



(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) 
1-0022717

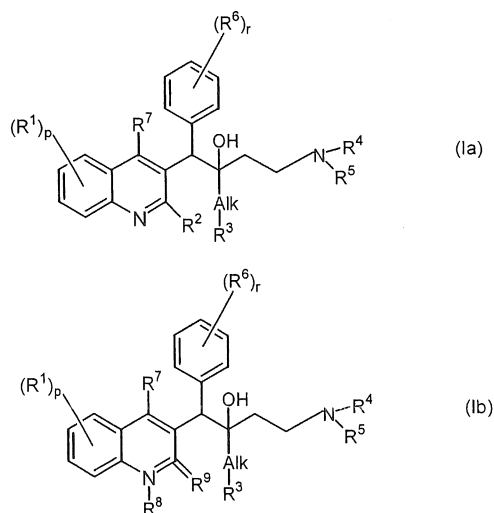
(51)⁷ **A61K 31/4353, A61P 31/04, C07D**
215/22, 215/227, 215/36

(13) **B**

-
- (21) 1-2007-02681 (22) 26.06.2006
(86) PCT/EP2006/063556 26.06.2006 (87) WO2007/000436 04.01.2007
(30) 05105769.3 28.06.2005 EP
(45) 27.01.2020 382 (43) 26.05.2008 242
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) ANDRIES, Koenraad, Jozef, Lodewijk, Marcel (BE), KOUL, Anil (IN),
GUILLEMONT, Jerome, Emile, Georges (FR), MOTTE, Magali, Madeleine, Simone
(FR)
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)
-

(54) **HỢP CHẤT QUINOLIN DÙNG LÀM TÁC NHÂN CHỐNG VI KHUẨN, TỔ HỢP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn với điều kiện là bệnh nhiễm khuẩn này không phải bệnh nhiễm vi khuẩn Mycobacterium, hợp chất này là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib):



hoặc muối cộng axit hoặc bazơ được dụng của chúng, dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng, dạng hồ biến của chúng hoặc dạng N-oxit của chúng. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến tổ hợp và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất quinolin để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn, tổ hợp và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc kháng lại các chất kháng sinh thông thường là một vấn đề đang được quan tâm. Một số ví dụ điển hình gồm *Streptococcus pneumoniae* kháng penicillin, enterococci kháng vancomycin, *Staphylococcus aureus* kháng methicillin, salmonellae kháng đa thuốc.

Hậu quả của việc kháng lại các chất kháng sinh là rất nghiêm trọng. Việc điều trị sẽ không có tác dụng đối với các bệnh nhiễm do vi khuẩn kháng thuốc gây ra, kết quả là bệnh tật kéo dài và nguy cơ tử vong cao. Không điều trị được cũng dẫn đến khoảng thời gian có khả năng lây nhiễm kéo dài ra, điều này làm tăng số lượng người bị nhiễm do đi lại trong cộng đồng và theo đó làm cho mọi người đều có nguy cơ mắc bệnh nhiễm do chủng kháng thuốc gây ra. Các bệnh viện trên toàn thế giới là những nơi trọng tâm cần chống vi khuẩn. Sự kết hợp giữa những bệnh nhân miễn cảm cao, sử dụng những thuốc kháng khuẩn mạnh và kéo dài, và khả năng nhiễm khuẩn chéo đã tạo ra những bệnh nhiễm với vi khuẩn gây nhiễm có tính kháng cao.

Việc tự sử dụng thuốc kháng vi khuẩn là một yếu tố quan trọng góp phần tạo ra tính kháng thuốc. Thuốc kháng vi khuẩn được sử dụng tự ý có thể là không cần thiết, thường sử dụng với liều không đủ cao, hoặc có thể không chứa hoạt chất với hàm lượng đủ cao.

Bệnh nhân có tuân theo chế độ điều trị không lại là một vấn đề quan trọng khác. Bệnh nhân quên không dùng thuốc, điều trị không liên tục khi họ bắt đầu cảm thấy đỡ, hoặc có thể không có khả năng thực hiện đầy đủ đợt điều trị, theo đó tạo ra môi trường lý tưởng để vi khuẩn thích ứng chứ không bị tiêu diệt.

