cả các tỷ lệ. Trong trường hợp đồng phân cis/trans sáng chế bao gồm cả dạng cis và dạng trans cũng như hỗn hợp của các hình thức này ở tất cả các tỷ lệ. Quá trình điều chế chất đồng phân lập thể riêng có thể được thực hiện, nếu muốn, bằng cách tách hỗn hợp bằng phương pháp thông thường, ví dụ bằng sắc ký hoặc kết tinh, bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu đồng nhất về mặt hóa học để tổng hợp hoặc bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể. Tùy ý quá trình tạo dẫn xuất có thể được thực hiện trước khi tách chất đồng phân lập thể. Sự tách biệt hỗn hợp các chất đồng phân lập thể có thể được thực hiện ở bước trung gian trong quá trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) hoặc nó có thể được thực hiện trên sản phẩm triệt quang cuối cùng. Hóa học lập thể tuyệt đối có thể được xác định bằng phương pháp tinh thể học tia X của các sản phẩm kết tinh hoặc các chất trung gian kết tinh được tạo dẫn xuất, nếu cần, bằng chất phản ứng chứa tâm không đối xứng của cấu hình đã biết. Nơi mà hợp chất theo sáng chế có khả năng hồ biến hóa, tất cả các đồng phân hồ biến riêng cũng như hỗn hợp của nó được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi đồng phân, muối, solvat (bao gồm hydrat) hoặc muối solvat của chất triệt quang, đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang hoặc đồng phân hồ biến cụ thể được chỉ định, sáng chế bao gồm tất cả các đồng phân, cũng như muối, solvat (bao gồm hydrat) và muối solvat của chất triệt quang, đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang và đồng phân hồ biến và hỗn hợp của nó.

“Ac” is acetyl, là $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$.

“Alkyl” có nghĩa là mạch cacbon no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc hỗn hợp của chúng, trừ khi mạch cacbon được xác định khác. Các nhóm khác có tiền tố “alk”, như alkoxy và alkanoyl, cũng có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc

hỗn hợp của chúng, trừ khi mạch cacbon được xác định khác. Ví dụ của nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec- và tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, và tương tự.

“Alkylen” hoặc “alkyl” như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định ở trên, trong đó một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng liên kết. Ví dụ không giới hạn của nhóm alkylen bao gồm $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ và $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. Theo một phương án, nhóm alkylen có từ 1 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon. Theo một phương án, nhóm alkylen có từ 1 đến khoảng 3 nguyên tử cacbon. Theo phương án khác, nhóm alkylen có mạch nhánh. Theo phương án khác, nhóm alkylen là mạch thẳng. Theo một phương án, nhóm alkylen là $-\text{CH}_2-$. Thuật ngữ “ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylen” dùng để chỉ nhóm alkylen có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

“Alkenyl” có nghĩa là mạch cacbon mà chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, và có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc hỗn hợp của chúng, trừ khi được xác định khác. Ví dụ của alkenyl bao gồm vinyl, allyl, isopropenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, và tương tự.

“Alkynyl” có nghĩa là mạch cacbon mà chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, và có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc hỗn hợp của chúng, trừ khi được xác định khác. Ví dụ của alkynyl bao gồm etynyl, propargyl, 3-metyl-1-pentynyl, 2-heptynyl và tương tự.

“Hệ vòng thơm” hoặc “thơm” tham chiếu đến vòng có nghĩa là vòng hoặc hệ vòng thơm đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng chứa 5-14 nguyên tử vòng, trong đó ít nhất một trong các vòng thơm. Thuật ngữ có thể được sử dụng để mô tả vòng carboxycyclic no hoặc không no đơn được dung hợp với nhóm aryl. Ví dụ, xycloalkyl có 5-7 cạnh có thể được dung hợp thông qua hai nguyên tử vòng liền kề với heteroaryl có 5-6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S. Theo ví dụ khác, vòng dị đơn vòng được dung hợp thông qua hai nguyên tử vòng với phenyl hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S. Trong trường hợp của vòng dị đơn vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử N, N có thể ở

dạng amin bậc bốn. Theo một số phương án nhất định, nguyên tử vòng N có thể ở dạng N-oxit.

"Aryl" có nghĩa là vòng hoặc hệ vòng thơm carboxycyclic đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng chứa 6-14 nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất một trong các vòng thơm. Ví dụ của aryl bao gồm phenyl và naphthyl. Theo một phương án của sáng chế, aryl là phenyl.

"Xycloalkyl" có nghĩa là vòng carboxycyclic đơn vòng, hai vòng hoặc có cầu no, có số nguyên tử cacbon được xác định. Ví dụ của xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, indanyl, và tương tự. Theo một phương án của sáng chế, xycloalkyl được chọn từ: xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, và xyclohexan.

"Xycloalkenyl" có nghĩa là vòng carboxycyclic đơn vòng hoặc hai vòng không thơm chứa ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ của xycloalkenyl bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooxtenyl và tương tự.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ hệ vòng đơn vòng hoặc nhiều vòng và no không no một phần không thơm chứa 3 đến 11 nguyên tử vòng, trong đó từ 1 đến 4 nguyên tử vòng độc lập là N, NH, S (bao gồm SO và SO₂) và O, và phần còn lại của nguyên tử vòng là nguyên tử cacbon. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được tham gia qua nguyên tử cacbon vòng hoặc nitơ vòng (nếu có). Nơi mà vòng hoặc hệ vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử N, N có thể ở dạng amin bậc bốn. Theo một phương án, nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng và có từ khoảng 3 đến khoảng 7 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng có từ khoảng 4 đến khoảng 7 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroxycloalkyl là hai vòng và có từ khoảng 7 đến khoảng 11 nguyên tử vòng. Khi heteroxycloalkyl chứa hai vòng, vòng có thể được dung hợp hoặc xoắn vòng. Theo phương án khác nữa, nhóm heteroxycloalkyl là đơn vòng và có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng. Theo một phương án, nhóm heteroxycloalkyl là đơn vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroxycloalkyl là hai vòng. Không có oxy và/hoặc nguyên tử lưu huỳnh liên kế có mặt trong hệ vòng. Nhóm -NH bất kỳ ở vòng heteroxycloalkyl có thể tồn tại được bảo vệ như, ví dụ, dưới dạng nhóm -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) và tương tự; nhóm heteroxycloalkyl được bảo vệ này được coi là một phần của sáng chế. Nhóm

heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều "phần tử thế hệ vòng" mà có thể là giống hoặc khác nhau, và như được xác định dưới đây trong bản mô tả này. Nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh của heteroxycloalkyl (nếu có) có thể tùy ý bị oxy hóa thành N-oxit, S-oxit hoặc S, S-dioxit tương ứng. Ví dụ không giới hạn của vòng heteroxycloalkyl đơn vòng bao gồm oxetanyl, piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, delta-lactam, delta-lacton, silaxyclopentan, silapyrolidin và tương tự, và tất cả các đồng phân của nó.

“Kháng thuốc” có nghĩa là, liên quan với chủng vi khuẩn gam âm, chủng không còn dễ bị ảnh hưởng bởi ít nhất một thuốc hiệu quả trước đây; đã phát triển khả năng chịu đựng kháng sinh tấn công bởi ít nhất một thuốc hiệu quả trước đây. “Kháng đa thuốc” có nghĩa là chủng không còn nhạy cảm với hai hoặc nhiều thuốc hiệu quả trước đây; đã phát triển khả năng chịu đựng kháng sinh tấn công bởi hai hoặc nhiều thuốc hiệu quả trước đây. Chủng kháng thuốc có thể chuyển tiếp khả năng chịu đựng đó cho con cháu của nó. Khả năng kháng này có thể do đột biến gen ngẫu nhiên trong tế bào vi khuẩn thay đổi độ nhạy của nó đối với một loại thuốc hoặc với các thuốc khác nhau.

"Heteroxycloalkenyl" có nghĩa là vòng hoặc hệ vòng carboxycyclic đơn vòng, hai vòng hoặc có cầu không thơm chứa ít nhất một liên kết đôi và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, NH, S và O.

"Heteroaryl" có nghĩa là vòng hoặc hệ vòng đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng chứa 5-14 nguyên tử vòng và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại vòng được chọn từ N, NH, S (bao gồm SO và SO₂) và O, trong đó ít nhất một trong các vòng chứa nguyên tử khác loại là thơm. Đối với hệ vòng heteroaryl trong đó một hoặc nhiều vòng no và chứa một hoặc nhiều nguyên tử N, N có thể ở dạng amin bậc bốn. Theo một phương án, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroaryl là đơn vòng và có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng. Theo phương án khác, nhóm heteroaryl là hai vòng. Nhóm heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế hệ vòng mà có thể giống hoặc khác nhau. Nguyên tử nitơ của heteroaryl có thể tùy ý bị oxy hóa thành N-oxit tương ứng. Thuật ngữ “heteroaryl” cũng bao gồm nhóm heteroaryl, như được xác định ở trên, được dung hợp vào vòng benzen. Ví dụ của heteroaryl bao

gồm pyrrolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, triazinyl, thienyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl (bao gồm S- oxit và đioxit), benzotriazolyl, furo(2,3-b)pyridyl, quinolyl, indolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, dibenzofuranyl, và tương tự. Theo một phương án của sáng chế, heteroaryl được chọn từ: pyrazol, imidazol, pyridin và pyrimidin. Theo phương án khác của sáng chế, heteroaryl là pyrazol, pyridin và pyrimidin.

"Dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no một phần, hoặc không no đơn vòng hoặc hai vòng chứa 5-10 nguyên tử và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại vòng được chọn từ N, S và O. Theo phương án lựa chọn, hệ vòng chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, S và O. Khi dị vòng chứa hai vòng, vòng có thể được dung hợp, có cầu hoặc xoắn vòng. Ví dụ của vòng dị vòng đơn vòng bao gồm dihydroimidazol, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin và tetrahydropyridopyrimidin, piperazin, piperidin, và morpholin. Theo một phương án của sáng chế, vòng dị vòng đơn vòng bao gồm dihydroimidazol, dihydropyrimidin, và tetrahydropyrimidin. Theo phương án khác của sáng chế, vòng dị vòng đơn vòng bao gồm dihydroimidazol. Theo phương án khác của sáng chế, vòng dị vòng bao gồm piperidin.

"Halogen" bao gồm flo, clo, brom và iot. Theo một phương án, halogen là flo, clo và brom. Theo phương án khác, halogen là flo. Theo phương án khác, halogen là clo. Theo phương án khác, halogen là brom.

"Oxo" có nghĩa là nguyên tử oxy liên kết với nguyên tử khác bằng liên kết đôi và có thể được thể hiện " $=O$ ".

"Muối bậc bốn" có nghĩa là cation được tạo ra bằng bốn liên kết cộng hóa trị với nitơ.

Khi biến số bất kỳ (ví dụ, R^1 , R^a , v.v.) xuất hiện nhiều hơn một lần ở thành phần bất kỳ hoặc ở công thức (I), định nghĩa của ở mỗi lần xuất hiện độc lập với định nghĩa của nó ở mỗi lần xuất hiện khác. Cũng thế, hỗn hợp của phần tử thế và/hoặc biến số được cho phép chỉ khi hỗn hợp dẫn đến hợp chất ổn định. Đường cong queo trên liên

kết trong biến số phần tử thể thể hiện điểm gắn.

Hợp chất "ổn định" là hợp chất có thể được điều chế và cô lập mà cấu trúc và tính chất của chúng vẫn giữ nguyên hoặc có thể được làm cho về cơ bản không thay đổi trong một khoảng thời gian đủ để cho phép sử dụng hợp chất cho các mục đích được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, dùng trị liệu cho đối tượng). Hợp chất theo sáng chế được giới hạn ở hợp chất ổn định được chấp nhận bởi công thức (I).

Chọn hợp chất theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra rằng các phần tử thể khác nhau, tức là R^1 , R^2 , v.v., được lựa chọn phù hợp với các nguyên tắc đã biết về liên kết và ổn định cấu trúc hóa học.

Thuật ngữ "được thể" sẽ được coi là bao gồm nhiều mức độ thay thế bởi phần tử thể được đặt tên. Nơi có nhiều gốc thể được bộc lộ hoặc được yêu cầu bảo hộ, hợp chất được thể có thể độc lập được thể bằng một hoặc nhiều gốc thể được bộc lộ hoặc được yêu cầu bảo hộ, số ít hoặc số nhiều. Bằng cách được thể độc lập, có nghĩa là (hai hoặc nhiều) phần tử thể có thể giống hoặc khác nhau. Khi nhóm, ví dụ, C_1 - C_8 alkyl, được chỉ ra là được thể, phần tử thể này cũng có thể xuất hiện nơi mà nhóm này là một phần của phần tử thể lớn hơn, ví dụ, $-C_1$ - C_6 alkyl- C_3 - C_7 cycloalkyl và $-C_1$ - C_8 alkyl-aryl.

Trong hợp chất có công thức (I), nguyên tử có thể thể hiện sự phong phú đồng vị tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử có thể được làm giàu nhân tạo trong đồng vị cụ thể có cùng một số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối chủ yếu được tìm thấy trong tự nhiên. Sáng chế có nghĩa là bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của hợp chất có công thức (I). Ví dụ, các dạng đồng vị khác nhau của hydro (H) bao gồm proti (1H) và đoteri (2H hoặc D). Proti là đồng vị hydro chiếm ưu thế được tìm thấy trong tự nhiên. Làm giàu đoteri có thể mang lại một số lợi ích điều trị nhất định, như tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều lượng, hoặc có thể cung cấp hợp chất hữu dụng như một tiêu chuẩn để khác biệt hóa của mẫu sinh học. Hợp chất được làm giàu đồng vị trong công thức (I) có thể được điều chế mà không cần thử nghiệm quá mức bằng các kỹ thuật thông thường được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật biết rõ hoặc

bằng quy trình tương tự như những gì được mô tả trong sơ đồ và ví dụ trong bản mô tả này sử dụng chất phản ứng được làm giàu đồng vị thích hợp và/hoặc chất trung gian.

Trừ khi toàn bộ được quy định ngược lại trong ngữ cảnh cụ thể, bất kỳ trong số các vòng và hệ vòng tuần hoàn khác nhau được mô tả trong bản mô tả này có thể được gắn vào phần còn lại của hợp chất ở nguyên tử vòng bất kỳ (tức là, nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ) với điều kiện là thu được hợp chất ổn định.

Trừ khi toàn bộ được quy định ngược lại, tất cả các khoảng được nêu trong bản mô tả này là tính toàn bộ. Ví dụ, vòng thơm khác loại được mô tả là chứa từ "1 đến 4 nguyên tử khác loại" có nghĩa là vòng có thể chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại. Cũng được hiểu là khoảng bất kỳ được nêu trong bản mô tả này bao gồm trong phạm vi của nó tất cả các khoảng nhỏ trong khoảng đó. Vì vậy, ví dụ, vòng dị vòng được mô tả là chứa từ "1 đến 4 nguyên tử khác loại" được dự định là bao gồm dưới dạng khía cạnh của nó, vòng dị vòng chứa từ 2 đến 4 nguyên tử khác loại, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, 1 nguyên tử khác loại, 2 nguyên tử khác loại, 3 nguyên tử khác loại, và 4 nguyên tử khác loại. Tương tự, C_1-C_6 khi được sử dụng với mạch, ví dụ mạch alkyl, có nghĩa là mạch có thể chứa 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cũng bao gồm tất cả các khoảng được chứa trong đó bao gồm C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_2-C_6 , C_3-C_6 , C_4-C_6 , C_5-C_6 , và tất cả các hỗn hợp có thể khác.

Cũng nên lưu ý rằng cacbon cũng như nguyên tử khác loại bất kỳ với các hóa trị không thỏa mãn trong ngữ cảnh, sơ đồ, ví dụ và bảng trong bản mô tả này được cho là có số (các) nguyên tử hydro đủ để thỏa mãn các hóa trị.

Hợp chất theo sáng chế có ít nhất một tâm bất đối xứng và có thể có một hoặc nhiều tâm bổ sung là kết quả của sự có mặt của một số phần tử thể và/hoặc các mẫu phần tử thể. Theo đó, hợp chất theo sáng chế có thể xuất hiện dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc đồng phân không đối quang riêng, hoặc đồng phân đối ảnh. Tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất này, riêng hoặc hỗn hợp, đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "hợp chất" đề cập đến hợp chất tự do và, ở mức độ nó ổn định, bất kỳ hydrat hoặc solvat của nó. Hydrat là hợp chất tạo phức với nước, và solvat là hợp chất tạo phức với dung môi hữu cơ.

Như đã nêu ở trên, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng muối được dụng. Sẽ được hiểu là, như được sử dụng trong bản mô tả này, hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao gồm muối được dụng, và muối không được dụng khi chúng được sử dụng làm tiền thân của hợp chất tự do hoặc muối được dụng của chúng hoặc ở các thao tác tổng hợp khác.

Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối có hiệu quả của hợp chất mẹ và không phải không mong muốn về mặt sinh học hoặc khác (ví dụ, không độc hại cũng không có hại khác cho người nhận nó). Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối được điều chế từ bazơ hoặc axit không độc hại được dụng bao gồm bazơ vô cơ hoặc hữu cơ và axit vô cơ hoặc hữu cơ.

Muối của hợp chất bazơ bao trùm trong thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối không độc hại của hợp chất theo sáng chế thường được điều chế bằng cách cho bazơ tự do phản ứng với axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp. Muối đại diện của hợp chất bazơ theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sau đây: axetat, ascorbat, adipat, alginat, aspirat, benzensulfonat, benzoat, bicacbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, camsylat, cacbonat, clorua, clavulanat, xitrat, xiclopentan propionat, diethylaxetic, digluconat, dihydroclorua, dodexylsulfanat, edetat, edisylat, estolat, esylat, etansulfonat, format, formic, fumarat, gluceptat, glucoheptanoat, gluconat, glutamat, glycerophosphat, glycollylarsanilat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, 2-hydroxyetansulfonat, hydroxynaphthoat, iodua, isonicotinic, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, metansulfonat, mucat, 2-naphtalensulfonat, napsylat, nicotinat, nitrat, muối amoni N-metylglucamin, oleat, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantothenat, pectinat, persulfat, phosphat/diphosphat, pimelic, phenylpropionic, polygalacturonat, propionat, salicylat, stearat, sulfat, subacetat, succinat, tannat, tartrat, teoclat, thiocyanat, tosylat, triethiodua, trifloacetat, undeconat, valerat và tương tự. Ngoài ra, nơi mà hợp

chất theo sáng chế mang gốc axit, muối được dụng thích hợp của nó bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối bắt nguồn từ bazơ vô cơ bao gồm nhôm, amoni, canxi, đồng, sắt (III), sắt (II), liti, magiê, mangan (III), mangan (II), kali, natri, kẽm và tương tự. Được ưu tiên đặc biệt là muối amoni, canxi, magiê, kali và natri. Muối có nguồn gốc từ bazơ không độc hại hữu cơ được dụng bao gồm muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, amin mạch vòng, dicyclohexyl amin và nhựa trao đổi ion bazơ, như arginin, betain, caffein, cholin, N,N-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminopropanol, 2-dimetylaminopropanol, etanolamin, etylamin, etylendiamin, N-etylmorpholin, N-etylpiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, methylglucamin, morpholin, piperazin, piperidin, nhựa polyamin, procain, purin, theobrom, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin, và tương tự. Cũng được bao gồm là nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo bazơ bậc bốn với chất này dưới dạng alkyl halogenua bậc thấp, như methyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iodua; dialkyl sulfat như dimetyl, dietyl, đibutyl; và diamyl sulfat, halogenua mạch dài như decyl, lauryl, myristyl và stearyl clorua, bromua và iodua, aralkyl halogenua như benzyl và phenetyl bromua và khác.

Các muối này có thể thu được bằng phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với lượng tương đương và dung dịch chứa axit, bazơ mong muốn hoặc tương tự, và sau đó thu được muối mong muốn bằng cách lọc muối hoặc chưng cất dung môi. Hợp chất theo sáng chế và muối của nó có thể tạo ra solvat với dung môi như nước, etanol hoặc glycerol. Hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành muối cộng axit và muối với bazơ cùng một lúc theo loại phân tử thể của mạch nhánh.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng tiền dược. Bất kỳ tiền chất tiền dược nào đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng để tạo thành tiền chất theo sáng chế. Theo một số khía cạnh nhất định của phương án này, hydro ở -COOH ở công thức I có thể được thay thế bằng bất kỳ nhóm sau đây: C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, -C₁₋₆alkylen-C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₇heteroxycycloalkyl, -C₁₋₆alkylen-C₃₋₇heteroxycycloalkyl, aryl, -C₁₋₁₀alkylen-aryl, heteroaryl, và -C₁₋₁₀alkylen-heteroaryl. Theo một số khía cạnh nhất định của phương án này, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, hoặc

C₃₋₇heteroxycloalkyl có thể được thế. Theo khía cạnh khác của phương án này, mỗi aryl và heteroaryl có thể được thế.

Như đã nêu ở trên, sáng chế bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức I theo sáng chế, tùy ý một thành phần hoạt tính khác (ví dụ, chất ức chế β -lactamaza), và chất mang dược dụng. Các đặc điểm của chất mang sẽ phụ thuộc vào cách dùng. "Dược dụng" có nghĩa là các thành phần của dược phẩm phải tương thích với nhau, không can thiệp vào hiệu quả của (các) thành phần hoạt tính, và không nguy hiểm (ví dụ, độc hại) đối với người nhận nó. Vì vậy, chế phẩm theo sáng chế có thể, ngoài chất ức chế, chứa chất pha loãng, chất độn, muối, chất đệm, chất ổn định, chất hòa tan và các vật liệu khác đã biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật.

Cũng như đã nêu ở trên, sáng chế bao gồm phương pháp điều trị bệnh nhiễm khuẩn mà bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, tùy ý kết hợp với chất ức chế β -lactamaza. Thuật ngữ "đối tượng" (hoặc, theo cách khác, "bệnh nhân") như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú, tốt nhất là con người, là đối tượng của điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm. Thuật ngữ "việc dùng" và các biến thể của nó (ví dụ, "sử dụng" hợp chất) tham chiếu đến hợp chất có công thức (I) có nghĩa là cung cấp hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, cho cá thể cần điều trị. Khi hợp chất hoặc muối của nó được đề xuất kết hợp với một hoặc nhiều chất hoạt tính khác (ví dụ, chất ức chế β -lactamaza), mỗi "việc dùng" và các biến thể của nó được hiểu là bao gồm việc cung cấp hợp chất hoặc muối của nó và các chất khác đồng thời hoặc tại các thời gian khác nhau. Khi các chất của hỗn hợp được sử dụng cùng một lúc, chúng có thể được sử dụng cùng nhau trong một chế phẩm hoặc chúng có thể được sử dụng riêng biệt.

Dược hiệu là "hỗn hợp" của chất hoạt tính có thể là một chế phẩm chứa tất cả các chất hoạt tính hoặc nhiều chế phẩm mỗi chế phẩm chứa một hoặc nhiều chất hoạt tính. Trong trường hợp hai chất hoạt tính hỗn hợp có thể là một chế phẩm chứa cả hai chất hoặc hai chế phẩm riêng mỗi chế phẩm chứa một chất; trong trường hợp ba chất hoạt tính hỗn hợp có thể là một chế phẩm chứa tất cả ba chất, ba chế phẩm riêng mỗi chế

phẩm chứa một chất, hoặc hai chế phẩm mà một chế phẩm chứa hai chất và chế phẩm kia chứa chất thứ ba; và v.v.

