



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

(11) 
1-0021336

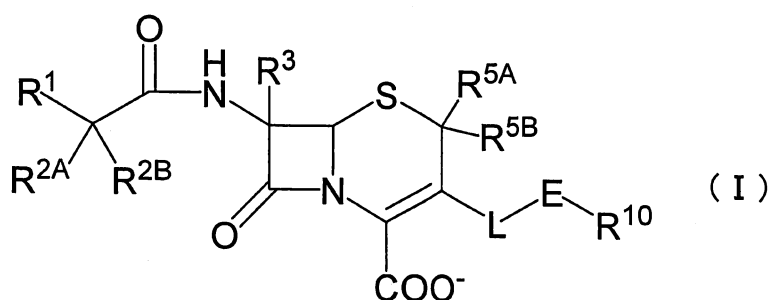
(51)⁷ **C07D 505/24, A61K 31/546, C07D 501/50**

(13) **B**

-
- (21) 1-2015-01912 (22) 29.10.2013
(86) PCT/IB2013/002423 29.10.2013 (87) WO2014/068388A1 08.05.2014
(30) 61/719,523 29.10.2012 US
(45) 25.07.2019 376 (43) 26.10.2015 331
(73) 1. GLAXO GROUP LIMITED (GB)
980 Great West Road, Middlesex, TW89GS, United Kingdom
2. SHIONOGI & CO., LTD. (JP)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Japan
(72) LIAO, Xiangmin (CN), PEARSON, Neil, David (GB), PENDRAK, Israil (US),
THALGI, Reema (US), YAMAWAKI, Kenji (JP), YOKOO, Katsuki (JP), SATO,
Jun (JP), KUSANO, Hiroki (JP), AOKI, Toshiaki (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
-

(54) **HỢP CHẤT XEPHEM ĐƯỢC THẾ Ở VỊ TRÍ 2 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất xephem được thế ở vị trí 2 có công thức (I), mà có phổ kháng vi sinh vật rộng, cụ thể là có hoạt tính kháng khuẩn hữu hiệu kháng lại vi khuẩn Gram âm tiết ra beta-lactamaza, và dược phẩm chứa hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất xephem được thế ở vị trí 2, mà có phổ kháng khuẩn rộng, cụ thể là có hoạt tính kháng khuẩn hữu hiệu kháng lại vi khuẩn Gram âm tiết ra beta-lactamaza, và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cho tới nay, các loại thuốc beta-lactam đã được phát triển và các thuốc beta-lactam đã trở thành các thuốc kháng khuẩn cực kỳ quan trọng trong lâm sàng. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều loại vi khuẩn kháng các thuốc beta-lactam bằng cách sinh ra beta-lactamaza, mà làm giảm tác dụng của thuốc beta-lactam.

Theo phân loại phân tử Ambler, các beta-lactamaza phần lớn được phân loại thành bốn nhóm. Cụ thể là, các nhóm này gồm nhóm A (typ TEM, typ SHV, typ CTX-M, typ KPC và tương tự), nhóm B (typ IMP, typ VIM, typ L-1 và tương tự), nhóm C (typ AmpC) và nhóm D (typ OXA và tương tự). Trong số các nhóm này, các typ của nhóm A, C và D được phân loại thành serin-beta-lactamaza, mặt khác, typ nhóm B được phân loại thành metallo-beta-lactamaza. Cả hai loại này được xác định là có cơ chế tương ứng khác nhau đối với sự thủy phân thuốc beta-lactam.

Gần đây, đã xảy ra vấn đề trong lâm sàng do sự tồn tại của vi khuẩn Gram âm mà kháng lại mạnh mẽ nhiều thuốc beta-lactam bao gồm các xephem và các carbapenem bằng cách sinh ra các serine-beta-lactamaza typ nhóm A (ESBL) và D mà có phổ cơ chất mở rộng, và metallo-beta-lactamaza typ nhóm B mà có phổ cơ chất mở rộng. Đặc biệt, metallo-beta-lactamaza được biết là một trong những nguyên nhân gây ra sự kháng thuốc ở vi khuẩn Gram âm. Các hợp chất xephem mà có hoạt tính trung gian kháng lại vi khuẩn Gram âm sinh ra metallo-beta-lactamaza là đã biết (ví dụ, công bố quốc tế số 2007/119511 và tài liệu Applied Microbiology and Biotechnology (1994), 40(6), 892-7). Tuy nhiên, có nhu cầu phát triển các hợp chất

xephem mà có hoạt tính kháng khuẩn hữu hiệu hơn, cụ thể là hữu hiệu hơn để chống lại các vi khuẩn Gram âm tiết ra beta-lactamaza.

Một trong những chất kháng khuẩn có hoạt tính kháng vi khuẩn Gram âm đã biết là các hợp chất xephem có nhóm catechol nội phân tử (ví dụ, tài liệu: The Journal of Antibiotics, vol. 61, pp. 36-39 (2008); The Journal of Antibiotics, vol. 43, pp. 1617-1620 (1990) The Journal of Antibiotics, vol. 42, pp. 795-806 (1989)). Hoạt tính của nó là ở chỗ nhóm catechol tạo ra chelat với Fe^{3+} , bằng cách đó hợp chất này được kết hợp một cách hiệu quả vào vi khuẩn thông qua hệ thống vận chuyển Fe^{3+} trên màng tế bào (hệ thống vận chuyển sắt phụ thuộc tonB). Vì thế, nghiên cứu đã được tiến hành đối với các hợp chất có catechol hoặc cấu trúc tương tự với nó, ở gốc mạch bên ở vị trí 3 hoặc mạch bên ở vị trí 7 trên khung xephem.

Các ví dụ trong tài liệu phi sáng chế (ví dụ, xem tài liệu: Applied Microbiology and Biotechnology (1994), 40(6), 892-7) và tài liệu sáng chế (cụ thể là, xem công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 4-364189; công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 3-173893; công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2-15090; công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2-28187; công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2-117678; công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2-28185), lần lượt mô tả các dẫn xuất dạng catechol có nhóm catechol trên gốc mạch bên ở vị trí 3 trên khung xephem. Các tài liệu sáng chế khác (ví dụ, công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2-15090; công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2-28187; công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 6-510523; và Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 5-213971) mô tả dẫn xuất dạng giả catechol có nhóm hydroxypyridon trên gốc mạch bên ở vị trí 3 trên khung xephem. Các tài liệu sáng chế, công bố đơn quốc tế số 2007/096740 và công bố quốc tế số 2003/078440 bộc lộ các hợp chất xephem có nhóm amoni bậc bốn, nhưng không mô tả dẫn xuất dạng catechol.

Ngoài ra, trong các tài liệu nêu trên, mà mô tả các hợp chất xephem có nhóm catechol trong cấu trúc của chúng, không có phần mô tả nào về metallo-beta-lactamaza typ nhóm B và hoạt tính kháng khuẩn cụ thể chống lại các vi khuẩn Gram

âm kể cả typ nhóm B.

Ngoài ra, các tài liệu sáng chế cụ thể (ví dụ, công bố đơn châu Âu số 35357 và patent Mỹ số US 3,487,079) và các tài liệu phi sáng chế (ví dụ, tài liệu: Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 31, 1482-1493 (1983); Journal of Medicinal Chemistry, vol. 14, 420-425 (1971); và International Journal of Peptide & Protein Research, vol. 10, 51-59 (1977)), lần lượt mô tả các hợp chất xephem có phần tử thế ở vị trí 2 của khung xephem. Tuy nhiên, các hợp chất này không có nhóm amoni bậc bốn và nhóm catechol ở vị trí 3 của khung xephem.

Tài liệu phi sáng chế (ví dụ, The Journal of Antibiotics, vol. 41, pp. 1154-1157 (1988); The Journal of Antibiotics, vol. 43, pp. 357-371 (1989)) mô tả hợp chất oxa-xephem có một phần tử thế ở vị trí 2 của khung oxa-xephem. Tuy nhiên, các hợp chất này không có nhóm catechol ở vị trí 3 của khung oxa-xephem.

Người nộp đơn đã nộp các đơn sáng chế về các hợp chất xephem có phần tử thế dạng catechol (ví dụ, công bố quốc tế số 2010/050468; công bố quốc tế số 2011/125966; công bố quốc tế số 2011/125967 và công bố quốc tế số 2011/136268). Tuy nhiên, các đơn sáng chế này không bộc lộ hợp chất có phần tử thế ở vị trí 2 của khung xephem.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất xephem được thế ở vị trí 2 có nhóm amoni bậc bốn trên mạch nhánh ở vị trí 3, tốt hơn là cùng với nhóm catechol, mà có phổ kháng khuẩn hữu hiệu chống lại các vi khuẩn bao gồm vi khuẩn Gram âm và/hoặc vi khuẩn Gram dương. Tốt hơn nếu hợp chất này là hữu ích kháng lại vi khuẩn Gram âm tiết ra beta-lactamaza, bao gồm vi khuẩn đa kháng thuốc, cụ thể là, vi khuẩn Gram âm sinh metallo-beta-lactamaza typ nhóm B, và vi khuẩn sinh beta-lactamaza phổ kéo dài (ESBL). Ngoài ra, mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất xephem có hoạt tính kháng khuẩn chống lại các chủng kháng hợp chất xephem

không được thế ở vị trí 2.

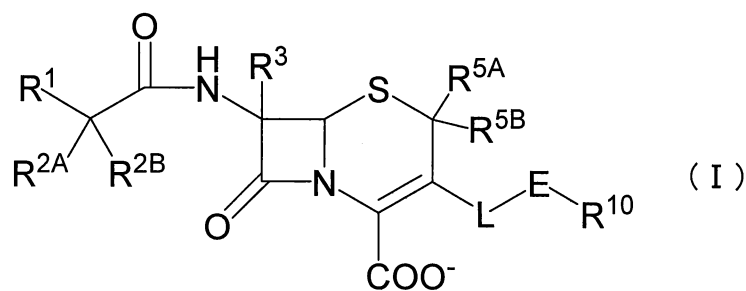
Cách thức giải quyết vấn đề

Sáng chế đề xuất hợp chất xephem mà giải quyết các vấn đề nêu trên với các đặc tính cấu trúc dưới đây:

- 1) (các) nhóm phân tử thế ở vị trí 2, tốt hơn là nhóm alkyl.
- 2) nhóm amoni bậc bốn trên mạch nhánh ở vị trí 3.
- 3) nhóm catechol ở đầu tận cùng hoặc ở nhóm amoni bậc bốn của mạch nhánh ở vị trí 3 là phương án ưu tiên.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất:

1. Hợp chất có công thức (I):



, este ở nhóm carboxyl, hợp chất được bảo vệ nhóm amino khi amino có mặt trên vòng ở mạch bên ở vị trí 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó,

R^1 là nhóm vòng cacbon tùy ý được thế hoặc nhóm dị vòng tùy ý được thế;

đối với R^{2A} và R^{2B} ,

a) R^{2A} là hydro, amino tùy ý được thế, $-SO_3H$, amino sulfonyl tùy ý được thế, carboxyl, (alkyl thấp)oxycarbonyl tùy ý được thế, carbamoyl tùy ý được thế, hydroxyl, hoặc cacbonyloxy được thế; và R^{2B} là hydro, với điều kiện R^{2A} và R^{2B} không đồng thời là hydro, hoặc

b) R^{2A} và R^{2B} cùng nhau tạo thành metylen tùy ý được thế hoặc hydroxyimino tùy ý được thế;

R^3 là hydro, $-OCH_3$ hoặc $-NH-CH(=O)$;

đối với R^{5A} và R^{5B} ,

a) mỗi R^{5A} và R^{5B} độc lập là hydro, hoặc alkyl thấp và R^{5A} và R^{5B} không đồng thời là hydro,

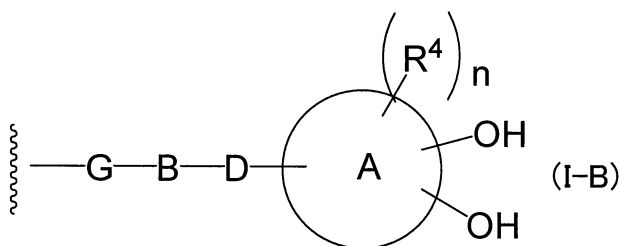
b) R^{5A} và R^{5B} có thể cùng nhau kết hợp với nguyên tử liền kề để tạo thành carboxycle tùy ý được thế hoặc nhóm dị vòng tùy ý được thế, hoặc

c) R^{5A} và R^{5B} có thể cùng nhau tạo thành metylyden tùy ý được thế;

L là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ hoặc $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-$;

E là nhóm hóa trị hai tùy ý được thế có ít nhất một ion amoni bậc bốn;

R^{10} là hydro hoặc nhóm có công thức (I-B):



trong đó,

vòng A là vòng benzen, dị vòng đơn vòng hoặc dị vòng ngưng tụ;

n là số nguyên từ 0 đến 2;

mỗi R^4 độc lập là hydro, halogen, oxo, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{NR}^9-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế; với điều kiện hai nhóm hydroxyl trên vòng A lần lượt liên kết với các nguyên tử cacbon mà mỗi trong số chúng nằm liền kề;

mỗi R^9 độc lập là alkyl thấp hoặc haloalkyl(thấp);

G là liên kết đơn, alkylen thấp tùy ý được thế, alkylen tùy ý được thế hoặc alkynylen tùy ý được thế;

B là không tồn tại, liên kết đơn hoặc nhóm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất 1 đến 3 nguyên tử nitơ;

D là không tồn tại, liên kết đơn, $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NR^6-$, $-NR^6-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-C(=O)-$, $-NR^6-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-NR^6-C(=O)-$, $-NR^6-C(=O)-C(=O)-$, $-NR^6-NR^6-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^6-NR^6-$, $-N=N-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-$, $-C=N-NR^6-C(=O)-$, $-C=N-C(=O)-$, $-N=C-C(=O)-$, $-C=N-C(=O)-NR^6-$, $-NR^6-C(=O)-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-C(=O)-NR^6-$, $-NR^6-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-NR^6-$, $-C(=O)-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-NR^6-$, $-NR^6-S(=O)_2-$, $-NR^6-CH_2-$, $-CH_2-NR^6-$ hoặc $-S(=O)_2-$;

mỗi R^6 độc lập là hydro hoặc alkyl thấp tùy ý được thế;

với điều kiện khi R^{10} là hydro, E là nhóm vòng hóa trị hai tùy ý được thế có ít nhất một ion amoni bậc bốn và ít nhất hai nhóm hydroxyl mà lần lượt liên kết với mỗi nguyên tử cacbon nằm liền kề trên nhóm vòng. Hợp chất theo sáng chế hữu ích làm được phẩm mà có ít nhất một trong số các đặc tính sau:

1) các hợp chất có phổ kháng khuẩn hiệu nghiệm kháng nhiều loại vi khuẩn bao gồm vi khuẩn Gram âm và/hoặc vi khuẩn Gram dương;

2) các hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn hiệu nghiệm kháng vi khuẩn Gram âm tiết ra beta-lactamaza;

3) các hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn hiệu nghiệm kháng vi khuẩn kháng nhiều thuốc, cụ thể là, vi khuẩn Gram âm sinh metallo-beta-lactamaza typ nhóm B;

4) các hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn hiệu nghiệm kháng vi khuẩn sinh beta-lactamaza phổ rộng (ESBL);

5) các hợp chất không có tính kháng chéo với các thuốc xephem và/hoặc các thuốc carbapenem đã biết; và

6) các hợp chất không có tác dụng phụ như độc tính và sốt sau khi sử dụng vào cơ thể;

7) các hợp chất ổn định khi lưu trữ và/hoặc dễ hòa tan trong nước;

8) các hợp chất theo sáng chế có các đặc điểm tuyệt vời về động học trong cơ thể, như nồng độ máu cao, sinh khả dụng cao, thời gian tác dụng dài, và/hoặc di trú

mô cao; và

9) các hợp chất theo sáng chế cũng có thể biểu hiện hoặc có hoạt tính kháng khuẩn kháng các vi sinh vật đe dọa sinh học, mà có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở vi sinh vật đe dọa sinh học như vi khuẩn dịch hạch (*Yersinia pestis*), trực khuẩn than, vi khuẩn gây bệnh sốt thổ (*Francisella tularensis*), vi khuẩn trong đất *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, vi khuẩn *Brucella suis*, *Brucella melitensis* hoặc *Brucella abortus*.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cần phải hiểu rằng, trong toàn bộ bản mô tả này, cách diễn đạt ở dạng số ít bao gồm cả khái niệm ở dạng số nhiều của nó trừ khi có chỉ dẫn khác. Ngoài ra, cần hiểu rằng các thuật ngữ được sử dụng ở đây có ý nghĩa thông thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này trừ khi có chỉ dẫn khác. Vì thế, khi không có chỉ dẫn khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có ý nghĩa giống như các thuật ngữ thường dùng bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế. Mỗi định nghĩa cụ thể của thuật ngữ sử dụng trong bản mô tả này được mô tả như dưới đây. Mỗi thuật ngữ được sử dụng ở đây có nghĩa, riêng rẽ hoặc kết hợp với một từ khác, như sau.