Do tình trạng kháng nhiều thuốc kháng sinh hiện nay, nên bác sỹ phải đối mặt với những bệnh nhiễm mà chẳng có liệu pháp hiệu quả nào. Tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử

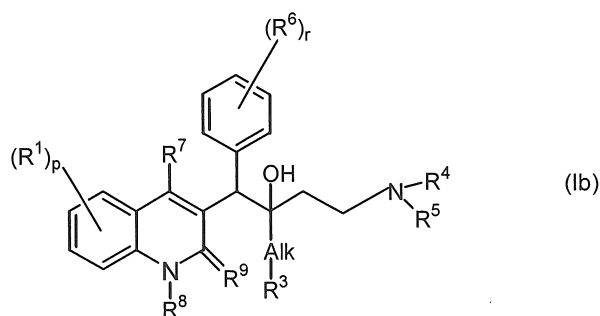
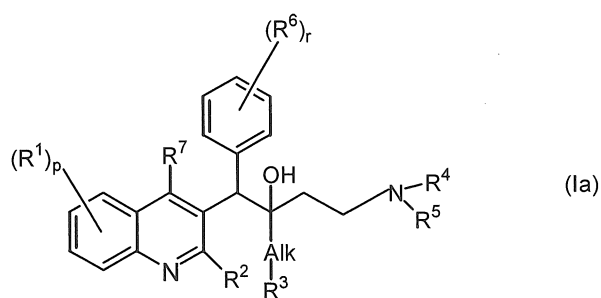
vong và phí tổn đối với các bệnh nhiễm này mang lại một gánh nặng ngày càng tăng cho các hệ thống chăm sóc sức khỏe trên toàn thế giới.

Do đó, có nhu cầu cao về các hợp chất mới để điều trị bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt là điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các chủng kháng thuốc gây ra.

WO2004/011436 bộc lộ các hợp chất quinolin được thể có có hoạt tính chống lại các vi khuẩn Mycobacterium, đặc biệt là chống lại *Mycobacterium tuberculosis*. Một hợp chất đặc biệt trong số các hợp chất quinolin được thể được mô tả trong Science (2005), 307, 223-227. Hiện nay đã phát hiện ra rằng các hợp chất quinolin được mô tả trong WO2004/011436 cũng có hoạt tính chống lại các vi khuẩn khác Mycobacterium.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn, hợp chất này là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib):



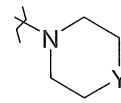
muối cộng axit hoặc bazơ được dùng của chúng, dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng, dạng hỗn hợp của chúng hoặc dạng N-oxit của chúng, trong đó:

R¹ là hydro, halo, haloalkyl, xyano, hydroxy, Ar, Het, alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl hoặc di(Ar)alkyl;

p là số nguyên 1, 2, 3 hoặc 4;

R² là hydro, hydroxy, mercapto, alkyloxy, alkyloxyalkyloxy, alkylthio,

mono hoặc di(alkyl)amino hoặc gốc có công thức



là CH₂, O, S, NH hoặc N-alkyl;

R³ là Ar hoặc Het;

mỗi R⁴ và R⁵ độc lập là hydro, alkyl hoặc benzyl; hoặc

R⁴ và R⁵ cùng với N mà chúng gắn vào có thể tạo thành gốc được chọn từ nhóm gồm có pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, morpholinyl và thiomorpholinyl, tùy ý được thế bằng alkyl, halo, haloalkyl, hydroxy, alkyloxy, amino, mono- hoặc dialkylamino, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl hoặc pyrimidinyl;

R⁶ là hydro, halo, haloalkyl, hydroxy, Ar, alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl hoặc di(Ar)alkyl; hoặc

hai gốc R⁶ liên kề có thể cùng nhau tạo thành gốc hóa trị hai có công thức:



r là số nguyên 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

R⁷ là hydro, alkyl, Ar hoặc Het;

R⁸ là hydro hoặc alkyl;

R⁹ là oxo; hoặc

R⁸ và R⁹ cùng nhau tạo thành gốc $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

alkyl là gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; hoặc là gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon; hoặc là gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon

gắn với gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; trong đó mỗi nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bằng hydroxy, alkyloxy hoặc oxo;

Alk là gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

Ar là nhân đồng vòng được chọn từ nhóm gồm có phenyl, naphtyl, axenaphtyl và tetrahydronaphtyl, mỗi nhân đồng vòng tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxy, halo, xyano, nitro, amino, mono- hoặc dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloxy, haloalkyloxy, carboxyl, alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, morpholinyl và mono- hoặc dialkylaminocarbonyl;