Chế phẩm và hỗn hợp theo sáng chế được áp dụng thích hợp với lượng hiệu quả. Thuật ngữ “lượng hiệu quả” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là lượng hợp chất hoạt tính đủ để ức chế sự sinh trưởng vi khuẩn và nhờ đó gọi ra đáp ứng đang được tìm kiếm (tức là “lượng hiệu quả ức chế”) trong tế bào, mô, hệ, động vật hay con người. Theo một phương án, lượng hiệu quả là “lượng hiệu quả điều trị bệnh” để giảm bớt các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị (ví dụ, chữa lành tình trạng bệnh kết hợp với bệnh nhiễm khuẩn, và/hoặc khả năng kháng thuốc vi khuẩn). Theo phương án khác, lượng hiệu quả là “lượng hiệu quả dự phòng” để dự phòng các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng đang được ngăn chặn. Khi hợp chất hoạt tính (tức là, thành phần hoạt tính) được áp dụng dưới dạng muối, tham chiếu đến lượng thành phần hoạt tính là axit tự do hoặc dạng bazơ tự do của hợp chất.

Việc dùng chế phẩm theo sáng chế thích hợp là tiêm, miệng, dưới lưỡi, qua da, tại chỗ, trong mũi, trong khí quản, nội nhãn hoặc trong trực tràng, trong đó chế phẩm này được bào chế thích hợp cho việc dùng bằng tuyến đường được chọn sử dụng phương pháp bào chế đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, bao gồm, ví dụ, phương pháp để chuẩn bị và sử dụng chế phẩm được mô tả trong các chương 39, 41, 42, 44 và 45 trong Remington – The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2006. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được áp dụng tiêm tĩnh mạch trong bệnh viện. Theo phương án khác, việc dùng là sử dụng qua đường miệng ở dạng viên nén hoặc viên nang hoặc tương tự. Khi được áp dụng toàn thân, chế phẩm trị liệu ví dụ, thích hợp được áp dụng với liều lượng đủ để đạt được mức chất ức chế trong máu ít nhất là khoảng 1 microgam/mL, và theo phương án bổ sung ít nhất là khoảng 10 microgam/mL, và ít nhất là khoảng 25 microgam/mL. Để bản địa hóa việc dùng, nồng độ thấp hơn nhiều so với mức này có thể hiệu quả, và nồng độ cao hơn nhiều có thể được dung nạp.

Tiêm tĩnh mạch hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện bằng cách hoàn nguyên dạng bột của hợp chất với dung môi chấp nhận được. Dung môi thích hợp bao gồm, ví dụ, dung dịch muối (ví dụ, 0,9% Natri clorua tiêm) và nước vô trùng (ví dụ, nước vô trùng để tiêm, nước kim khuẩn để tiêm với metylparaben và propylparaben,

hoặc nước kim hãm vi khuẩn để tiêm với rượu benzyl 0,9%). Dạng bột của hợp chất có thể thu được bằng cách chiếu xạ gamma của hợp chất hoặc bằng cách đông khô dung dịch của hợp chất, sau đó bột có thể được ủ (ví dụ, trong lọ kín) tại hoặc dưới nhiệt độ phòng cho đến khi nó được hoàn nguyên. Nồng độ của hợp chất trong dung dịch IV đã hoàn nguyên có thể, ví dụ, là khoảng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg/mL đến khoảng 20 mg/mL.

Sáng chế cũng bao gồm phương pháp ức chế sự sinh trưởng vi khuẩn mà bao gồm việc sử dụng cho giống cây tế bào vi khuẩn, hoặc nuôi cấy tế bào, mô hoặc sinh vật bị nhiễm vi khuẩn, lượng hiệu quả ức chế của hợp chất có công thức (I). Các phương án bổ sung theo sáng chế bao gồm phương pháp ức chế sự sinh trưởng vi khuẩn vừa được mô tả, trong đó hợp chất theo sáng chế được sử dụng tại đó là hợp chất của một trong các phương án, phương án phụ hoặc loại được mô tả ở trên. Hợp chất có thể tùy ý được sử dụng ở dạng muối được dùng ở các phương án này. Phương pháp có thể liên quan việc dùng hợp chất có công thức (I) cho giống cây tế bào thực nghiệm in vitro để ngăn chặn sự sinh trưởng của vi khuẩn kháng β -lactam. Phương pháp có thể theo cách khác liên quan việc dùng hợp chất có công thức I cho động vật, bao gồm con người, để ngăn chặn sự sinh trưởng của vi khuẩn kháng β -lactam in vivo. Trong các trường hợp này hợp chất có công thức (I) thường là đồng áp dụng với chất ức chế β -lactamaza.

Phương pháp của đối tượng được bộc lộ theo sáng chế hữu dụng để điều trị các tình trạng bệnh này ở chỗ chúng ức chế sự khởi đầu, sự sinh trưởng, hoặc lan rộng của tình trạng, gây ra sự thoái triển của tình trạng, chữa khỏi tình trạng hoặc khác hoặc cải thiện tình trạng chung của đối tượng bị ảnh hưởng hoặc có nguy cơ mắc bệnh. Do đó, phù hợp với đối tượng được bộc lộ theo sáng chế, thuật ngữ “điều trị”, “đang điều trị”, và các biến thể ngữ pháp của nó, cũng như cụm từ “phương pháp điều trị”, có nghĩa là bao hàm bất kỳ can thiệp trị liệu mong muốn, bao gồm nhưng không giới hạn ở phương pháp điều trị bệnh nhiễm hiện có ở đối tượng và phương pháp dự phòng (tức là ngăn ngừa) của bệnh nhiễm, như ở đối tượng mà đã được tiếp xúc với vi khuẩn như được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc có mong đợi được tiếp xúc với vi khuẩn như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, dự phòng hoặc ức chế vi khuẩn sinh trưởng hoặc bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn kháng với thuốc kháng sinh β -lactam. Cụ thể hơn, vi khuẩn có thể là chủng dương tính với metallo- β -lactamaza kháng với thuốc kháng sinh β -lactam. Thuật ngữ "kháng nhẹ" và "kháng mạnh" được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật (xem, ví dụ, Payne et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38: 767-772 (1994); Hanaki et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30:11.20-11.26 (1995)). Đối với mục đích của sáng chế, chủng vi khuẩn kháng mạnh imipenem là chủng ngược với MIC của imipenem là $> 16 \mu\text{g/mL}$ và chủng vi khuẩn kháng nhẹ imipenem là chủng ngược với MIC của imipenem là $>4 \mu\text{g/mL}$.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế β -lactamaza để điều trị bệnh nhiễm do chủng sản xuất β -lactamaza, ngoài bệnh nhiễm mà được chứa trong phổ chống vi khuẩn của chất kháng sinh. Các ví dụ của vi khuẩn sản xuất β -lactamaza là *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter asburiae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Stenotrophomonas maltophilia* và *Acinetobacter baumannii*.

Nói chung, sẽ có lợi khi sử dụng hợp chất có công thức (I) trong phụ gia hoặc kết hợp với chất ức chế β -lactamaza, hoặc tiền chất của nó. Sẽ có lợi khi sử dụng hợp chất có công thức I kết hợp với chất ức chế β -lactamaza loại A và C vì thuộc tính kháng β -lactamaza loại B của hợp chất. Cũng có lợi khi sử dụng hợp chất có công thức I kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế β -lactamaza loại A, C, hoặc D để hạn chế thêm khả năng chấp nhận β -lactam. Như đã lưu ý, hợp chất có công thức I và chất ức chế β -lactamaza có thể được áp dụng riêng (cùng một lúc hoặc nhiều lần khác nhau) hoặc ở dạng một chế phẩm chứa cả hai thành phần hoạt tính.

Relebactam, tazobactam, axit clavulanic, sulbactam, avibactam và các chất ức chế β -lactamaza và metallo- β -lactamaza khác thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm các chất đã biết để thể hiện hoạt tính ức chế với β -lactamazas.

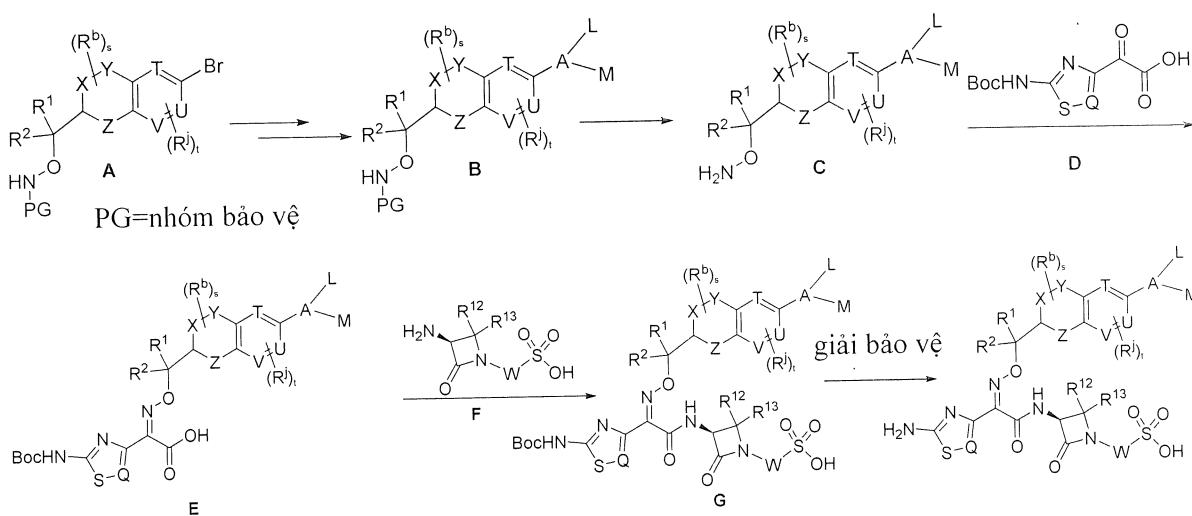
Các từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm sau đây: aq. = nước; ACN = axetonitril; AcOH là axit axetic; BLI = chất ức chế β -lactamaza; Bn = benzyl; BOC (hoặc Boc) = t-butyloxycarbonyl; BOC₂O = di-tert-butyl dicarbonat; CAN = ceric amoni nitrat; CBZ (hoặc Cbz) = carbobenzoxy (theo cách khác, benzyloxycarbonyl); CDCl₃ = clorofom đơteri hóa; CH₃CN = axetonitril; chất đồng xúc tác = (R,R')-N,N'-bis(3,5-di-tert-butylsalicyliden)-1,2-xyclohexandiamino-cobalt(III) 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-olat; cv = (các) khối lượng cột; DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en; DCC = dicyclohexyl carbodiimide; DCE = dicloetan; DCM = diclometan; DEAD = diethyl azodicarboxylat; DIAD = diisopropyl azodicarboxylat; DIEA hoặc DIPEA = diisopropyletylamin; DMA = dimethylacetamid; DMAP = 4-dimethylaminopyridin hoặc N,N-dimethylamino-pyridin; DMF = N,N-dimethylformamid; DMSO = dimethyl sulfoxid; EDC = 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide; eq. hoặc equiv. = (các) đương lượng; Et = etyl; Et₃N = trietyl amin; Et₂O = etylen oxit; EA hoặc EtOAc = etyl axetat; EtOH = etanol; eq là đương lượng; g = (các) gam; FA là axit fomic; h hoặc hr hoặc hrs = (các) giờ; HATU là 1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexafluorophosphat; hex = hexan; HiVac = chân không cao; HMDS = hexametyl-disilazid; HOBT = 1-hydroxy benzotriazol; HPLC = sắc ký lỏng hiệu năng cao; IPA = rượu isopropyl; iPrMgCl = isopropyl magie clorua; IPAc = isopropyl axetat; L hoặc l = (các) lít; LC/MS hoặc LC-MS = sắc ký lỏng/khối phổ; LDA = liti diisopropylamid; M là mol; min = (các) phút; mg = (các) milligam; ml, mL hoặc ML = (các) mililit; m-CPBA = axit m-cloperoxybenzoic; MBL = metallo β -lactamaza; Me = metyl; MeCN = axetonitril; MeOH = metanol; MeI = metyl iodua; MITC = nồng độ ngưỡng ức chế tối thiểu; MOPS = axit 3-(N-morpholino)propansulfonic; MPLC = sắc ký lỏng áp suất trung bình; MTBE = metyl tert-butyl ete; NBS = N-bromo-succinimid; NCS = N-closuccinimid; NMR = cộng hưởng từ hạt nhân; MS = khối phổ; MW = khối lượng phân tử; Pd/c = paladi trên cacbon; OTf là triflat; PdCl₂(dppf)₂ = [1,1' bis(diphenyl-phosphino)-ferrocen] diclopaladi(II); di-t-BuDPPF-PdCl₂ = 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocen paladi diclorua; PE = ete dầu mỏ; PG = nhóm bảo vệ; Ph = phenyl; PPTS = pyridi p-toluensulfonat; RP là pha ngược; RP-HPLC = sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo; rt, r.t.,

R.T. hoặc RT = nhiệt độ phòng; sat'd = bão hòa; SFC là sắc ký chất lỏng siêu tới hạn; tBu = tert-butyl; TBAI = tetrabutylamoni iodua; TBAF = tetrabutylamoni florua; TBS = tert-butyldimetylsilyl; TBS-Cl = tert-butyldimetylsilyl clorua; TBDMS-Cl = tert-butyldimetylsilyl clorua; t-BuOH = tert-butanol; TBSO = tert-butyldimetylsilyl; TEA = trietylamin; TEMPO là (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oyl; TFA = axit trifloaxetic; THF = tetrahydrofuran; TLC = sắc ký lớp mỏng; TMS = trimetylsilyl; TMS-Cl = trimetylsilyl clorua; TMS-I = trimetylsilyl iodua; và TMS-N₃ = trimetylsilyl azit.

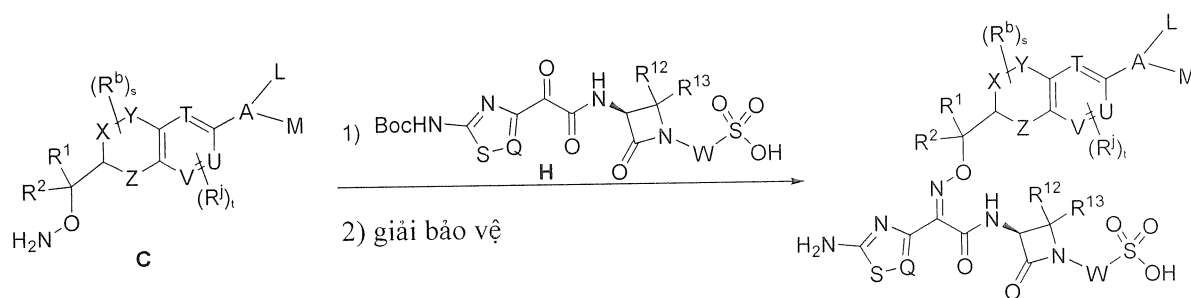
Phương pháp tạo hợp chất có công thức (I):

Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được chuẩn bị và thử nghiệm theo sơ đồ phản ứng sau đây và ví dụ, hoặc các sửa đổi của nó, sử dụng các nguyên liệu ban đầu sẵn có, chất phản ứng và các quy trình tổng hợp thông thường. Trong các phản ứng này, cũng có thể sử dụng các biến thể mà bản thân chúng đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, nhưng không được đề cập chi tiết hơn ở đây. Hơn nữa, các phương pháp khác điều chế hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này sẽ dễ dàng hiểu với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật khi xem xét sơ đồ phản ứng và ví dụ sau đây. Trừ khi được chỉ định khác, tất cả các biến số đều như được xác định ở trên.

Sơ đồ chung



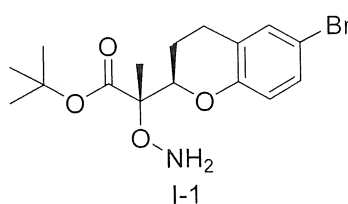
hoặc



Croman bromua A được chuyển thành chất trung gian B thông qua phản ứng ghép đôi Suzuki, sau đó là các thao tác nhóm chức. Sau đó, nhóm bảo vệ (PG) trong B bị loại bỏ để tạo ra alkoxyamin C, được ngưng tụ với ketoaxit D để tạo ra hợp chất E. Hợp chất E sau đó được ghép với amin F để tạo ra hợp chất G, được giải bảo vệ để tạo thành sản phẩm cuối. Theo cách khác, hợp chất C được ngưng tụ với ketoamit H, sau đó giải bảo vệ để tạo ra sản phẩm cuối cùng. Chất trung gian β -lactam F có thể được mua từ các nguồn thương mại hoặc được tổng hợp theo quy trình được báo cáo chi tiết trong tài liệu (xem EP 0229012). Amin này có thể được chuyển đổi thành hợp chất monobactam cuối cùng như được minh họa ở trên bằng quy trình tương tự được trình bày trong các ví dụ sau đây.

Chất trung gian 1

tert-Butyl (S)-2-(aminooxy)-2-((R)-6-bromocroman-2-yl)propanoat



Bước A: Axit 6-bromocroman-2-carboxylic Bỏ sung vào dung dịch etyl 6-bromocroman-2-carboxylat (40 g, 140 mmol) được hòa tan trong ethanol (200 ml) LiOH (16,8 g, 421 mmol) trong nước (200 mL). Phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được cô đặc đến một nửa thể tích của nó và được axit hóa bằng axit clohydric 6N đến độ pH = 2, và chiết bằng etyl axetat (200 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mLx2), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và lọc. Dịch lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề, được sử dụng

trực tiếp trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,14-7,26 (m, 2H), 6,82 (d, $J=9,00$ Hz, 1H), 4,77 (dd, $J=3,52, 7,43$ Hz, 1H), 2,72-2,90 (m, 2H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H).

Bước B: 6-bromo-N-metoxi-N-metylcroman-2-carboxamit Bỏ sung vào hỗn hợp axit 6-bromocroman-2-carboxylic (35 g, 136 mmol) và TEA (57 ml, 410 mmol) trong DMF (500 mL) HATU (78 g, 205 mmol) và *N,O*-dimethylhydroxyl-amin (12,5 g, 205 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 18 giờ, sau đó pha loãng với nước (500 mL). Lớp nước được tách và được chiết bằng EtOAc (500 mLx3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500 mLx2), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE/EA = 20: 1 đến 1: 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,13 (d, $J=8,16$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J=8,16$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J=8,38$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J=8,60$ Hz, 2H), 5,75 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,23-1,44 (m, 12H).

Bước C: 1-(6-bromocroman-2-yl) etanol Dung dịch gồm metylliti 1,6 M (77 mL, 123 mmol) trong THF được thêm từng giọt vào dung dịch 6-bromo-N-metoxi-N-metylcroman-2-carboxamit (18,4 g, 61,3 mmol) trong 240 mL THF ở -30°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở -10°C , sau đó được dừng bằng dung dịch không có NH_4Cl (240 mL). Hỗn hợp được chiết EtOAc (240 mLx3). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối (240 mLx2), làm khô trên magie sulfat, được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE/EA = 20: 1 đến 3:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,15-7,26 (m, 2H), 6,81 (d, $J=8,61$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J=3,33, 8,80$ Hz, 1H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,16-2,23 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H).

Bước D: 1-(6-bromocroman-2-yl)etanon Bỏ sung vào dung dịch 1-(6-bromocroman-2-yl)etanon (20 g, 78 mmol) trong MTBE (100 ml) và AcOH (100 ml) KCN (15,31 g, 235 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2 giờ trong môi trường nito. Sau đó thêm từng giọt hỗn hợp phản ứng vào 200 mL dung dịch natri cacbonat chứa nước bão hòa, tiếp theo là thêm natri cacbonat (rắn) để trung hòa dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng MTBE (200mLx3). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối (100 mL x3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và lọc. Dịch lọc

được cô trong chân không. Cặn thu được được tinh chế trên phương pháp sắc ký nhanh (80g silic oxit, 0-40% EtOAc trong hexan) để tạo hợp chất tiêu đề. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,17-7,26 (m, 2H), 6,79 (dd, $J = 4,50, 8,41$ Hz, 1H), 3,88-4,05 (m, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,04 (br. s., 1H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,13-2,21 (m, 1H), 1,88-2,01 (m, 1H), 1,66-1,73 (m, 3H)

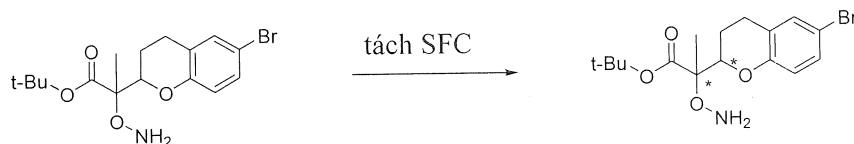
Bước E: axit 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxypropanoic Bỏ sung từ từ vào dung dịch 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxypropannitril (11 g, 39 mmol) trong AcOH (100 ml) HCl (cô đặc, 112 ml, 1360 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 3 giờ trong môi trường nitơ, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,14-7,21 (m, 2H), 6,64-6,74 (m, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,75-3,82 (m, 2H), 2,77-2,89 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 1H), 1,86-2,01 (m, 3H), 1,49-1,65 (m, 3H)

Bước F: tert-butyl 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxypropanoat Bỏ sung vào huyền phù của axit 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxypropanoic (13,4 g, 44,5 mmol) trong THF (200 ml) (Z)-tert-butyl N, N'-diisopropylcarbamimidat (44,6 g, 222 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 75°C trong 16 h, và sau đó được cô đặc trong chân không. Xyclohexan (300 mL) được thêm vào cặn thu được, và hỗn hợp thu được được lọc qua CeliteTM. Dịch lọc được cô đặc trong chân không và dầu thô thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, PE-EtOAc, 3: 1) để tạo ra hợp chất tiêu đề. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,11-7,20 (m, 2H), 6,59-6,74 (m, 1H), 4,01-4,15 (m, 1H), 3,37-3,50 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 2H), 1,89-2,08 (m, 2H), 1,50 (d, $J = 9,04$ Hz, 12H)

Bước G: tert-butyl 2-(aminooxy)-2-(6-bromocroman-2-yl)propanoat Tert-butyl 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxypropanoat (4 g, 11,2 mmol) được hòa tan trong THF khô (50 ml) trong môi trường N₂, và hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C . Sau đó NaH (0,54 g, 13,4 mmol, 60%) được thêm vào một phần, tiếp theo là bỏ sung O-(mesitylsulfonyl)-hydroxylamin (2,89 g, 13,44 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, sau đó dùng bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa (30 ml), chiết bằng EtOAc (50 mLx3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30mlx3), làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel

(EtOAc/pentan=0~30%) để thu được hợp chất tiêu đề. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,13-7,15 (m, 2H), 6,68 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 2,74-2,84 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 1H), 1,81-1,86 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,50 (s, 9H).

Bước H: tert-butyl 2-(aminooxy)-2-(6-bromocroman-2-yl)propanoat



4 chất đồng phân lập thể: I-1a, I-1b, I-1c, I-1d

Tert-butyl 2-(aminooxy)-2-(6-bromocroman-2-yl)propanoat (10 g, 26,9 mmol) được tách bằng SFC (Cột: Chiralpak AD-3 250*50mm I.D, 10 μm Pha động: A: CO_2 B: IPA(0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Gradient: từ 5% đến 40% của B trong 5 min và giữ 40% trong 2,5 min, sau đó 5% của B trong 2,5 min Tốc độ dòng: 200mL/min temp. cột: 35°C Bước sóng: 220nm) để cho I-1a (chất rửa giải thứ nhất), I-1b (chất rửa giải thứ hai), I-1c (chất rửa giải thứ ba) và I-1d (chất rửa giải thứ tư).