"Halogen" bao gồm flo, clo, brom và iôt. Tốt hơn là, halogen là flo, clo hoặc brom, và tốt hơn nữa là clo.

"Alkyl thấp" bao gồm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và tốt hơn nữa là 1 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, n-heptyl, isoheptyl, n-octyl, và tương tự.

"Alkylen thấp" bao gồm alkylen mạch thẳng có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và tốt nhất là một hoặc hai cacbon, ví dụ, metylen, etylen, n-propylen, n-butylen, n-pentylen, n-

hexylen, và tương tự.

"Alkenylen thấp" bao gồm alkenylen mạch thẳng có 2 đến 8 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 2 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 2 đến 4 nguyên tử cacbon, và ít nhất một liên kết đôi ở vị trí bất kỳ, và bao gồm, ví dụ, vinylen, allylen, propenylen, butenylen, prenylen, butadienylen, pentenylen, pentadienylen, hexenylen, hexadienylen, và tương tự.

"Alkynylen thấp" bao gồm alkynylen mạch thẳng có 2 đến 8 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 2 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 2 đến 4 nguyên tử cacbon, và ít nhất một liên kết ba ở vị trí bất kỳ, ví dụ, etynylen, propynylen, buthynylen, pentynylen, hexynylen, và tương tự.

"Haloalkyl(thấp)" dùng để chỉ nhóm mà trong đó ít nhất một vị trí của "alkyl thấp" đã đề cập được thế bằng "halogen" nêu trên, và bao gồm, ví dụ, monoflometyl, diflometyl, iflometyl, monoclometyl, diclometyl, triclometyl, monobromometyl, monofloetyl, monocloetyl, clodiflometyl, và tương tự. Tốt hơn là triflometyl hoặc triclometyl.

"Aralkyl" bao gồm alkyl thấp nêu trên được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ "aryl" được đề cập dưới đây, tốt hơn là trong đó số lượng nguyên tử cacbon của alkyl là từ 1 đến 4, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2, ví dụ, benzyl, phentyl, phenylpropyl, trityl, và tương tự.

"Heteroaralkyl" bao gồm alkyl thấp nêu trên được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ "heteroaryl" được đề cập dưới đây, tốt hơn là trong đó số lượng nguyên tử cacbon của alkyl là từ 1 đến 4, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2, ví dụ, furylmetyl, thienylmetyl, pyrolylmetyl, pyridylmetyl, thienyletyl, furyletyl, imidazorylmetyl, benzotienylmetyl, thiazolylmetyl, và tương tự.

"Axy" bao gồm formyl, alkylcacbonyl thấp tùy ý được thế (ví dụ, axetyl, propionyl, butyllyl, isobutyllyl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, oxtanoyl, metoxyetylcacbonyl, 2,2,2-trifloetylcacbonyl), alkenyloxycacbonyl tùy ý được thế (ví

dụ, alloc, xinyloxy cacbonyl), alkoxyacetylaxetyl (ví dụ, etoxyacetylmetylcacyl), alkoxy(thấp)alkylcacyl(thấp) (ví dụ, metoxyetylacetyl), alkylcarbonyl(thấp)alkylcacyl(thấp) (ví dụ, metylcarbonyletylacetyl), arylcacyl tùy ý được thế (ví dụ, benzoyl, toluoyl), xycloalkyloxy cacbonyl tùy ý được thế (ví dụ, xyclohexyloxyacetyl), aralkyloxy cacbonyl tùy ý được thế (ví dụ, benzyloxyacetyl, p-nitrobenzyloxyacetyl), heteroaralkyl cacbonyl tùy ý được thế (ví dụ, thienylmetyl cacbonyl) và tương tự.

Các phần tử thế của "amino tùy ý được thế" hoặc "carbonyl tùy ý được thế" bao gồm alkyl thấp tùy ý được thế (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl, benzyl, carbonylalkyl (ví dụ, carbonylmetyl), mono- hoặc di-alkylcarbonyl(thấp)alkyl(thấp) (ví dụ, dimethylcarbonyletyl), hydroxyalkyl(thấp), heterocyclalkyl(thấp) (ví dụ, morpholinoetyl, tetrahydropyranyetyl), alkoxyacetylalkyl(thấp) (ví dụ, etoxyacetylmetyl, etoxyacetylmetyl), mono- hoặc di-alkylamino(thấp)alkyl(thấp) (ví dụ, dimethylaminoetyl)); alkoxy(thấp)alkyl(thấp) (ví dụ, metoxyetyl, etoxymetyl, etoxyetyl, isopropoxyetyl, và tương tự);

axyl (ví dụ, formyl, alkylcacyl thấp tùy ý được thế (ví dụ, axetyl, propionyl, butyl, isobutyl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, octanoyl, metoxyetylacetyl, 2,2,2-trifluoetylacetyl, alkoxyacetylaxetyl (ví dụ, etoxyacetylmetylcacyl), alkoxy(thấp)alkylcacyl(thấp) (ví dụ, metoxyetylacetyl), alkylcarbonyl(thấp)alkylcacyl(thấp) (ví dụ, metylcarbonyletylacetyl), arylcacyl tùy ý được thế (ví dụ, benzoyl, toluoyl); aralkyl tùy ý được thế (ví dụ, benzyl, 4-flobenzyl);

hydroxy;

alkylsulfonyl thấp tùy ý được thế (ví dụ, metansulfonyl, etansulfonyl, isopropylsulfonyl, 2,2,2-trifluoetansulfonyl, benzylsulfonyl, metoxyetylsulfonyl);

arylsulfonyl tùy ý có một alkyl thấp hoặc halogen dưới dạng phần tử thế (ví dụ,

benzensulfonyl, toluensulfonyl, 4-flobensulfonyl), xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);
 aryl tùy ý có một alkyl thấp dưới dạng phân tử thế (ví dụ, phenyl, tolyl);
 alkylaminosulfonyl thấp (ví dụ, metylaminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl);
 alkylaminocacbonyl thấp (ví dụ, dimethylaminocacbonyl);
 alkoxyacarbonyl thấp (ví dụ, etoxyacarbonyl);
 xycloalkylcarbonyl (ví dụ, xyclopropylcarbonyl, xyclohexylcarbonyl);
 sulfamoyl tùy ý được thế (ví dụ, sulfamoyl, metylsulfamoyl, dimethylsulfamoyl);
 alkylcarbonylamino thấp (ví dụ, metylcarbonylamino);
 nhóm dị vòng (ví dụ, morpholino, tetrahydropyranyl);
 amino tùy ý được thế (ví dụ, mono- hoặc di-alkylamino (ví dụ, dimethylamino),
 formylamino), và tương tự.

Amino nêu trên được thế hoặc carbamoyl được thế có thể được thế một lần hoặc được thế hai lần.

"Alkenyl thấp" dùng để chỉ alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 8 cacbon và có một hoặc nhiều liên kết đôi trên "alkyl thấp" nêu trên. Các ví dụ bao gồm vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1,3-butadienyl, 3-metyl-2-butenyl, và tương tự. Được ưu tiên là alkenyl có từ 2 đến 6 cacbon, tốt hơn nữa là từ 2 đến 4 cacbon.

Đối với "amino tùy ý được thế" hoặc "carbamoyl tùy ý được thế", hai phân tử thế của nhóm amino có thể cùng nhau kết hợp với nguyên tử nitơ liền kề để tạo thành dị vòng chứa nitơ mà tùy ý bao gồm nguyên tử lưu huỳnh và/hoặc nguyên tử oxy trong vòng (tốt hơn là, dị vòng là vòng có 5 đến 7 cạnh, và tốt hơn là dị vòng no). Dị vòng tùy ý được thế bằng oxo hoặc hydroxy. Khi nguyên tử lưu huỳnh tạo thành dị vòng, nguyên tử lưu huỳnh này có thể được thế bằng oxo. Các ví dụ về chúng bao gồm các vòng có 5 hoặc 6 cạnh như piperaziny, piperidino, morpholino, pyrrolidino, 2-oxopiperidino, 2-oxopyrrolidino, 4-hydroxymorpholino, và tương tự.

Phân tử thế của "alkyl thấp tùy ý được thế" bao gồm ít nhất một nhóm được

chọn từ nhóm phần tử thế alpha. Việc thế có thể nhiều lần và phần tử thế là giống nhau hoặc khác nhau.

Phần tử thế của "alkylen thấp tùy ý được thế", "alkenylen thấp tùy ý được thế" và "alkynylen thấp tùy ý được thế" bao gồm ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm phần tử thế alpha. Việc thế có thể nhiều lần và phần tử thế là giống nhau hoặc khác nhau.

Phần tử thế của "xycloalkyl tùy ý được thế" bao gồm ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm phần tử thế alpha. Việc thế có thể nhiều lần và phần tử thế là giống nhau hoặc khác nhau.

Phần tử thế của "aryl tùy ý được thế" bao gồm ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm phần tử thế alpha. Việc thế có thể nhiều lần và phần tử thế là giống nhau hoặc khác nhau.

Phần tử thế của "heteroaryl tùy ý được thế" bao gồm ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm phần tử thế alpha. Việc thế có thể nhiều lần và phần tử thế là giống nhau hoặc khác nhau.

Phần tử thế của "tùy ý được thế aminosulfonyl" bao gồm alkyl thấp được thế và ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm phần tử thế alpha.

Phần tử thế của "alkyloxycarbonyl thấp tùy ý được thế" bao gồm ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm phần tử thế alpha.

Phần tử thế của "cacbonyloxy được thế" có nghĩa là "phần tử thế -O-C(=O)-", bao gồm alkyl thấp tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkynyl thấp tùy ý được thế, nhóm vòng cacbon tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, amino tùy ý được thế bằng nhóm dị vòng, và ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm phần tử thế alpha.

Phần tử thế của "tùy ý được thế carboxyl" bao gồm alkyl thấp tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkynyl thấp tùy ý được thế, nhóm vòng cacbon tùy ý được thế, và nhóm dị vòng tùy ý được thế.

"Nhóm axyl tùy ý được thế" bao gồm cacbonyl được thế bằng alkyl thấp tùy ý được thế, alkenyl thấp tùy ý được thế, alkynyl thấp tùy ý được thế, nhóm vòng cacbon tùy ý được thế, hoặc nhóm di vòng tùy ý được thế.

Phần tử thế của "nhóm amoni bậc bốn vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng, no hoặc không no, tùy ý được thế" bao gồm alkyl thấp tùy ý được thế, một nhóm được chọn từ nhóm phần tử thế alpha, hoặc hai phần tử thế bất kỳ được kết hợp với nhau có thể tạo thành nhóm vòng cacbon hoặc nhóm dị vòng. Alkylen thấp, dưới dạng phần tử thế trong dị vòng chứa nhóm amoni bậc bốn, có thể tạo thành cấu trúc bắc cầu giữa nhóm amoni bậc bốn và nguyên tử cacbon bất kỳ trong dị vòng.

"Nhóm phân tử thể alpha" bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy thấp, alkylen thấp, hydroxyalkoxy(thấp), alkoxy(thấp)alkoxy(thấp), carboxy, amino, axylamino, (alkyl)amino thấp, imino, hydroxyimino, (alkoxy)imino thấp, (alkyl)thio thấp, carbamoyl, (alkyl)carbamoyl thấp, hydroxyalkylcarbamoyl(thấp), sulfamoyl, (alkyl)sulfamoyl thấp, (alkyl)sulfinyl thấp, xyano, nitro, nhóm vòng cacbon, và nhóm dị vòng.

Gốc alkyl thấp trong "alkoxy thấp", "hydroxyalkoxy(thấp)", "alkoxy(thấp)alkoxy(thấp)", "(alkyl)amino thấp", "(alkoxy)imino thấp", "(alkyl)thio thấp", "(alkyl)carbamoyl thấp", "hydroxyalkylcarbamoyl(thấp)", và "(alkyl)sulfamoyl thấp", "(alkyl)sulfinyl thấp", "(alkyl)oxycarbonyl thấp", "(alkyl)sulfonyl thấp", được định nghĩa như "alkyl thấp" nêu trên.

Gốc alkenyl thấp trong "(alkenyl)oxy thấp", được định nghĩa như "alkenyl thấp" nêu trên.

Gốc aryl trong "aryloxy" được định nghĩa như "aryl" được đề cập trên đây.

Các phương án được ưu tiên của phần tử thế trong "alkyl thấp tùy ý được thế" bao gồm flo, clo, bromo, hydroxy, carboxy, metoxy, etoxy, hydroxymetoxý, hydroxyetoxy, metoxymetoxý, metoxyetoxy, amino, axetyl-amino, methylamino, dimethylamino, imino, hydroxyimino, metoxyimino, methylthio, carbamoyl,

methylcarbamoyl, hydroxymethylcarbamoyl, sulfamoyl, metylsulfamoyl, alkylsulfamoyl thấp, xyano, nitro, phenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, pyridyl, morpholiny, và tương tự.

Các phương án được ưu tiên của "alkyl thấp tùy ý được thế" bao gồm metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl, haloalkyl(thấp) (ví dụ, monoclometyl, diclometyl, triclometyl, monoflometyl, diflometyl, triflometyl), carboxymetyl, carboxyetyl, carbamoylmetyl, carbamoyletyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, metoxymetyl, etoxymetyl, metoxyetyl, etoxyetyl, methylthiometyl, etylthiometyl, benzyl, phentyl, 4-hydroxybenzyl, 4-metoxybenzyl, 4-carboxybenzyl, và tương tự.

Các phương án được ưu tiên của phần tử thế trong "xycloalkyl tùy ý được thế" bao gồm flo, clo, bromo, hydroxy, carboxy, metoxy, etoxy, hydroxymetoxo, hydroxyetoxo, metoxymetoxo, metoxyetoxo, amino, axetyl amino, metyl amino, dimetyl amino, imino, hydroxyimino, metoxyimino, methylthio, carbamoyl, methylcarbamoyl, hydroxymethylcarbamoyl, sulfamoyl, metylsulfamoyl, alkyl thấp sulfamoyl, xyano, nitro, phenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, pyridyl, morpholiny, và tương tự.

"Nhóm vòng cacbon" bao gồm xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl và các nhóm vòng cacbon ngưng tụ không thơm, và tương tự.

"Xycloalkyl" có 3 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 3 đến 8 nguyên tử cacbon, và tốt hơn nữa là 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl, xyclodecyl, và tương tự.

"Xycloalkenyl" là xycloalkyl mà chứa ít nhất một liên kết đôi ở (các) vị trí bất kỳ, và bao gồm, ví dụ, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptynyl, xyclooctynyl, và xyclohexadienyl, và tương tự.

"Aryl" bao gồm phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, và tương tự, và phenyl là tốt hơn.

"Carboxycle thơm" có nghĩa là vòng dẫn xuất từ aryl như được mô tả dưới đây.

"Dị vòng thơm" nghĩa là vòng thơm, mà là đơn vòng hoặc hai vòng hoặc nhiều vòng hơn, có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau độc lập được chọn từ O, S hoặc N.

Nhóm dị vòng thơm mà là hai vòng hoặc nhiều vòng bao gồm các dị vòng trong đó dị vòng thơm đơn vòng hoặc hai vòng hoặc nhiều vòng hơn được ngưng tụ với "carboxyle thơm" được mô tả trên đây.

"Nhóm vòng cacbon không thơm" bao gồm "xycloalkyl" và "xycloalkenyl" nêu trên, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl, xyclodecyl, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptynyl, xyclooctynyl, và xyclohexadienyl và tương tự.

"Nhóm vòng cacbon không thơm ngưng tụ" bao gồm nhóm trong đó một hoặc nhiều nhóm vòng được chọn từ "xycloalkyl" và "xycloalkenyl" nêu trên được ngưng tụ với "xycloalkyl" "xycloalkenyl" nêu trên hoặc "aryl", và bao gồm, ví dụ, indanyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, và florenyl, và tương tự.

"Nhóm dị vòng" bao gồm các nhóm dị vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại tùy ý được chọn từ O, S, và N trong vòng, và bao gồm, ví dụ, nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 đến 6 cạnh như pyrrolidyl, piperidinyl, piperadinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, và tương tự; heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh như pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, furyl, thienyl, và tương tự; các nhóm dị vòng hai vòng ngưng tụ có 9 hoặc 10 cạnh như indolyl, isoindolyl, indazolyl, indolizinyl, indolinyl, isoindolinyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, purinyl, pteridinyl, benzopyranyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzisothiazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzothieryl, và tương tự.

benzotriazolyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridin, triazolopyridyl, imidazothiazolyl, pyrazinopyridazinyl, quinazoliny, quinolyl, isoquinolyl, naphthyridinyl, dihydrobenzofuryl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, dihydrobenzoxazin, tetrahydrobenzothienyl, và tương tự; các nhóm dị vòng ngưng tụ ba vòng như carbazolyl, acridinyl, xanthenyl, phenothiadinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, dibenzofuryl, imidazoquinolyl, và tương tự; các nhóm dị vòng không thơm như dioxanyl, thiiranyl, oxiranyl, oxathiolanyl, azetidiny, thianyl, thiazolidin, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazoliny, pyrazolidinyl, pyrazoliny, piperidyl, piperazinyl, morpholiny, thiomorpholiny, thiomorpholino, dihydropyridyl, dihydrobenzimidazolyl, tetrahydropyridyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiazolyl, tetrahydroisothiazolyl, dihydrooxazinyl, hexahydroazepinyl, tetrahydrodiazepinyl, và tương tự. Tốt hơn là, nhóm dị vòng là nhóm dị vòng đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh hoặc nhóm dị vòng hai vòng ngưng tụ có 9 hoặc 10 cạnh, và tốt hơn nữa là, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc nhóm dị vòng hai vòng ngưng tụ có 9 hoặc 10 cạnh.