Het là gốc dị vòng đơn được chọn từ nhóm gồm có *N*-phenoxypiperidinyl, piperidinyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl; hoặc là gốc dị vòng kép được chọn từ nhóm gồm có quinolinyl, quinoxalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl và benzo[1,3]dioxolyl; mỗi gốc dị vòng đơn hoặc kép có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, hydroxy, alkyl, alkyloxy, và Ar-carbonyl;

halo là phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có flo, clo, bromo và iodo; và

haloalkyl là gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon gắn với gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halo;

với điều kiện là bệnh nhiễm khuẩn này không phải bệnh nhiễm vi khuẩn *Mycobacterium*.

Các hợp chất có công thức (Ia) và (Ib) có liên quan đến nhau ở chỗ, ví dụ hợp chất có công thức (Ib), với R^9 là oxo thì tương đương về mặt hồ biến với hợp chất có công thức (Ia), trong đó R^2 là hydroxy (hiện tượng hồ biến keto-enol).

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây, alkyl là gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; hoặc là gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon; hoặc là gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon gắn với gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; trong đó mỗi nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bằng hydroxy, alkyloxy hoặc oxo.

Tốt hơn nếu alkyl là metyl, etyl hoặc xyclohexylmetyl, tốt hơn nữa nếu là metyl hoặc etyl. Theo một phương án ưu tiên, alkyl trong tất cả các định nghĩa nêu trên hoặc dưới đây là C_{1-6} alkyl, gốc này là gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon ví dụ metyl, etyl, propyl, 2-metyl-etyl, pentyl, hexyl và các gốc tương tự. Một phân nhóm được ưu tiên của C_{1-6} alkyl là C_{1-4} alkyl, gốc này là gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon ví dụ metyl, etyl, propyl, 2-metyl-etyl và các gốc tương tự.

Như được sử dụng ở đây, Alk là gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nếu Alk là C_{1-6} alkandiyl, gốc này là gốc hydrocacbon no hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, metylen, 1,2-etandiyl hoặc etylen, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl, 1,6-hexandiyl và các gốc tương tự.

Như được sử dụng ở đây, Ar là nhân đồng vòng được chọn từ nhóm gồm có phenyl, naphtyl, axenaphtyl, tetrahydronaphtyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxy, halo, xyano, nitro, amino, mono- hoặc dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloxy, haloalkyloxy, carboxyl, alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, morpholinyl và mono- hoặc

dialkylaminocarbonyl. Tốt hơn nếu Ar là naphthyl hoặc phenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc alkyloxy.

Như được sử dụng ở đây, Het là gốc dị vòng đơn được chọn từ nhóm gồm có *N*-phenoxy-piperidinyl, piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl; hoặc là gốc dị vòng kép được chọn từ nhóm gồm có quinolinyl, quinoxalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl và benzo[1,3]dioxolyl; mỗi gốc dị vòng đơn hoặc kép có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, hydroxy, alkyl, alkyloxy và Ar-carbonyl. Tốt hơn nếu Het là furanyl, piperidinyl, pyridinyl hoặc benzo[1,3]dioxolyl hoặc Het là thienyl, furanyl, pyridinyl hoặc benzo[1,3]dioxolyl.

Như được sử dụng ở đây, halo là phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có flo, clo, bromo và iodo và haloalkyl là gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon gắn với gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halo. Tốt hơn nếu halo là bromo, flo hoặc clo và tốt hơn nếu haloalkyl là polyhaloC₁₋₆alkyl, gốc này được định nghĩa là C₁₋₆alkyl được thế một lần hoặc nhiều lần bằng halo, ví dụ, metyl với một hoặc nhiều nguyên tử flo, ví dụ, diflometyl hoặc triflometyl, 1,1-diflo-etyl và các gốc tương tự. Trong trường hợp nhiều hơn một nguyên tử halo gắn với nhóm alkyl trong định nghĩa haloalkyl hoặc polyhaloC₁₋₆alkyl, thì chúng có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Định nghĩa của Het bao hàm tất cả các dạng đồng phân có thể có của các dị vòng, ví dụ, pyrrolyl bao gồm 1*H*-pyrrolyl và 2*H*-pyrrolyl.