I-1a: LCMS : MS (ESI) m/z : 316,0 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$; ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,12-7,14 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,12 (dd, $J = 1,6, 11,2$ Hz, 1H), 2,73-2,81 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

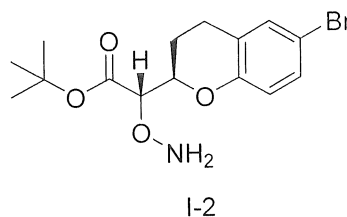
I-1b: LCMS : MS (ESI) m/z : 316,0 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$; ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,14-7,16 (m, 2H), 6,68 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,15 (dd, $J = 1,6, 11,2$ Hz, 1H), 2,76-2,83 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 1H), 1,84-1,87 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

I-1c: LCMS : MS (ESI) m/z : 316,0 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$; ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,14-7,16 (m, 2H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,15 (dd, $J = 1,6, 11,2$ Hz, 1H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 1H), 1,84-1,86 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

I-1d: LCMS : MS (ESI) m/z : 316,0 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$; ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,14-7,16 (m, 2H), 6,70 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,16 (dd, $J = 1,6, 11,2$ Hz, 1H), 2,78-2,85 (m, 2H), 2,01-2,06 (m, 1H), 1,84-1,89 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Chất trung gian 2.

tert-Butyl (3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate



Bước A: etyl 4-oxo-4H-cromen-2-carboxylat Natri (41 g, 1,8 mol) được hòa tan trong ethanol tuyệt đối (2 L) và sau đó thêm 1-(2-hydroxyphenyl) etanon (50 g, 367 mmol) và diethyl oxalate (140 g, 960 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 78°C trong 1 h, sau đó làm lạnh và thêm HCl cô đặc cho đến khi pH của hỗn hợp là pH 1. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 78°C trong 1 h, làm lạnh và lọc. Dịch lọc được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được hòa tan trong nước (450 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 500 mL). Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên natri sunfat khan và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế trên silicagel (PE:EA = 10:1 đến 5: 1) đến hợp chất tiêu đề. ¹H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 8,24 - 8,20 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,63 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,48 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,45 (t, J=7,1 Hz, 3H)

Bước B: Etyl cromen-2-carboxylat Axit axetic (40 mL) được thêm vào dung dịch etyl 4-oxo-4H-cromen-2-carboxylat (103 g, 470 mmol) và paladi/cacbon (5 g) trong ethanol tuyệt đối (1,2 L). Hỗn hợp được khuấy trong H₂ (50 psi) trong 20 giờ, sau đó được lọc thông qua silicagel và cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề. ¹H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,14 - 7,07 (m, 1H), 7,02 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 4,71 (dd, J=3,4, 7,6 Hz, 1H), 4,25 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,30 - 2,16 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3H)

Bước C: Etyl 6-bromocromen-2-carboxylat Thêm từng giọt vào hỗn hợp etyl cromen-2-carboxylat (96 g, 465 mmol) trong CH₂Cl₂ (900 mL) và AcOH (100 mL) Br₂ (372 mmol, 19 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 1,5 giờ, sau đó được phân vùng giữa DCM (600 mL x3) và H₂O (400 mL x3). Lớp hữu cơ được tách, cô đặc trong chân không, và sau đó dung dịch K₂CO₃ được thêm vào cho đến khi pH bằng pH 7. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM (400 mL x2), và lớp hữu cơ được cô đặc để

tạo hợp chất tiêu đề. ^1H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,21 - 7,09 (m, 2H), 6,81 - 6,74 (m, 1H), 4,68 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 2,81 - 2,64 (m, 2H), 2,25 - 2,10 (m, 2H), 1,26 (d, $J=3,5$ Hz, 3H)

Bước D: (6-bromocroman-2-yl)metanol Thêm vào hỗn hợp etyl 6-bromocroman-2-carboxylat (20 g, 70 mmol) trong THF khô (200 ml) liti borohydrit (4,6 g, 210 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, sau đó được dừng bằng cách thêm H_2O (300 mL). Hỗn hợp được phân vùng giữa EA (200 mL x3) và H_2O (150 mL x3). Lớp hữu cơ được tách và cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề, được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,19 (br. s., 2H), 6,76 - 6,66 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,88 - 3,73 (m, 2H), 2,87 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,85 (d, $J=5,5$ Hz, 1H)

Bước E: 6-bromocroman-2-carbaldehyt Thêm vào hỗn hợp $(\text{COCl})_2$ (3,5 ml, 40 mmol) trong DCM (100 mL) DMSO (5,7 ml, 80 mmol) ở -78°C trong N_2 . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ. Sau đó (6-Bromocroman-2-yl) metanol (6,5 g, 27 mmol) được hòa tan trong DCM (100 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C . Phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó, TEA (22 mL, 160 mmol) được thêm vào phản ứng ở -78°C . Phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước (200 mL). Lớp có nước được tách và được chiết bằng DCM (100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 9,81 (s, 1H), 7,20 (br s, 2H), 6,84 (br d, $J=8,61$ Hz, 1H), 4,49 (br dd, $J=3,13, 8,61$ Hz, 1H), 2,78 (br d, $J=5,09$ Hz, 2H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,08 (br d, $J=7,43$ Hz, 1H)

Bước F: 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxyaxetonitril Dung dịch 6-bromocroman-2-carbaldehyt (7 g, 29 mmol) trong MTBE (70 ml) và xyanokali (5,7 g, 87 mmol) được trộn với AcOH (70 ml) và được khuấy trong 48 giờ ở 25°C trong môi trường nitơ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt vào 200 ml dung dịch natri cacbonat có nước bão hòa trong khi khuấy chậm, tiếp theo là bổ sung natri cacbonat rắn cho đến khi độ pH dung dịch phản ứng trung hòa. Sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng MTBE (200ml x3). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối (100

ml x3), được sấy bằng Na_2SO_4 khan, và được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh chế trên sắc ký nhanh (80g silic oxit, 0-40% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất tiêu đề. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,20-7,25 (m, 2H), 6,77 (br d, $J = 9,39$ Hz, 1H), 4,65 (br t, $J = 3,91$ Hz, 1H), 4,20-4,27 (m, 1H), 2,78-2,97 (m, 3H), 2,10-2,19 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H)

Bước G: methyl 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxyaxetat Bỏ sung vào dung dịch 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxyaxetonitril (3,6 g, 13,4 mmol) trong metanol (50 ml) HCl-MeOH (200 ml, 800 mmol, 4M). Phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở 20°C trong môi trường nito. Sau đó dung môi được loại trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 - 7,15 (m, 2H), 6,74 - 6,60 (m, 1H), 6,75 - 6,58 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 3,7 (br s, 3H), 3,16 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 2H), 2,04 - 1,70 (m, 2H)

Bước H: axit 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxyaxetic Bỏ sung vào dung dịch methyl 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxyaxetat (4,3 g, 14,3 mmol) trong THF (20 ml) và nước (20 ml) LiOH (1,03 g, 42,8 mmol) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở 0°C , sau đó độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH=2 bằng HCl 1M. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (150mlx3). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40 ml*3), được sấy bằng Na_2SO_4 khan, và được lọc. Dung môi lọc được loại trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề, được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 - 7,17 (m, 2H), 6,65 (dd, $J=8,6, 20,0$ Hz, 1H), 4,30 (br d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 2,83 - 2,71 (m, 2H), 1,96 - 1,80 (m, 2H)

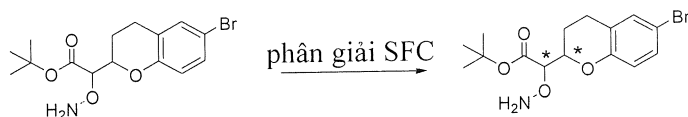
Bước I: tert-butyl 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxyaxetat Bỏ sung vào dung dịch axit 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxyaxetic (4,1 g, 14,3 mmol) trong THF (100 mL) (Z)-tert-butyl N,N'-diisopropylcarbamidat (14,3 g, 71 mmol). Phản ứng được khuấy trong 10 giờ ở 60°C trong môi trường nito, sau đó dung môi phản ứng được loại trong chân không. Cặn thu được được tinh chế qua sắc ký nhanh (SiO_2 , 0-40% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất tiêu đề. ^1H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,22 - 7,14 (m, 2H), 6,75 - 6,60 (m, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 3,13 - 3,02 (m,

1H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,51 (d, $J=8,8$ Hz, 9H)

Bước J: O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamin Dung dịch (E)-ethyl *N*-(mesitylsulfonyl)oxy-axetimidat (2,5 g, 8,8 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) được làm lạnh đến 0°C và axit pecloric (0,90 ml, 0,90 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt. Sau khi khuấy trong 15 phút hỗn hợp phản ứng hóa rắn. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng hóa rắn nước (25 mL) và *tert*-butyl methyl ete (25 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được chiết bằng *tert*-butyl methyl ete (3x25 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm trung hòa, được sấy một phần bằng kali cacbonat khan và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến ít hơn 10 mL tổng thể tích, sau đó được rót vào 30 mL hexan đá lạnh và được để kết tinh trong 30 phút. Tinh thể thu được của hợp chất tiêu đề được cô lập bằng cách lọc, và được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước K: *tert*-butyl 2-(aminooxy)-2-(6-bromocroman-2-yl)axetat *Tert*-butyl 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-hydroxyaxetat (1,0 g, 2,9 mmol) được hòa tan trong THF khô (16 mL) trong môi trường N₂. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, sau đó NaH (0,14 g, 3,5 mmol, 60%) được bổ sung ở một phần, tiếp theo là bổ sung O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamin (0,75 g, 3,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, sau đó được dừng bằng nước đá (20 ml), và được chiết bằng EtOAc (3x15 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (30ml x3), được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (SiO₂, EtOAc/Pentan = 0~20%) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS (ESI) calc'd cho C₁₅H₂₀BrNO₄ [M+H-56]⁺: 302,0, được tìm thấy: 302,0; 304,0

Bước L: *tert*-butyl 2-(aminooxy)-2-(6-bromocroman-2-yl)axetat



4 chất đồng phân lập thể: I-1a, I-1b, I-1c, I-1d

Tert-butyl 2-(aminooxy)-2-(6-bromocroman-2-yl)axetat (4,2 g, 11,7 mmol) được tách bằng SFC (Cột: Chiralpak AD-3 250*30mm I.D, 5μm Pha động: A: CO₂ B: IPA (0,05% NH₃*H₂O) Gradient: từ 5% đến 40% B trong 5 min và giữ 40% trong 2,5 min,

sau đó 5% B trong 2,5 min Tốc độ dòng: 75mL/min temp. cột : 35°C Bước sóng: 220nm)
để cho bốn chất đồng phân theo thứ tự rửa giải.

I-2a: LC/MS : MS (ESI) m/z: 302,1 [M+H⁺-56]. ¹H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,18 - 7,16 (m, 2H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 5,82 (br s, 1H), 4,32 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

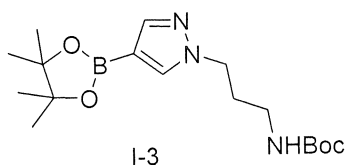
I-2b: LC/MS : MS (ESI) m/z: 302,1 [M+H⁺-56]. ¹H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,18 - 7,16 (m, 2H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 5,82 (br s, 1H), 4,32 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

I-2c: LC/MS : MS (ESI) m/z: 302,1 [M+H⁺-56]. ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-d) δ 7,17 - 7,15 (m, 2H), 6,69 (d, J=8,0 Hz, 9H), 5,88 (br s, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,24 - 4,23 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,53 (d, J=2,8 Hz, 9H).

I-2d: LC/MS : MS (ESI) m/z: 302,1 [M+H⁺-56]. ¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-d) δ 7,16 - 7,14 (m, 2H), 6,68 (dd, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 5,89 (br s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,24 - 4,22 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,53 (d, J=3,2 Hz, 9H).

Chất trung gian 3

tert-butyl (3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate

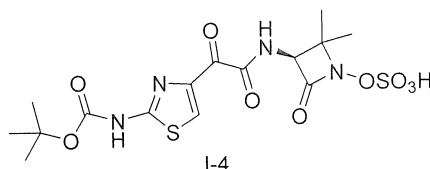


Dung dịch 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,82 g, 4,2 mmol), tert-butyl (3-bromopropyl)carbamate (1 g, 4,2 mmol), và Cs₂CO₃ (2,1 g, 6,3 mmol) trong DMF (10 ml) được khuấy ở RT qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 ml) và được chiết bằng EtOAc (3x10 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy qua MgSO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng Biotage SiO₂

cột (24g), và được rửa giải bằng Hexan/EtOAc (0-100%) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: m/z 352,44

Chất trung gian 4

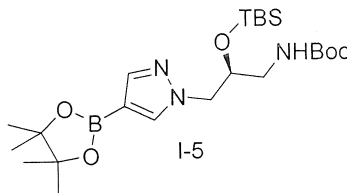
(S)-3-(2-(2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-oxoaxetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat



Bổ sung vào dung dịch axit 2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-oxoaxetic (2 g, 7,4 mmol), (S)-3-amino-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat (3,1 g, 14,7 mmol, CAS: 102507-49-3) và pyridin (1,782 ml, 22,04 mmol) trong MeCN (36,7 mL) EDC (3,5 g, 18,4 mmol) ở 0°C. Phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ xung quanh qua đêm. Sau khi 16 h, phản ứng được rót vào nước muối (100 mL) và được chiết bằng MeCN (50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy qua MgSO₄, được lọc, và cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh SiO₂ và được rửa giải bằng hexan/(3:1 EtOAc/EtOH) 0-100% để cho hợp chất tiêu đề. LC-MS [M + H]: m/z 465,2

Chất trung gian 5

tert-Butyl (S)-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate

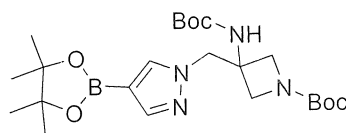


Xesi cacbonat (4,9 g, 15 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nhiệt độ phòng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (2,4 g, 12,5 mmol), *tert*-butyl (3-bromo-(S)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)carbamate (4,6 g, 12,5 mmol) trong 10 mL DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm, và sau đó được khuấy ở

70°C trong 24 hrs. LC-MS thể hiện đỉnh chính là sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT, và được pha loãng bằng EtOAc và nước. Lớp nước được tách và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được sấy qua MgSO₄, được lọc và cô đặc *trong chân không*. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc/isohexan (5~60%) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M + H]: *m/z* 482,5

Chất trung gian 6

tert-Butyl 3-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-((4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)methyl)azetidin-1-carboxylat



I-6

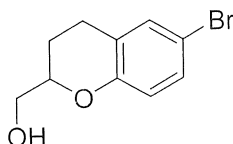
Bước A: *tert*-Butyl 3-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)-azetidin-1-carboxylat Bỏ sung vào dung dịch *tert*-butyl 3-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(hydroxymethyl)azetidin-1-carboxylat (500 mg, 1,65 mmol) trong CH₂Cl₂ (5 ml) DIPEA (0,32 ml, 1,8 mmol) và metansulfonyl clorua (0,14 ml, 1,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 3 hr, sau đó được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng NH₄Cl bão hòa, nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, và được lọc. Dung môi lọc được loại *trong chân không* để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 381,49.

Bước B: *tert*-Butyl 3-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-((4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)methyl)azetidin-1-carboxylat Bỏ sung vào dung dịch *tert*-butyl 3-(((*tert*-butoxycarbonyl) amino)-3-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)azetidin-1-carboxylat (0,63 g, 1,65 mmol) trong DMF (5 ml) 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,32 g, 1,65 mmol) và Cs₂CO₃ (1,08 g, 3,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT qua đêm, sau đó được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, và được lọc. Dung môi lọc được loại *trong chân không*. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên

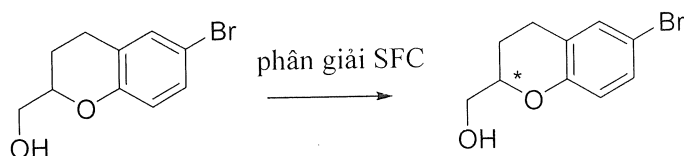
silicagel Redi 24g vàng, rửa giải bằng EtOAc/hexan (0-30%, 6cv; 30%, 10cv) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: m/z 480,53.

Chất trung gian 7

(6-bromocroman-2-yl)metanol



Axit 6-bromocroman-2-carboxylic (7,0 g, 7,8 mmol) được hòa tan trong THF khan (136 mL), và hỗn hợp được thổi N_2 trong 5 min. Bổ sung vào dung dịch này ở $0^\circ C$ phức boran tetrahydrofuran (45 ml, 45 mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở RT trong 3 giờ. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước, và hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (2x50mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được sấy qua natri sulfat, được lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế trên cột ISCO (3:1 EtOAc:EtOH / hexan 0-80%) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng hỗn hợp triệt quang. LC-MS [M+1]: m/z 243,02.

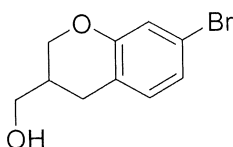


2 chất đồng phân lập thể I-7a, I-7b

Hỗn hợp triệt quang được tách qua SFC(Cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3 μm Pha động: A: CO_2 B: ethanol (0,05% DEA) gradient để tạo ra hai đồng phân đối ảnh I-7a và I-7b.

Chất trung gian 8

(7-bromocroman-3-yl)metanol&(7-bromocroman-3-yl)metanol



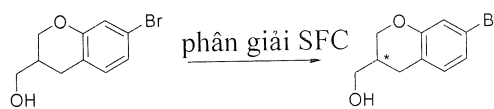
Bước A: 4-bromo-1-(bromometyl)-2-iodobenzen Dung dịch 4-bromo-2-iodo-1-metylbenzen (16 g, 53 mmol) trong $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (80 mL) được khuấy ở 20°C trong nitơ. Benzoyl peroxit (0,64 g, 2,6 mmol) và NBS (10,4 g, 58 mmol) được bổ sung vào dung dịch một lần, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 90°C trong 5 h. Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm mát xuống 20°C . Chất kết tủa thu được được lọc và được rửa bằng EtOAc (10 mL). Dịch lọc được sấy qua Na_2SO_4 và được lọc. Dung môi lọc được loại trong áp suất khử. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica-gel (SiO_2 , PE: EA=100%) để tạo ra hợp chất tiêu đề. ^1H NMR (400MHz, clorofom-d, ppm) δ = 7,99 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,31 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H).

Bước B: diethyl 2-(4-bromo-2-iodobenzyl)malonat Bổ sung từng giọt vào huyền phù của 60% natri hydrit (0,80 g, 20 mmol) trong THF khô (70 mL) diethyl malonat (1,8 g, 20 mmol). Khi sự thoát khí kết thúc, 4-bromo-1-(bromometyl)-2-iodobenzen (7 g, 19 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 h ở 25°C . Sau đó hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch có nước bão hòa của amoni clorua (70 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 60 mL). Lóp hữu cơ kết hợp được sấy qua natri sulfat khan, và được lọc. Dịch lọc được làm bay hơi ở áp suất khử để tạo ra cặn, được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, etyl axetat/pet ete = 0% đến 10%) để tạo ra hợp chất tiêu đề. ^1H NMR (400MHz, clorofom-d, ppm) δ = 7,95 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J=1,8$, 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 4H), 3,75 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 3,26 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,25 - 1,12 (m, 6H)

Bước C: 2-(4-bromo-2-iodobenzyl)propan-1,3-diol Bổ sung vào dung dịch liti clorua (1,4 g, 33 mmol) và NaBH_4 (1,25 g, 33 mmol) trong ethanol (80 mL) diethyl 2-(4-bromo-2-iodobenzyl)malonat (5 g, 11 mmol) trong THF (80 mL) ở 0°C . Phản ứng được khuấy ở 20°C trong 14 h, sau đó được dừng bằng nước (80 mL) và cô đặc trong chân không để loại ethanol và THF. Cặn thu được được chiết bằng EtOAc (3x70mL), được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica-gel (SiO_2 , PE:EA = 0% đến 70%) để tạo ra hợp chất tiêu đề. ^1H NMR (400MHz, clorofom-d, ppm) δ = 7,95 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=1,6$, 8,2 Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J=3,5$, 10,6 Hz, 2H), 3,68 (dd, $J=6,3$, 11,0 Hz, 2H), 2,73 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,10 - 2,04 (m, 1H)

Bước D: (7-bromocroman-3-yl)metanol Dung dịch 2-(4-bromo-2-iodobenzyl)propan-1,3-diol (3 g, 8,1 mmol) trong DMF (30 mL) được khuấy ở 20°C. Sau đó đồng (I) iodua (0,31 g, 1,62 mmol), 2,2'-bipyridin (0,25 g, 1,6 mmol) và kali 2-metylpropan-2-olat (2,7 g, 24 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 24 h, sau đó được lọc và được pha loãng bằng EtOAc (300 mL), được rửa bằng nước muối bão hòa (3x200 mL). Lốp hữu cơ được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica-gel (SiO₂, EA: PE = 0% đến 30%) để tạo ra hợp chất tiêu đề. ¹H NMR (400MHz, clorofom-d, ppm) δ = 7,01 - 6,91 (m, 2H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 4,27 (ddd, J=1,3, 3,0, 10,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, J=7,6, 10,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 2,80 (br dd, J=5,6, 16,3 Hz, 1H), 2,52 (dd, J=7,8, 16,4 Hz, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H)

Bước E: (7-bromocroman-3-yl)metanol&(7-bromocroman-3-yl)metanol



2 chất đồng phân lập thể

Dung dịch (7-bromocroman-3-yl)metanol (1,2 g, 4,9 mmol) được tách bằng SFC (Cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3 μm Pha động: A: CO₂ B: etanol (0,05% DEA) Gradient: từ 5% đến 40% B trong 5 min và giữ 40% trong 2,5 min, sau đó 5% B trong 2,5 min Tốc độ dòng: 2,5mL/min temp. cột : 35°C) để tạo ra I-8a (đỉnh 1: Rt = 4,480 min) và I-8b (đỉnh 2: Rt = 5,525 min).

I-8a (chất đồng phân 1): ¹H NMR (400MHz, clorofom-d, ppm) δ = 7,04 - 6,91 (m, 2H), 6,90 - 6,87 (m, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 1H), 3,98 (dd, J=7,7, 10,7 Hz, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 2H), 2,78 (br d, J=5,7 Hz, 1H), 2,54 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 2,28 - 2,21 (m, 1H); LCMS (ESI) calc'd cho C₂₆H₃₇BrN₄O₆ [M+3H]⁺:583,1, được tìm thấy: 583,2.

I-8b (chất đồng phân 2): ¹H NMR (400MHz, clorofom-d, ppm) δ = 7,01 - 6,96 (m, 2H), 6,94 - 6,91 (m, 1H), 4,31 (ddd, J=1,4, 3,1, 10,9 Hz, 1H), 4,02 (dd, J=7,3, 10,8 Hz, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 2H), 2,84 (dd, J=5,6, 16,4 Hz, 1H), 2,57 (dd, J=7,9, 16,4 Hz,

1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H); LCMS (ESI) calc'd cho $C_{26}H_{37}BrN_4O_6$ $[M+3H]^+$:583,1, được tìm thấy: 583,2.