"Heteroaryl" nghĩa là nhóm dị vòng thơm được mô tả trên đây. Tốt hơn là heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh.

"Dị vòng" nghĩa là vòng có từ nhóm dị vòng như đã mô tả trên đây. Tốt hơn là dị vòng đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh.

"Dị vòng ngưng tụ" nghĩa là vòng được ngưng tụ với ít nhất một dị vòng, bao gồm các dị vòng trong đó dị vòng đơn vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng được ngưng tụ với "carboxyle" được mô tả trên đây. Tốt hơn là dị vòng hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ.

"Dị vòng đơn vòng" tốt hơn là dị vòng có 5 đến 7 cạnh, và tốt hơn nữa là dị vòng có 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ.

"Nhóm dị vòng không thơm" nghĩa là nhóm mà không thể hiện đặc tính thơm của "nhóm dị vòng".

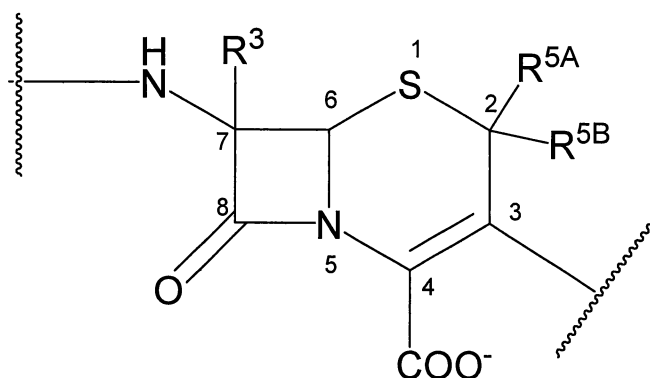
Phần tử thế của "nhóm vòng cacbon tùy ý được thế" "nhóm dị vòng tùy ý được thế", "nhóm vòng cacbon không thơm tùy ý được thế", và "nhóm dị vòng không thơm tùy ý được thế" bao gồm alkyl thấp tùy ý được thế, và ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm phần tử thế alpha.

Các phương án được ưu tiên của phần tử thế trong "nhóm vòng cacbon tùy ý được thế", "nhóm dị vòng tùy ý được thế", "nhóm vòng cacbon không thơm tùy ý được thế" và "nhóm dị vòng không thơm tùy ý được thế" bao gồm metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hydroxy, carboxy, metoxy, etoxy, hydroxymetoxyl, hydroxyetoxyl, metoxymetoxyl, metoxyetoxyl, amino, axetylamino, metylamino, dimetylamino, imino, hydroxyimino, metoxyimino, metylthio, carbamoyl, metylcarbamoyl, hydroxymetylcaramoyl, sulfamoyl, metylsulfamoyl, alkylsulfamoyl thấp, xyano, nitro, phenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, pyridyl, morpholiny, và tương tự.

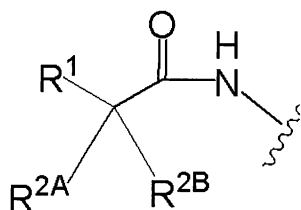
"Nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử nito" bao gồm pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazolyl, triazinyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, furyl, thienyl, và tương tự.

Các ví dụ về "nhóm vòng cacbon tùy ý được thế" hoặc "nhóm dị vòng tùy ý được thế" của R^1 bao gồm phenyl, aminothiazol, aminothiadiazol, thiophen, furan, benzothiazol, pyridin, pyrimidin, pyridazin, aminopyridin, và tương tự, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng hydroxyl và/hoặc halogen.

Danh pháp của vị trí thế trên khung xephem của công thức (I) là như dưới đây. Như được sử dụng ở đây, mạch nhánh ở vị trí 3, mạch 4 cạnh và mạch bên ở vị trí 7 lần lượt chỉ các nhóm liên kết với vị trí 3, vị trí 4 và vị trí 7 của khung xephem



Các este có công thức (I) tốt hơn là bao gồm các este ở mạch bên ở vị trí 7. Các este ở nhóm carboxyl trên mạch bên ở vị trí 7 bao gồm các hợp chất, trong đó nhóm carboxyl bất kỳ của amino tùy ý được thế, aminosulfonyl tùy ý được thế, carboxyl, (thấp)alkyloxycarbonyl tùy ý được thế, carbamoyl tùy ý được thế, carbonyloxy được thế, hoặc tương tự ở đầu tận cùng của R^1 , R^{2A} hoặc R^{2B} được thể hiện ở công thức:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trên đây, được este hóa. Ví dụ, trong trường hợp carboxyl ($-\text{COOH}$), các este này được thể hiện bởi công thức cấu tạo $-\text{COOR}^a$, trong đó R^a là chất cản este như nhóm bảo vệ carboxyl hoặc tương tự. Các este này bao gồm các este dễ dàng được chuyển hóa trong cơ thể để tạo thành trạng thái carboxylic.

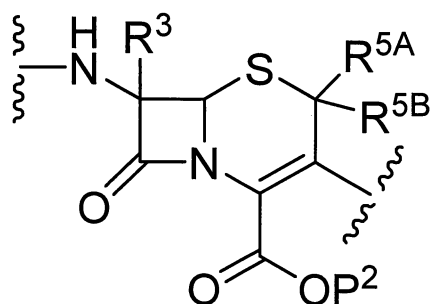
Các nhóm bảo vệ cho carboxyl nêu trên hoặc tương tự có thể là nhóm bất kỳ miễn là nó có thể được bảo vệ và/hoặc khử bảo vệ theo phương pháp được mô tả trong Protective Groups in Organic Synthesis, của T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991), hoặc tương tự. Các ví dụ về chúng bao gồm alkyl thấp (ví dụ, metyl, etyl, t-butyl), alkylcarbonyloxymetyl(thấp) (ví dụ, pivaloyl), aralkyl tùy ý được thế (ví dụ, benzyl, benzhydryl, phentyl, p-metoxybenzyl, p-nitrobenzyl), các nhóm silyl (t-butyl dimethylsilyl, diphenyl(t-butyl)silyl), và tương tự.

Các hợp chất được bảo vệ nhóm amino ở amino trên mạch bên ở vị trí 7 của Công thức (I) dùng để chỉ các cấu trúc trong đó amino trên vòng (ví dụ, thiazol, thiadiazol) đã được bảo vệ.

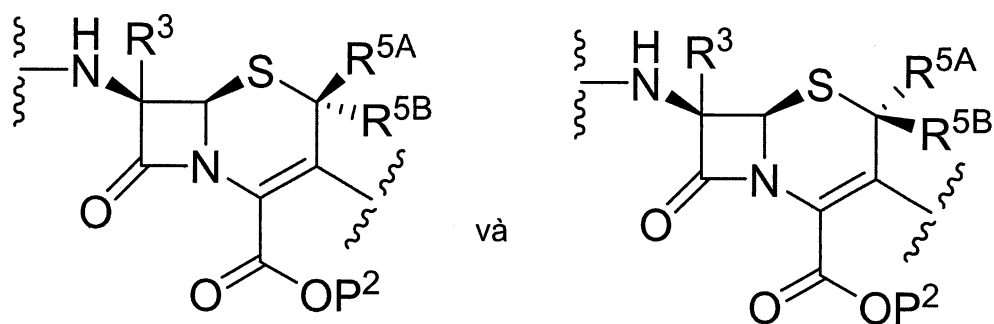
Nhóm bảo vệ amino được thể hiện bởi công thức $-NHR^c$ trong đó R^c là nhóm bảo vệ amino. Các nhóm bảo vệ amino này bao gồm các nhóm amino mà dễ dàng chuyển hoá trong cơ thể để tạo thành amino. Các nhóm bảo vệ amino nêu trên có thể là nhóm bất kỳ miễn là nó có thể bảo vệ và/hoặc khử bảo vệ theo phương pháp được mô tả trong Protective Groups in Organic Synthesis, của tác giả T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991), hoặc tương tự. Các ví dụ về chúng bao gồm alkoxycarbonyl(thấp) (ví dụ, t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl), aralkanoyl tùy ý được thể (ví dụ, benzoyl, p-nitrobenzoyl), axyl (ví dụ, formyl, cloaxetyl), và tương tự.

Hợp chất (I) theo sáng chế không chỉ giới hạn ở các chất đồng phân cụ thể, nhưng bao gồm các chất đồng phân bất kỳ có khả năng (ví dụ, chất đồng phân keto-enol, chất đồng phân imin-enamin, chất đồng phân phi đối ảnh, chất đồng phân hình học, chất đồng phân quang, chất đồng phân quay, v.v...), các raxemat và hỗn hợp của chúng.

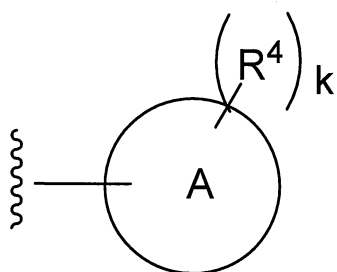
Ví dụ, công thức (I):



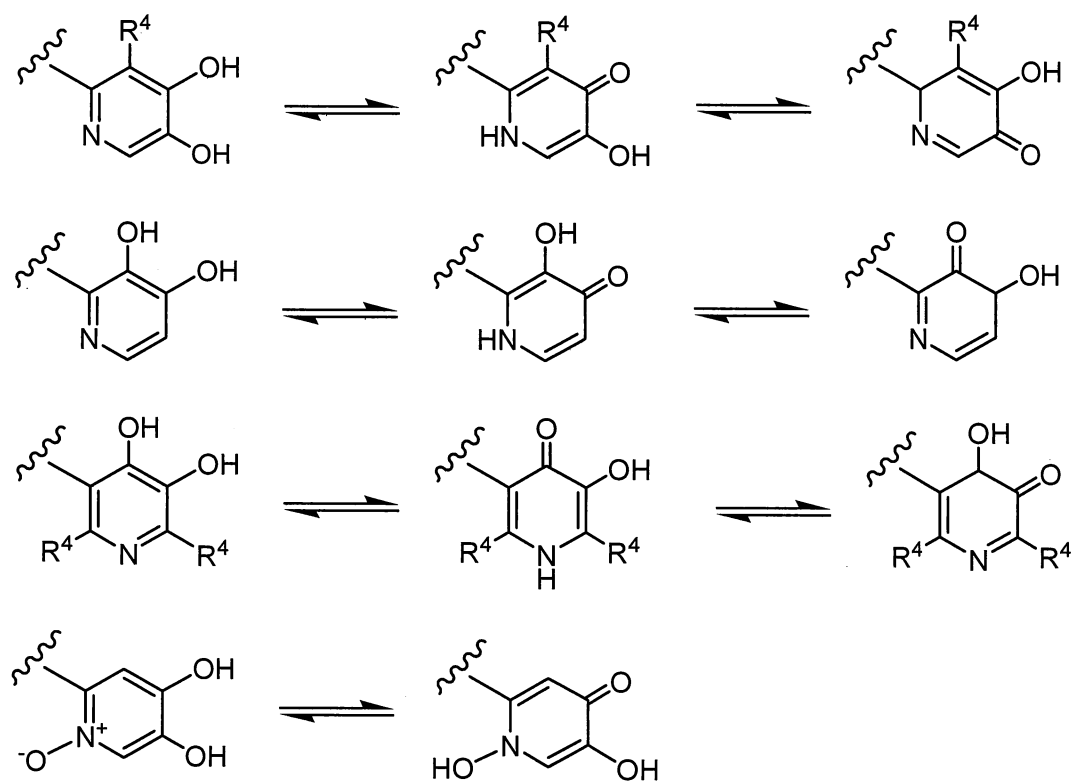
bao gồm



Ví dụ, công thức:

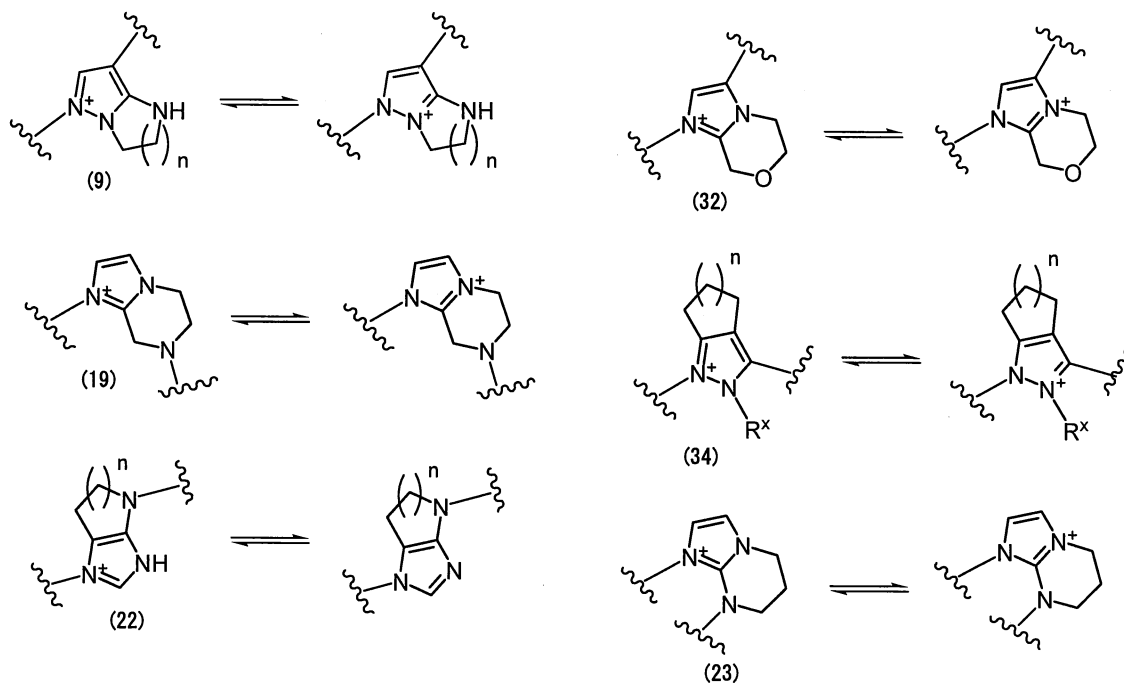


trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trên đây, bao gồm các cấu trúc cộng hưởng dưới đây:



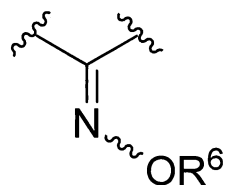
trong đó R^4 được định nghĩa trên đây.

Ngoài ra, nhóm "E" trong công thức (I), ví dụ, bao gồm các cấu trúc cộng hưởng dưới đây:



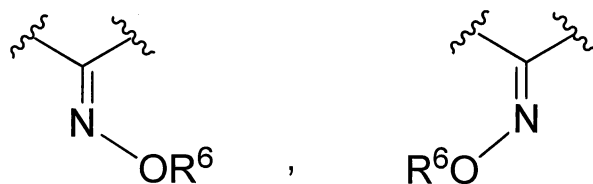
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trên đây.

Ví dụ, công thức:



trong đó, R^6 được định nghĩa trên đây;

bao gồm



và hỗn hợp của chúng.

Ít nhất một nguyên tử hydro, nguyên tử cacbon và/hoặc nguyên tử khác có thể được thay thế bằng chất đồng vị của nguyên tử hydro nêu trên, nguyên tử cacbon và/hoặc một nguyên tử khác. Các ví dụ về chất đồng vị này bao gồm hydro, cacbon, nitơ, oxy, lưu huỳnh, flo, iốt và clo, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I và ^{36}Cl . Hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất có nguyên tử được thay thế bằng chất đồng vị này. Hợp chất được thế bằng chất đồng vị là hữu ích làm dược phẩm, và hợp chất này bao gồm tất cả hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ có công thức (I). Ngoài ra, sáng chế bao gồm phương pháp đánh dấu phóng xạ bất kỳ cho việc điều chế hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ, và vì thế, nó hữu ích trong việc nghiên cứu dược động học chuyển hoá, thử nghiệm liên kết và/hoặc dưới dạng dụng cụ chuẩn đoán.

Hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ có công thức (I) có thể được điều chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, triti có thể được kết hợp vào hợp chất cụ thể có công thức (I) bằng cách khử halogen hóa chất xúc tác sử dụng triti để điều chế hợp chất được đánh dấu triti có công thức (I). Phương pháp này bao gồm phản ứng của tiền chất mà là hợp chất có công thức (I) được halogen hoá một cách thích hợp với khí triti với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, như Pd/C, khi có hoặc không có bazơ. Đối với phương pháp điều chế hợp chất được đánh dấu triti khác, xem tài liệu, *Isotopes in the Physical và Biomedical Sciences*, Vol. 1, *Labeled Compounds (Part A)*, Chapter 6 (1987). Hợp chất được đánh dấu ^{14}C có thể được điều chế sử dụng nguyên liệu ban đầu là ^{14}C .

Các muối của hợp chất có công thức (I) bao gồm các muối được kết hợp với axit vô cơ hoặc hữu cơ bằng nhóm carboxyl ở mạch bên ở vị trí 7 và/hoặc nhóm amino ở mạch bên ở vị trí 7; và các muối được kết hợp với anion đối lập bằng gốc amin bậc bốn trong mạch nhánh ở vị trí 3.

Các muối được dụng của hợp chất có công thức (I) bao gồm, ví dụ, các muối kết hợp với kim loại kiềm (ví dụ liti, natri, kali, v.v...), kim loại kiềm thổ (ví dụ canxi,

bari, v.v...), magie, kim loại chuyển tiếp (ví dụ kẽm, sắt, v.v...), amonia, bazơ hữu cơ (ví dụ trimetylamin, trietylamin, dixyclohexylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, meglumin, dietanolamin, etylendiamin, pyrydin, picolin, quinolin, v.v...) và amino axit, hoặc các muối được kết hợp với axit vô cơ (ví dụ axit clohydric, axit sulphuric, axit nitric, axit carbonic, axit bromhydric, axit phosphoric, axit hydroiodic v.v...), và axit vô cơ (ví dụ axit formic, axit axetic, axit propionic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit lactic, axit tartaric, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit mandelic, axit glutaric, axit malic, axit benzoic, axit phthalic, axit ascorbic, axit benzensulphonic, axit p-toluensulfonic, axit metansulphonic, axit etansulphonic v.v..., đặc biệt, các muối được kết hợp với axit clohydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit tartaric, axit metansulphonic. Các muối này có thể được tạo thành theo phương pháp thông thường.

Hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng có thể tạo thành solvat (ví dụ, hydrat) và/hoặc hiện tượng nhiều hình thái tinh thể, và sáng chế cũng bao gồm các solvat và các hình thái tinh thể. Đối với "solvat" này, số lượng bất kỳ phân tử dung môi (ví dụ, phân tử nước, v.v...) có thể được kết hợp với hợp chất có công thức (I). Bằng cách để hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó ở trong không khí, nó có thể hấp thụ độ ẩm để hòa vào nước được hấp thụ hoặc tạo thành hydrat của nó. Ngoài ra, hiện tượng đa hình tinh thể của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó có thể được tạo thành bằng cách tái kết tinh.

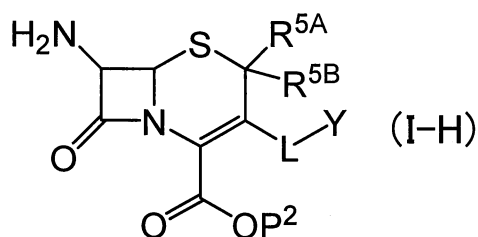
Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó thể tạo thành tiền dược chất, và sáng chế bao gồm các tiền dược chất này. Tiền dược chất là dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế có nhóm dễ thoái biến bằng hóa học hoặc chuyển hóa được chuyển hoá thành hợp chất có hoạt tính dược lý bằng cách phân ly trong dung môi hoặc trong điều kiện sinh lý in vivo. Tiền dược chất bao gồm các hợp chất mà có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) bằng quá trình oxy hóa bằng enzym, khử hoặc thủy phân dưới điều kiện sinh lý in vivo, hoặc chuyển hóa thành hợp chất có

công thức (I) bằng cách thủy phân bằng axit dạ dày v.v... Các phương pháp chọn lọc và điều chế dẫn xuất tiền dược chất thích hợp có thể tìm được, ví dụ, trong tài liệu Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985.

Tiền dược chất có thể là chính hợp chất hoạt tính.

Khi hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó có hydroxyl, dẫn xuất axyloxy hoặc dẫn xuất sulfonyloxy có thể được điều chế dưới dạng tiền dược chất. Ví dụ, hợp chất này có hydroxyl có thể phản ứng với axyl halogenua thích hợp, axit anhydrat hoặc sulfonyl clorua thích hợp, sulfonyl anhydrat, anhydrat hỗn hợp, v.v..., hoặc có thể được phản ứng sử dụng tác nhân ghép, như các ví dụ, các hợp chất có $\text{CH}_3\text{COO}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$, $\text{t-BuCOO}-$, $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$, $\text{PhCOO}-$, $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$, $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$, CH_3SO_3- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, CF_3SO_3- , CH_2FSO_3- , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, $\text{p-CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$, PhSO_3- , $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3-$.

Để tổng hợp hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I-H):



trong đó,

Y là nhóm rời chuyển; P^2 là nhóm bảo vệ;

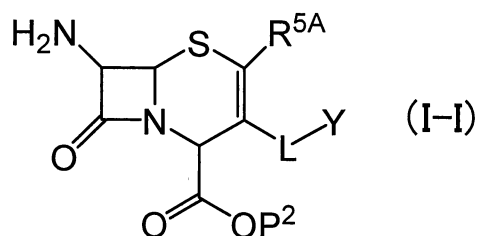
$\text{R}^{5\text{A}}$, $\text{R}^{5\text{B}}$ và L là như được định nghĩa ở trên,

hoặc muối dược dụng của nó được ưu tiên làm chất trung gian.

Hợp chất có công thức (I-H), hoặc muối của nó, trong đó P^2 là nhóm benzhydryl, nhóm p-metoxymethyl, nhóm trityl, nhóm 2,6-dimetoxymethyl, nhóm metoxymethyl, nhóm benzyloxymethyl hoặc nhóm 2-(trimethylsilyl)etoxymethyl được ưu tiên làm chất trung gian.

Hợp chất có công thức (I-H), hoặc muối của nó, trong đó R^{5A} là methyl và R^{5B} là hydro được ưu tiên làm chất trung gian.

Để tổng hợp hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I-I):



hoặc muối của nó,

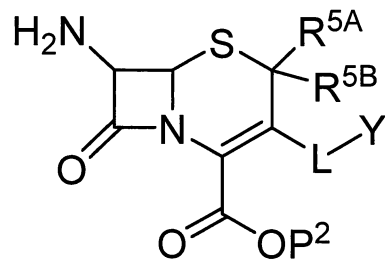
trong đó,

Y là nhóm rời chuyển; P^2 là nhóm bảo vệ;

R^{5A} và L là như được định nghĩa ở trên,

hoặc muối được dụng của nó được ưu tiên làm chất trung gian.

Để tổng hợp hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức:

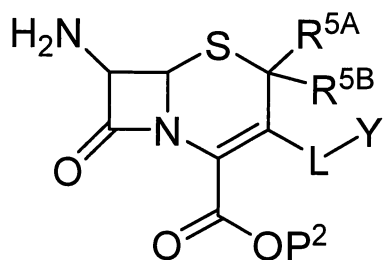


trong đó, Y là nhóm rời chuyển; P^2 là nhóm bảo vệ; R^{5A} , R^{5B} và L là như được định nghĩa ở trên,

hoặc muối được dụng của nó được ưu tiên làm chất trung gian. 7-amino có thể được tạo với anion đối (Z^-) thành muối ($-NH_3^+Z^-$)

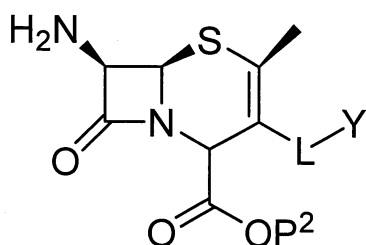
Nhóm rời chuyển bao gồm halogen (Cl, Br, I, F), axetoxy, metansulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy, triflometansulfonyloxy, v.v...

Các ví dụ được ưu tiên của hợp chất có công thức:



trong đó, Y là nhóm rời chuyển; P2 là nhóm bảo vệ; R5A, R5B và L là như được định nghĩa ở trên,

là hợp chất có công thức:



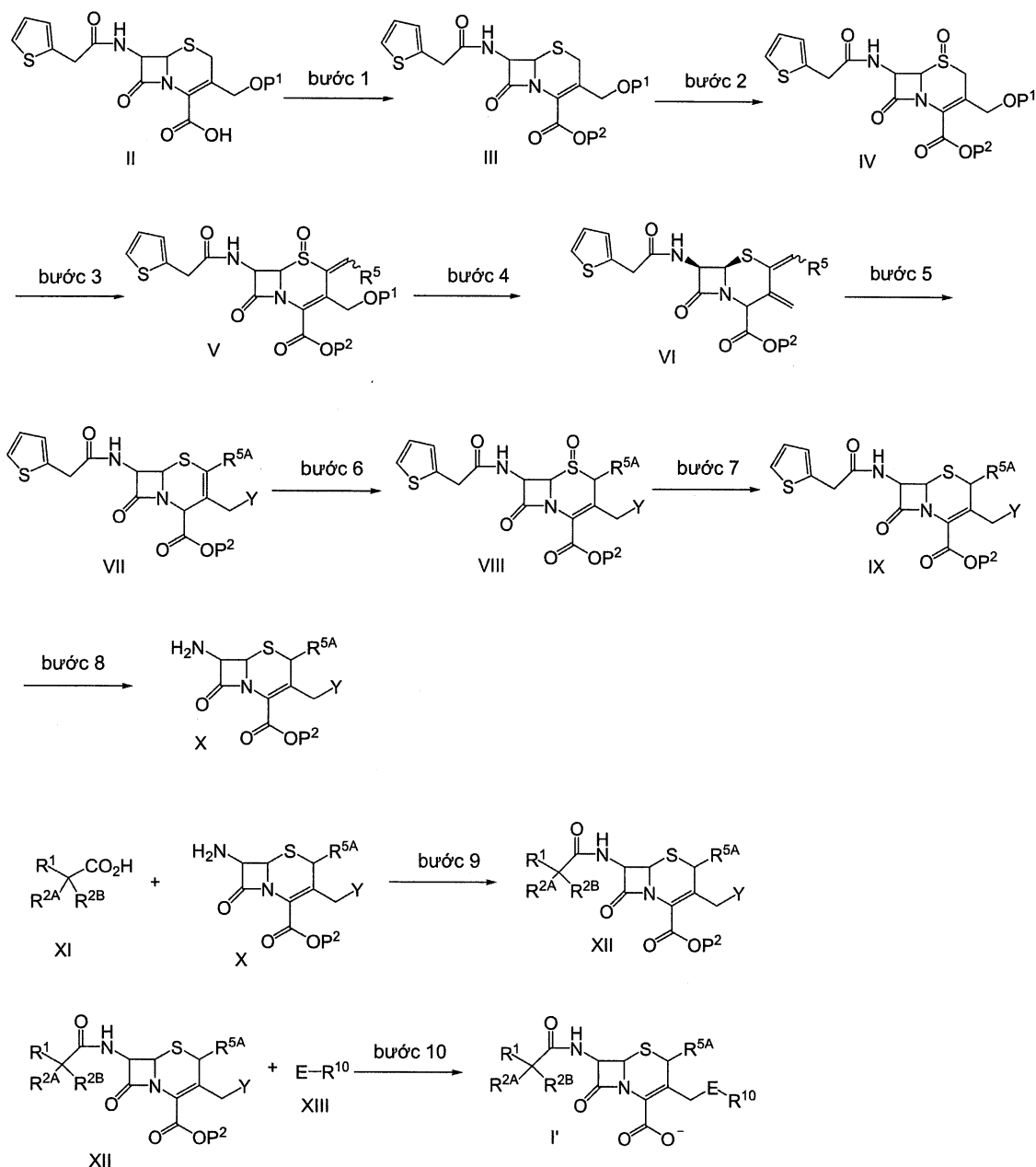
trong đó, Y là nhóm rời chuyển; P2 là nhóm bảo vệ; L được định nghĩa như trên đây.

Như được mô tả trong phần tổng hợp chung và ví dụ thực hiện sáng chế, hợp chất trung gian được mô tả trên đây được phản ứng với các gốc ở mạch bên ở các vị trí 3, 4 và 7 của khung xephem để thu được hợp chất có công thức (I). Các ví dụ về nhóm bảo vệ "P²" bao gồm các ví dụ được mô tả trong phần tổng hợp chung, và tốt hơn là, benzhydryl, p-metoxymethyl, trityl, 2,6-dimetoxymethyl, metoxymethyl, benzyloxymethyl hoặc 2-(trimetylsilyl)etoxymethyl, v.v...

(Phương pháp tổng hợp chung)

Sơ đồ 1 là sơ đồ chung để điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Sơ đồ 1



trong đó, P¹ và P² là các nhóm bảo vệ; Y là nhóm rời chuyển (ví dụ, halogen (Cl, Br, I, F), metansulfonyloxy, pe-toluensulfoxy); R⁵ là hydro hoặc alkyl thấp; các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên.

1) Điều chế 2-metyl xephem: Tổng hợp hợp chất (X)

Bước 1

Nhóm 4-carboxyl của hợp chất (II) được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ carboxyl theo phương pháp thông thường để thu được hợp chất (III). Nhóm bảo vệ carboxyl

được lấy ví dụ là diphenyl metyl, p-metoxybenzyl v.v...

Các dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, ete (ví dụ, dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl metyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, etyl format, etyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidon), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), dimetylsulfoxit, nước và dung môi hỗn hợp của nó.

Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C , tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 80°C , tốt hơn nữa là từ khoảng -60°C đến 60°C . Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

Bước 2

Hợp chất (IV) thu được bằng cách cho hợp chất (III) tham gia vào phản ứng oxy hóa sử dụng chất oxy hóa đã biết với chuyên gia trong lĩnh vực này (ví dụ, axit m-cloperbenzoic, axetic peroxit).

Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, ete (ví dụ, anisol, dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl metyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, etyl format, etyl axetat, n-butyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidon), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), nitro (ví dụ, nitrometan, nitoretan, nitrobenzen), dimetylsulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp được chọn từ hai hoặc nhiều dung môi này. Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C , tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 50°C , tốt hơn nữa là khoảng -60°C đến -30°C . Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường

được thực hiện trong 0,5 đến 24 giờ.

Bước 3

Hợp chất (IV) được cho phản ứng với aldehyt (cụ thể là R^5CHO) và amin bậc một hoặc bậc hai để thu được hợp chất (V).

Aldehyt bao gồm, ví dụ, formaldehyt và alkyl aldehyt thấp (ví dụ axetaldehyt, propionaldehyt). Aldehyt thông thường được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol, tốt hơn là từ 1 đến 30mol, tính trên 1mol hợp chất (IV).

Amin bậc một hoặc bậc hai bao gồm, ví dụ, metylamin, dimetylamin, etylamin và dietylamin. Amin bậc một hoặc bậc hai, bao gồm muối của nó, thông thường được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol, tốt hơn là từ 1 đến 30mol, tính trên 1mol hợp chất (IV).

Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, ete (ví dụ, dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, tert-butyl metyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, etyl format, etyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), dimetylsulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp của nó.

Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C , tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 80°C , tốt hơn nữa là từ khoảng 0°C đến 80°C . Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

Bước 4

Hợp chất (V) được cho phản ứng với chất khử (ví dụ, kẽm, đồng, hỗn hợp của chúng) và axit (ví dụ, axit clohydric, axit axetic, axit formic) để thu được hợp chất (VI).

Kẽm thông thường được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol,

tốt hơn là từ 1 đến 30mol, tính trên 1mol hợp chất (V). Axit (ví dụ, axit clohydric, axit axetic, axit formic) thông thường được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol, tốt hơn là từ 1 đến 30mol, tính trên 1mol hợp chất (V).

Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, ete (ví dụ, dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, ethyl format, ethyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), các amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), keton (ví dụ, axeton, methyl ethyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), axit (ví dụ, axit clohydric, axit axetic, axit formic), dimetylsulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp của nó.

Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C, tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 80°C, tốt hơn nữa là từ khoảng -20°C đến 60°C. Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

Bước 5

Hợp chất (VI) được cho phản ứng với axit hydrohalic như axit clohydric, v.v... để thu được hợp chất (VII).

Axit hydrohalic thông thường được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol, tốt hơn là từ 1 đến 30mol, tính trên 1mol hợp chất (VI).

Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, các ete (ví dụ, dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, ethyl format, ethyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), keton (ví dụ, axeton, methyl ethyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), dimetylsulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp của nó.

Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến

100°C, tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 80°C, tốt hơn nữa là từ khoảng -20°C đến 60°C. Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

Bước 6

Hợp chất (VII) được cho phản ứng với peroxyaxit (ví dụ, axit metacloperoxybenzoic, axit peroxyaxetic), v.v... để thu được hợp chất sulfoxit thô. Ngoài ra, hợp chất sulfoxit thô được cho phản ứng với bazơ (ví dụ trietylamin, natri axetat, natri bicacbonat, natri hydro cacbonat) để thu được hợp chất sulfoxit đồng phân lập thể (VIII).

Peroxyaxit thông thường được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol, tốt hơn là từ 1 đến 30mol, tính trên 1mol hợp chất (III). Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, rượu (ví dụ, metanol, etanol), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylxetamit, N-metylpyrrolidon). Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C, tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 50°C, tốt hơn nữa là từ khoảng -20°C đến 0°C. Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

Bước 7

Hợp chất (VIII) được cho phản ứng với chất khử (ví dụ, photpho triclohua, photpho tribromua) để thu được hợp chất (IX).

Chất khử (ví dụ, photpho triclohua, photpho tribromua) thông thường được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol, tốt hơn là từ 1 đến 30mol, tính trên 1mol hợp chất (VIII).

Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylxetamit, N-

methylpyrrolidon). Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C, tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 50°C, tốt hơn nữa là từ khoảng -60°C đến 0°C. Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

Bước 8

Hợp chất (X) thu được bằng cách cho hợp chất (IX) tham gia phản ứng thủy phân để tạo amit trên mạch bên ở vị trí 7 với nhóm amino, sau đó xử lý hợp chất này bằng axit hydrohalic như axit clohydric. Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, ete (ví dụ, anisol, dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, etyl format, etyl axetat, n-butyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimethylformamit, N,N-dimethylaxetamit, N-methylpyrrolidon), keton (ví dụ, axeton, methyl etyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), nitro (ví dụ, nitrometan, nitoretan, nitrobenzen), dimethylsulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp được chọn từ hai hoặc nhiều loại dung môi. Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C, tốt hơn là từ khoảng -50°C đến 50°C, tốt hơn nữa là từ khoảng -40°C đến 30°C. Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

2) Điều chế mạch bên ở vị trí 7: Tổng hợp hợp chất (XII).

Bước 9

Hợp chất (X) được tham gia phản ứng ngưng tụ với hợp chất (XI) để thu được hợp chất (XII). Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, nước, ete (ví dụ, dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, etyl format, etyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), các amit (ví dụ, formamit, N,N-dimethylformamit, N,N-dimethylaxetamit, N-methylpyrrolidon),

keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), dimetylsulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp của nó.

Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C , tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 80°C , tốt hơn nữa là từ khoảng -60°C đến 50°C . Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

3) Điều chế mạch nhánh ở vị trí 3: Tổng hợp hợp chất (I)

Bước 10

Hợp chất (I') thu được bằng cách cho hợp chất (XII) tham gia phản ứng thế với hợp chất (XIII) và sau đó thực hiện phản ứng khử nhóm bảo vệ. Dung môi phản ứng được sử dụng trong phản ứng giữa hợp chất (XII) và hợp chất (XIII) bao gồm, ví dụ, ete (ví dụ, dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, tert-butyl metyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, etyl format, etyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylxetamit, N-metylpyrolidon), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), dimetylsulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp của nó. Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C , tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 80°C , tốt hơn nữa là từ khoảng -20°C đến 30°C . Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

Nhóm bảo vệ được sử dụng trong phản ứng nêu trên như nhóm bảo vệ amino, nhóm bảo vệ hydroxy, v.v... bao gồm, ví dụ, các nhóm bảo vệ được mô tả trong *Protective Groups in Organic Synthesis*, của tác giả T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991), v.v... Các phương pháp để đưa vào và loại bỏ nhóm bảo vệ là các phương pháp thông thường được sử dụng trong hoá học hữu cơ tổng hợp (xem, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong *Protective Groups in Organic Synthesis*, của tác giả T.

W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991)), v.v..., hoặc có thể thu được theo phương pháp cải biến của nó. Ngoài ra, nhóm chức chứa trong mỗi phần tử thế có thể biến đổi theo phương pháp đã biết (ví dụ, các phương pháp được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations, của tác giả R. C. Larock (1989), v.v...) cùng với các phương pháp điều chế nêu trên. Một số hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng chất trung gian tổng hợp, tạo ra dẫn xuất mới. Các chất trung gian và hợp chất mong đợi được điều chế ở mỗi trong số các phương pháp điều chế nêu trên có thể được tách và được tinh chế bằng phương pháp tinh chế thường được sử dụng trong hoá hữu cơ tổng hợp, ví dụ, trung hòa, lọc, chiết, rửa, làm khô, cô, kết tinh lại, phép sắc ký bất kỳ, v.v. Ngoài ra, các chất trung gian có thể được tham gia phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ amino bao gồm phtalimit, alkoxycarbonyl thấp (butoxycarbonyl (Boc) v.v...), alkenyloxycarbonyl thấp (allyloxycarbonyl (Alloc), v.v...), benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, aralkanoyl tùy ý được thế (p-nitrobenzoyl, v.v...), axyl (formyl, cloaxetyl, v.v...), aralkyl tùy ý được thế (trityl, v.v...), benzhydryl (BH), và tương tự.

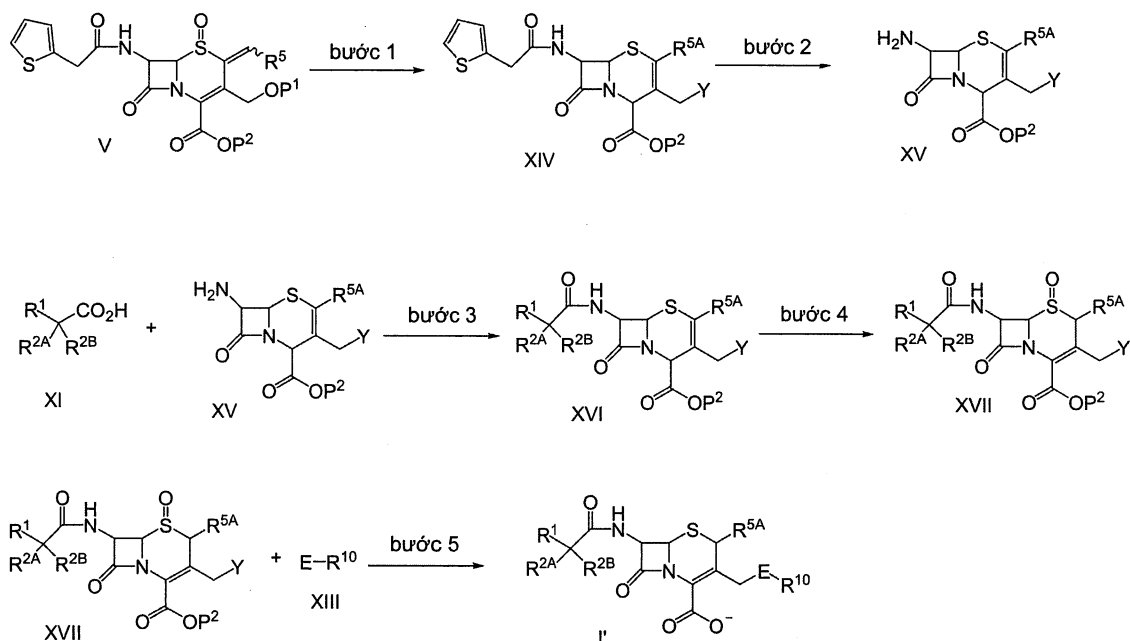
Các ví dụ về nhóm bảo vệ hydroxy bao gồm alkoxycarbonyl thấp như C1-C4 alkoxycarbonyl (ví dụ, t-butyloxycarbonyl), alkoxycarbonyl thấp đã halogen hoá như (C1-C3) alkoxycarbonyl đã halogen hoá (ví dụ, 2-iodo etyloxycarbonyl, 2,2,2-tricloetyloxycarbonyl), aryl-(thấp) alkoxycarbonyl như phenyl-(C1-C4) alkoxycarbonyl tùy ý có (các) phần tử thế trên vòng benzen (benzyloxycarbonyl, o-nitrobenzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, p-metoxybenzyloxycarbonyl), p-metoxybenzyl (PMB), tri-alkylsilyl thấp như tri-(C1-C4) alkylsilyl (ví dụ, trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl), metyl được thế như C1-C4 alkoxymetyl (ví dụ, metoxymetyl), C1-C4 alkoxy-(C1-C4) alkoxymetyl (ví dụ, 2-metoxyetoxymetyl), C1-C4 alkylthiometyl (ví dụ, metylthiometyl), tetrahydropyranyl, và tương tự.

Phản ứng khử nhóm bảo vệ nêu trên được thực hiện trong dung môi như

tetrahydrofuran, dimetylformamit, dietyl ete, diclometan, toluen, benzen, xylen, xyclohexan, hexan, cloform, etyl axetat, butyl axetat, pentan, heptan, dioxan, axeton, axetonitril, hoặc dung môi hỗn hợp của nó, sử dụng axit Lewis (ví dụ, AlCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4), axit protonic (ví dụ, HCl , HBr , H_2SO_4 , HCOOH), và tương tự.

Hợp chất thu được bị biến đổi thêm bằng hoá chất, và bằng cách đó este, hoặc hợp chất mà amino của nó trên vòng thiazol hoặc thiadiazol ở vị trí 7 của nó được bảo vệ, hoặc muối được dung, hoặc solvat của nó có thể được tổng hợp.

Sơ đồ 2



trong đó, P^1 và P^2 là các nhóm bảo vệ; Y là nhóm rời chuyển (ví dụ, halogen (Cl, Br, I, F), metansulfonyloxy, pe-toluensulfoxy); R5 là alkyl thấp; các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên.

(1) Tổng hợp hợp chất (XV)

Bước 1

Hợp chất (V) được cho phản ứng với chất khử (ví dụ, photpho triclơrua, photpho tribromua), sau đó xử lý chất thu được bằng axit hydrohalic như axit clohydric, v.v... để thu được hợp chất (IX).

Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, ete (ví dụ, dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, ethyl format, ethyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), keton (ví dụ, axeton, methyl ethyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), dimetylsulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp của nó.

Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C, tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 80°C, tốt hơn nữa là từ khoảng -20°C đến 60°C. Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

Bước 2

Hợp chất (XV) thu được bằng cách cho hợp chất (XIV) tham gia phản ứng thủy phân để tạo amit trên mạch bên ở vị trí 7 thành nhóm amino, sau đó xử lý hợp chất với axit hydrohalic như axit clohydric. Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, ete (ví dụ, anisol, dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, ethyl format, ethyl axetat, n-butyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), keton (ví dụ, axeton, methyl ethyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), nitro (ví dụ, nitrometan, nitoretan, nitrobenzen), dimetylsulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp được chọn từ hai hoặc nhiều loại trong số các dung môi. Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C, tốt hơn là từ khoảng -50°C đến 50°C, tốt hơn nữa là từ khoảng -40°C đến 30°C. Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

2) Điều chế mạch bên ở vị trí 7: Tổng hợp hợp chất (XVII).

Bước 3

Hợp chất (XV) được tham gia phản ứng cô với hợp chất (XI) để thu được hợp chất (XVI). Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, nước, ete (ví dụ, dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, ethyl format, ethyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), keton (ví dụ, axeton, methyl ethyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), dimetylsulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp của nó.

Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C , tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 80°C , tốt hơn nữa là từ khoảng -60°C đến 50°C . Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

Bước 4

Hợp chất (XVII) thu được bằng cách cho hợp chất (XVI) tham gia vào phản ứng oxy hóa sử dụng chất oxy hóa đã biết với chuyên gia trong lĩnh vực này (ví dụ, m-cloperbenzoic, axit axetic peroxit).

Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, ete (ví dụ, anisol, dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl methyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, ethyl format, ethyl axetat, n-butyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclohua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon), keton (ví dụ, axeton, methyl ethyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), nitro (ví dụ, nitrometan, nitoretan, nitrobenzen), dimetylsulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp được chọn từ hai hoặc nhiều loại dung môi. Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C , tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 50°C , tốt hơn nữa là từ khoảng -60°C đến -30°C . Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào

chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường được thực hiện trong 0,5 đến 24 giờ.

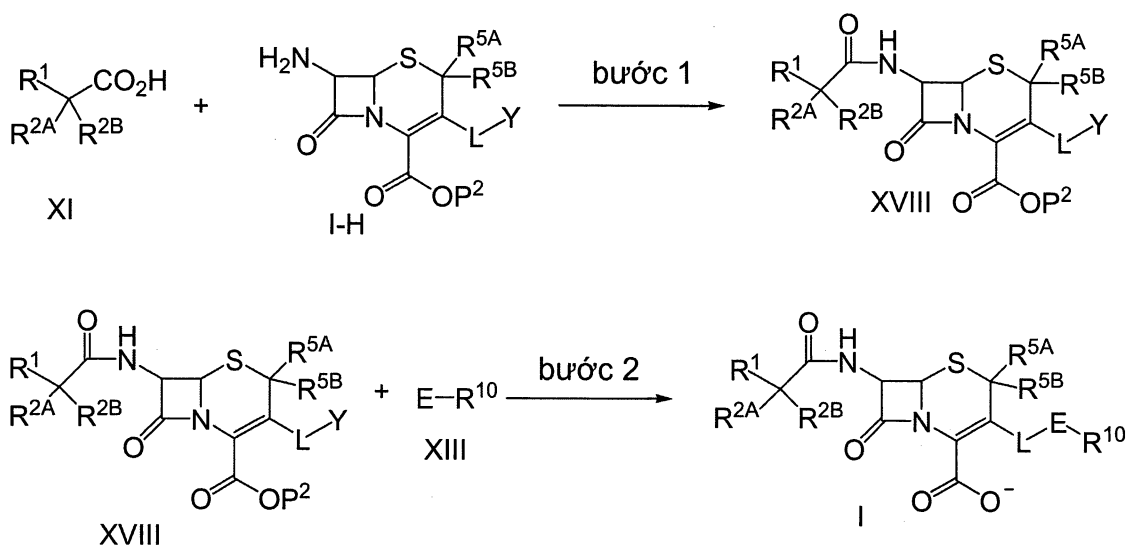
Hợp chất thu được (XVII) có thể được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được từng chất đồng phân lập thể 2-metyl.

3) Điều chế mạch nhánh ở vị trí 3: Tổng hợp hợp chất (I)

Bước 5

Hợp chất (I') thu được bằng cách cho hợp chất (XVII) vào phản ứng thế với hợp chất (XIII) bằng phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, sau đó khử nó bằng chất khử đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (ví dụ, photpho clorua, photpho tribromua), và sau đó đưa nó vào phản ứng khử nhóm bảo vệ. Dung môi phản ứng bao gồm, ví dụ, ete (ví dụ, anisol, dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, tert-butyl metyl ete, diisopropyl ete), este (ví dụ, etyl format, etyl axetat, n-butyl axetat, isopropyl axetat), hydrocacbon đã halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloform, cacbon tetraclorua), hydrocacbon (ví dụ, n-hexan, benzen, toluen), amit (ví dụ, formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylxetamit, N-metylpyrolidon), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), nitril (ví dụ, MeCN, propionitril), nitro (ví dụ, nitrometan, nitoretan, nitrobenzen), dimetylsulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp được chọn từ hai hoặc nhiều loại dung môi. Nhiệt độ phản ứng thông thường nằm trong khoảng từ khoảng -100°C đến 100°C, tốt hơn là từ khoảng -80°C đến 50°C, tốt hơn nữa là từ khoảng -40°C đến 0°C. Thời gian phản ứng có thể thay đổi phụ thuộc vào chất phản ứng, dung môi hoặc nhiệt độ phản ứng được sử dụng, nhưng thông thường là từ 0,5 đến 24 giờ.

Sơ đồ 3



trong đó, P^2 là các nhóm bảo vệ; Y là nhóm rời chuyển (ví dụ, halogen (Cl, Br, I, F), metansulfonyloxy, pe-toluensulfoxy); các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên.

(1) Tổng hợp hợp chất (I)

Bước 1

Hợp chất (XVIII) thu được bằng phản ứng giữa hợp chất (XI) và hợp chất (I-H) theo quy trình tương tự được mô tả trong bước 9 của sơ đồ 1.

Bước 2

Hợp chất (I) thu được bằng phản ứng giữa hợp chất (XVIII) và hợp chất (XIII) theo quy trình tương tự được mô tả trong bước 10 của sơ đồ 1.

Các hợp chất theo sáng chế có phổ hoạt tính kháng vi sinh vật rộng, và có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị nhiều loại bệnh do vi khuẩn là nguyên nhân gây bệnh trong nhiều loài động vật có vú bao gồm cả người, ví dụ, các bệnh nhiễm khuẩn đường không khí, bệnh nhiễm khuẩn hệ thống tiết niệu, bệnh nhiễm khuẩn hệ thống hô hấp, nhiễm khuẩn huyết, viêm thận, viêm túi mật, bệnh nhiễm khuẩn khoang miệng, viêm nội mạc tim, viêm phổi, viêm tế bào tủy xương, viêm tai giữa, viêm ruột, viêm màng phổi, bệnh nhiễm khuẩn do vết thương, bệnh nhiễm trùng cơ hội, v.v...