Ar hoặc Het được liệt kê trong các định nghĩa phần tử thế của các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) (xem ví dụ R³) được đề cập trên đây hoặc dưới đây có thể gắn với phần còn lại của phân tử có công thức (Ia) hoặc (Ib) qua nguyên tử vòng khác loại

hoặc nguyên tử cacbon vòng bất kỳ nếu thích hợp, nếu không được chỉ ra khác. Do đó, ví dụ, khi Het là imidazolyl, thì nó có thể là 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl và các gốc tương tự.

Các đường vẽ từ các phần tử thể vào các hệ vòng chỉ ra rằng liên kết này có thể gắn vào nguyên tử vòng bất kỳ trong số các nguyên tử vòng thích hợp.

Khi hai gốc R^6 liên kề cùng nhau tạo thành gốc hóa trị hai có công thức $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, điều này có nghĩa là hai gốc R^6 liên kề cùng với vòng phenyl mà chúng gắn vào tạo thành naphtyl.

Khi sử dụng với mục đích chữa bệnh, các muối của các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) là các muối, trong đó ion trái dấu có tính dược dụng. Tuy nhiên, các muối của axit và bazơ không có tính dược dụng cũng có ứng dụng, ví dụ, để điều chế hoặc tinh chế hợp chất dược dụng. Tất cả các muối, được dụng hoặc không được dụng, đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các muối cộng được dụng như được đề cập trên đây hoặc dưới đây bao gồm các dạng muối cộng axit không độc có hoạt tính chữa bệnh mà các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) có thể tạo thành. Có thể dễ dàng thu được chúng bằng cách xử lý dạng bazơ bằng các axit thích hợp như các axit vô cơ, ví dụ, các axit halohydric, ví dụ các axit clohydric, bromhydric và các axit tương tự; axit sulfuric; axit nitric; axit phosphoric và các axit tương tự; hoặc các axit hữu cơ, ví dụ, các axit axetic, propanoic, hydroxyaxetic, 2-hydroxypropanoic, 2-oxopropanoic, oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, 4-metylbenzensulfonic, xyclohexansulfamic, 2-hydroxybenzoic, 4-amino-2-hydroxybenzoic và các axit tương tự. Ngược lại, dạng muối này có thể được chuyển hóa bằng cách xử lý bằng kiềm để thành dạng bazơ tự do.

Các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) chứa các proton có tính axit có thể được chuyển hóa thành các dạng muối cộng amin hoặc kim loại không độc có hoạt tính chữa bệnh của chúng bằng cách xử lý bằng các bazơ hữu cơ và vô cơ thích hợp. Các dạng muối bazơ thích hợp bao gồm, ví dụ, các muối amoni, các muối kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, ví dụ các muối lithi, natri, kali, magie, canxi và các muối

tương tự, các muối của các bazơ hữu cơ, ví dụ các amin thơm và béo bậc nhất, bậc hai và bậc ba như metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, bốn chất đồng phân butylamin, dimethylamin, diethylamin, dietanolamin, dipropylamin, diisopropylamin, di-*n*-butylamin, pyrrolidin, piperidin, morpholin, trimethylamin, triethylamin, tripropylamin, quinuclidin, pyridin, quinolin và isoquinolin, các muối benzathin, *N*-metyl-D-glucamin, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol, hydrabamin, và các muối của các axit amin, ví dụ, arginin, lyxin và các muối tương tự. Ngược lại, dạng muối này có thể được chuyển hóa bằng cách xử lý bằng axit thành dạng axit tự do.

Thuật ngữ muối cộng còn bao gồm các dạng cộng dung môi và các hydrat mà các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) có thể tạo thành. Các ví dụ về các dạng này là, ví dụ, hydrat, alcolat và các dạng tương tự.

Các dạng N-oxit của các hợp chất của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó một hoặc một số nguyên tử nitơ bậc ba được oxy hóa thành hợp chất gọi là N-oxit.