Ví dụ thực hiện sáng chế

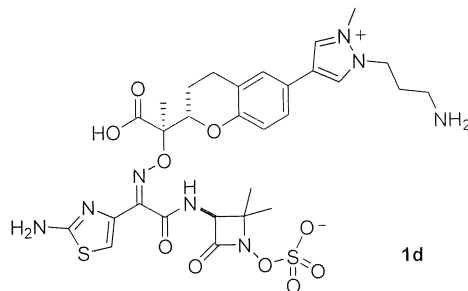
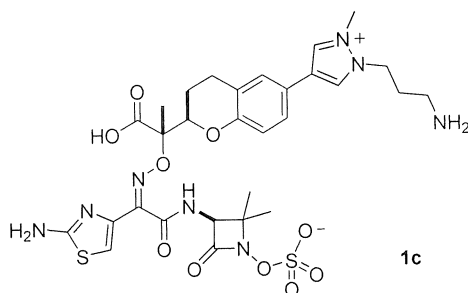
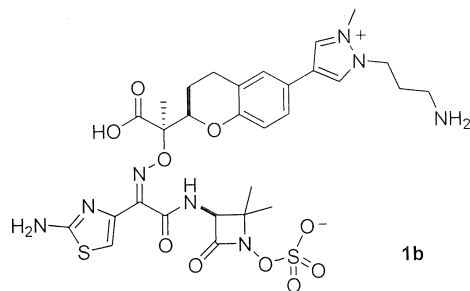
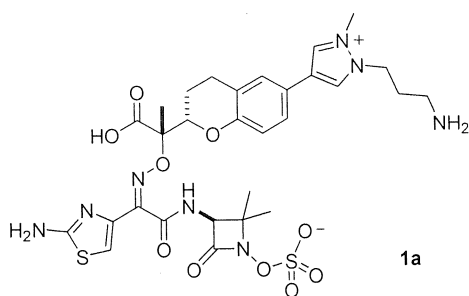
Ví dụ 1a, 1b, 1c, 1d

(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((S)-6-(1-(3-aminopropyl)-2-methyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (1a)

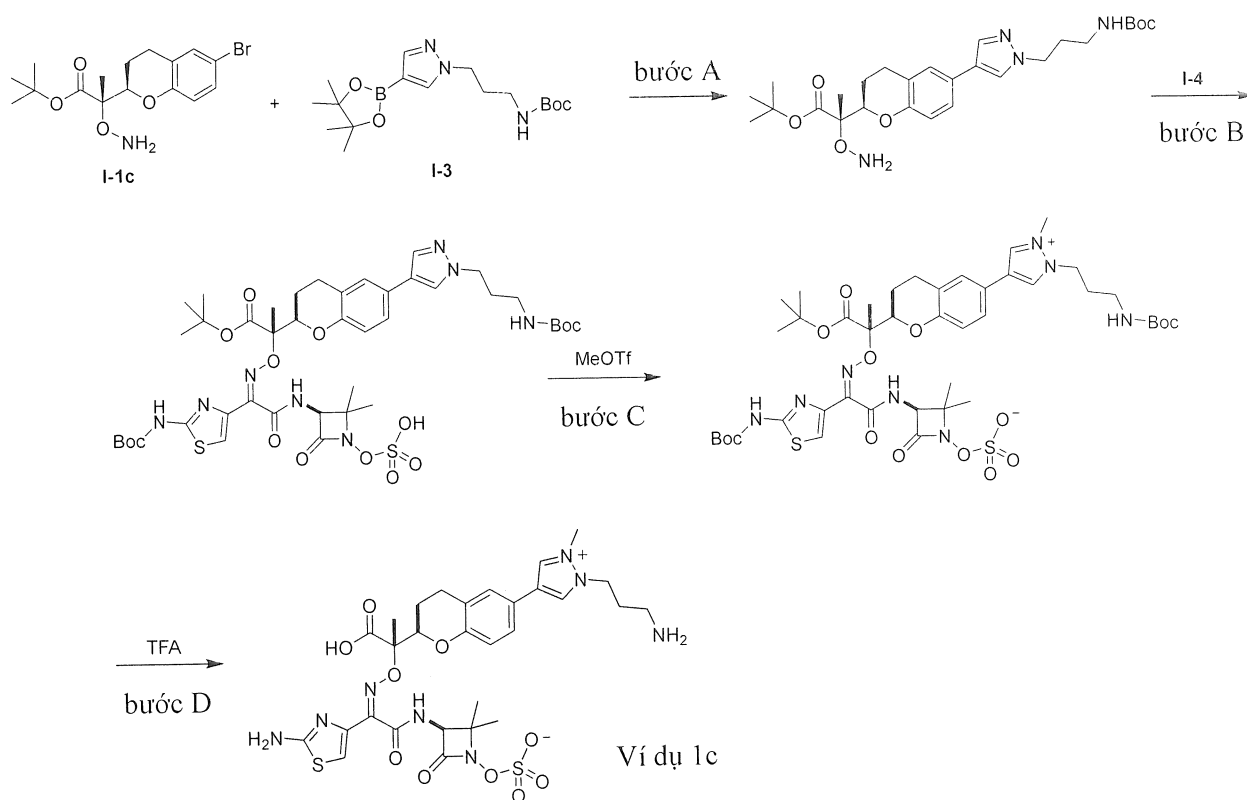
(S)-3-((Z)-2-(((R)-1-((R)-6-(1-(3-aminopropyl)-2-methyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (1b)

(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-Aminopropyl)-2-metyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (1c)

(S)-3-((Z)-2-(((R)-1-((S)-6-(1-(3-aminopropyl)-2-metyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (1d)



Tổng hợp của ví dụ 1c:



Bước A: *tert*-Butyl (S)-2-(aminooxy)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)propanoat Hỗn hợp của (*E*)-*tert*-butyl (4-bromo-1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-2(3*H*)-yliden)carbamate (530 mg, 1,5 mmol), *tert*-butyl (S)-2-(aminooxy)-2-((R)-6-bromocroman-2-yl)propanoat (Chất trung gian 1: **I-1c**, 500 mg, 1,34 mmol), 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferroxen paladi diclorua (175 mg, 0,27 mmol) và kali phosphat tribazơ (2,0 ml, 4,0 mmol, 2M) trong THF (8 ml) được khử khí và được làm đầy lại bằng N₂ ba lần. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 3 h, sau đó được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy qua MgSO₄, được lọc và dịch lọc được cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (cột 40 g Redi Gold™ được nạp đầy trước) rửa giải bằng EtOAc/hexan (0-80%, 6cv; 80%, 10 thể tích cột (cv)) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 518,52.

Bước B: *tert*-Butyl (S)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-

(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)propanoat Bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl (S)-2-(aminooxy)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-propyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)propanoat (0,42 g, 0,81 mmol) trong MeOH (5 ml) và CH₂ClCH₂Cl (2,5 ml) (S)-3-(2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-oxoaxetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat (0,48 g, 0,81 mmol, 78%) và liên kết polyme axit p-toluensulfonic (2-3mmol/g, 30 mg, 0,17 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở RT trong 7 h, sau đó được lọc, và dịch lọc được cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 964,01.

Bước C: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(*tert*-Butoxy)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-propyl)-2-metyl-1*H*-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)oxy)imino)-2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat TFA Bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl (S)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-thiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)-amino)oxy)propanoat (780 mg, 0,81 mmol) trong axetonitril (6 ml) natri cacbonat (1,7 g, 16 mmol) và methyl triflometansulfonat (0,089 ml, 0,81 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở RT trong 1 hr, sau đó chất rắn thu được được lọc, và dung môi được loại. Cặn thu được được hòa tan trong 1 mL DMSO và được tinh chế trên RPHPLC (cột Gilson C-18), rửa giải bằng 20-100% ACN/Nước chứa 0,05% TFA (12 min) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 978,06.

Bước D: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-Aminopropyl)-2-metyl-1*H*-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat Bổ sung vào dung dịch muối (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(*tert*-butoxy)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propyl)-2-metyl-1*H*-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)oxy)imino)-2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat TFA (340 mg, 0,28 mmol) trong CH₂Cl₂ (1 mL) TFA (2 mL). Dung dịch được khuấy ở RT trong 0,5 hr, sau đó dung môi được loại. Cặn thu được được rửa bằng Et₂O ba lần

và được sấy. Sản phẩm rắn thô được tinh chế trên RPHPLC (cột Gilson C-18), rửa giải bằng 0-40% ACN/nước chứa 0,1% axit formic (12 min) để tạo ra hợp chất tiêu đề 1-1c. LC-MS [M+1]: m/z 721,67. ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ_{H} 8,44 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,22 (1H, d), 6,88 (1H, s), 6,77 (1H, d), 4,55 (2H, t), 4,48 (1H, d), 4,10 (3H, s), 3,12 (2H, m), 2,74 (1H, m), 2,33 (2H, m), 2,08 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,54 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,20 (3H, s).

Sử dụng cùng quy trình với chất đồng phân tương ứng của chất trung gian I-1a, I-1b, và I-1d, ví dụ 1a, 1b, và 1d được điều chế:

1a: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((S)-6-(1-(3-aminopropyl)-2-metyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat. LC-MS [M+1]: m/z 721,47

1b: (S)-3-((Z)-2-(((R)-1-((R)-6-(1-(3-aminopropyl)-2-metyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat. LC-MS [M+1]: m/z 721,41

1d: (S)-3-((Z)-2-(((R)-1-((S)-6-(1-(3-aminopropyl)-2-metyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat. LC-MS [M+1]: m/z 721,34

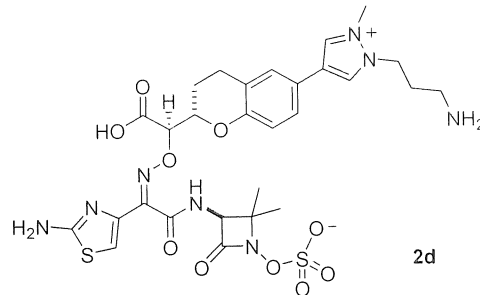
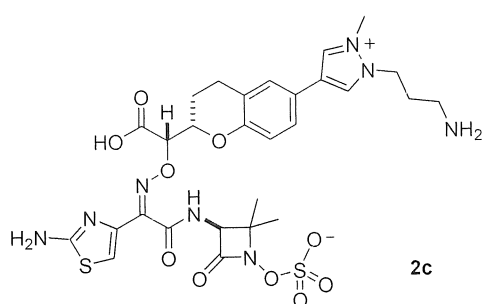
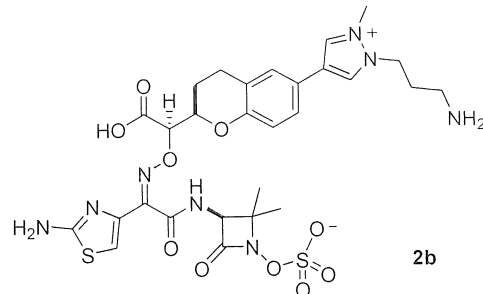
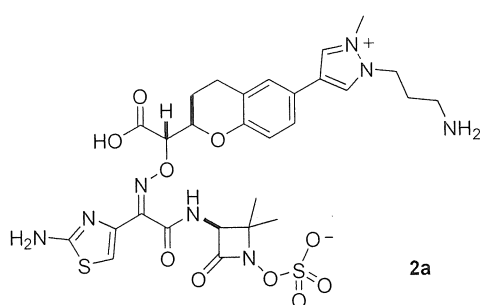
Ví dụ 2a, 2b, 2c, 2d

(S)-3-((Z)-2-(((S)-((R)-6-(1-(3-Aminopropyl)-2-metyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)(carboxy)metoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (2a)

(S)-3-((Z)-2-(((R)-((R)-6-(1-(3-Aminopropyl)-2-metyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)(carboxy)metoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (2b)

(S)-3-((Z)-2-(((S)-((S)-6-(1-(3-Aminopropyl)-2-metyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)(carboxy)metoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (2c)

(S)-3-(((Z)-2-(((R)-((S)-6-(1-(3-Aminopropyl)-2-methyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)(carboxy)metoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (2d)



Tổng hợp ví dụ 2a

Bước A: tert-Butyl (S)-2-(aminooxy)-2-((R)-6-(1-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)acetat Hỗn hợp *tert*-butyl (3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate (119 mg, 0,34 mmol), *tert*-butyl (S)-2-(aminooxy)-2-((R)-6-bromocroman-2-yl)acetate (110 mg, 0,31 mmol), 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferroxen paladi diclorua (40 mg, 0,061 mmol) và kali phosphat tribazơ (0,46 ml, 0,92 mmol, 2M) trong THF (2 ml) được khử khí và được làm đầy lại bằng N₂ ba lần. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 3 h, sau đó được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc 3 lần. Lớp hữu cơ kết hợp được sấy qua MgSO₄, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel Redi-sep 24g vàng, rửa giải bằng EtOAc/hexan (0-80%, 6cv; 80%, 10cv) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 503,60.

Bước B: *tert*-Butyl (S)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)axetat Bỏ sung vào dung dịch (S)-3-(2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-oxoaxetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat (59 mg, 0,099 mmol, 78%) trong MeOH (2 mL) *tert*-butyl (S)-2-(aminooxy)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-propyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)axetat (50 mg, 0,099 mmol) và axit *p*-toluensulfonic liên kết polyme (2-3 mmol/g, 2 mg, 0,012 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở RT qua đêm. Chất rắn thu được được lọc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 949,94.

Bước C: (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(*tert*-Butoxy)-1-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-propyl)-2-methyl-1*H*-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-2-oxoethoxy)imino)-2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat Bỏ sung vào dung dịch *tert*-butyl (S)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)axetat (94 mg, 0,099 mmol) trong axetonitril (1 mL) methyl triflometansulfonat (11 µl, 0,099 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở RT trong 0,5 hr. Sau đó dung môi được loại. Cặn thu được được hòa tan trong 1 mL DMSO và được tinh chế trên RPHPLC (cột Gilson C-18), rửa giải bằng 20-100% ACN/nước chứa 0,05% TFA (12 min) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 963,90

Bước D: (S)-3-((Z)-2-(((S)-((R)-6-(1-(3-Aminopropyl)-2-methyl-1*H*-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)(carboxy)metoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (2a) Bỏ sung vào dung dịch (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(*tert*-butoxy)-1-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl) amino)propyl)-2-methyl-1*H*-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-2-oxoethoxy)imino)-2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (52 mg, 0,054 mmol) trong CH₂Cl₂ (0,5 mL) TFA (1 mL, 13 mmol). Dung dịch được khuấy ở RT trong 0,5 hr. Sau đó dung môi được loại; và cặn được rửa bằng Et₂O ba lần

và được sấy. Chất rắn thu được được tinh chế trên RPHPLC (cột Gilson C-18), rửa giải bằng 0-40% ACN/nước chứa 0,1% axit formic (12 min) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: m/z 707,52 $^1\text{HNMR}$ (500 MHz, D_2O) δ_{H} 8,49 (1H, s), 8,43 (1H, s), 7,44 (2H, d), 7,27 (1H, d), 7,19 (1H, s), 6,80 (1H, d), 5,16 (1H, s), 4,13 (3H, s), 3,12 (2H, d), 2,77 (1H, m), 2,33 (2H, m), 2,10-1,90 (2H, m), 1,53 (3H, s), 1,34 (3H, s).

Sử dụng cùng quy trình với chất đồng phân tương ứng của chất trung gian I-2, 2b, 2c, 2d chất đồng phân được điều chế:

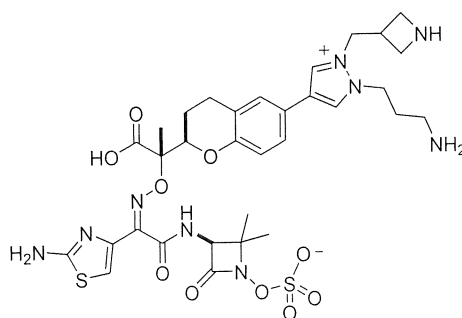
2b: (S)-3-((Z)-2-(((R)-((R)-6-(1-(3-Aminopropyl)-2-methyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)(carboxy)metoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat LC-MS [M+1]: m/z 707,56

2c: (S)-3-((Z)-2-(((S)-((S)-6-(1-(3-Aminopropyl)-2-methyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)(carboxy)metoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat LC-MS [M+1]: m/z 707,61

2d: (S)-3-((Z)-2-(((R)-((S)-6-(1-(3-Aminopropyl)-2-methyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)(carboxy)metoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat LC-MS [M+1]: m/z 707,52

Ví dụ 3

(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-Aminopropyl)-2-(azetidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat



Bước A: *tert*-Butyl (S)-2-((((allyloxy)cacbonyl)amino)oxy)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycacbonyl) amino)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)propanoat Bỏ sung vào dung dịch *tert*-butyl (S)-2-(aminooxy)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-

butoxycacbonyl)amino)propyl)-*1H*-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)propanoat (1,1 g, 2,05 mmol, hợp chất của ví dụ 1, Bước A) và DIPEA (0,54 ml, 3,1 mmol) trong CH₂Cl₂ (20 ml) allyl cacbonocloridat (0,26 ml, 2,5 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 hr, sau đó dung môi được loại. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel Redi 40g vàng, rửa giải bằng EtOAc/Hexan (0-70%, 5cv, 70%, 6cv) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 601,3.

Bước B: 1-(3-((*tert*-Butoxycacbonyl)amino)propyl)-2-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl)metyl)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-trimetyl-4,8-dioxo-3,6,9-trioxa-7-azadodec-11-en-5-yl)croman-6-yl)-*1H*-pyrazol-2-ium triflat Dung dịch *tert*-butyl 3-(hydroxymetyl)-azetidin-1-carboxylat (1,14 g, 6,1 mmol) trong CH₂Cl₂ (6 ml) được làm lạnh xuống -78°C. Bổ sung từng giọt vào dung dịch triflometansulfonic anhydrit (1,5 ml, 9,1 mmol) và bazơ Hunig (2,6 ml, 15 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 20 min, sau đó được dừng bằng dung dịch có nước NaHCO₃ bão hòa. Hỗn hợp được làm ấm đến RT và được phân bố giữa DCM và NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, và được sấy qua Na₂SO₄, và cô đặc trong chân không để tạo ra *tert*-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat. Bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat trong ACN (2 ml) dung dịch *tert*-butyl (S)-2-(((allyloxy)cacbonyl)amino)oxy)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycacbonyl)-amino)propyl)-*1H*-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)propanoat (0,91g, 1,5 mmol) trong CH₃CN khan (6,0 mL) và natri bicacbonat (1,3 g, 15 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 60°C trong 1 hr. Sau đó chất rắn được lọc, và dung môi được loại. Cặn thu được được nghiền thành bột bằng Et₂O (10 mLx2). Cặn thu được được sấy trong chân không, sau đó được hòa tan trong DCM, và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel Redi 40g vàng, rửa giải bằng MeOH/DCM (0-10%, 10cv; 10%, 8cv) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 770,97.

Bước C: 4-((R)-2-((S)-2-(Aminooxy)-1-(*tert*-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-(3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)propyl)-2-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl)metyl)-*1H*-pyrazol-2-ium triflat Bổ sung vào dung dịch muối 1-(3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)propyl)-2-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)azetidin-

3-yl)methyl)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-trimethyl-4,8-dioxo-3,6,9-trioxo-7-azadodec-11-en-5-yl)croman-6-yl)-1*H*-pyrazol-2-ium triflat (1 g, 1,3 mmol) trong THF (5 mL) tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,15 g, 0,13 mmol) và phenylsilan (0,64 ml, 5,2 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở RT trong 20 min. Chất rắn thu được được lọc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 686,74.

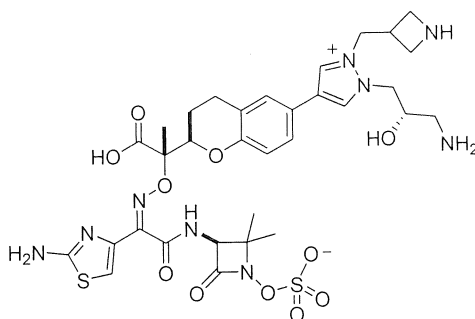
Bước D: 4-((R)-2-((S)-1-(*tert*-Butoxy)-2-(((Z)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)(carboxy)metylen)amino)oxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propyl)-2-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazol-2-ium triflat Bổ sung vào dung dịch 4-((R)-2-((S)-2-(aminooxy)-1-(*tert*-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propyl)-2-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazol-2-ium triflat (0,89 g, 1,3 mmol) trong EtOH (4 ml) và CH₂Cl₂ (2mL) axit 2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-oxoaxetic (0,35g, 1,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT qua đêm và sau đó cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 941,18.

Bước E: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(*tert*-Butoxy)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)-amino)propyl)-2-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)oxy)imino)-2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat TFA Bổ sung vào dung dịch 4-((R)-2-((S)-1-(*tert*-butoxy)-2-(((Z)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)(carboxy)metylen)-amino)oxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propyl)-2-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazol-2-ium OTf (1,223 g, 1,3 mmol) trong DMF (7 ml) DCC (0,80 g, 3,9 mmol), và HOBT (0,60 g, 3,9 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở RT trong 30 min, sau đó (S)-3-amino-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat (0,68 g, 3,2 mmol) và natri bicarbonat (0,55 g, 6,5 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT qua đêm. Chất rắn thu được được lọc. Dịch lọc được tinh chế trên RP-HPLC (cột C-18, 130g), rửa giải bằng 20-100% ACN/nước chứa 0,05% TFA (10cv) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 1133,56.

Bước F: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-Aminopropyl)-2-(azetidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat, axit formic Bỏ sung vào dung dịch (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(*tert*-butoxy)-2-((R)-6-(1-(3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)propyl)-2-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)-azetidin-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)oxy)imino)-2-(2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (2,0 g, 1,6 mmol) trong CH₂Cl₂ (3 ml) TFA (6 mL). Phản ứng được khuấy ở RT trong 1 hr. Sau đó dung môi được loại, và cặn thu được được rửa bằng Et₂O 5 lần và được sấy để tạo ra sản phẩm rắn thô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (3 mL), sau đó NaHCO₃ rắn (6 – 10 eq) được bỏ sung. Hỗn hợp được khuấy ở RT trong 4 hr. Chất rắn thu được được lọc. Dịch lọc được pha loãng bằng 60 mL nước chứa 0,1% axit formic. Dung dịch thu được có nước được tinh chế trên cột C-18 RP-HPLC (415 g), rửa giải bằng ACN/nước + 0,1% FA (0% 7 cv, 0-20% 6 cv) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 776,92. ¹HNMR (500 MHz, D₂O) δ_H 8,59 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,41 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,22 (1H, d), 6,82 (1H, s), 6,75 (1H, d), 4,84 (2H, t), 4,57 (1H, d), 4,51 (1H, m), 4,31 (2H, m), 4,13 (2H, m), 3,66 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,10 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,53 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,18 (3H, s).

Ví dụ 4

(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-Amino-2-hydroxypropyl)-2-(azetidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat



Bước A: *tert*-Butyl (S)-2-(aminooxy)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1H-pyrazol-4-

yl)croman-2-yl)propanoat Hỗn hợp *tert*-butyl (S)-2-(aminooxy)-2-((R)-6-bromocroman-2-yl)propanoat (1,46 g, 3,9 mmol, Chất trung gian 1), *tert*-butyl (S)-2-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl))-1*H*-pyrazol-1-yl)propyl)carbammat (3,0 g, 6,3 mmol, Chất trung gian 5), 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferroxen paladi diclorua (0,26 g, 0,39 mmol) và kali phosphat (5,9 ml, 12 mmol, 2M) trong THF (8 ml) được khử khí và được làm đầy lại bằng N₂ ba lần. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 3 hrs, sau đó được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy qua MgSO₄, được lọc, và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel Redi 80g vàng, rửa giải bằng EtOAc/hexan (0-80%, 6cv; 80%, 10cv) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 647,68.

Bước B *tert*-Butyl (S)-2-((((allyloxy)cacbonyl)amino)oxy)-2-((R)-6-(1-((S)-3-(((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propyl))-1*H*-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)propanoat Dung dịch *tert*-butyl (S)-2-(aminooxy)-2-((R)-6-(1-((S)-3-(((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propyl))-1*H*-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)propanoat (1,6 g, 2,5 mmol) và DIPEA (0,65 ml, 3,7 mmol) trong CH₂Cl₂ (30 ml) được bổ sung allyl cacbonocloridat (0,32 ml, 3,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 hr, và sau đó dung môi được loại. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel Redi 80g vàng, rửa giải bằng EtOAc/Hexan (0-70%, 5cv, 70%, 6cv) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 731,81.