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính kháng vi sinh vật cao cụ thể là kháng lại vi khuẩn Gram âm, tốt hơn là, vi khuẩn Gram âm thuộc khuẩn enterovi (*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Providencia*, *Proteus*, v.v...), vi khuẩn Gram âm khu trú ở hệ hô hấp (*Haemophilus*, *Moraxella*, v.v...), và vi khuẩn Gram âm không lên men glucoza (*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* không phải *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Acinetobacter*, v.v...). Các hợp chất có tính ổn định kháng lại beta-lactamaza thuộc các nhóm A, B, C và D mà do các vi khuẩn Gram âm này sinh ra, và có hoạt tính kháng vi sinh vật cao kháng lại vi khuẩn Gram âm kháng thuốc beta-lactam, như vi khuẩn sinh ESBL, v.v... Các hợp chất này cực kỳ ổn định kháng lại metallo-beta-lactamaza thuộc nhóm B bao gồm cụ thể là IMP, dạng VIM, dạng L-1, dạng v.v... Vì thế, các hợp chất này có hiệu quả kháng lại nhiều loại vi khuẩn Gram âm kháng thuốc beta-lactam bao gồm xephem và carbapenem. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính kháng vi sinh vật kháng lại vi khuẩn Gram dương bao gồm *Staphylococcus aureus* kháng methixilin (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* kháng penixilin (PRSP), v.v... Còn tốt hơn nữa là các hợp chất có các đặc tính động lực học trong cơ thể, như nồng độ máu cao, thời gian tác dụng kéo dài, và/hoặc di trú mô đáng kể. Tốt hơn nữa là các hợp chất là an toàn xét về tác dụng phụ, như sốt và độc tố gây hại thận. Tốt hơn nữa là các hợp chất có khả năng hòa tan trong nước cao, và vì thế đặc biệt được ưu tiên khi làm thuốc tiêm.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các hợp chất theo sáng chế, khi được sử dụng qua đường miệng, có thể được sử dụng ở dạng liều dùng bất kỳ của các chế phẩm thông thường, ví dụ, thuốc thể rắn như viên nén, bột, hạt, viên nang, v.v...; thuốc dạng dung dịch; thuốc huyền phù có dầu; hoặc thuốc thể lỏng như sirô hoặc cốm ngọt. Các hợp chất theo sáng chế, khi được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, có thể được sử dụng dưới dạng thuốc tiêm được tạo huyền phù dạng nước hoặc dạng dầu, hoặc thuốc nhỏ mũi. Trong

việc bào chế chế phẩm, tá dược thông thường, chất kết dính, chất bôi trơn, dung môi nước, dung môi dầu, chất làm nhũ tương, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất ổn định, v.v... có thể tùy ý được sử dụng. Chế phẩm theo sáng chế được bào chế bằng cách kết hợp (ví dụ, trộn) lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng hoặc ngoài đường tiêu hóa hoặc qua đường miệng dưới dạng thuốc tiêm, viên nang, viên nén, và hạt, và tốt hơn là được sử dụng dưới dạng thuốc tiêm. Liều dùng của hợp chất này thông thường có thể là khoảng 0,1 đến 100 mg/ngày, tốt hơn là, khoảng 0,5 đến 50 mg/ngày tính trên 1 kg trọng lượng cơ thể bệnh nhân hoặc động vật, nếu muốn, được chia thành 2 đến 4 lần một ngày. Các chất mang khi được sử dụng trong thuốc tiêm là, ví dụ, nước cất, nước muối, v.v..., và bazơ và tương tự có thể được sử dụng để điều chỉnh độ pH. Khi được sử dụng dưới dạng viên nang, hạt, hoặc viên nén, chất mang có thể là các tá dược đã biết (ví dụ, tinh bột, lactoza, sucroza, canxi cacbonat, canxi photphat, v.v...), chất kết dính (ví dụ, tinh bột, gồm acacia, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, xenluloza tinh thể, v.v...), chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, bột tan, v.v...), v.v...

Phương pháp chung

Trừ khi có lưu ý khác, tất cả các nguyên liệu ban đầu thu được từ các nhà cung cấp thương mại và được sử dụng mà không cần tinh chế. Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các nhiệt độ được thể hiện bằng °C (độ bách phân). Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các phản ứng được tiến hành trong khí quyển trơ ở nhiệt độ xung quanh.

Tất cả các nhiệt độ được thể hiện bằng độ bách phân, tất cả dung môi có độ tinh khiết cao nhất và tất cả các phản ứng được thực hiện dưới các điều kiện khô trong khí quyển argon (Ar) hoặc nitơ (N₂) khi cần thiết.

Quang phổ ¹H NMR (dưới đây được gọi là "NMR") được ghi trên quang phổ kế Bruker AVANCE-400. CDCl₃ là đơtơicloform, d₆-DMSO là

hexadotoridimetylsulfoxit, D2O là đotori oxit, và CD3OD là tetradotorimetanol. Các độ chuyển dịch hoá học được biểu thị bằng phần triệu (ppm, 8 đơn vị). Các hằng số tương tác có đơn vị hec (Hz). Các kiểu tách mô tả tính đa hội biểu kiến và được biểu thị là s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), quint (vạch năm), m (nhiều vạch), br (vạch rộng).

Phổ khối được chạy trên hệ Waters Open Architecture System, hệ phân tích UPLC SQD MS. Hợp chất được phân tích bằng cách sử dụng cột pha đảo nghịch, ví dụ, Xbridge-C18, Sunfire-C18, Thermo NƯỚCASIL/NƯỚCASIL C18, Acquity HPLC C18, Acquity UPLC BEH C18, Shim-pack XR-ODS, Thermo Hypersil Gold được rửa giải bằng cách sử dụng gradien axetonitril và nước với tỷ lệ phần trăm iow của chất cải biến axit như TFA 0,02% hoặc axit formic 0,1%.

HPLC phân tích được chạy bằng cách sử dụng hệ Agilent (1100 series) với việc dò tia UV có bước sóng biến đổi bằng cách sử dụng cột Luna C18 và rửa giải bằng gradient axetonitril/nước chứa chất cải biến 0,05% hoặc 0,1% TFA (được bổ sung vào từng dung môi).

Trừ khi có chỉ dẫn khác, sắc ký cột nhanh được chạy trên Teledyne Isco Combiflash RF sử dụng các cột flash Redi-Sep dùng một lần (pha tĩnh thường hoặc đảo được biểu thị), và máy dò có độ dài bước sóng UV ở 254nm. Nhựa hấp phụ styrenic, DIAION™ HP20SS, được sử dụng để hoàn tất và việc tinh chế chất đồng dạng xephalosporin, và được gọi đơn giản là nhựa HP20SS trong các ví dụ dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ, ví dụ tham khảo, ví dụ thử nghiệm và ví dụ bào chế. Tuy nhiên, sáng chế không được hiểu là bị giới hạn ở các ví dụ này.

Nghĩa của các từ viết tắt được mô tả dưới đây.

Ac: Axetyl

Allooc: Allyloxycarbonyl

BH hoặc Bzh: Benzhydryl

Boc: tert-Butoxycarbonyl

Bn: Benzyl

Bt: benzotriazol

Cbz: carbobenzoxy

DMF: N,N-dimethylformamid

EDC: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

Et: Ethyl

HOBt: 1-hydroxybenzotriazol

i-Pr: isopropyl

mCPBA: axit m-cloperoxybenzoic

Me: methyl

ODS: Octadecylsilyl

PMB: para-Methoxybenzyl

TBS : tert-butyldimethylsilyl

t-Bu: tert-butyl

TFA: axit trifluoroacetic

Tr: Trityl

WSCD: N-ethyl-N'- (3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

rt: nhiệt độ trong phòng

TFA: axit trifluoroacetic

THF: tetrahydrofuran

DCM: dichlorometan

MeOH: metanol

EA hoặc EtOAc: ethyl acetat

Pd/C: paladi trên cacbon

NaBH(OAc)₃: natri triacetoxylborohydrua

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi (0)

XPhos: dixyclohexyl[2',4',6'-tris(1-metyletyl)-2-biphenylyl]phosphan

SEMCl: 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua

CDI: 1,1'-cacbonyldiimidazol

AlCl_3 : nhôm clorua

LAH: liti nhôm hydrua

DIBAL-H: diisobutylnhôm hydrua

PyBOP: (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophotphoni hexaflophotphat

HATU: 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophotphat(V)

DIPEA hoặc DIEA: diisopropyletylamin

K_2CO_3 : kali cacbonat

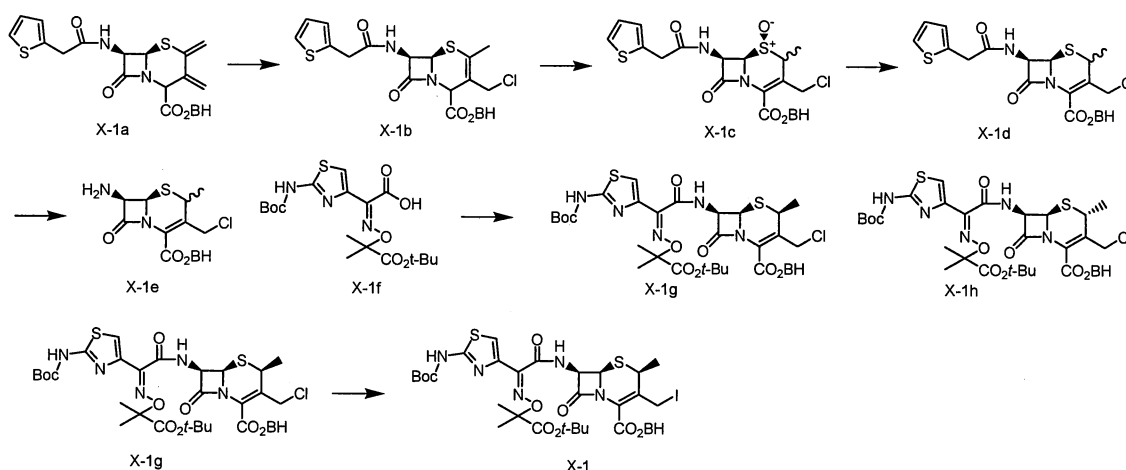
TMS: tetrametylsilan

CDCl_3 : deuteriocloform

CD_3OD : tetradotorimetanol

$\text{DMSO}-d_6$: hexadotoridimetylsulfoxit

Ví dụ tham khảo 1: Tổng hợp hợp chất X-1



Bước (1): Hợp chất X-1a → Hợp chất X-1b

Hợp chất X-1a (26,47g, 51,2mmol) mà được tổng hợp theo cách tổng hợp trong US4463172A1 được hòa tan trong dioxan (200ml), và sau đó bổ sung vào đó

dung dịch axit clohydric 4mol/l trong dioxan (25,6ml, 102mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Sau đó, chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc, và được rửa bằng diisopropyl ete/ diclometan để thu được hợp chất X-1b (21,1g, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,37-7,26 (11H, m), 7,03-6,99 (2H, m), 6,87 (1H, s), 6,36 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,63-5,59 (1H, m), 5,23-5,20 (2H, m), 4,31 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 4,09 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 3,86 (2H, s), 1,99 (3H, s).

Bước (2): Hợp chất X-1b $\rightarrow$ Hợp chất X-1c

Hợp chất X-1b (5,53g, 10mmol) được hòa tan trong diclometan (60ml), và sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch axit m-cloperoxybenzoic (3,45g, 13mmol) trong diclometan (40ml) vào đó ở -40°C . Hỗn hợp này được khuấy ở -40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri thiosulfat, sau đó được tách và được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa, và được làm khô bằng magie sulfat. Magie sulfat được lọc, và sau đó chất lỏng được cô dưới áp suất giảm. Sau đó, chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc, và được rửa bằng metanol để thu được hợp chất X-1c (3,79g, 67%).

$\text{MS}(\text{M}+1) = 569$

Bước (3): Hợp chất X-1c $\rightarrow$ Hợp chất X-1d

Hợp chất X-1c (3,79g, 6,6mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (35ml), và sau đó bổ sung photpho triclơrua (1,7ml, 20mmol) vào đó ở -50°C . Hỗn hợp này được khuấy ở -20°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và etyl axetat, sau đó được tách và được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magie sulfat. Magie sulfat được lọc, và sau đó chất lỏng được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng chứa hợp chất được cho chạy sắc ký cột silica gel để rửa giải hợp chất mong muốn bằng hexan/etyl axetat. Phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất X-1d (1,98g, 54%).

$\text{MS}(\text{M}+1) = 553$

Bước (4): Hợp chất X-1d $\rightarrow$ Hợp chất X-1e

Photpho pentaclorua (1,47g, 7,1mmol) được tạo huyền phù trong diclometan (20ml), và sau đó bổ sung pyridin (0,63ml, 7,8mmol) và hợp chất X-1d (1,95g, 3,5mmol) vào đó ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó bổ sung metanol (10ml) vào đó ở -40°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và diclometan, sau đó được tách và được làm khô bằng magie sulfat. Magie sulfat được lọc, và sau đó bổ sung etyl axetat (20ml) và cô dưới áp suất giảm để thu được dung dịch etyl axetat chứa hợp chất X-1e. Dung dịch này được sử dụng ở nguyên trạng, mà không cần tinh chế, ở phản ứng tiếp theo.

Bước (5): Hợp chất X-1e + Hợp chất X-1f $\rightarrow$ Hợp chất X-1g, hợp chất X-1h

Hợp chất X-1f (1,82g, 4,2mmol) và trietylamin (0,68ml, 4,9mmol) được hòa tan trong dimetylxetoamit (20ml), và sau đó bổ sung metansulfonyl clorua (0,36ml, 4,6mmol) vào đó ở -20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -10°C trong 20 phút. Bổ sung pyridin (0,57ml, 7,1mmol) và hỗn hợp phản ứng vào dung dịch etyl axetat chứa hợp chất X-1e (3,5mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và etyl axetat, sau đó được tách và được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magie sulfat. Magie sulfat được lọc, và sau đó chất lỏng được cô dưới áp suất giảm. Chất lỏng chứa hợp chất được cho chạy sắc ký cột silica gel để rửa giải hợp chất mong muốn bằng hexan/etyl axetat. Phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất X-1g (0,13g, 4,4%), hợp chất X-1h (1,17g, 40%).

Hợp chất X-1g

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,18-8,16 (2H, m), 7,42-7,30 (11H, m), 6,93 (1H, s), 6,03 (1H, dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,83 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 4,21 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 4,01 (1H, q, $J = 7,2$ Hz), 1,64 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,57 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,53 (9H, s), 1,41 (9H, s).

hợp chất X-1h

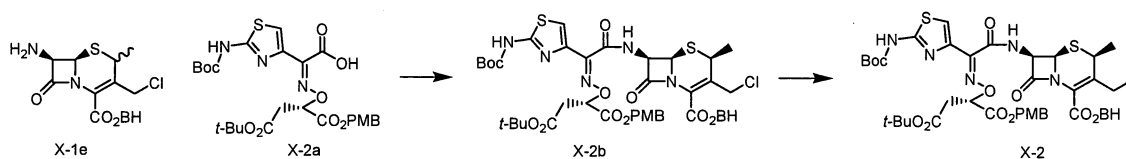
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,22-8,19 (2H, m), 7,46-7,30 (11H, m), 7,01 (1H, s), 6,13 (1H, dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz), 5,19 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 4,18 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,85 (1H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,63 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,58 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,53 (9H, s), 1,39 (9H, s).

Bước (6): Hợp chất X-1g $\rightarrow$ Hợp chất X-1

Hợp chất X-1g (77,6g, 92mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (770ml), và sau đó bổ sung vào đó natri iodua (41,5g, 277mmol) ở 15°C . Dung dịch thu được được khuấy ở 15°C trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch natri bisulfite nước và etyl axetat, sau đó được tách và được rửa bằng nước và dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magie sulfate. Magie sulfate được lọc, và sau đó chất lỏng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất X-1 (85,2g, 99%). Hợp chất X-1g thu được được sử dụng như nguyên trạng, mà không cần tinh chế, ở phản ứng tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,24 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,42-7,29 (12H, m), 6,94 (1H, s), 5,94 (1H, dd, $J = 8,8, 4,9$ Hz), 5,27 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,97 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 4,07-4,00 (2H, m), 1,64 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,55-1,53 (12H, m), 1,41 (9H, s).

Ví dụ tham khảo 2: Tổng hợp hợp chất X-2



Bước (1): Hợp chất X-1e + Hợp chất X-2a $\rightarrow$ Hợp chất X-2b

Hợp chất X-1e (8,3g, 15mmol) và hợp chất X-2a (10,4g, 18mmol) được sử dụng để tổng hợp hợp chất đích theo cách tương tự như ở bước 4 và 5 của ví dụ tham khảo 1.