Các hợp chất có công thức (Ia) và (Ib) có thể được chuyển hóa thành các dạng N-oxit tương ứng theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để chuyển hóa nitơ hóa trị ba thành dạng N-oxit của nó. Nói chung, phản ứng N-oxy hóa này có thể được thực hiện bằng cách cho nguyên liệu có công thức (I) phản ứng với peroxit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp. Các peroxit vô cơ thích hợp bao gồm, ví dụ, hydro peroxit, peroxit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, ví dụ natri peroxit, kali peroxit; các peroxit hữu cơ thích hợp may bao gồm các peroxy axit, ví dụ, axit benzencarboperoxoic hoặc axit benzencarboperoxoic được thế halo, ví dụ axit 3-clobenzencarboperoxoic, các axit peroxoalkanoic, ví dụ axit peroxoaxetic, alkylhydroperoxit, ví dụ t.butyl hydro-peroxit. Các dung môi thích hợp là, ví dụ, nước, rượu thấp, ví dụ etanol và các rượu tương tự, hydrocacbon, ví dụ toluen, keton, ví dụ 2-butanon, hydrocacbon được halogen hóa, ví dụ diclometan, và các hỗn hợp các dung môi này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rằng một số hợp chất có công thức (I) và các N-oxit hoặc các muối cộng của chúng có thể chứa

một hoặc nhiều tâm không đối xứng và tồn tại ở dạng các dạng đồng phân lập thể hóa học.

Các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) và một số hợp chất trung gian luôn có ít nhất hai nguyên tử cacbon không đối xứng trong cấu trúc của chúng, theo đó có thể có ít nhất 4 cấu trúc khác nhau về mặt lập thể hóa học.

Thuật ngữ "các dạng đồng phân lập thể hóa học", như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ tất cả các dạng đồng phân lập thể có thể có mà các hợp chất có công thức (Ia) và (Ib), và các N-oxit, các muối cộng hoặc các dẫn xuất chức sinh lý của chúng có thể có. Trừ khi được đề cập hoặc chỉ ra khác, công thức hóa học của các hợp chất được dùng để chỉ hỗn hợp tất cả các dạng đồng phân lập thể hóa học có thể có, các hỗn hợp này chứa tất cả các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân đối ảnh của cấu trúc phân tử cơ bản.

Cụ thể là, các nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có cấu hình R hoặc S; các phần tử thể trên các gốc vòng no (một phần) hóa trị hai có thể có cấu hình cis hoặc trans. Các hợp chất có các liên kết đôi có thể có hóa học lập thể E (entgegen) hoặc Z (zusammen) ở liên kết đôi này. Các thuật ngữ cis, trans, R, S, E và Z là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các dạng đồng phân lập thể hóa học của các hợp chất có công thức (Ia) và (Ib) cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo quy ước danh pháp CAS, khi hai nguyên tử cacbon không đối xứng của một cấu hình tuyệt đối đã biết có mặt trong một phân tử, ký hiệu R hoặc S được gán cho (theo quy tắc dãy Cahn-Ingold-Prelog) nguyên tử cacbon không đối xứng được đánh số thấp nhất, nguyên tử tham chiếu. Cấu hình của nguyên tử cacbon không đối xứng thứ hai được chỉ ra bằng cách sử dụng các ký hiệu liên hệ $[R^*, R^*]$ hoặc $[R^*, S^*]$, trong đó R^* luôn được dùng để chỉ nguyên tử tham chiếu và $[R^*, R^*]$ chỉ các tâm có cùng tính không đối xứng và $[R^*, S^*]$ chỉ các tâm có tính không đối xứng không giống nhau. Ví dụ, nếu nguyên tử cacbon không đối xứng được đánh số thấp nhất trong phân tử này có cấu hình S và nguyên tử cacbon không đối xứng thứ hai là R, thì ký hiệu lập thể sẽ là $S-[R^*, S^*]$. Nếu "α" và "β" được sử dụng: vị trí của phần tử thể được ưu tiên cao nhất trên nguyên tử cacbon không đối xứng trong hệ vòng có số vòng nhỏ

nhất luôn là vị trí “ α ” mặt phẳng trung bình theo bình phương khoảng cách được xác định bởi hệ vòng này. Vị trí của phần tử thế ưu tiên cao nhất trên nguyên tử cacbon không đối xứng khác trong hệ vòng so với vị trí của phần tử thế ưu tiên cao nhất trên nguyên tử tham chiếu được ký hiệu là “ α ”, nếu nó nằm ở cùng phía của mặt phẳng trung bình theo bình phương khoảng cách được xác định bởi hệ vòng này, hoặc “ β ”, nếu nó nằm ở phía kia của mặt phẳng trung bình theo bình phương khoảng cách được xác định bởi hệ vòng này.