Bước C: 1-((S)-3-(((*tert*-Butoxycacbonyl)amino)-2-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propyl))-2-((1-((*tert*-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl)metyl)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-trimetyl-4,8-dioxo-3,6,9-trioxa-7-azadodec-11-en-5-yl)croman-6-yl))-1*H*-pyrazol-2-ium triflat Dung dịch *tert*-butyl 3-(hydroxymetyl)azetidin-1-carboxylat (1,23 g, 6,6 mmol) trong CH₂Cl₂ (20 ml) được làm lạnh xuống -78°C. Bổ sung từng giọt vào dung dịch triflometansulfonic anhydrit (1,6 ml, 9,8 mmol) và bazơ Hunig (2,9 ml, 16 mmol). Hỗn hợp phản ứng được giữ ở -78°C trong 20 min và sau đó được dừng bằng dung dịch NaHCO₃ (bão hòa). Hỗn hợp được làm ấm đến RT và được phân bố giữa DCM và NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được sấy

qua Na₂SO₄, và cô đặc trong chân không để tạo ra *tert*-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)methyl)azetidin-1-carboxylat. Bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)methyl) azetidin-1-carboxylat trong ACN (10 mL) dung dịch *tert*-butyl (S)-2-(((allyloxy)carbonyl)amino)oxy)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)propanoat (1,2g, 1,6 mmol) trong CH₃CN (khan, 6 ml) và natri bicacbonat (1,4 g, 16 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 60°C trong 1,5 hrs. Sau đó chất rắn được lọc và dung môi được loại. Cặn thu được được nghiền thành bột bằng Et₂O (10 mLx2). Chất rắn thu được được sấy trong chân không, sau đó được hòa tan trong DCM, và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel Redi 120g vàng, rửa giải bằng MeOH/DCM (0-10%, 10cv; 10%, 8cv) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 901,07.

Bước D: 4-((R)-2-((S)-2-(Aminooxy)-1-(*tert*-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propyl)-2-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazol-2-ium triflat Bổ sung vào dung dịch 1-((S)-3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl) oxy) propyl)-2-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)methyl)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-trimethyl-4,8-dioxo-3,6,9-trioxa-7-azadodec-11-en-5-yl)croman-6-yl)-1*H*-pyrazol-2-ium triflat (1,4 g, 1,6 mmol) trong THF (15 ml) paladi tetrakis (0,18 g, 0,16 mmol) và phenylsilan (0,76 ml, 6,2 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở RT trong 20 min. Sau đó chất rắn được lọc và dung môi được loại để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 817,03.

Bước E: 4-((R)-2-((S)-2-(Aminooxy)-1-(*tert*-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropyl)-2-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazol-2-ium trifloaxetat Bổ sung vào dung dịch 4-((R)-2-((S)-2-(aminooxy)-1-(*tert*-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((*tert*-butoxy-carbonyl)amino)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propyl)-2-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)-azetidin-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazol-2-ium triflat (1,3 g, 1,6 mmol) trong THF (20 ml) TBAF (4,7 ml, 4,7 mmol, 1M) ở RT. Phản ứng được khuấy ở RT trong 2 hrs, sau đó dung môi được loại trong áp suất khử. Cặn thu được được tinh chế

trên cột RP-HPLC C-18 (275 g), rửa giải bằng 10-100% ACN/nước bằng 0,05% TFA (12cv) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: m/z 702,88.

Bước F: 4-((R)-2-((S)-1-(*tert*-Butoxy)-2-(((Z)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)(carboxy)metylen)amino)oxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropyl)-2-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazol-2-ium trifloaxetat Bỏ sung vào dung dịch 4-((R)-2-((S)-2-(aminooxy)-1-(*tert*-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropyl)-2-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazol-2-ium trifloaxetat (0,64 g, 0,91 mmol) trong EtOH (5 mL) và CH₂Cl₂ (2,5 mL) axit 2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-oxoaxetic (0,25 g, 0,91 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT qua đêm và sau đó cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: m/z 957,21.

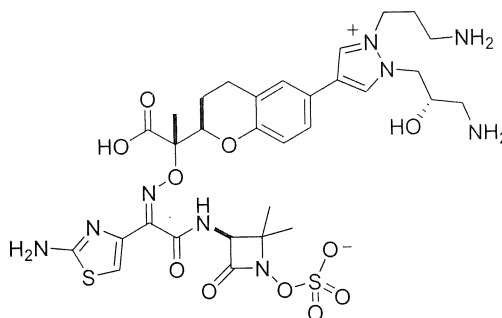
Bước G: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(*tert*-Butoxy)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropyl)-2-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)oxy)imino)-2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat trifloaxetat Bỏ sung vào dung dịch 4-((R)-2-((S)-1-(*tert*-butoxy)-2-(((Z)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)(carboxy)-metylen)amino)oxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)-amino)-2-hydroxypropyl)-2-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazol-2-ium TFA (0,58 g, 0,61 mmol) trong DMF (5 ml) DCC (0,38 g, 1,8 mmol), và HOBT (0,28 g, 1,8 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở RT trong 30 min trước khi bỏ sung (S)-3-amino-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat (0,32 g, 1,5 mmol) và natri bicarbonat (0,26 g, 3,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT qua đêm. Sau đó chất rắn được lọc. Dung dịch được tinh chế trên RP (cột C-18, 130g), rửa giải bằng 20-100% ACN/nước chứa 0,05% TFA (10cv) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: m/z 1149,44.

Bước H: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-Amino-2-hydroxypropyl)-2-(azetidin-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-

(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat Bỏ sung vào dung dịch (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(*tert*-butoxy)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-hydroxypropyl)-2-((1-(*tert*-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)oxy)imino)-2-(2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (420 mg, 0,33 mmol) trong CH₂Cl₂ (1 ml) TFA (2 ml). Dung dịch được khuấy ở RT trong 1 hr, sau đó dung môi được loại. Cặn thu được được rửa bằng Et₂O (5 x) và được sấy để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (3 mL) và NaHCO₃ rắn (6-10 eq) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở RT trong 4 hrs, sau đó chất rắn được lọc. Dung dịch được pha loãng bằng 60 ml nước chứa 0,1% axit formic, và được tinh chế trên cột C-18 RP (415g), rửa giải bằng ACN/nước+0,1% FA (0% 7cv, 0-20% 6cv) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M+1]: *m/z* 792,78. ¹HNMR (500 MHz, D₂O) δ_H 8,52 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,13 (1H, d), 6,73 (1H, s), 6,64 (1H, d), 4,49 (2H, t), 4,33 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,21 (2H, m), 4,04 (2H, m), 3,59 (1H, m), 3,26 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,61 (2H, m), 1,95 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,42 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,13 (3H, s).

Ví dụ 5

(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-(6-(1-((S)-3-amino-2-hydroxypropyl)-2-(3-aminopropyl)-1*H*-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat



Bước A : 2-(3-azidopropyl)-1-((S)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-trimetyl-4,8-dioxo-3,6,9-trioxa-7-azadodec-11-en-5-yl)croman-6-yl)-1*H*-pyrazol-2-ium Triflometansulfonic anhydrit (5,0 ml, 5,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy, được làm lạnh -78°C của 3-

azidopropan-1-ol (0,38 ml, 4,2 mmol), và DIPEA (1,4 ml, 7,9 mmol) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 90 min, sau đó được dừng bằng NaHCO_3 bão hòa. Hỗn hợp được làm ấm lên đến 0°C , và sau đó được phân bố giữa DCM và dung dịch NaHCO_3 có nước. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc đến khô để tạo ra 3-azidopropyl triflometansulfonat. 3-azidopropyl triflometansulfonat 0,96 g, 4,1 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy, nhiệt độ phòng của (S)-tert-butyl 2-(((allyloxy)-cacbonyl)amino)oxy)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)propanoat (từ Bước B, Ví dụ 4, 0,75g, 1,0 mmol), và natri bicacbonat (0,69 g, 8,2 mmol) trong axetonitril. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1 hr, sau đó được lọc và dịch lọc được cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên cột silicagel 40g, rửa giải bằng $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100~90%) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 814,80

Bước B : 4-((R)-2-((S)-2-(aminooxy)-1-(tert-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-2-(3-azidopropyl)-1-((S)-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1H-pyrazol-2-ium Paladi tetrakis (0,17 g, 0,15 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy của 2-(3-azidopropyl)-1-((S)-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-((tert-butyldimetylsilyl)-oxy)propyl)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-trimetyl-4,8-dioxo-3,6,9-trioxa-7-azadodec-11-en-5-yl)croman-6-yl)-1H-pyrazol-2-ium (1,0 g, 0,98 mmol), và phenylsilan (0,30 ml, 2,5 mmol) trong THF. Hỗn hợp phản ứng as được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 min, sau đó được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được tách, được sấy qua MgSO_4 , được lọc và dịch lọc được cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (50 g được nạp đầy trước) rửa giải bằng $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100~88%) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 730,75

Bước C : axit 2-(3-azidopropyl)-4-((R)-2-((S)-1-(tert-butoxy)-2-(((Z)-((2-((tert-butoxy-cacbonyl)amino)thiazol-4-yl)(carboxy)metylen)amino)oxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1H-pyrazol-2-ium 2-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-oxoaxetic (250 mg, 0,93 mmol) được bổ sung

vào hỗn hợp được khuấy của 4-((R)-2-((S)-2-(aminooxy)-1-(tert-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-2-(3-azidopropyl)-1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)propyl)-1H-pyrazol-2-ium (850 mg, 0,93 mmol) trong EtOH/CH₃Cl. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 hrs, sau đó cô đặc đến khô để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M]⁺: *m/z* 985,47

Bước D : 2-(3-aminopropyl)-4-((R)-2-((S)-1-(tert-butoxy)-2-(((Z)-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)(carboxy)metylen)amino)oxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)propyl)-1H-pyrazol-2-ium Bổ sung vào hỗn hợp 2-(3-azidopropyl)-4-((R)-2-((S)-1-(tert-butoxy)-2-(((Z)-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)(carboxy)metylen)amino)oxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)propyl)-1H-pyrazol-2-ium (560 mg, 0,57 mmol) trong MeOH (6 mL) Pd-C (10%, 91 mg, 0,085 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong bình cầu H₂ trong 2,5 hrs. Sau đó hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M]⁺: *m/z* 958,90

Bước E : 4-((R)-2-((S)-1-(tert-butoxy)-2-(((Z)-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)(carboxy)metylen)amino)oxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)propyl)-2-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1H-pyrazol-2-ium Bổ sung vào dung dịch 2-(3-aminopropyl)-4-((R)-2-((S)-1-(tert-butoxy)-2-(((Z)-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)(carboxy)metylen)amino)oxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)propyl)-1H-pyrazol-2-ium (500 mg, 0,52 mmol), và triethylamin (0,073 ml, 0,52 mmol) trong DCM BOC-anhydrit (0,15 ml, 0,63 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 hrs, sau đó cô đặc đến khô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký pha ngược điều chế (C-18), rửa giải bằng axetonitril/nước + 0,1% TFA (2~100%) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M]⁺: *m/z* 1058,99

Bước F : 4-((R)-2-((S)-1-(tert-butoxy)-2-(((Z)-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)(carboxy)metylen)amino)oxy)-1-oxopropan-2-

yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropyl)-2-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1H-pyrazol-2-ium Bổ sung vào dung dịch 4-((R)-2-((S)-1-(tert-butoxy)-2-(((Z)-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)(carboxy)metylen)amino)oxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((tert-butyl dimethylsilyl)-oxy)propyl)-2-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1H-pyrazol-2-ium (620 mg, 0,52 mmol) trong THF TBAF (270 mg, 1,04 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 90 min, sau đó được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, và nước muối. Lốp hữu cơ được tách, được sấy qua MgSO₄, được lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược điều chế (C-18), rửa giải bằng axetonitril/nước + 0,1% TFA, để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M]⁺: *m/z* 944,81

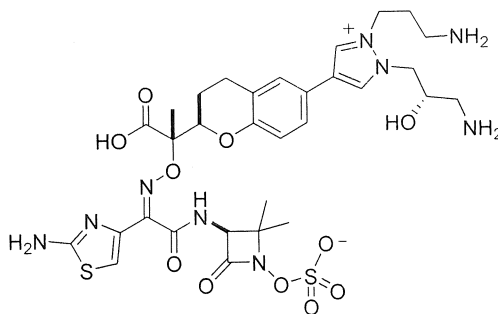
Bước G : (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(tert-butoxy)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropyl)-2-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)-croman-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)oxy)imino)-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat
 Bổ sung vào dung dịch 4-((R)-2-((S)-1-(tert-butoxy)-2-(((Z)-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)(carboxy)metylen)amino)oxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropyl)-2-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1H-pyrazol-2-ium (300 mg, 0,32 mmol) và (S)-3-amino-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat (134 mg, 0,64 mmol) trong axetonitril (khan, 12 ml) ở -10°C pyridin (0,077 ml, 0,96 mmol) trong N₂, tiếp theo là N₁-((etylimino)metylen)-N₃,N₃-dimetylpropan-1,3-diamin hydroclorua (134 mg, 0,70 mmol)). Hỗn hợp phản ứng như được khuấy ở -10 đến 0°C trong 1 h, sau đó cô đặc đến khô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược điều chế (C-18), rửa giải bằng axetonitril/nước + 0,1% TFA, để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M]⁺: *m/z* 1136,71

Bước H : (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-amino-2-hydroxypropyl)-2-(3-aminopropyl)-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat Bổ sung vào dung dịch (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(tert-butoxy)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropyl)-2-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-

1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-oxopropan-2-yl)oxy)imino)-2-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (130 mg, 0,11 mmol) trong DCM (5 mL) TFA (3 ml, 39 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 90 min, sau đó cô đặc nhanh đến khô trong chân không ở nhiệt độ phòng. Cặn thu được được hòa tan trong DMSO (1 ml) và được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng axetonitril/nước (2~35%) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng muối TFA. LC-MS $[M]^+$: m/z 780,37. ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ_{H} 8,56 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,26 (2H, d), 6,79 (H, s), 6,78 (2H, s), 4,52 (2H, t), 4,38 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,21 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,76(2H, m), 2,31 (3H, m), 2,01 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,49 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,16 (3H,s).

Ví dụ 6

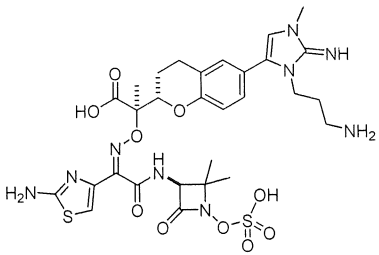
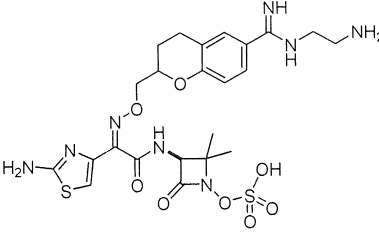
(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((3-Aminoazetidin-3-yl)metyl)-2-metyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat



Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng cùng quy trình như ví dụ 1, bắt đầu với chất trung gian 1 và chất trung gian 6. LC-MS $[M+1]$: m/z 748,76. ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ_{H} 8,57 (1H, s), 8,53 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,02 (1H, s), 6,84 (1H, d), 4,90 (2H, s), 4,59 (2H, m), 4,36 (2H, m), 4,17 (3H, s), 4,12 (2H, m), 2,81 (2H,m), 2,15 (1H, m), 1,89 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,13 (3H, s).

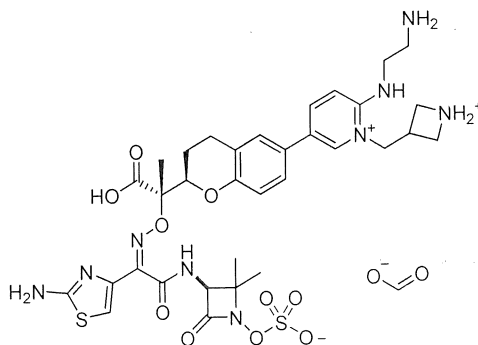
Bảng 1. Hợp chất của ví dụ 7 – 13 được điều chế sử dụng quy trình tương tự với các ví dụ trên sử dụng chất trung gian thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LCMS [M+H] +
7		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((R)-3-amino-2-hydroxypropyl)-2-methyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)cromane-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat	737,54
8		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-amino-2-hydroxypropyl)-2-methyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)cromane-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat	737,29
9		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-aminopropyl)-3-((S)-2,3-dihydroxypropyl)-2-imino-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl)cromane-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat	795,95
10		(S)-3-((Z)-2-(((S)-6-(1-(3-aminopropyl)-2-methyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)cromane-2-yl)metoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat	663,55
11		(S)-3-((Z)-2-(((R)-6-(1-(3-aminopropyl)-2-methyl-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)cromane-2-yl)metoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat	663,47

12		Axit (R)-2-((S)-6-(1-(3-aminopropyl)-2-imino-3-methyl-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)propanoic	736,34
13		(3S)-3-((Z)-2-(((6-(N-(2-aminoethyl)carbamimidoyl)croman-2-yl)metoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat	611,49

Ví dụ 14

Điều chế (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((2-aminoethyl)amino)-1-(azetidin-1-ium-3-ylmethyl)pyridin-1-ium-3-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat format



Bước A: (S)-tert-butyl 2-((R)-6-bromocroman-2-yl)-2-(((tert-butoxycarbonyl)-amino)oxy)propanoat Boc-anhydrit (6,8 ml, 29 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy của (S)-tert-butyl 2-(aminooxy)-2-((R)-6-bromocroman-2-yl)propanoat (3300 mg, 8,9 mmol, Chất trung gian 1) trong DCM (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1 h, sau đó hỗn hợp được làm lạnh và dung môi được loại. Cặn thu được

được tinh chế bằng ISCO (80g vàng), rửa giải bằng 0 - 30% EtOAc/isohexan gradient để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS $[M + H]^+$: m/z 472,3.

Bước B: tert-butyl 2-(6-(6-((2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)pyridin-3-yl)croman-2-yl)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)propanoat Hỗn hợp (2S)-tert-butyl 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)propanoat (0,5 g, 1,1 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,28 g, 1,1 mmol), kali axetat (0,31 g, 3,2 mmol), và 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferroxen paladi diclorua (0,10 g, 0,16 mmol) trong dioxan (5,29 ml) được khử khí bằng cách trao đổi chân không/ N_2 ba lần. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở $70^\circ C$ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, và 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferroxen paladi diclorua (0,069 g, 0,1 eq), tert-butyl (2-((5-bromopyridin-2-yl)amino)ethyl)carbamate (0,37 g, 1,2 mmol), và dung dịch có nước 1 M của kali phosphat tribazơ (3,2 ml, 3,2 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng cách trao đổi chân không/ N_2 ba lần, sau đó được gia nhiệt ở $70^\circ C$ trong 5 giờ và được lọc thông qua CeliteTM. Dịch lọc được cô đặc, và cặn thu được được tinh chế bằng ISCO (40g) sử dụng 0-50% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS $[M + H]^+$: m/z 629,8.

Bước C: 2-((2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)-1-((1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)methyl)-5-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-pentamethyl-4,8-dioxo-3,6,9-trioxa-5-azaundecan-7-yl)croman-6-yl)pyridin-1-ium Bổ sung vào dung dịch tert-butyl 3-(hydroxymethyl)azetidin-1-carboxylat (0,3 g, 1,6 mmol) và DIEA (0,70 ml, 4,0 mmol) trong CH_2Cl_2 (8,0 ml) ở $-78^\circ C$ triflometansulfonic anhydrit (0,40 ml, 2,4 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $-78^\circ C$ trong 0,5 hr, sau đó được dừng bằng nước, và được cho phép làm ấm đến RT. Hỗn hợp được phân bố giữa CH_2Cl_2 và nước. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng $NaHCO_3$ có nước bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được kết hợp, được sấy qua $MgSO_4$, và cô đặc trong chân không để tạo ra triflat thô. Hỗn hợp (S)-tert-butyl 2-((R)-6-(6-((2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)pyridin-3-yl)croman-2-yl)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)propanoat (0,25 g, 0,40 mmol), triflat thô, và natri bicarbonat (0,11 g, 1,3 mmol) trong CH_3CN (8,0 ml) ở lò vi sóng được gia nhiệt ở $60^\circ C$ trong 2 hrs. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến RT và được lọc. Dịch lọc được cô đặc. Cặn thu được được

tinh chế bằng ISCO 40 g (0-100% sử dụng 3:1 EtOAc:EtOH trong hexan) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS $[M]^+$: m/z 798,9.

Bước D: 2-((2-aminoethyl)amino)-5-((R)-2-((S)-2-(aminooxy)-1-(tert-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-(azetidin-3-ylmethyl)pyridin-1-ium TFA (1,5 ml) được bổ sung vào dung dịch 2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)-1-((1-(tert-butoxycarbonyl)-azetidin-3-yl)methyl)-5-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-pentamethyl-4,8-dioxo-3,6,9-trioxa-5-azaundecan-7-yl)croman-6-yl)pyridin-1-ium (0,19 g, 0,24 mmol) trong CH_2Cl_2 (1,5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 hr, sau đó dung môi được loại trong chân không. Ete được bổ sung vào căn thu được và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Ete được bổ sung vào căn thu được, và căn rắn thu được được sấy trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng muối TFA. LC-MS $[M]^+$: m/z 498,5.

Bước E: (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((R)-6-(6-((2-aminoethyl)amino)-1-(azetidin-3-ylmethyl)-pyridin-1-ium-3-yl)croman-2-yl)-1-(tert-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)oxy)imino)-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat Dung dịch 2-((2-aminoethyl)amino)-5-((R)-2-((S)-2-(aminooxy)-1-(tert-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-1-(azetidin-3-ylmethyl)pyridin-1-ium (0,20 g, 0,24 mmol) và (S)-3-(2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-oxoaxetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat (0,17 g, 0,29 mmol) trong MeOH (2,4 ml) được khuấy ở RT trong 2 hrs. Sau đó chất rắn phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS $[M]^+$: m/z 945,1.

Bước F: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((2-aminoethyl)amino)-1-(azetidin-3-ylmethyl)pyridin-1-ium-3-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat Bổ sung vào dung dịch (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((R)-6-(6-((2-aminoethyl)amino)-1-(azetidin-3-ylmethyl)pyridin-1-ium-3-yl)croman-2-yl)-1-(tert-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)oxy)imino)-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (0,22 g, 0,24 mmol) trong CH_2Cl_2 (0,79 ml) TFA (1,6 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 1 hr, sau đó cô đặc trong chân không. Căn rắn thu được được sấy

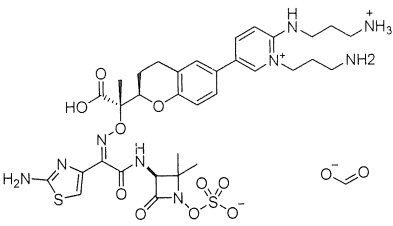
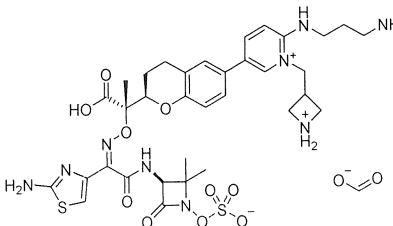
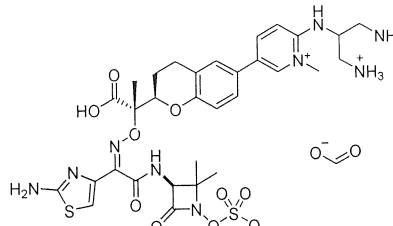
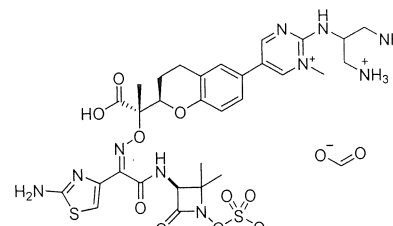
trong chân không, sau đó được hòa tan trong 3 mL DMSO và được tinh chế sử dụng tinh chế HPLC pha ngược (0-25% MeCN/nước (cả hai với 0,1% axit formic) gradient) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng muối axit formic.

LC-MS $[M + H]^+$: m/z 788,5. 1H NMR (500MHz, D_2O , ppm): δ 8,13 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,17 (m, 3 H), 6,79 (s, 1 H), 6,71 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 4,51 (br. s, 2 H), 4,36 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 4,10 (m, 2 H), 4,04 (m, 2 H), 3,73 (t, 2 H), 3,50 (m, 1 H), 3,21 (t, 2 H), 2,69 (m, 2 H), 1,99 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,45 (s, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H).