Lượng chất thu được: 10,4g, (70%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,27 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,09 (1H, s), 7,43-7,29 (11H, m), 7,23

(2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,94 (1H, s), 6,82 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,92 (1H, dd, $J = 8,1, 4,9$ Hz), 5,36 (1H, dd, $J = 8,4, 4,6$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,14 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,05 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 4,85 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 4,23 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 4,00 (1H, q, $J = 7,4$ Hz), 3,76 (3H, s), 2,92 (1H, dd, $J = 16,4, 8,4$ Hz), 2,83 (1H, dd, $J = 16,4, 4,6$ Hz), 1,57 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,54 (9H, s), 1,41 (9H, s).

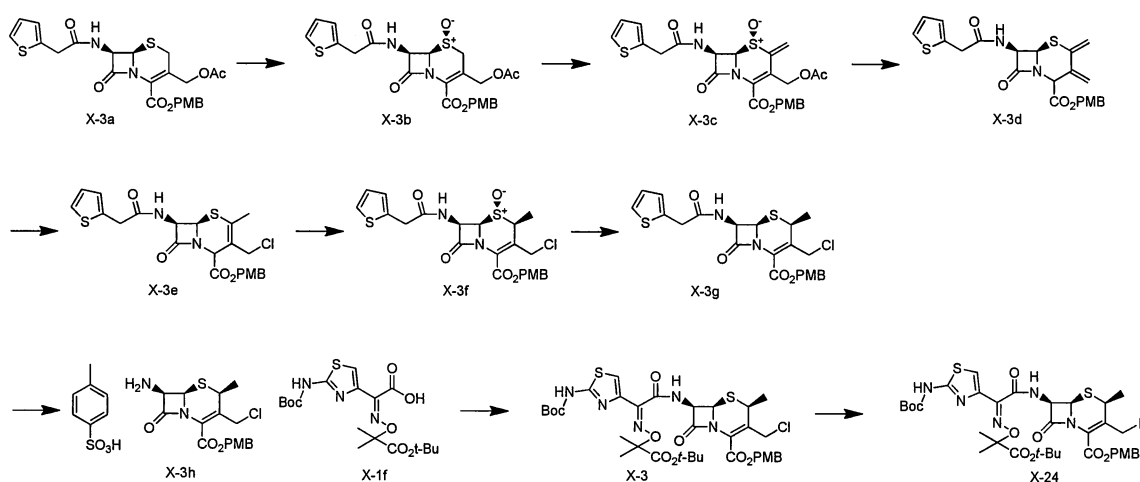
Bước (2): Hợp chất X-2b $\rightarrow$ Hợp chất X-2

Hợp chất X-2b (10,4g, 11mmol) được sử dụng để tổng hợp hợp chất đích theo cách tương tự như ở bước 6 của ví dụ tham khảo 1.

Lượng chất thu được: 10,7g, (95%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,30 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,11 (1H, s), 7,44-7,29 (11H, m), 7,23 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,95 (1H, s), 6,82 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,84 (1H, dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz), 5,37 (1H, dd, $J = 8,3, 4,8$ Hz), 5,27 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,14 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 5,05 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 4,99 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 4,06-4,01 (2H, m), 3,76 (3H, s), 2,92 (1H, dd, $J = 16,4, 8,3$ Hz), 2,84 (1H, dd, $J = 16,4, 4,8$ Hz), 1,54-1,52 (12H, m), 1,41 (9H, s).

Ví dụ tham khảo 3: Tổng hợp hợp chất X-3 và X-24



Bước (1): Hợp chất X-3a $\rightarrow$ Hợp chất X-3b $\rightarrow$ Hợp chất X-3c

Bổ sung axit peraxetic (19,82g, 102mmol, 37% trọng lượng) vào dung dịch

chứa hợp chất X-3a (50g, 97mmol) đã được làm lạnh trước, mà được tổng hợp theo cách tổng hợp trong tài liệu Tetrahedron Letter, 37, 1971-1974 (1996), trong diclometan (450ml) ở -10 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở từ -10 đến -5 °C. Bổ sung dung dịch natri bisulfit (12,1g, 116mmol) vào hỗn hợp thu được trong nước (200ml). Bổ sung nước (150ml) vào hỗn hợp này, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (250ml), dung dịch nước natri clorua 10% (250ml). Các lớp nước lần lượt được chiết bằng diclometan (150ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat và được lọc. Bổ sung dimetylformamit (200ml) vào chất đã lọc và sau đó dung dịch được làm cô. Chất cặn được cho vào bình phản ứng có dimetylformamit (30ml) và sau đó bổ sung formaldehyt (15,7g, 194mmol, 37% trọng lượng) và dimetylamin hydroclorua (7,89g, 97mmol) vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở 60 °C trong 3 giờ và sau đó được làm lạnh trong bồn nước đá. Bổ sung nhỏ giọt nước (250ml) vào hỗn hợp trong 8 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 3,5 giờ. Chất kết tủa thu được bằng cách lọc và được rửa bằng nước (250ml) và etanol (250ml). Chất rắn được làm khô trong không khí trong 3 ngày để thu được hợp chất X-3c (48,5g, 92%).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8,61 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,39-7,35 (3H, m), 6,98-6,93 (4H, m), 6,40 (1H, s), 6,21 (1H, s), 5,95 (1H, dd, *J* = 8,3, 5,1 Hz), 5,31-5,26 (2H, m), 5,21 (1H, d, *J* = 11,9 Hz), 5,07 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 4,74 (1H, d, *J* = 12,5 Hz), 3,91 (1H, d, *J* = 15,4 Hz), 3,83 (1H, d, *J* = 15,4 Hz), 3,75 (3H, s), 1,96 (3H, s).

Bước (2): Hợp chất X-3c → Hợp chất X-3d → Hợp chất X-3e

Bổ sung kẽm (15,01g, 230mmol) với diclometan (15ml) vào huyền phù chứa hợp chất X-3c (25,0g, 45,9mmol) đã được làm lạnh trong 1,4-dioxan (175ml) và diclometan (50ml) trong bồn nước đá. Bổ sung nhỏ giọt axit clohydric đậm đặc (19,1ml, 230mmol, 12 M) vào hỗn hợp trong bồn nước đá trong 45 phút và sau đó rửa bằng diclometan (10ml). Hỗn hợp được khuấy trong bồn nước đá trong 1 giờ, và sau đó được lọc qua Celite và được rửa bằng diclometan (300ml). Chất lọc được rửa liên

tiếp bằng nước (500ml) và nước (125ml). Các lớp nước lần lượt được chiết bằng diclometan (75ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô. Chất cặn được hòa tan bằng 1,4-dioxan (75ml) để loại bỏ diclometan và sau đó được làm lạnh trong bồn nước đá. Bổ sung axit clohydric trong 1,4-dioxan (23,0ml, 4M) vào hỗn hợp và sau đó khuấy trong bồn nước đá trong 2 giờ. Bổ sung isopropyl ete (122ml) vào hỗn hợp thu được và khuấy trong bồn nước đá trong 1,5 giờ. Chất kết tủa thu được bằng cách lọc và được rửa bằng isopropyl ete. Chất rắn được làm khô trong không khí qua đêm để thu được hợp chất X-3e (15,3g, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9,27 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,38-7,34 (3H, m), 6,97-6,92 (4H, m), 5,48 (1H, dd, $J = 7,8, 3,8$ Hz), 5,19 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 5,15-5,08 (3H, m), 4,64 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 3,77-3,74 (5H, m), 2,04 (3H, s).

Bước (3): Hợp chất X-3e $\rightarrow$ Hợp chất X-3f

Bổ sung nhỏ giọt axit peraxetic (18,4g, 94mmol, 39% trọng lượng) vào huyền phù chứa hợp chất X-3e (50,0g, 94mmol) được làm lạnh từ trước trong diclometan (500ml) trong bồn nước đá trong 10 phút. Hỗn hợp được khuấy trong bồn nước đá trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri bisulfít (11,8g, 113mmol) trong nước (250ml). Bổ sung thêm nước (250ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (500ml) và dung dịch nước natri clorua 10% (500ml). Các lớp nước lần lượt được chiết bằng diclometan (50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong khi thay thế dung môi với axetonitril bằng cách bổ sung hai lần (250ml, 100ml). Bổ sung axetonitril (612ml) và nước (150ml) vào huyền phù còn lại (xấp xỉ 250ml). Bổ sung dung dịch nước natri axetat 10% (100ml) vào hỗn hợp và sau đó độ pH là 6,29. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khi theo dõi độ pH trong 1,5 giờ. Bổ sung 2mol/l axit clohydric (24,5ml) để dừng phản ứng. Chất không tan thu được bằng cách lọc và được rửa bằng nước (200ml) và axetonitril (150ml). Chất rắn được làm khô trong không khí trong 3 ngày để thu được hợp chất X-3f (32,6g, 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,53 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,38-7,36 (3H, m), 6,97-6,93 (4H,

m), 5,88 (1H, dd, $J = 8,3, 4,9$ Hz), 5,30 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,10 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,81 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 4,42 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 3,90-3,79 (3H, m), 3,76 (3H, s), 1,61 (3H, d, $J = 7,5$ Hz).

Bước (4): Hợp chất X-3f $\rightarrow$ Hợp chất X-3g

Bổ sung photpho trichlorua (23,6g, 172mmol) vào huyền phù chứa hợp chất X-3f (30,0g, 57,4mmol) đã được làm lạnh từ trước trong dimetylformamit (240ml) trong khi khuấy ở -40°C trong 10 phút. Hỗn hợp được khuấy ở -35°C trong 1 giờ. Bổ sung diclometan (300ml) và nước (300ml) vào hỗn hợp thu được. Lớp hữu cơ được tách, và sau đó được rửa bằng nước (300ml) và 10% dung dịch nước natri clorua (300ml). Các lớp nước lần lượt được chiết bằng diclometan (90ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và cô đến khoảng 150ml. Bổ sung 2-propanol (180ml) vào huyền phù còn lại và sau đó huyền phù được cô đến khoảng 150ml một lần nữa. Bổ sung 2-propanol (14ml) và diisopropyl ete (120ml) vào chất cặn. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Chất không tan thu được bằng cách lọc và được làm khô trong không khí trong 3 ngày để thu được hợp chất X-3g (20,8g, 71%).
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9,21 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,38-7,34 (3H, m), 6,96-6,91 (4H, m), 5,73 (1H, dd, $J = 8,4, 5,0$ Hz), 5,33 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,27 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 4,66 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,49 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,08 (1H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,75 (5H, s), 1,53 (3H, d, $J = 7,2$ Hz).

Bước (5): Hợp chất X-3g $\rightarrow$ Hợp chất X-3h

Bổ sung pyridin (3,43g, 43,4mmol) và hợp chất X-3g (10,0g, 19,7mmol) vào huyền phù chứa photpho pentachlorua (8,21g, 39,4mmol) đã được làm lạnh trước trong diclometan (90ml) trong khi khuấy ở -5°C . Hỗn hợp được khuấy ở 10 đến 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được rót vào metanol (25ml) đã được làm lạnh trước trong bồn nước đá, và sau đó bổ sung nước (50ml). Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước (100ml). Các lớp nước lần lượt được chiết bằng diclometan (40ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, được lọc. Bổ sung mono-hydrat của axit

p-toluensulfonic (3,75g, 19,7mmol) và etyl axetat (60ml) vào chất lọc. Hỗn hợp được làm cô để loại bỏ diclometan. Bổ sung etyl axetat (50ml) vào huyền phù còn lại. Hỗn hợp được khuấy ở 35 °C, và sau đó khuấy trong bồn nước đá trong 2,5 giờ. Chất không tan thu được bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat. Chất rắn được làm khô bằng lưu thông qua không khí để thu được hợp chất X-3h (7,30g, 63%).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9,02 (3H, br s), 7,48 (2H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,36 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,12 (2H, d, *J* = 7,7 Hz), 6,94 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 5,45 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 5,29-5,17 (3H, m), 4,68 (1H, d, *J* = 12,0 Hz), 4,51 (1H, d, *J* = 12,0 Hz), 4,21 (1H, q, *J* = 7,2 Hz), 3,75 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,57 (3H, d, *J* = 7,2 Hz).

Bước (6): Hợp chất X-3h + Hợp chất X-1f → Hợp chất X-3

Bổ sung phenyl diclophotphat (6,84g, 4,82mmol) và N-metyl morpholin (7,65g, 76mmol) vào huyền phù chứa hợp chất X-1f được làm lạnh trước (9,29g, 21,6mmol) và hợp chất X-3h (12,0g, 21,6mmol) trong etyl axetat (120ml) ở -40°C. Hỗn hợp được khuấy ở -40 °C trong 1,5 giờ. Bổ sung 0,5mol/l axit clohydric (130ml) để dừng phản ứng. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước (120ml), dung dịch nước natri bicacbonat 5% (120ml), và dung dịch nước natri clorua 10% (120ml). Các lớp nước lần lượt được chiết bằng etyl axetat (60ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và cô để thu được nguyên liệu thô (19,7g). 6,58g chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel được rửa giải bằng n-hexan và etyl axetat để thu được hợp chất X-3 (5,77g).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11,84 (1H, s), 9,58 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,36 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,26 (1H, s), 6,94 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 5,87 (1H, dd, *J* = 8,1, 5,0 Hz), 5,40 (1H, d, *J* = 4,9 Hz), 5,26 (1H, d, *J* = 11,8 Hz), 5,18 (1H, d, *J* = 11,8 Hz), 4,67 (1H, d, *J* = 12,2 Hz), 4,48 (1H, d, *J* = 12,0 Hz), 4,06 (1H, q, *J* = 7,2 Hz), 3,76 (3H, s), 1,52 (3H, d, *J* = 7,2 Hz), 1,46-1,44 (15H, m), 1,39 (9H, s).

Bước (7): Hợp chất X-3 → Hợp chất X-24

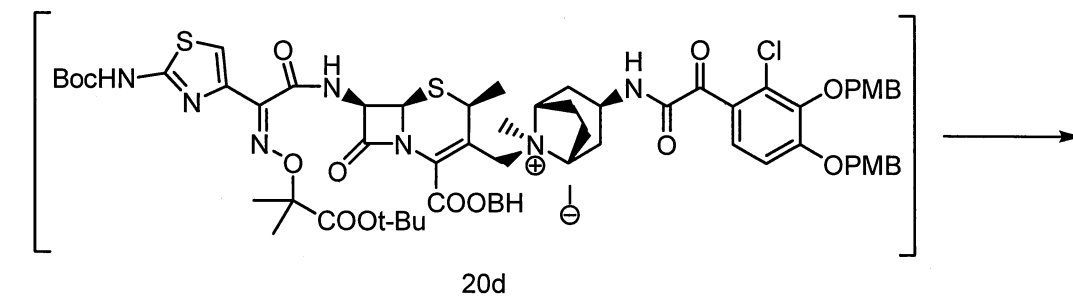
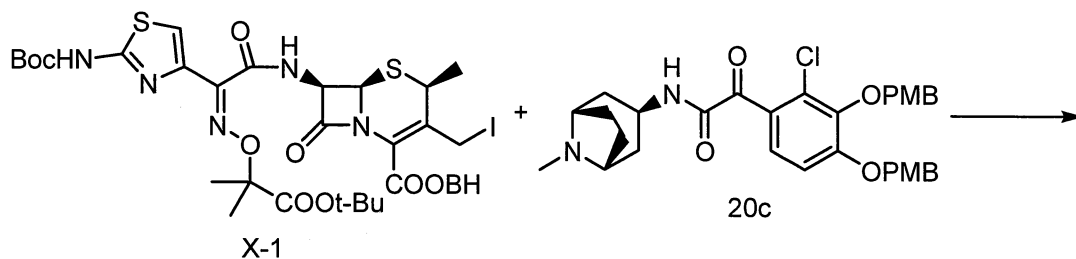
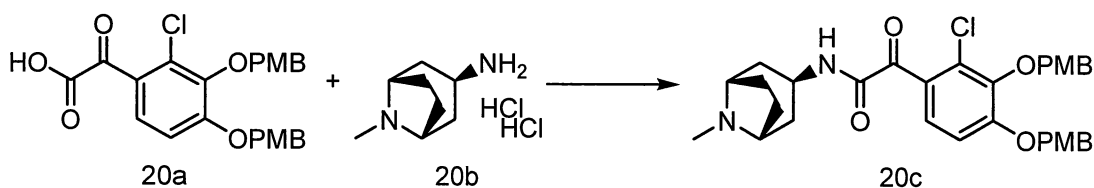
Hợp chất X-3 (25,6g, 30,0mmol) được sử dụng để tổng hợp hợp chất X-24

theo cách tương tự như ở bước (6) của ví dụ tham khảo 1.

Lượng chất thu được: 28,08g, (106%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,14 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,35-7,33 (3H, m), 6,91 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,91 (1H, dd, $J = 8,9, 4,9$ Hz), 5,27 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,21-5,18 (2H, m), 5,05 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 4,09-4,07 (2H, m), 3,82 (3H, s), 1,62 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,55 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,53 (9H, s), 1,41 (9H, s).