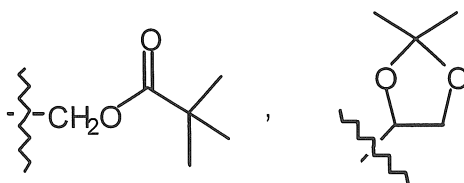
Khi một dạng đồng phân lập thể cụ thể được chỉ ra, thì điều này nghĩa là dạng này về cơ bản là tinh khiết, tức là (các) chất đồng phân khác chỉ chiếm lượng nhỏ hơn 50%, ưu tiên là nhỏ hơn 20%, ưu tiên hơn là nhỏ hơn 10%, ưu tiên hơn nữa là nhỏ hơn 5%, ưu tiên hơn nữa là nhỏ hơn 2% và ưu tiên nhất là nhỏ hơn 1%. Do đó, khi hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) được chỉ ra, ví dụ là (α S, β R), thì điều này nghĩa là hợp chất này về cơ bản không chứa chất đồng phân (α R, β S).

Các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) có thể được tổng hợp ở dạng hỗn hợp triệt quang của các chất đồng phân đối ảnh, chúng có thể được tách ra khỏi nhau theo các quy trình phân giải đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất triệt quang có công thức (Ia) hoặc (Ib) có thể được chuyển hóa thành các dạng muối đồng phân không đối quang tương ứng bằng cách cho phản ứng với axit không đối xứng thích hợp. Sau đó, các dạng muối đồng phân không đối quang này được tách ra, ví dụ, bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc chọn lọc và giải phóng các chất đồng phân đối ảnh bằng kiềm. Một cách khác để tách các dạng đồng phân đối ảnh của các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) là sắc ký lỏng sử dụng pha tĩnh không đối xứng. Các dạng đồng phân lập thể hóa học tinh khiết này cũng có thể được điều chế từ các dạng đồng phân lập thể hóa học tinh khiết tương ứng của các nguyên liệu thích hợp, với điều kiện là phản ứng xảy ra mang đặc thù lập thể. Nếu cần một chất đồng phân lập thể cụ thể, thì tốt hơn nếu hợp chất này sẽ được tổng hợp theo phương pháp mang đặc thù lập thể. Tốt hơn nếu các phương pháp này sử dụng các nguyên liệu tinh khiết đồng phân đối ảnh.

Các dạng hồ biến của các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) bao gồm các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó ví dụ nhóm enol được chuyển hóa thành nhóm keto (hiện tượng hồ biến keto-enol).

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất dẫn xuất (thường gọi là “tiền dược chất”) của các hợp chất có hoạt tính dược lý của sáng chế, chúng bị phân hủy in vivo để tạo ra các hợp chất của sáng chế. Các tiền dược chất thường (nhưng không phải luôn luôn) có hoạt tính ở thụ thể đích thấp hơn các hợp chất mà chúng phân hủy thành. Các tiền dược chất sẽ đặc biệt hữu dụng khi hợp chất mong muốn có tính chất hóa học hoặc vật lý làm cho việc cung cấp nó khó khăn hoặc không hiệu quả. Ví dụ, hợp chất mong muốn có thể có tính tan rất thấp, có thể rất khó đi qua niêm mạc biểu mô, hoặc nó có thể có thời gian bán hủy trong huyết tương rất ngắn. Các chi tiết khác về tiền dược chất có thể tìm thấy ở Stella, V. J. *et al.*, “Prodrugs”, *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112-176, và *Drugs*, 1985, 29, pp. 455-473.

Nói chung, các dạng tiền dược chất của các hợp chất có hoạt tính dược lý của sáng chế sẽ là các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), các muối cộng axit hoặc bazơ được dụng của chúng, các dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng, các dạng hồ biến của chúng và các dạng N-oxit của chúng, có nhóm axit được este hóa hoặc amit hóa. Ví dụ về các nhóm axit được este hóa này là các nhóm có công thức $-COOR^x$, trong đó R^x là C₁₋₆alkyl, phenyl, benzyl hoặc một trong số các nhóm sau:



Các nhóm được amit hóa gồm các nhóm có công thức $-CONR^yR^z$, trong đó R^y là H, C₁₋₆alkyl, phenyl hoặc benzyl và R^z là $-OH$, H, C₁₋₆alkyl, phenyl hoặc benzyl.