Bảng 2. Hợp chất của ví dụ 15 – 24 được điều chế sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 14 sử dụng chất trung gian thích hợp

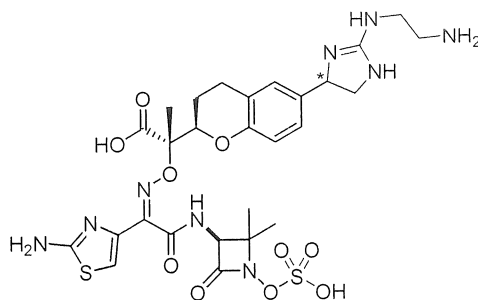
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LCMS $[M+H]^+$
15		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-((2-aminoethyl)(azetidin-1-ium-3-ylmethyl)amino)-1-methylpyrimidin-1-ium-5-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat format	803,6
16		(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-((2R)-6-(6-(3-amino-2-(ammoniomethyl)propyl)-1-methylpyridin-1-ium-3-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat format	761,7

17		(S)-3-((Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-(((R)-3-ammonio-2-hydroxypropyl)amino)-1-methylpyrimidin-1-ium-5-yl)carboxyetoxy)imino)acetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat format	765
18		(S)-3-((Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-(((S)-3-ammonio-2-hydroxypropyl)amino)-1-methylpyrimidin-1-ium-5-yl)carboxyetoxy)imino)acetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat format	764,7
19		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-(((R)-3-amino-2-hydroxypropyl)amino)-1-(azetidin-1-ium-3-ylmethyl)pyrimidin-1-ium-5-yl)carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat format	819,8
20		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-(((S)-3-amino-2-hydroxypropyl)amino)-1-(azetidin-1-ium-3-ylmethyl)pyrimidin-1-ium-5-yl)carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat format	820,4

21		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-aminopropyl)-6-((3-ammoniopropyl)amino)pyridin-1-ium-3-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat format	790,6
22		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((3-aminopropyl)amino)-1-(azetidin-1-ium-3-ylmethyl)pyridin-1-ium-3-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat format	802,7
23		(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-((2R)-6-(6-((1-amino-3-ammoniopropan-2-yl)amino)-1-methylpyridin-1-ium-3-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat format	762,2
24		(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-((2R)-6-(2-((1-amino-3-ammoniopropan-2-yl)amino)-1-methylpyrimidin-1-ium-5-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat format	763,2

Ví dụ 25

Điều chế axit (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-aminoethyl)amino)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl)croman-2-yl)-2-((((Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)propanoic



Bước A: (2S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)-2-(6-vinylcroman-2-yl)propanoat Bổ sung vào dung dịch (2S)-tert-butyl 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)propanoat (2,0 g, 4,2 mmol, Chất trung gian 1) trong EtOH (20 mL) kali vinyltrifloborat (850 mg, 6,4 mmol), Et₃N (0,88 mL, 6,4 mmol), và sản phẩm cộng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (173 mg, 0,21 mmol). Hỗn hợp được trao đổi N₂/chân không 3 lần và sau đó được gia nhiệt để hồi lưu trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến RT, được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được tách, được sấy qua MgSO₄, và được lọc. Dịch lọc được làm bay hơi trong áp suất khử để tạo ra cặn, được tinh chế bằng ISCO (80g vàng), rửa giải bằng 0 - 40% EtOAc/isohexan gradient, để tạo ra hợp chất tiêu đề.

Bước B: (2S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)-2-((2R)-6-(1,2-diazidoethyl)croman-2-yl)propanoat Axit axetic (4 ml) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy của (S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)-2-((R)-6-vinylcroman-2-yl)propanoat (2,0 g, 4,8 mmol), natri periodat (1020 mg, 4,8 mmol) và natri azit (930 mg, 14,3 mmol) trong DMSO (12 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 3,5 hrs trong nitor. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ có nước bão hòa (1x), dung dịch Na₂S₂O₃ (1x), nước (2x) và nước muối, được sấy (MgSO₄), và được lọc. Dịch lọc được làm bay hơi trong áp suất khử để tạo ra cặn, được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (ISCO, 80 g vàng), rửa giải bằng EtOAc/hexan gradient 0-20% để tạo ra hợp chất tiêu đề.

Bước C: (2S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)-2-(6-(1,2-diaminoethyl)-croman-2-yl)propanoat Bổ sung vào dung dịch (2S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-oxy)-2-(6-(1,2-diazidoethyl)croman-2-yl)propanoat (1600 mg, 3,2 mmol) trong THF (16 ml) và nước (3,2 ml) nhựa triphenylphosphin (3300 mg, 13

mmol, ~4g, 3,2 mmol/g). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 1 hr. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh, được pha loãng bằng DCM, được sấy qua MgSO₄, và được lọc. Dịch lọc được cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LC-MS [M + H]⁺: *m/z* 452,4.

Bước D: (2S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)-2-((2R)-6-(2-thioxoimidazolidin-4-yl)croman-2-yl)propanoat 1,1'-thiocarbonyldiimidazol (610 mg, 3,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy của (2S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)-amino)oxy)-2-((2R)-6-(1,2-diaminoethyl)croman-2-yl)propanoat (1400 mg, 3,1 mmol) trong DCM (50 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 min, sau đó dung môi được loại trong áp suất khử. Cặn thu được được tinh chế trên cột silicagel (80g) sử dụng 0-60% EtOAc/hexan để tạo ra (2S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxy-carbonyl)amino)oxy)-2-((2R)-6-(2-thioxoimidazolidin-4-yl)croman-2-yl)propanoat dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân. Hỗn hợp triệt quang của (2S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)-amino)oxy)-2-((2R)-6-(2-thioxoimidazolidin-4-yl)croman-2-yl)propanoat (900 mg, 1,8 mmol) được hòa tan với tách SFC (IC 2x25 cm; 45% etanol/CO₂, 100 bar; 60 mL/min, 220 nm; inj. Vol.: 1,5 mL, 10 mg/mL metanol.) để tạo ra hai chất đồng phân (Chất đồng phân 1 và 2 theo thứ tự rửa giải). LC-MS [M + H]⁺: *m/z* 494,3.

Bước E: tert-butyl (2S)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)-2-((2R)-6-(2-(methylthio)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl)croman-2-yl)propanoat Iodometan (0,23 ml, 3,6 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy của (S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)-2-((R)-6-((R)-2-thioxoimidazolidin-4-yl)croman-2-yl)propanoat (Chất đồng phân 1, 360 mg, 0,729 mmol) trong MeCN (5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 2 hrs, sau đó được làm lạnh và cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất tiêu đề, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

LC-MS [M + H]⁺: *m/z* 508,3.

Bước F: tert-butyl (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)propanoat

Axit axetic (0,17 ml, 2,9 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy của N-Boc-etylendiamin (160 mg, 1,0 mmol) và *tert*-butyl (2S)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)oxy)-2-((2R)-6-(2-(methylthio)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl)croman-2-yl)propanoat (370 mg, 0,73 mmol) trong dioxan (5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C qua đêm, sau đó được làm lạnh và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

LC-MS $[M + H]^+$: m/z 620,5.

Bước G: *tert*-butyl (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-aminoethyl)amino)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(aminooxy)propanoat TFA (3,5 ml) được bổ sung vào dung dịch (*tert*-butyl (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)oxy)propanoat (450 mg, 0,73 mmol) trong CH₂Cl₂ (7 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 hr, sau đó cô đặc trong chân không. Ete được bổ sung vào căn thu được, tiếp theo là loại dung môi trong áp suất khử. Ete được bổ sung vào căn thu được để thu được căn rắn, được sấy trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng muối TFA. LC-MS $[M + H]^+$: m/z 420,4.

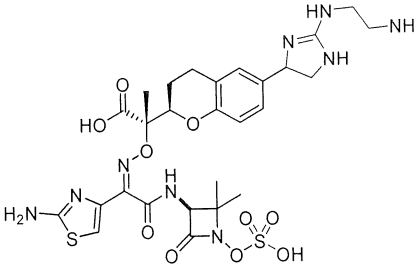
Bước H: *tert*-butyl (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-aminoethyl)amino)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)propanoat

Bổ sung vào dung dịch *tert*-butyl (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-aminoethyl)amino)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(aminooxy)propanoat (305 mg, 0,73 mmol) trong metanol (6 ml) ở RT (S)-3-(2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-oxoaxetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat (400 mg, 0,87 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 3 h, sau đó cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề, được sử dụng trong bước tiếp theo. LC-MS $[M + H]^+$: m/z 867,0.

Bước I: axit (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-aminoethyl)amino)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)propanoic TFA (10 ml) được

bổ sung vào dung dịch tert-butyl (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-aminoethyl)amino)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl)-croman-2-yl)-2-(((Z)-1-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfoxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)propanoat (630 mg, 0,73 mmol) trong CH₂Cl₂ (5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 min, và sau đó cô đặc trong áp suất khử. Ete được bổ sung vào cặn thu được, tiếp theo là loại dung môi trong áp suất khử. Ete được bổ sung vào cặn thu được để tạo ra cặn rắn. Cặn rắn được sấy trong chân không, sau đó được hòa tan trong DMSO (5 mL) và được tinh chế sử dụng tinh chế HPLC pha ngược với điều kiện axit formic chuẩn (0-25% gradient MeCN (với 0,1% axit formic (FA))/nước(với 0,1% axit formic)) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng muối axit formic. LC-MS [M + H]⁺: *m/z* 710,7. ¹H NMR (500MHz, D₂O, *ppm*): δ 6,99 (br. s, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 6,72 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 4,96 (t, *J* = 10 Hz, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,28 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 3,96 (t, *J* = 10 Hz, 1 H), 3,48 (t, *J* = 5 Hz, 2 H), 3,43 (t, *J* = 10 Hz, 1 H), 3,12 (t, *J* = 5 Hz, 2 H), 2,70 (m, 2 H), 1,96 (m, 1 H), 1,66 (m, 1 H), 1,47 (s, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,16 (s, 3 H).

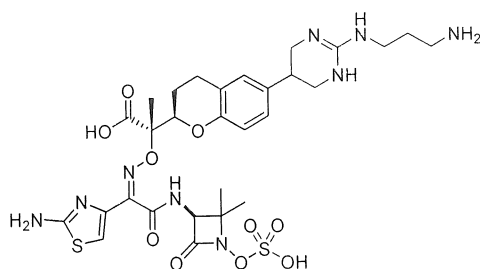
Bảng 3. Hợp chất của ví dụ 26 được điều chế sử dụng quy trình tương tự như ví dụ 25 bắt đầu từ chất đồng phân 2 của ví dụ 25, bước D.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LCMS [M+H] ⁺
26		Axit (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-aminoethyl)amino)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfoxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)propanoic	710,5

Ví dụ 27

Điều chế axit (2S)-2-((2R)-6-(2-((3-aminopropyl)amino)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-

dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)propanoic



Bước A: tert-butyl (3-((5-bromopyrimidin-2-yl)amino)propyl)carbamate Hỗn hợp 5-bromo-2-chloropyrimidin (0,67 g, 3,5 mmol), tert-butyl (3-aminopropyl)carbamate (0,73 g, 4,2 mmol), và TEA (1,5 ml, 10,4 mmol) trong etanol (14 ml) trong ống bít kín được gia nhiệt ở 80°C trong 4 hrs. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, cô đặc *trong chân không*, và CH₂Cl₂ được bổ sung. Chất rắn thu được được lọc, và dịch lọc được cô đặc và được sấy trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M + H]⁺: *m/z* 332,2.

Bước B: tert-butyl (3-((5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)propyl)carbamate Bổ sung vào dung dịch tert-butyl (3-((5-bromopyrimidin-2-yl)amino)propyl)carbamate (550 mg, 1,7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan, 630 mg, 2,5 mmol), và phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen-paladi(II) diclorua diclometan PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂ (136 mg, 0,17 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) kali axetat (490 mg, 5,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và được làm đầy lại bằng nitơ và được gia nhiệt ở 85°C qua đêm. Sau đó hỗn hợp được lọc và cô đặc đến khô trong chân không và được tinh chế bằng cột ISCO (40g gold, 0-100% EtOAc/hexan gradient) để tạo ra hợp chất tiêu đề.

Bước C: (S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)-2-((R)-6-(2-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)amino)pyrimidin-5-yl)croman-2-yl)propanoat

Bổ sung vào dung dịch sản phẩm cộng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (60 mg, 0,074 mmol), tert-butyl (3-((5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)propyl)carbamate (290 mg, 0,78 mmol) và (S)-tert-butyl 2-((R)-6-bromocroman-2-yl)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-oxy)propanoat (350 mg, 0,74 mmol) trong dioxan (4,5 ml) Na₂CO₃ (240 mg, 2,2 mmol) trong nước (1,5 ml). Hỗn hợp

thu được được trao đổi N_2 /chân không 3 lần, sau đó được gia nhiệt ở $100^\circ C$ trong điều kiện phản ứng lò vi sóng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh và được pha loãng bằng EtOAc, được sấy bằng $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế trên cột silicagel (ISCO vàng, 80g) sử dụng 0-100%EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS $[M + H]^+$: m/z 644,5.

Bước D: (2S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)-2-((2R)-6-(2-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)amino)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl)croman-2-yl)propanoat Paladi trên cacbon (40 mg, 0,38 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy của (S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)-2-((R)-6-(2-((3-((tert-butoxycarbonyl)-amino)propyl)amino)pyrimidin-5-yl)croman-2-yl)propanoat (200 mg, 0,31 mmol) trong MeOH (6 ml) và axit clohydric 1N (1,6 ml, 1,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được trao đổi chân không/ H_2 3 lần, và sau đó được khuấy trong bình cầu hydro ở nhiệt độ phòng trong 2,5 hrs. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và được lọc thông qua phễu dung kết. Dịch lọc được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch NaOH có nước 1N (~5 mL). Pha có nước được tách và được chiết bằng DCM (x2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được sấy bằng $MgSO_4$, được lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS $[M + H]^+$: m/z 648,6.

Bước E: (2S)-tert-butyl 2-(aminooxy)-2-((2R)-6-(2-((3-aminopropyl)amino)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl)croman-2-yl)propanoat TFA (1 ml) được bổ sung vào dung dịch (2S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)-2-((2R)-6-(2-((3-((tert-butoxy-carbonyl)amino)propyl)amino)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl)croman-2-yl)propanoat (170 mg, 0,26 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 hr, và sau đó cô đặc trong chân không. Ete được bổ sung vào cặn thu được để tạo ra cặn rắn, được sấy trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng muối TFA. LC-MS $[M + H]^+$: m/z 448,5.

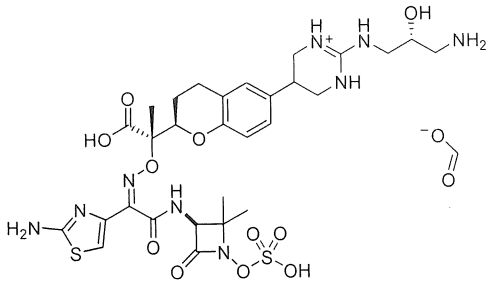
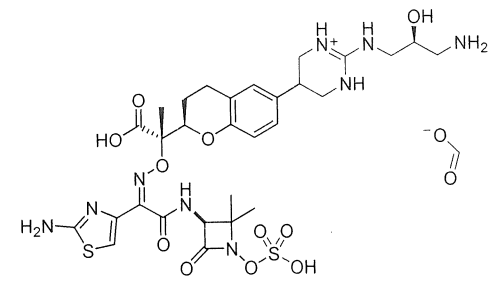
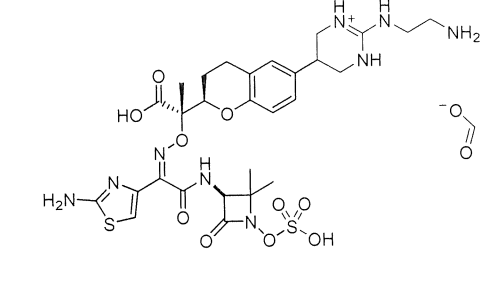
Bước F: (2S)-tert-butyl 2-((2R)-6-(2-((3-aminopropyl)amino)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-(1-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetyliden)amino)oxy)propanoat

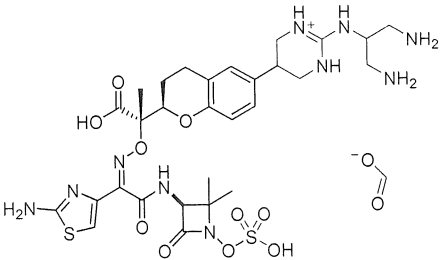
Bổ sung vào dung dịch (2S)-tert-butyl 2-(aminooxy)-2-((2R)-6-(2-((3-aminopropyl)amino)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl)croman-2-yl)propanoat (210 mg, 0,26 mmol) trong metanol (3,5 ml) ở rt (S)-3-(2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-oxoazetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat (146 mg, 0,31 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 4 giờ, và sau đó cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS $[M + H]^+$: m/z 894,6.

Bước G: axit (2S)-2-((2R)-6-(2-((3-aminopropyl)amino)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl)-croman-2-yl)-2-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)propanoic TFA (2 ml) được bổ sung vào dung dịch (2S)-tert-butyl 2-((2R)-6-(2-((3-aminopropyl)amino)-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-(1-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)-propanoat (260 mg, 0,29 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 min, và sau đó dung môi được loại trong áp suất khử. Ete được bổ sung vào cạn thu được và dung môi được loại trong áp suất khử. Ete được bổ sung vào cạn thu được để tạo ra cặn rắn, được sấy trong chân không, được hòa tan trong DMSO (5 mL) và được tinh chế bằng HPLC pha ngược với điều kiện axit formic chuẩn (0-25% MeCN với 0,1% axit formic/nước bằng 0,1% axit formic) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng muối axit formic. LC-MS $[M + H]^+$: m/z 788,5. 1H NMR (500MHz, D_2O , ppm): δ 6,90 (s, 1 H), 6,87 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,69 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 4,42 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 3,18 (t, $J = 5$ Hz, 2 H), 3,11 (m, 1 H), 2,90 (t, $J = 5$ Hz, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 1,94 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 1,66 (m, 1 H), 1,45 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H).

Bảng 4 Hợp chất của ví dụ 28 – 31 được điều chế sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 27 và chất trung gian thích hợp.

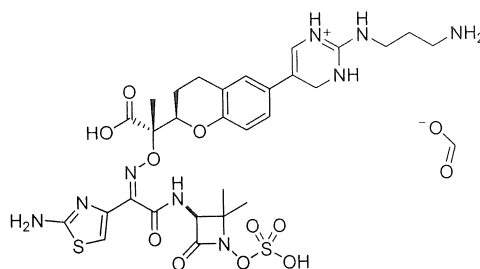
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LCMS $[M+H]^+$
-------	----------	-----	----------------

28		2-(((R)-3-amino-2-hydroxypropyl)amino)-5-((R)-2-((S)-1-(((E)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethylideneamino)oxy)-1-carboxyethyl)croman-6-yl)-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-ium format	754,6
29		2-(((S)-3-amino-2-hydroxypropyl)amino)-5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethylideneamino)oxy)-1-carboxyethyl)croman-6-yl)-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-ium format	754,6
30		2-((2-aminoethyl)amino)-5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethylideneamino)oxy)-1-carboxyethyl)croman-6-yl)-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-ium format	724,6

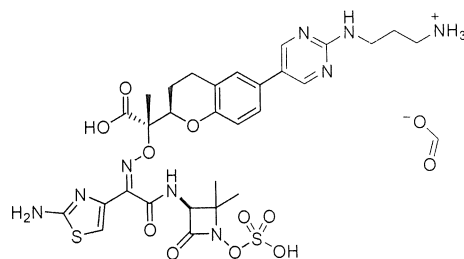
31		5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)-1-carboxyethyl)croman-6-yl)-2-((1,3-diaminopropan-2-yl)amino)-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-ium format	753,6
----	---	--	-------

Ví dụ 32 và ví dụ 33

2-(((3-aminopropyl)amino)-5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)-1-carboxyethyl)croman-6-yl)-3,4-dihydropyrimidin-1-ium format



3-(((5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoethyliden)amino)oxy)-1-carboxyethyl)croman-6-yl)pyrimidin-2-yl)amino)propan-1-aminium format



Bước A: (S)-tert-butyl 2-(aminooxy)-2-((R)-6-(2-(((3-aminopropyl)amino)-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yl)croman-2-yl)propanoat Triethylsilan (0,19 ml, 1,2 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy của (S)-tert-butyl 2-(((tert-

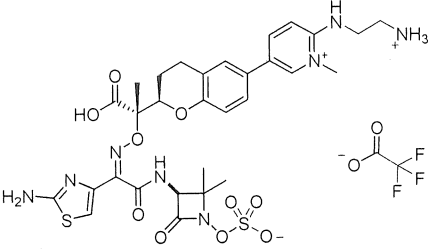
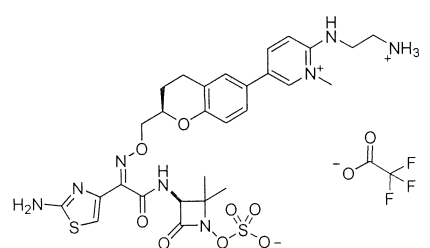
butoxycacbonyl)amino)oxy)-2-((R)-6-(2-((3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)amino)pyrimidin-5-yl)croman-2-yl)propanoat (150 mg, 0,23 mmol) trong TFA (1 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 hrs, sau đó dung môi được loại trong áp suất khử. Ete được bổ sung vào căn thu được và dung môi được loại trong áp suất khử. Ete được bổ sung vào căn thu được để tạo ra căn rắn, được sấy trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS $[M + H]^+$: m/z 446,4.

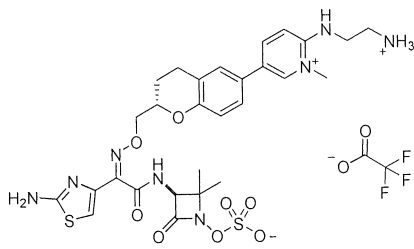
Bước B: (S)-tert-butyl 2-((R)-6-(2-((3-aminopropyl)amino)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-(1-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetyliden)amino)oxy)propanoat Bổ sung vào dung dịch (S)-tert-butyl 2-(aminooxy)-2-((R)-6-(2-((3-aminopropyl)amino)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)croman-2-yl)propanoat (184 mg, 0,23 mmol) trong metanol (3 mL) ở rt (S)-3-(2-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-oxoaxetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat (130 mg, 0,28 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 4 giờ, sau đó cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước C: axit (S)-2-((R)-6-(2-((3-aminopropyl)amino)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetyliden)amino)oxy)propanoic và axit (S)-2-((R)-6-(2-((3-aminopropyl)-amino)pyrimidin-5-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetyliden)amino)oxy)propanoic TFA (2 ml) được bổ sung vào dung dịch (S)-tert-butyl 2-((R)-6-(2-((3-aminopropyl)amino)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-(1-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)thiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetyliden)amino)-oxy)propanoat (200 mg, 0,22 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 min, sau đó dung môi được loại trong áp suất khử. Ete được bổ sung vào căn thu được và sau đó dung môi được loại trong áp suất khử. Bổ sung vào căn thu được ete để tạo ra căn rắn, được sấy trong chân không, sau đó được hòa tan trong DMSO (5 mL) và được

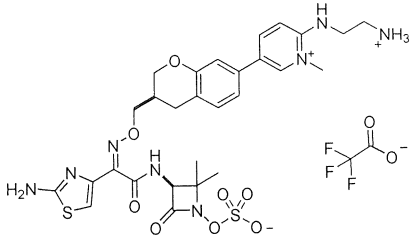
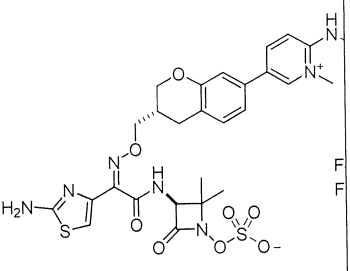
tinh chế bằng HPLC pha ngược với điều kiện 0-25% MeCN/nước chuẩn (cả hai với 0,1% axit formic) để tạo ra axit (S)-2-((R)-6-(2-((3-aminopropyl)amino)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetyliden)-amino)oxy)propanoic dưới dạng muối axit formic (LC-MS $[M + H]^+$: m/z 736,8), và axit (S)-2-((R)-6-(2-((3-aminopropyl)amino)pyrimidin-5-yl)croman-2-yl)-2-(((Z)-(1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(((S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetyliden)amino)-oxy)propanoic dưới dạng muối axit formic (LC-MS $[M + H]^+$: m/z 734,8).