Ví dụ 20: Tổng hợp hợp chất I-20



Bước (1): Hợp chất 20a + Hợp chất 20b $\rightarrow$ Hợp chất 20c

Dung dịch chứa hợp chất 20a (1,00g, 2,19mmol) trong 1 diclometan (10ml) được làm lạnh bằng đá, và bổ sung DIEA (573 μl , 3,28mmol) và diphenyl clophotphat (681 μl , 3,28mmol) vào đó. Chất lỏng được khuấy ở 0°C trong 30 phút.

Dung dịch chứa hợp chất 20b (513g, 2,41mmol) trong 1 diclometan (10ml) được làm lạnh bằng đá, và bổ sung triethylamin(698 μ l, 5,03mmol) và dung dịch photphat vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, bổ sung natri hydroxit nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat hai lần. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, sau đó là nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Chất vô cơ được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được cô và sau đó được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 20c dưới dạng dầu bột màu vàng.

Lượng chất thu được: 1,00g (79%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,75 (3H, d, $J = 14,56$ Hz), 1,86 (2H, dd, $J = 15,31, 6,65$ Hz), 2,18-2,21 (2H, m), 2,28-2,30 (2H, m), 2,33 (3H, s), 3,23 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,96 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,83 (2H, d, $J = 8,53$ Hz), 6,91-6,96 (3H, m), 7,33-7,36 (4H, m), 7,65 (1H, d, $J = 8,78$ Hz).

Bước (2): Hợp chất X-1 + Hợp chất 20c $\rightarrow$ Hợp chất 20d $\rightarrow$ Hợp chất I-20

Dung dịch chứa hợp chất 20c (579mg, 1,0mmol) trong dimetylformamit (2,0ml) được làm lạnh bằng đá. Bình phản ứng sau đó được khử khí dưới áp suất giảm, và bổ sung hợp chất X-1 (932mg, 1,0mmol) vào đó. Sau khi khuấy ở 0°C trong 7 giờ, hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ vào natri clorua nước 5% và natri hydro sulfite được làm lạnh bằng nước đá. Chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được tạo huyền phù trong nước. Huyền phù được làm khô lạnh để thu được hợp chất 20d dưới dạng chất rắn màu nâu. Hợp chất 20d thu được được sử dụng như nguyên trạng, mà không cần tinh chế, ở phản ứng tiếp theo.

Tổng lượng hợp chất 20d thu được được hòa tan trong diclometan (12ml), và dung dịch được làm lạnh đến -40°C . Sau đó bổ sung vào đó anisol (1,09ml, 10mmol) và 2mol/l dung dịch nhôm clorua (5,0ml, 10mmol) trong nitrometan một cách lần lượt. Chất lỏng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Bổ sung diisopropyl ete và một lượng nhỏ nước vào chất lỏng phản ứng, và chất thu được được khuấy để tạo ra chất kết tủa. Dịch nổi được loại bỏ bằng cách gạn. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric loãng và

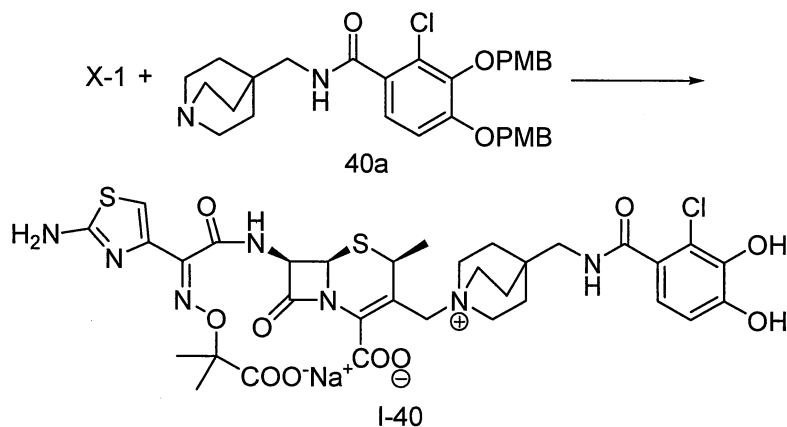
axetonitril vào chất không tan dính vào bình. Chất thu được được khuấy để hòa tan hoàn toàn. Sau đó bổ sung diisopropyl ete vào đó, và pha nước được tách. Pha hữu cơ được chiết một lần nữa bằng nước, và sau đó tất cả các pha nước thu được được kết hợp với nhau. Bổ sung nhựa HP20-SS vào đó. Axetonitril sau đó được chưng cất ra khỏi đó dưới áp suất giảm. Chất lỏng kết hợp thu được được tinh chế bằng sắc ký cột ODS. Phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được cô dưới áp suất giảm, và sau đó làm khô lạnh để thu được hợp chất I-20 dưới dạng bột màu vàng.

Lượng chất thu được: 385mg (43%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,51 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,58 (3H, d, $J = 7,15$ Hz), 2,17 (2H, d, $J = 16,81$ Hz), 2,37-2,61 (5H, m), 2,71-2,85 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,95 (1H, s), 4,04-4,11 (3H, m), 4,24 (1H, t, $J = 7,53$ Hz), 5,46 (1H, d, $J = 4,89$ Hz), 5,83 (1H, d, $J = 4,89$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 8,66$ Hz), 7,02 (1H, s), 7,37 (1H, d, $J = 8,66$ Hz).

MS ($m+1$) = 820,28

Ví dụ 40: Tổng hợp hợp chất I-40



Bước (1): Hợp chất X-1 + Hợp chất 40a $\rightarrow$ Hợp chất I-40

Từ hợp chất X-1 (932mg, 1,0mmol) và hợp chất 40a (543mg, 1,0mmol), hợp chất I-40 thu được dưới dạng bột màu trắng sử dụng phương pháp giống như ở ví dụ 20.

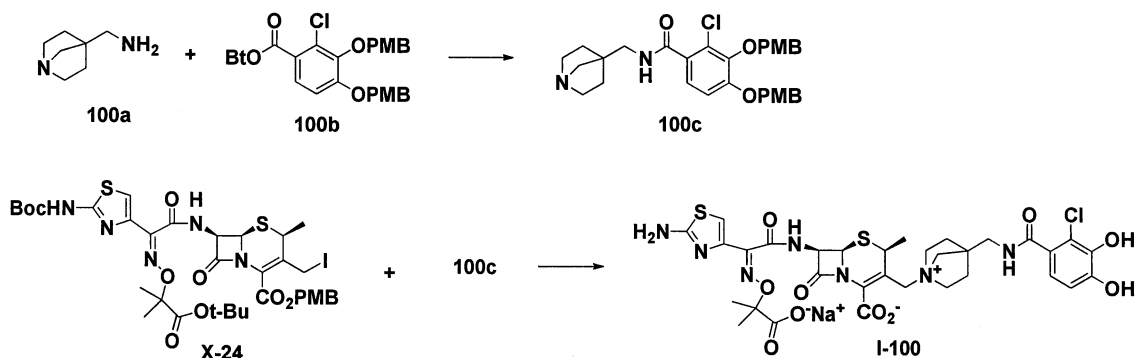
Hiệu suất: 523mg, (64%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,51 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,56 (3H, d, $J = 7,15$ Hz), 1,96 (6H, t, $J = 7,59$ Hz), 3,35 (2H, s), 3,45-3,57 (6H, m), 4,05-4,09 (2H, m), 4,64 (1H, d, $J = 14,31$

(Hz), 5,45 (1H, d, $J = 4,89$ Hz), 5,85 (1H, d, $J = 4,89$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 8,41$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,41$ Hz), 7,00 (1H, s).

MS ($m+1$) = 792,01

Ví dụ 100: Tổng hợp hợp chất I-100



Bước (1): Hợp chất 100a + Hợp chất 100b $\rightarrow$ Hợp chất 100c

Bổ sung 100a (6,69g, 53mmol) trong THF (50ml) vào dung dịch 100b (28,9g, 53mmol) trong THF (250ml) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit, nước và dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magie sulfat. Magie sulfat được lọc, và sau đó chất lỏng được cô dưới áp suất giảm. Sau đó, chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc, và được rửa bằng diisopropyl ete để thu được hợp chất 100c (24,1g, 85%)

hợp chất 100c

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,40 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,16 (2H, s), 4,89 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,53 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,85-2,78 (2H, m), 2,57-2,54 (2H, m), 2,25 (2H, s), 1,62-1,57 (2H, m), 1,24-1,18 (2H, m).

Bước (2): Hợp chất X-24 + Hợp chất 100c $\rightarrow$ Hợp chất I-100

Hợp chất X-24 (886mg, 1mmol) và hợp chất 100c (537mg, 1mmol) được sử dụng để tổng hợp hợp chất đích theo cách tương tự như ở ví dụ 86.

Lượng chất thu được: 500mg (63%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7,01 (1H, s), 6,95 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,82 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,45 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,92 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,28 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,07-4,02 (1H, m), 3,71-3,56 (6H, m), 3,44-3,42 (1H, br m), 3,35-3,33 (1H, br m), 2,24 (2H, br s), 2,01 (2H, br s), 1,57 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,52 (3H, s), 1,50 (3H, s).

$[\text{M}+\text{H}] = 778,19$

Hợp chất (I) theo sáng chế được đánh giá hoạt tính kháng khuẩn in vitro của nó.
(Phương pháp)

Việc đo nồng độ ức chế tối thiểu (MIC: $\mu\text{g/ml}$) được tiến hành theo phương pháp CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), và lượng vi khuẩn được nuôi cấy là 5×10^5 cfu/ml, và canh thang Iso-Sensitest được điều chỉnh cation chứa Apo-transferrin ở người được sử dụng làm môi trường thử nghiệm, và việc thử nghiệm được tiến hành sử dụng phương pháp pha loãng vi lượng thể lỏng. Vi khuẩn sử dụng được liệt kê dưới đây.

[Bảng 1]

Số	Loài	Tên chủng	Enzym được sinh ra	Dạng chủng
1	E.Coli	JMI1890	PER-1, TEM-1	chủng sinh ra ESBL
2	A.baumannii	JMI7	PER-1, OXA-23, 51	chủng sinh ra carbapenemaza dạng ESBL và OXA
3	A.baumannii	JMI2346	OXA-51, TEM	chủng sinh ra carbapenemaza dạng ESBL và OXA
4	K.pneumoniae	SR01358	KPC-2	chủng sinh ra carbapenemaza dạng ESBL và KPC

(Kết quả)

Các kết quả thử nghiệm được thể hiện ở các bảng dưới đây. Các giá trị của hoạt tính ức chế được biểu thị bằng microgram/ml ($\mu\text{g/ml}$).

[Bảng 2]

Hợp chất	E.Coli JMI:1890	A.baumannii JMI:7	A.baumannii JMI:2346	K.pneumoniae SR01358
I-40	0,5	1	4	0,063

[Bảng 3]

Hợp chất	E.Coli JMI:1890	A.baumannii JMI:7	A.baumannii JMI:2346	K.pneumoniae SR01358
I-100	0,125	0,5	1	0,063

Như được thể hiện trên đây, các hợp chất (I) theo sáng chế có phổ kháng vi sinh vật, cụ thể là, phổ kháng khuẩn hiệu nghiệm kháng lại vi khuẩn Gram âm, và/hoặc hiệu quả kháng lại vi khuẩn kháng nhiều loại thuốc, và ngoài ra có tính ổn định cao kháng lại vi khuẩn Gram âm tiết ra beta-lactamaza.

Ví dụ bào chế 1

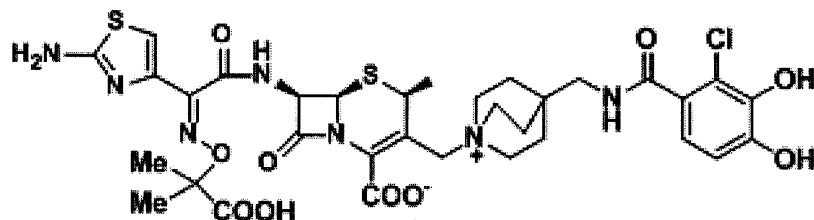
Bột của hợp chất theo sáng chế được điều chế để bào chế thuốc tiêm.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có phổ kháng khuẩn rộng kháng lại vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn Gram dương, và có hiệu quả làm thuốc chống vi trùng có độ ổn định cao kháng lại vi khuẩn Gram âm tiết ra beta-lactamaza. Ngoài ra, hợp chất này có tác dụng tốt, và có khả năng hòa tan trong nước cao, và vì thế đặc biệt có hiệu quả làm thuốc tiêm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

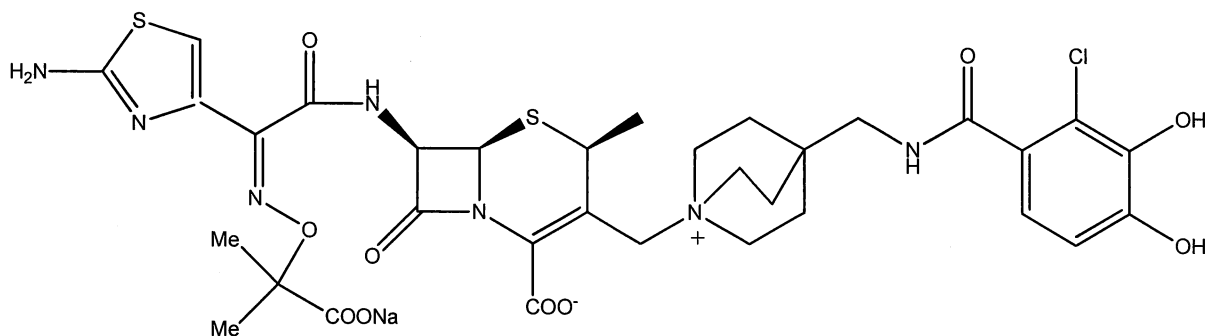
1. Hợp chất có công thức sau:



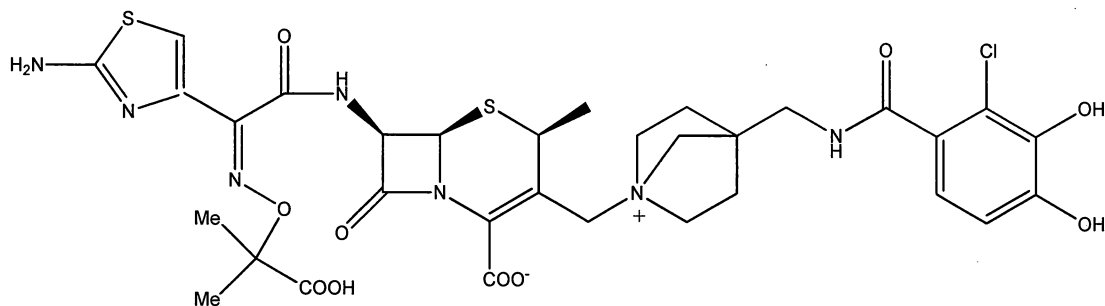
; hoặc

muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



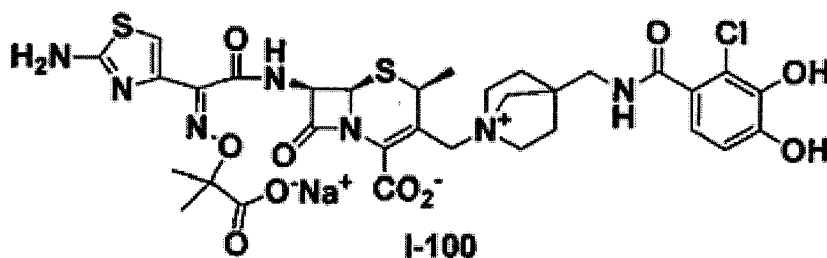
3. Hợp chất có công thức sau:



; hoặc

muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là:



5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 3, trong đó muối được dụng được chọn từ muối

được tạo thành từ lithi, natri, kali, canxi, bari, magie, kẽm, sắt, amoniac, trimetylamin, trietylamin, dicyclohexylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, meglumin, dietanolamin, etylendiamin, pyridin, picolin, quinolin, axit amin, axit clohydric, axit sulphuric, axit nitric, axit carbonic, axit hydrobromic, axit phosphoric, axit hydroiodic, axit formic, axit axetic, axit propionic, axit trifloroaxetic, axit xitric, axit lactic, axit tartaric, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit mandelic, axit glutaric, axit malic, axit benzoic, axit phthalic, axit ascorbic, axit benzensulphonic, axit p-toluensulfonic, axit metansulphonic, hoặc axit etansulphonic.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó muối được dụng được chọn từ muối được tạo thành từ lithi, natri, kali, axit amin, axit clohydric, axit sulphuric, axit nitric, axit carbonic, axit hydrobromic, axit phosphoric hoặc axit hydroiodic.

7. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 và ít nhất một hoặc nhiều tá dược được dụng.