Các hợp chất của sáng chế có nhóm amino có thể được tạo dẫn xuất bằng keton hoặc aldehyt như formaldehyt để tạo thành bazơ Mannich. Bazơ này sẽ thủy phân theo động học bậc một trong dung dịch nước.

Bất cứ khi nào được sử dụng ở đây, thuật ngữ "các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)" cũng dùng để chỉ các muối cộng axit hoặc bazơ được dụng của chúng, các

dạng N-oxit của chúng, các dạng hỗn biến của chúng hoặc các dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng. Được ưu tiên đặc biệt là các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) tinh khiết về mặt lập thể hóa học.

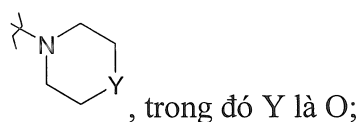
Phương án ưu tiên thứ nhất của sáng chế là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó Alk là metylen hoặc etylen, ưu tiên là etylen.

Phương án ưu tiên thứ hai là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó

R^1 là hydro, halo, xyano, Ar, Het, alkyl, và alkyloxy;

p là số nguyên 1, 2, 3 hoặc 4; ưu tiên là 1 hoặc 2;

R^2 là hydro, hydroxy, alkyloxy, alkyloxyalkyloxy, alkylthio hoặc gốc có công thức



R^3 là Ar hoặc Het;

mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro, alkyl hoặc benzyl;

R^6 là hydro, halo hoặc alkyl; hoặc

hai gốc R^6 liên kề có thể cùng nhau tạo thành gốc hóa trị hai có công thức



r là số nguyên 1;

R^7 là hydro;

R^8 là hydro hoặc alkyl;

R^9 là oxo; hoặc

R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành gốc $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=$;

alkyl là gốc hydrocarbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; hoặc là gốc hydrocarbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử

cacbon; hoặc là gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon gắn với gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; trong đó mỗi nguyên tử cacbon có thể tùy ý được thế bằng hydroxy;

Alk là etylen;

Ar là nhân đồng vòng được chọn từ nhóm gồm có phenyl, naphtyl, axenaphtyl và tetrahydronaphtyl, mỗi nhân đồng vòng tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, haloalkyl, xyano, alkyloxy và morpholinyl;

Het là gốc dị vòng đơn được chọn từ nhóm gồm có *N*-phenoxypiperidinyl, piperidinyl, furanyl, thienyl, pyridinyl và pyrimidinyl; hoặc là gốc dị vòng kép được chọn từ nhóm gồm có benzothienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl và benzo[1,3]dioxolyl; mỗi gốc dị vòng đơn hoặc kép có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl hoặc Ar-carbonyl; và

halo là phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có flo, clo và bromo.

haloalkyl là gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon gắn với gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halo.

Phương án ưu tiên thứ ba là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó R^1 là hydro, halo, alkyl, alkyloxy, Ar hoặc Het; tốt hơn nếu R^1 là hydro, halo, alkyl hoặc alkyloxy; tốt hơn nữa nếu R^1 là hydro hoặc halo; tốt nhất nếu R^1 là halo, ví dụ bromo hoặc clo, ưu tiên là bromo.

Phương án ưu tiên thứ tư là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó p là 1 hoặc 2; tốt hơn nếu p là 1; tốt hơn nữa nếu p là 1 và R^1 không phải là hydro.

Phương án ưu tiên thứ năm là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó p là 1 và phần tử thế R^1 nằm ở vị trí 5, 6 hoặc 7 của vòng quinolin; ưu tiên là ở vị trí 6.

Phương án ưu tiên thứ sáu là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó R^2 là hydro, alkyloxy, alkylthio, alkyloxyalkyloxy hoặc mono hoặc di(alkyl)amino; tốt hơn nếu R^2 là hydro, alkyloxy hoặc alkylthio; tốt hơn nữa nếu R^2 là alkyloxy hoặc alkylthio; tốt nhất nếu R^2 là alkyloxy, ưu tiên là C_{1-4} alkyloxy; ưu tiên hơn nữa là metyloxy.

Phương án ưu tiên thứ bảy là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó R^3 là Ar, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, tốt hơn nếu phần tử thế này là halo, haloalkyl, alkyloxy, haloalkyloxy hoặc alkyl; tốt hơn nữa nếu phần tử thế này là halo, haloalkyl hoặc alkyloxy; tốt hơn nữa nếu phần tử thế này là halo hoặc alkyloxy; tốt nhất nếu phần tử thế này là halo; tốt hơn nếu Ar trong định nghĩa R^3 là naphthyl hoặc phenyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử halo, ưu tiên là 4-halophenyl; tốt hơn nữa nếu R^3 là naphthyl hoặc phenyl; tốt nhất nếu R^3 là 1-naphthyl hoặc phenyl.