Bảng 5 Hợp chất của ví dụ 34- 36 được điều chế sử dụng quy trình của ví dụ 1 sử dụng chất trung gian 1 và 7.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LCMS $[M+H]^+$
34		mono((S)-3-((Z)-2-(2-aminothiazol-3-ium-4-yl)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((2-ammonioethyl)amino)-1-methylpyridin-1-ium-3-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat) mono(2,2,2-trifloaxetat)	733,4
35		mono((R)-3-((Z)-2-(2-aminothiazol-3-ium-4-yl)-2-(((R)-6-(6-((2-ammonioethyl)amino)-1-methylpyridin-1-ium-3-yl)croman-2-yl)metoxy)imino)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat) mono(2,2,2-trifloaxetat)	675,5

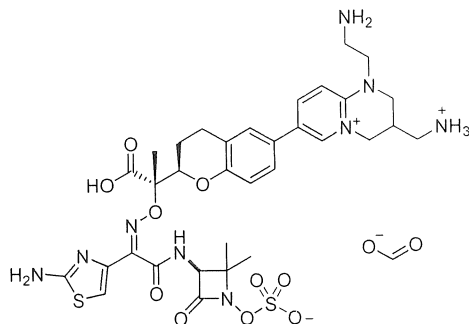
36		mono((R)-3-((Z)-2-(2-aminothiazol-3-ium-4-yl)-2-(((S)-6-(6-((2-ammonioethyl)amino)-1-methylpyridin-1-ium-3-yl)croman-2-yl)methoxy)imino)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat) mono(2,2,2-trifluoroacetat)	675,5
----	---	---	-------

Bảng 6 Hợp chất của ví dụ 37 và 38 được điều chế sử dụng quy trình của ví dụ 1 sử dụng chất trung gian 8.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LCMS [M+H] ⁺
37		mono((S)-3-((Z)-2-(2-aminothiazol-3-ium-4-yl)-2-(((R)-7-(6-((2-ammonioethyl)amino)-1-methylpyridin-1-ium-3-yl)croman-3-yl)methoxy)imino)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat) mono(2,2,2-trifluoroacetat)	675,3
38		mono((S)-3-((Z)-2-(2-aminothiazol-3-ium-4-yl)-2-(((S)-7-(6-((2-ammonioethyl)amino)-1-methylpyridin-1-ium-3-yl)croman-3-yl)methoxy)imino)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat) mono(2,2,2-trifluoroacetat)	675,3

Ví dụ 39

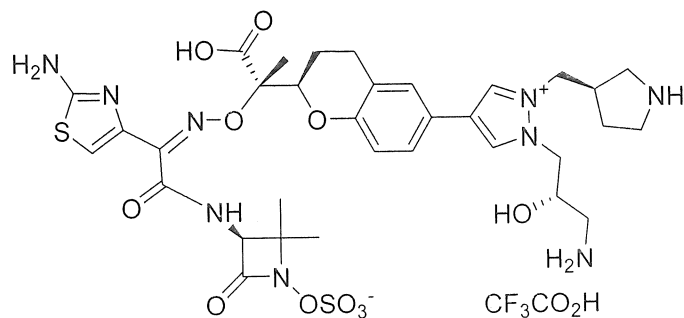
Điều chế 3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-((2R)-6-(3-(aminomethyl)-1-(2-ammonioethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrimidin-5-ium-7-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat format



Natri bicacbonat (290 mg, 3,47 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy của (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((2-aminoethyl)amino)-1-(azetidin-3-ylmethyl)pyridin-1-ium-3-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (460 mg, 0,58 mmol, Ví dụ 14) chứa <1 eq TFA trong DMSO (4 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 hrs, sau đó được lọc thông qua nút lọc (PTFE 0,45 uM). Dịch lọc được pha loãng bằng nước bằng 0,1% axit formic (50 mL) và được tinh chế trên cột silicagel pha ngược (330 g, ISCO) rửa giải bằng 0-40% MeCN/nước (cả hai bằng 0,1% axit formic) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M + H]⁺: m/z 788,7.

Ví dụ 40

Mono((S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-amino-2-hydroxypropyl)-2-((R)-pyrrolidin-3-ylmethyl)-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat) mono (2,2,2-trifloaxetat)



Bước A: (S)-tert-butyl (3-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-2-hydroxypropyl)carbamate Bổ sung vào hỗn hợp 4-bromo-1H-pyrazol (5,09 g, 34,6 mmol) và (S)-tert-butyl (oxiran-2-ylmetyl)carbamate (5g, 28,9 mmol) trong DMF (80 ml) Cs₂CO₃ (14,11 g, 43,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 15 giờ, sau đó được pha loãng bằng EtOAc (200 mL) và nước (200 mL). Lớp có nước được chiết bằng EtOAc (3 × 150 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 × 150 mL), được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, PE:EtOAc =20:1 đến 1:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề.

Bước B: (S)-tert-butyl (3-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-propyl)carbamate Bổ sung vào hỗn hợp tert-butyl (3-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-2-hydroxy-propyl)carbamate (9 g, 28,1 mmol) và imidazol (2,87 g, 42,2 mmol) trong DMF (100 ml) TBSCl (5,08 g, 33,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 16 giờ, sau đó được pha loãng bằng EtOAc (200 mL) và nước (200 mL). Lớp có nước được chiết bằng EtOAc (3 × 200 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 × 200 mL), được sấy qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, PE:EtOAc =50:1 đến 3:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề.

Bước C: (2S)-tert-butyl 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-oxy)propanoat Boc-anhydrit (6,79 ml, 29,3 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy của (2S)-tert-butyl 2-(aminooxy)-2-(6-bromocroman-2-yl)propanoat (3300 mg, 8,86 mmol) trong DCM (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1 h, sau đó được làm lạnh. Dung môi được loại, và cặn thu được được tinh chế bằng ISCO (80 g gold) rửa giải bằng 0 - 30% EtOAc/isohexan gradient để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M]⁺: m/z 472,29.

Bước D: (S)-tert-butyl 2-((R)-6-(1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)croman-2-yl)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)propanoat Hỗn hợp (2S)-tert-butyl 2-(6-bromocroman-2-yl)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)propanoat (6,3 g, 13,34 mmol), bis(pinacolato)-diboron (3,56 g, 14,00 mmol), kali axetat (3,93 g, 40,0 mmol), và 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferroxen paladi diclorua (1,304 g, 2,001 mmol) trong dioxan (65 ml) được xả bằng N₂. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70°C qua đêm, sau đó được làm lạnh. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferroxen paladi diclorua (0,869 g, 0,1 eq), (S)-tert-butyl 3-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-2-((tert-butyl)dimethylsilyl)-oxy)propyl)carbamate (6,95 g, 16,00 mmol), và kali phosphat tribazơ (dung dịch có nước 1 M, 40 ml, 40 mmol). Hỗn hợp được khử khí qua nạp lại chân không/N₂ ba lần, sau đó được gia nhiệt ở 70°C trong 5 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được sấy qua MgSO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc và cặn được tinh chế bằng ISCO (220 g) sử dụng 0-50% EA/hex để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M]⁺: m/z 747,79.

Bước E: (R)-tert-butyl 3-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat Trifluoromethanesulfonic anhydrit (2,508 ml, 14,91 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy, được làm lạnh -78°C của (R)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (2,5 g, 12,42 mmol), và DIPEA (4,34 ml, 24,84 mmol) trong CH₂Cl₂ (50 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 90 min, sau đó được pha loãng bằng DCM và NaHCO₃ bão hòa. Pha có nước được tách, và được chiết bằng DCM. Lốp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được sấy qua MgSO₄, được lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề.

Bước F: 1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)propyl)-2-(((R)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)methyl)-4-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-pentamethyl-4,8-dioxo-3,6,9-trioxo-5-azaundecan-7-yl)croman-6-yl)-1H-pyrazol-2-ium Dung dịch (R)-tert-butyl 3-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (4,12 g, 12,37 mmol) trong MeCN (5 mL) được bổ sung vào dung dịch (2S)-tert-butyl 2-((2R)-6-(1-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)propyl)-1H-pyrazol-4-

yl)croman-2-yl)-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)propanoat (2,1 g, 2,81 mmol) và natri bicacbonat (1,889 g, 22,49 mmol) trong CH₃CN (khan, 18 ml). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 60°C qua đêm, sau đó được làm lạnh, được lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (ISCO vàng, 120 g) rửa giải bằng EtOAc/Hexan (0-100%) để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS [M]⁺: *m/z* 930,90.

Bước G: 1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropyl)-2-(((R)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)methyl)-4-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-pentamethyl-4,8-dioxo-3,6,9-trioxa-5-azaundecan-7-yl)croman-6-yl)-1H-pyrazol-2-ium TBAF (2,336 ml, 2,336 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy của 1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propyl)-2-(((R)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)methyl)-4-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-pentamethyl-4,8-dioxo-3,6,9-trioxa-5-azaundecan-7-yl)croman-6-yl)-1H-pyrazol-2-ium (1,74 g, 1,868 mmol) trong THF (8 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h, sau đó cô đặc đến hợp chất tiêu đề, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS [M]⁺: *m/z* 817,36.

Bước H: 1-((S)-3-amino-2-hydroxypropyl)-4-((R)-2-((S)-2-(aminooxy)-1-(tert-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)croman-6-yl)-2-((R)-pyrrolidin-3-yl)methyl)-1H-pyrazol-2-ium Bổ sung từng giọt vào dung dịch 1-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxypropyl)-2-(((R)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)methyl)-4-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-pentamethyl-4,8-dioxo-3,6,9-trioxa-5-azaundecan-7-yl)croman-6-yl)-1H-pyrazol-2-ium (1,52 g, 1,860 mmol) trong CH₂Cl₂ (8 ml) TFA (3,94 ml, 51,2 mmol) ở 0°C. Dung dịch thu được được khuấy ở rt trong 45 min, sau đó cô đặc. Cặn thu được được xử lý bằng Et₂O (50 mL), tiếp theo là loại pha Et₂O. Cặn rắn thu được được sấy trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề, dưới dạng muối TFA. LC-MS [M]⁺: *m/z* 516,28.

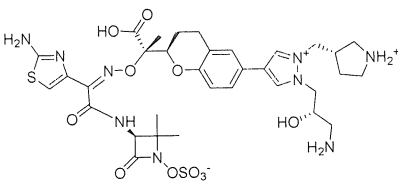
Bước I: (S)-3-((Z)-2-((((S)-2-((R)-6-(1-((S)-3-amino-2-hydroxypropyl)-2-((R)-pyrrolidin-3-yl)methyl)-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-(tert-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)oxy)imino)-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat Bổ sung vào dung dịch 1-((S)-3-amino-2-hydroxypropyl)-4-((R)-2-((S)-2-(aminooxy)-1-(tert-butoxy)-1-oxopropan-2-

yl)croman-6-yl)-2-((R)-pyrrolidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-2-ium (960 mg, 1,858 mmol) trong metanol (9 mL) ở rt (S)-3-(2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-thiazol-4-yl)-2-oxoaxetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl hydro sulfat (1036 mg, 2,230 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở rt trong 3 giờ, sau đó cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS $[M]^+$: m/z 962,22.

Bước J: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-amino-2-hydroxypropyl)-2-((R)-pyrrolidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat hợp chất with 2,2,2-trifluoroaxit axetic (1:1) Dung dịch TFA (8 ml) và CH_2Cl_2 (4 ml) được bổ sung vào (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((R)-6-(1-((S)-3-amino-2-hydroxypropyl)-2-((R)-pyrrolidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-(tert-butoxy)-1-oxopropan-2-yl)oxy)imino)-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl)axetamido)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat (1780 mg, 1,850 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 min, sau đó dung môi được loại trong áp suất khử. Ete được bổ sung vào cặn, tiếp theo là loại dung môi bằng pipet. Cặn rắn thu được được hòa tan trong DMSO (3 mL) và được tinh chế bằng HPLC ngược rửa giải bằng MeCN với 0,1% axit formic/nước bằng 0,1% axit formic (0-20%) gradient để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng muối TFA. LC-MS $[M]^+$: m/z 806,24 1H -NMR (400MHz, D_2O , ppm): δ 8,53 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,20 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,70 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 4,59 (m, 2 H), 4,44 (m, 2 H), 4,26 (s, 1 H), 4,21 (m, 1 H), 3,43 (m, 2 H), 3,21 (m, 2 H), 2,97 (m, 3 H), 2,68 (m, 2 H), 2,12 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 1,72 (m, 2 H), 1,48 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H).

Bảng 7. Hợp chất của ví dụ 41 được điều chế sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 40 bắt đầu từ chất trung gian thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LCMS $[M+H]^+$
-------	----------	-----	----------------

41		mono((S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-amino-2-hydroxypropyl)-2-(((S)-pyrrolidin-1-ium-3-yl)methyl)-1H-pyrazol-2-ium-4-yl)croman-2-yl)-1-carboxyetoxy)imino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl sulfat) mono (2,2,2-trifloaxetat)	806,1
----	---	--	-------

Thử nghiệm sinh học

Hoạt tính kháng sinh: Xác định nồng độ ức chế sinh trưởng

Nồng độ của hợp chất cần thiết để ức chế sự sinh trưởng của các chủng vi khuẩn khác nhau được xác định trong thử nghiệm đánh giá sự sinh trưởng vi khuẩn bằng cách đo mật độ quang học tại 600 nm (OD₆₀₀). Chủng vi khuẩn được thử nghiệm bao gồm chủng lâm sàng *Escherichia coli* biểu hiện NDM-1 (CLB30016), *Klebsiella pneumoniae* biểu hiện KPC-1 (CL6569), *Acinetobacter baumannii* biểu hiện TEM-1, AmpC, và Oxa-24/40 (CL6188) và *Pseudomonas aeruginosa* biểu hiện AmpC (CL5701). Tất cả các hợp chất được thử nghiệm với sự có mặt của chất ức chế β lactamaza (BLi, Relebactam) trong các vi mẫu 384 giếng.

Chủng lâm sàng được lưu trữ dưới dạng kho đông lạnh sử dụng một lần, được rã đông và được pha loãng thành canh Mueller-Hinton II được điều chỉnh 1,1X cation để đạt được khoảng 2×10^5 CFU/mL. Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO và được pha loãng 1:50 trong thử nghiệm, thu được trong nồng độ cuối khoảng từ 100 μ M đến 0,098 μ M. Vào ngày thử nghiệm, 1 μ L hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào đĩa tiếp theo là 4 μ L 50 μ g/mL BLi trong chất đệm MOPS và 45 μ L vi khuẩn được pha loãng. Các tấm được ly tâm ở 1000 rpm trong 30 giây, lắc với tốc độ khoảng 800 rpm trong 1 phút, và ủ ở $35 \pm 2^\circ\text{C}$ trong 22 giờ. Nồng độ BLi được sử dụng trong thử nghiệm là 4 μ g/mL. Vào cuối quá trình ủ, độ hấp thụ ở bước sóng 600 nm được xác định sử dụng máy quang phổ. Việc ức chế được định lượng bằng cách xác định nồng độ thấp nhất của hợp chất thử nghiệm mà cần thiết để ức chế 95% sự sinh trưởng vi khuẩn. Ví dụ thu được 1-39 được báo cáo trong bảng I, biểu hiện dưới dạng nồng độ của hợp chất mà ức

chế 95% sự sinh trưởng vi khuẩn (nồng độ ngưỡng ức chế tối thiểu; MITC95).

Các hợp chất đại diện theo sáng chế thể hiện hiệu quả ức chế sự sinh trưởng. Ví dụ, các hợp chất đại diện của ví dụ 1-41 được xác định để ức chế sự sinh trưởng ở nồng độ 100 μM hoặc nhỏ hơn.

Bảng I. Hoạt tính chống vi khuẩn của ví dụ 1-41

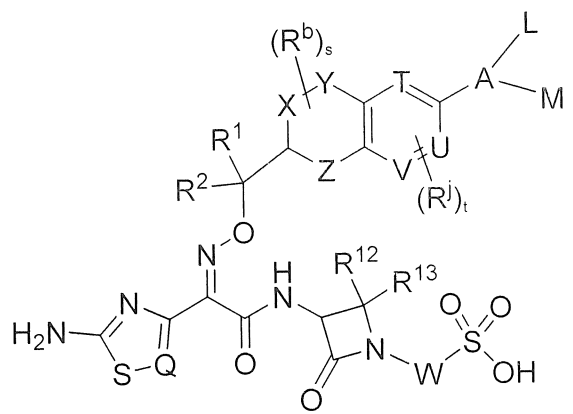
VÍ DỤ #	AB_CL6188 MITC95 (μM)	EC_CLB30016 MITC95 (μM)	KP_CL6569 MITC95 (μM)	PA_CL5701 MITC95 (μM)
1	2,734	4,688	0,3906	3,125
2	1,563	12,5	0,3906	3,125
3	6,25	3,13	0,39	6,25
4	6,25	12,5	1,281	25
5	25	100	6,25	50
6	100	100	12,5	100
7	25	25	1,563	12,5
8	100	100	3,125	25
9	12,5	12,5	0,3906	6,25
10	12,5	6,25	0,3906	6,25
11	3,125	6,25	0,7813	3,125
12	6,25	100	0,3906	3,125
13	25	12,5	0,7813	12,5
14	50	12,5	0,7813	12,5
15	3,125	6,25	0,3906	6,25
16	3,125	6,25	0,3906	3,125
17	12,5	6,25	0,3906	6,25
18	3,125	6,25	0,3906	6,25

VÍ DỤ #	AB_CL6188 MITC95 (μM)	EC_CLB30016 MITC95 (μM)	KP_CL6569 MITC95 (μM)	PA_CL5701 MITC95 (μM)
19	12,5	6,25	0,7813	12,5
20	6,25	6,25	0,3906	6,25
21	3,125	6,25	0,3906	12,5
22	12,5	12,5	0,7813	25
23A	6,25	12,5	0,3906	3,125
23B	12,5	100	3,125	25
24	1,563	3,125	0,3906	3,125
25	50	6,25	0,3906	3,125
26	12,5	100	1,563	50
27	12,5	12,5	0,7813	6,25
28	3,13	6,25	0,2	3,13
29	3,125	25	1,563	6,25
30	25	25	3,125	6,25
31	3,125	6,25	0,3906	3,125
32	3,125	3,125	0,1953	3,125
33	3,125	6,25	0,3906	6,25
34	12,5	25	0,78	25
35	6,25	25	1,281	50
36	3,125	12,5	0,7813	6,25
37A	12,5	12,5	0,78	3,13
37B	50	100	6,25	25
38	6,25	6,25	0,3906	6,25

VÍ DỤ #	AB_CL6188 MITC95 (μM)	EC_CLB30016 MITC95 (μM)	KP_CL6569 MITC95 (μM)	PA_CL5701 MITC95 (μM)
39	7,292	12,5	0,3255	3,125
40	1,56	>50	0,1	0,78
41	1,56	>50	0,1	0,78

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức I



(I)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

T là CH hoặc N, với điều kiện là không nhiều hơn hai trong số T, U và V là N;

U là CH hoặc N;

V là CH hoặc N;

W là

- 1) liên kết, hoặc
- 2) O;

Q là

- 1) N, hoặc
- 2) CR³;

X là

- 1) O, hoặc
- 2) CH₂;

Y là

- 1) O,
- 2) NR⁸,
- 3) S, hoặc

4) CH_2 ,

với điều kiện là khi Y là O, NR^8 hoặc S sau đó X không là O;

Z là

1) O,

2) S,

3) CH_2 , hoặc

4) NH,

với điều kiện là khi Z là O, S hoặc NH, sau đó X không là O;

A là

1) $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$,

2) $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{R}^7)-\text{AryC}$,

3) $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-\text{AryC}$,

4) AryC,

5) $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{R}^7)-\text{HetC}$,

6) $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-\text{HetC}$,

7) HetC, hoặc

8) C_3-C_7 xycloalkyl,

trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i ;

AryC là vòng thơm đơn vòng 5 đến 6 cạnh có 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng được chọn độc lập từ N, N là muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i , trong đó AryC được dung hợp tùy ý với vòng heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và $-\text{NR}^g$;

HetC là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn 4 đến 7 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng dị vòng được chọn độc lập từ N, N là muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i ;

L là

- 1) không có,
- 2) R^4 ,
- 3) $-NHR^4$,
- 4) $-N(R^4)_2$,
- 5) $-OR^4$,
- 6) $-(CH_2)_nR^4$,
- 7) $-C(O)R^4$,
- 8) $-C(NH)R^4$, hoặc
- 9) $-S(O)_mR^4$,

trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e ;

M là

- 1) R^5 ,
- 2) $-NHR^5$,
- 3) $-N(R^5)_2$,
- 4) $-OR^5$,
- 5) $-(CH_2)_uR^5$,
- 6) $-C(O)R^5$,
- 7) $-C(NH)R^5$, hoặc
- 8) $-S(O)_vR^5$,

trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^6 ;

R^1 là

- 1) hydro,
- 2) $-C_1-C_8$ alkyl,
- 3) $-C_3-C_7$ xycloalkyl,

- 4) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$,
- 5) $-\text{C}(\text{O})_n\text{R}^e\text{R}^d$,
- 6) tetrazolyl,
- 7) oxadiazolonyl,
- 8) HetA,
- 9) AryA,
- 10) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$,
- 11) $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^d$, hoặc
- 12) $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^e)_p$,

trong đó $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl và $-\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a ;

R^2 là

- 1) hydro,
- 2) $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl,
- 3) $-\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl,
- 4) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$,
- 5) $-\text{C}(\text{O})_n\text{R}^e\text{R}^d$,
- 6) tetrazolyl,
- 7) oxadiazolonyl,
- 8) HetA,
- 9) AryA,
- 10) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$,
- 11) $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^e\text{R}^d$, hoặc
- 12) $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^e)_p$,

trong đó $-C_1-C_8$ alkyl và $-C_3-C_7$ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a ,

với điều kiện là khi R^1 là $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^cR^d$, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$, sau đó R^2 không là $-C(O)OR^e$, $-C(O)_nR^cR^d$, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, hoặc $-P(O)(R^e)_p$;

HetA là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn 4 đến 7 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng dị vòng được chọn độc lập từ N, N là muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c ;

AryA là vòng thơm đơn vòng 5 đến 6 cạnh có 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng được chọn độc lập từ N, N là muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^c ;

R^3 là

- 1) hydro,
- 2) C_1-C_4 alkyl,
- 3) halogen, hoặc
- 4) C_3-C_7 xycloalkyl,

trong đó C_1-C_4 alkyl và C_3-C_7 xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a ;

mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) $-C_1-C_{10}$ alkyl,
- 3) $-C_2-C_8$ alkenyl,
- 4) $-(CH_2)_nOR^e$,
- 5) $-S(O)_mR^e$,
- 6) $-S(O)_mNR^cR^d$,
- 7) $-(CH_2)_nNR^cR^d$,
- 8) $-OC(O)R^e$,

- 9) $-C(O)OR^e$,
- 10) $-CN$,
- 11) $-C(O)_nR^cR^d$,
- 12) $-NR^cC(O)R^e$,
- 13) $-NR^cC(O)OR^e$,
- 14) $-NR^cC(O)_nR^cR^d$,
- 15) $-NR^cS(O)_mR^e$,
- 16) $=NR^{11}$,
- 17) $-C_3-C_7$ xycloalkyl,
- 18) $-O-C_3-C_6$ xycloalkyl,
- 19) $-C_1-C_{10}$ alkylen- C_3-C_6 xycloalkyl,
- 20) $-O-C_1-C_{10}$ alkylen- C_3-C_6 xycloalkyl,
- 21) HetB,
- 22) $-O$ -HetB,
- 23) $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB,
- 24) $-O-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB,
- 25) AryB,
- 26) $-O$ -AryB,
- 27) $-C_1-C_{10}$ alkylen-AryB, hoặc
- 28) $-O-C_1-C_{10}$ alkylen-AryB,

trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

AryB là vòng thơm đơn vòng 5 đến 6 cạnh có 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng được chọn độc lập từ N, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^e ;

HetB là vòng đơn vòng no hoặc không no đơn 4 đến 7 cạnh có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng dị vòng được chọn độc lập từ N, N là muối bậc bốn, O và S, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a;

R⁵ là

- 1) hydro,
- 2) C₁-C₁₀ alkyl,
- 3) -C₂-C₈ alkenyl,
- 4) -(CH₂)_uOR^e,
- 5) -S(O)_vR^e,
- 6) -S(O)_vNR^cR^d,
- 7) -(CH₂)_uNR^cR^d,
- 8) -OC(O)R^e,
- 9) -C(O)OR^e,
- 10) -CN,
- 11) -C(O)_nR^cR^d,
- 12) -NR^cC(O)R^e,
- 13) -NR^cC(O)OR^e,
- 14) -NR^cC(O)_nR^cR^d,
- 15) -NR^cS(O)_vR^e,
- 16) =NR¹¹,
- 17) -C₃-C₇ xycloalkyl,
- 18) -O-C₃-C₆xycloalkyl,
- 19) -C₁-C₁₀alkylen-C₃-C₆xycloalkyl,
- 20) -O-C₁-C₁₀ alkylen-C₃-C₆xycloalkyl,
- 21) HetB,

- 22) -O-HetB,
- 23) -C₁-C₁₀alkylen-HetB,
- 24) -O-C₁-C₁₀ alkylen-HetB,
- 25) AryB,
- 26) -O-AryB,
- 27) -C₁-C₁₀alkylen-AryB, hoặc
- 28) -O-C₁-C₁₀alkylen-AryB,

trong đó R⁵ không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R⁶;
mỗi lần xuất hiện của R⁶ độc lập là:

- 1) halogen,
- 2) -C₁-C₆alkyl,
- 3) -OR^e,
- 4) -S(O)_vR^e,
- 5) -S(O)_vNR^cR^d,
- 6) -C(O)R^e,
- 7) -OC(O)R^e,
- 8) -C(O)OR^e,
- 9) -CN,
- 10) -C(O)_nR^cR^d,
- 11) -C(NH)_nR^cR^d,
- 12) -(CH₂)_uNR^cR^d,
- 13) -(CH₂)_uNR^eR^d,
- 14) -N(R^c)(C(O)R^e),
- 15) -N(R^c)(C(O)OR^e),

16) $-N(R^c)(C(O)_nR^eR^d)$,

17) $-N(R^c)(S(O)_vR^e)$, hoặc

18) HetB;

R^7 là

- 1) hydro,
- 2) C_1 - C_3 alkyl, hoặc
- 3) C_3 - C_7 xycloalkyl,

trong đó C_1 - C_3 alkyl và C_3 - C_7 xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a ;

R^8 là

- 1) hydro,
- 2) C_1 - C_4 alkyl, hoặc
- 3) C_3 - C_7 xycloalkyl;

R^9 là

- 1) hydro,
- 2) C_1 - C_4 alkyl, hoặc
- 3) C_3 - C_7 xycloalkyl;

R^{10} là

- 1) hydro,
- 2) C_1 - C_4 alkyl, hoặc
- 3) C_3 - C_7 xycloalkyl;

R^{11} là

- 1) hydro,
- 2) C_1 - C_4 alkyl, hoặc
- 3) C_3 - C_7 xycloalkyl;

R^{12} và R^{13} độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) $-\text{SC}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$,
- 3) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl,
- 4) $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkylen})_n\text{OC}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$, hoặc
- 5) $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkylen})_n\text{NC}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$,

trong đó $-\text{SC}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkylen})_n\text{OC}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$ và $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkylen})_n\text{NC}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$ không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo, hoặc, thay vào đó, R^{12} và R^{13} cùng với cacbon mà chúng được gắn vào, tạo thành $\text{C}_4\text{-C}_7$ xycloalkyl đơn vòng hoặc $\text{C}_4\text{-C}_7$ heteroxycloalkyl đơn vòng có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng dị vòng độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó $\text{C}_4\text{-C}_7$ xycloalkyl và $\text{C}_4\text{-C}_7$ heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ -F, -OH và $-\text{OC}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$;

mỗi lần xuất hiện của R^a độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) halogen,
- 3) $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$,
- 4) $-\text{NR}^c\text{R}^d$, hoặc
- 5) $-\text{OR}^e$;

mỗi lần xuất hiện của R^b độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl,
- 3) $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ alkyl,
- 4) OH,
- 5) $\text{N}(\text{R}^9)_2$, hoặc
- 6) halogen,

trong đó $-\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a ;

R^c và R^d độc lập được chọn từ:

- 1) hydro,
- 2) $-C_1-C_{10}$ alkyl, hoặc
- 3) $-C_2-C_{10}$ alkenyl,

trong đó mỗi R^c và R^d không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^f ;

mỗi lần xuất hiện của R^e độc lập là hydro, hoặc $-C_1-C_{10}$ alkyl, trong đó mỗi R^e không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^h ;

mỗi lần xuất hiện của R^f độc lập là:

- 1) halogen,
- 2) $-C_1-C_{10}$ alkyl,
- 3) $-OH$,
- 4) $-OC_1-C_4$ alkyl,
- 5) $-S(O)_mC_1-C_4$ alkyl,
- 6) $-CN$,
- 7) $-CF_3$,
- 8) $-OCHF_2$,
- 9) $-OCF_3$, hoặc
- 10) NH_2 ,

trong đó $-C_1-C_{10}$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ $-OH$, halogen, xyano, và $-S(O)_2CH_3$;

mỗi lần xuất hiện của R^g độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) $-C(O)R^e$, hoặc
- 3) $-C_1-C_{10}$ alkyl,

trong đó $-C_1-C_{10}$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến năm flo;

mỗi lần xuất hiện của R^h độc lập là:

- 1) halogen,
- 2) $-C_1-C_{10}$ alkyl,
- 3) $-OH$,
- 4) $-OC_1-C_4$ alkyl,
- 5) $-S(O)_mC_1-C_4$ alkyl,
- 6) $-CN$,
- 7) $-CF_3$,
- 8) $-OCHF_2$, hoặc
- 9) $-OCF_3$,

trong đó $-C_1-C_{10}$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ: $-OH$, halogen, xyano, hoặc $-S(O)_2CH_3$;

mỗi lần xuất hiện của R^i độc lập là:

- 1) $-C_1-C_8$ alkyl,
- 2) $-C_2-C_8$ alkenyl,
- 3) $-C_2-C_8$ alkynyl,
- 4) halogen,
- 5) $-OR^e$,
- 6) $-S(O)_mR^e$,
- 7) $-S(O)_mNR^cR^d$,
- 8) $-C(O)R^e$,
- 9) $-OC(O)R^e$,
- 10) $-C(O)OR^e$,
- 11) $-CN$,
- 12) $-C(O)_nR^eR^d$,

- 13) $-\text{NR}^c\text{R}^d$,
- 14) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^c\text{R}^d$,
- 15) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$,
- 16) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$,
- 17) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})_n\text{R}^c\text{R}^d$,
- 18) $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$,
- 19) $=\text{NH}$,
- 20) $-\text{CF}_3$,
- 21) $-\text{OCF}_3$, hoặc
- 22) $-\text{OCHF}_2$;

mỗi lần xuất hiện của R^j độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl,
- 3) OR^{10} ,
- 4) $=\text{NR}^{10}$,
- 5) $\text{N}(\text{R}^{10})_2$, hoặc
- 6) halogen,

trong đó $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^b ;

mỗi n độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

mỗi m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

mỗi p độc lập là 1 hoặc 2;

mỗi q độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

mỗi s độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi t độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi u độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

- mỗi v độc lập là 0, 1, hoặc 2.
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó
mỗi T, U và V là CH;
hoặc muối được dụng của nó.
 3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó
W là O;
hoặc muối được dụng của nó.
 4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó
Q là CR^3 ; và
 R^3 là hydro;
hoặc muối được dụng của nó.
 5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó
X là CH_2 ;
hoặc muối được dụng của nó.
 6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó
Y là O hoặc CH_2 ; và
Z là O hoặc CH_2 ;
hoặc muối được dụng của nó.
 7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó
Y là CH_2 ; và
Z là O;
hoặc muối được dụng của nó.
 8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ:
 - 1) hydro,
 - 2) $-C_1-C_8$ alkyl, và

3) $-C(O)OR^e$,

trong đó $-C_1-C_8$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a ,

với điều kiện là nếu R^1 là $-C(O)OR^e$, sau đó R^2 không là $-C(O)OR^e$;

hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ

1) $-C_1-C_8$ alkyl, và

2) $-C(O)OR^e$,

với điều kiện là nếu R^1 là $-C(O)OR^e$, sau đó R^2 là $-C_1-C_8$ alkyl, và nếu R^2 là $-C(O)OR^e$, sau đó R^1 là $-C_1-C_8$ alkyl; hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

R^{12} và R^{13} độc lập là C_1-C_3 alkyl, trong đó C_1-C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo,

hoặc theo cách khác R^{12} và R^{13} cùng với cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành xycloalkyl C_4-C_6 đơn vòng không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ $-F$, $-OH$ và $-OC_1-C_3$ alkyl;

hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

A là

1) $-C(=NH)-NH$,

2) AryC, hoặc

3) HetC,

trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i ;

hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

A là

1) AryC, hoặc

2) HetC,

trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i ;

hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

A là $-C(=NH)-NH$, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i ;

hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

A là AryC, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i ;

hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

L là

1) không có, hoặc

2) R^4 ,

trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e ;

và

mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập là:

1) hydro,

2) $-C_1-C_{10}$ alkyl,

3) $-(CH_2)_nOR^e$,

4) $-(CH_2)_nNR^eR^d$, hoặc

5) $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB,

trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó

mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập là:

- 1) $-C_1-C_{10}$ alkyl,
- 2) $-(CH_2)_nNR^cR^d$, hoặc
- 3) $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB,

trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

M là

- 1) R^5 , hoặc
- 2) $-NHR^5$,

trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ R^6 ; và

R^5 là

- 1) hydro,
- 2) C_1-C_6 alkyl,
- 3) $-C_1-C_4$ alkyl- $(NR^cR^d)_2$,
- 4) $-(CH_2)_uNR^cR^d$, hoặc
- 5) $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB,

trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó

R^5 là

- 1) $-C_1-C_4$ alkyl- $(NR^cR^d)_2$, hoặc
- 2) $-(CH_2)_uNR^cR^d$,

trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

T, U và V là CH;

W là O;

Q là CR³;

X là CH₂;

Y là O hoặc CH₂;

Z là O hoặc CH₂;

R¹ và R² độc lập được chọn từ:

- 1) hydro,
- 2) -C₁-C₈ alkyl, và
- 3) -C(O)OR^e,

trong đó -C₁-C₈ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a, với điều kiện là nếu R¹ là -C(O)OR^e, sau đó R² độc lập được chọn từ hydro và -C₁-C₈ alkyl;

R³ là hydro;

R¹² và R¹³ độc lập là C₁-C₃ alkyl, trong đó C₁-C₃ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo,

hoặc theo cách khác R¹² và R¹³ cùng với cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành xycloalkyl C₄-C₆ đơn vòng không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ -F, -OH và -OC₁-C₃alkyl;

A là

- 1) -C(=NH)-NH,
- 2) AryC, hoặc
- 3) HetC,

trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn Rⁱ;

L là

- 1) không có, hoặc

2) R^4 ,

trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phân tử thế được chọn từ R^e ; mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập là:

- 1) hydro,
- 2) $-C_1-C_{10}$ alkyl,
- 3) $-(CH_2)_nOR^e$,
- 4) $-(CH_2)_nNR^eR^d$, hoặc
- 5) $-C_1-C_{10}alkylen-HetB$,

trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

M là

- 1) R^5 , hoặc
- 2) $-NHR^5$,

trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phân tử thế được chọn từ R^6 ; và

R^5 là

- 1) hydro,
- 2) $-C_1-C_6$ alkyl,
- 3) $-C_1-C_4alkyl-(NR^eR^d)_2$,
- 4) $-(CH_2)_uNR^eR^d$, hoặc
- 5) $-C_1-C_{10}alkylen-HetB$,

trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

hoặc muối được dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

T, U và V là CH;

W là O;

Q là CR^3 ;

R^3 là hydro;

X là CH_2 ;

Y là CH_2 ;

Z là O;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ

- 1) $-C_1-C_6$ alkyl, và
- 2) $-C(O)OR^e$,

trong đó $-C_1-C_6$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba R^a , với điều kiện là nếu R^1 là $-C(O)OR^e$, sau đó R^2 là $-C_1-C_6$ alkyl;

R^{12} và R^{13} độc lập là C_1-C_3 alkyl, trong đó C_1-C_3 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bảy flo;

A là

- 1) AryC, hoặc
- 2) HetC,

trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^i ;

L là

- 1) không có, hoặc
- 2) R^4 ,

trong đó L không được thế hoặc được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn từ R^e ;

mỗi lần xuất hiện của R^4 độc lập là:

- 1) $-C_1-C_{10}$ alkyl,
- 2) $-(CH_2)_nNR^cR^d$, hoặc
- 3) $-C_1-C_{10}$ alkylen-HetB,

trong đó R^4 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

M là

- 1) R^5 , hoặc

2) $-\text{NHR}^5$,

trong đó M không được thế hoặc được thế bằng 1 – 4 phần tử thế được chọn từ R^6 ;

R^5 là

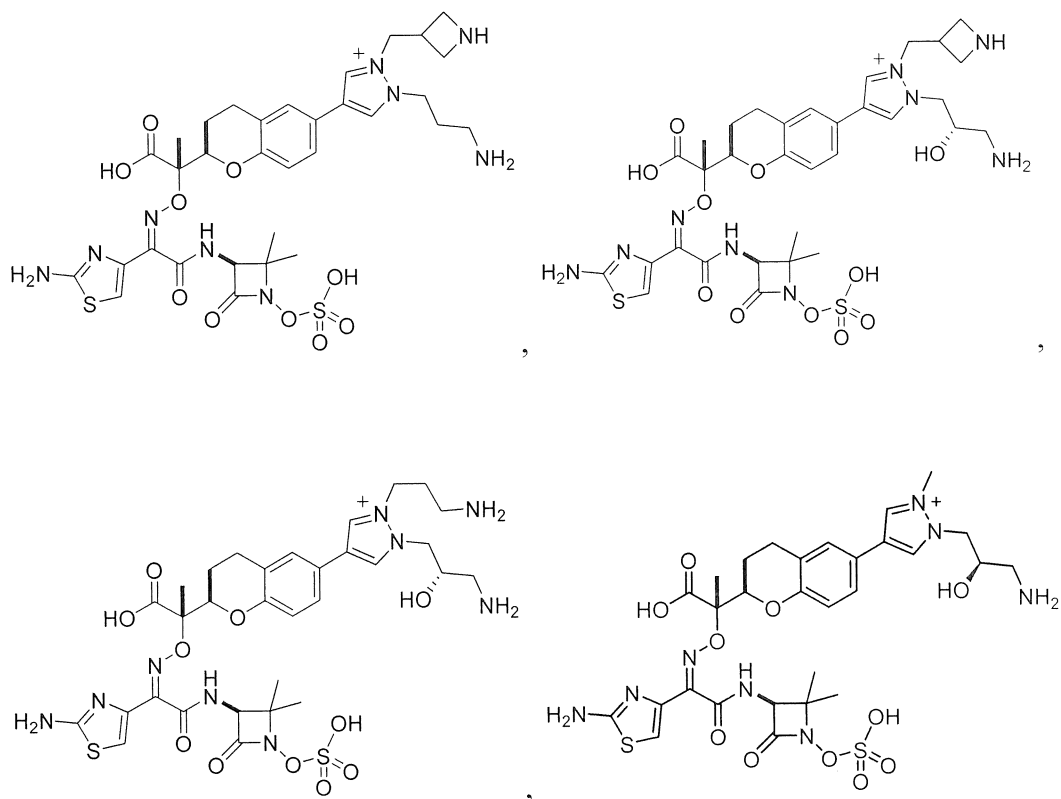
1) $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}-(\text{NR}^c\text{R}^d)_2$, hoặc

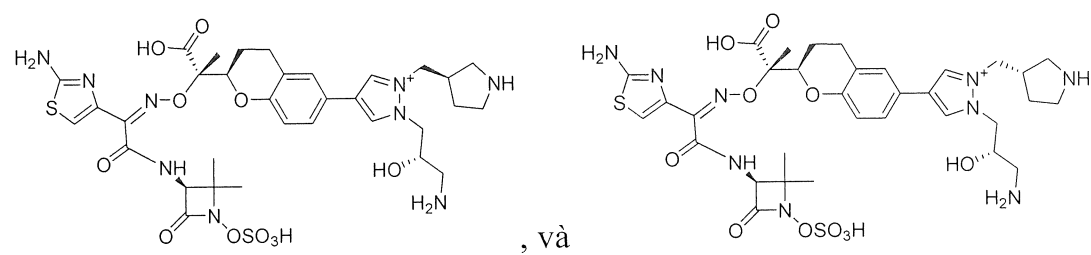
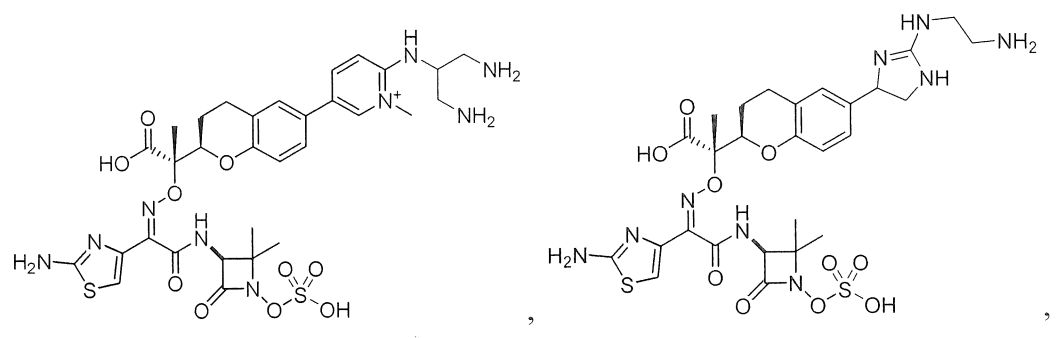
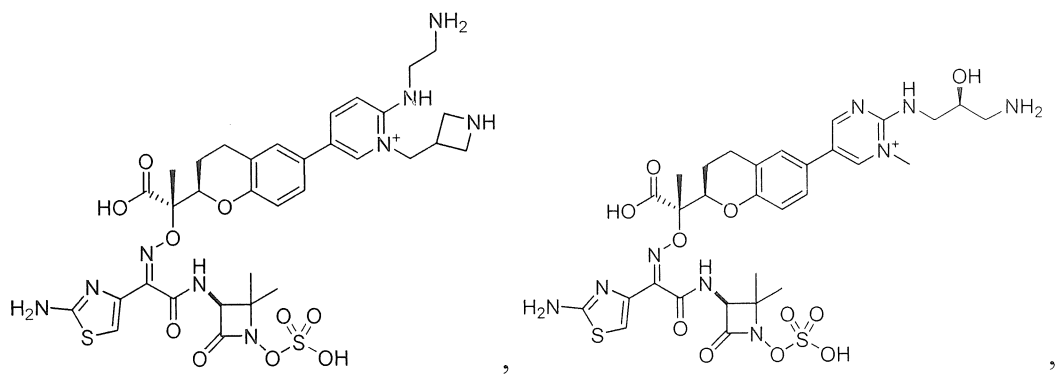
2) $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{R}^d$,

trong đó R^5 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn R^6 ;

hoặc muối được dụng của nó.

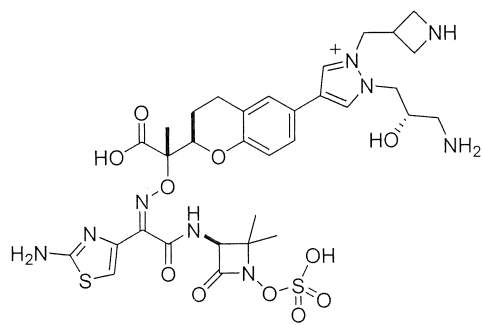
21. Hợp chất theo điểm 1 mà được chọn từ:





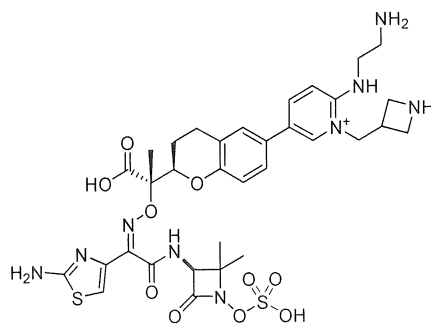
hoặc muối được dụng của nó.

22. Hợp chất theo điểm 1 mà là:



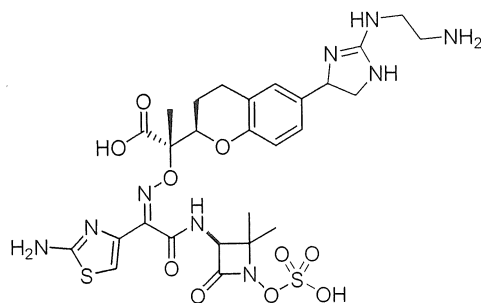
hoặc muối được dụng của nó.

23. Hợp chất theo điểm 1 mà là:



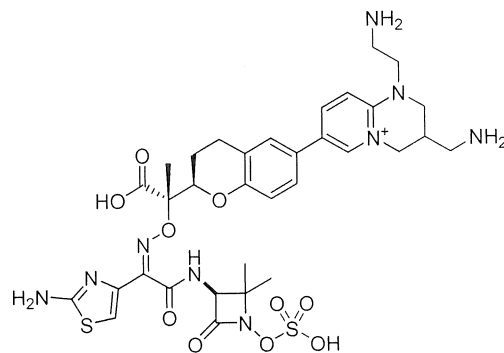
hoặc muối được dụng của nó.

24. Hợp chất theo điểm 1 mà là:



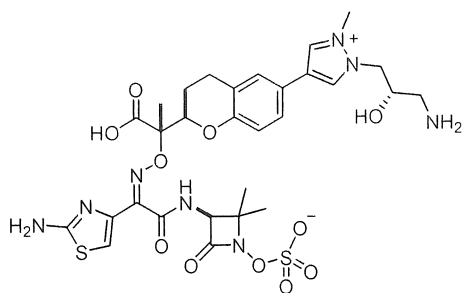
hoặc muối được dụng của nó.

25. Hợp chất theo điểm 1 mà là:



hoặc muối được dụng của nó.

26. Hợp chất theo điểm 1 mà là:



hoặc muối dược dụng của nó.

27. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.
28. Dược phẩm theo điểm 27, còn chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất ức chế beta-lactamaza.
29. Dược phẩm theo điểm 28, trong đó hợp chất ức chế beta-lactamaza được chọn từ nhóm bao gồm relebactam, tazobactam, axit clavulanic, sulbactam, và avibactam.