Một phương án ưu tiên khác là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó R^3 là Het, ưu tiên là benzo[1,3]dioxolyl.

Phương án ưu tiên thứ tám là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro, alkyl hoặc benzyl; ưu tiên là hydro hoặc alkyl, ưu tiên hơn là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; ưu tiên hơn là C_{1-4} alkyl; ưu tiên nhất là metyl.

Phương án ưu tiên thứ chín là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó R^4 và R^5 cùng với N mà chúng gắn vào tạo thành gốc được chọn từ nhóm gồm có pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidinyl, pyridinyl,

piperazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, morpholinyl và thiomorpholinyl, tùy ý được thế bằng alkyl, halo, haloalkyl, hydroxy, alkyloxy, amino, mono- hoặc dialkylamino, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl hoặc pyrimidinyl; tốt hơn nếu R^4 và R^5 cùng với N mà chúng gắn vào tạo thành gốc được chọn từ nhóm gồm có pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl và thiomorpholinyl, tùy ý được thế bằng alkyl, halo, haloalkyl, hydroxy, alkyloxy, amino, mono- hoặc dialkylamino, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl hoặc pyrimidinyl; ưu tiên hơn là R^4 và R^5 cùng với N mà chúng gắn vào tạo thành gốc được chọn từ nhóm gồm có piperidinyl hoặc morpholinyl, ưu tiên là piperidinyl.

Phương án ưu tiên thứ mười là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó R^6 là hydro, alkyl, alkyloxy hoặc halo; tốt hơn nếu R^6 là hydro.

Phương án ưu tiên thứ mười một là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó r là 1 hoặc 2; tốt hơn nếu r là 1.

Phương án ưu tiên thứ mười hai là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó R^7 là hydro hoặc metyl; tốt hơn nếu R^7 là hydro.

Phương án ưu tiên thứ mười ba là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó, chỉ đối với các hợp chất có công thức (Ib), R^8 là hydro hoặc alkyl; và R^9 là oxo; tốt hơn nếu R^8 là alkyl, ưu tiên là metyl, và R^9 là oxo.

Phương án ưu tiên thứ mười bốn là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó hợp chất là hợp chất có công thức (Ia).

Phương án ưu tiên thứ mười lăm là hợp chất có công thức (Ia) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó có một hoặc nhiều, ưu tiên là tất cả, các giới hạn sau:

R^1 là hydro, halo, alkyl, alkyloxy, Ar hoặc Het; ưu tiên là hydro, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy, Ar hoặc Het; ưu tiên hơn là hydro, bromo, metyl, metyloxy, hydroxymetyl, phenyl, pyridinyl, thienyl hoặc furanyl;

$p = 1$ hoặc 2 ; ưu tiên là 1 ;

R^2 là alkyloxy, alkylthio, mono- hoặc di(alkyl)amino, alkyloxyalkyloxy; ưu tiên là C_{1-4} alkyloxy, C_{1-4} alkylthio, mono- hoặc di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyloxy; ưu tiên hơn nữa là C_{1-4} alkyloxy, như metyloxy;

R^3 là naphtyl, phenyl, mỗi vòng trong số các vòng này có thể được thế; ưu tiên là phenyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ halo, haloalkyl, alkyloxy, haloalkyloxy hoặc alkyl; hoặc naphtyl; ưu tiên hơn là phenyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ halo, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy, halo C_{1-4} alkyloxy hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc naphtyl;

mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc alkyl; ưu tiên là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; ưu tiên hơn là hydro hoặc metyl; hoặc R^4 và R^5 cùng với N mà chúng gắn vào tạo thành piperidinyl;

R^6 là hydro, halo, alkyl hoặc alkyloxy; ưu tiên là hydro, halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} alkyloxy;

r là 1 ;

R^7 là hydro;

Alk là metylen hoặc etylen.

Phương án ưu tiên thứ mười sáu là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên được sử dụng để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm vi khuẩn gram-dương và/hoặc vi khuẩn gram-âm.

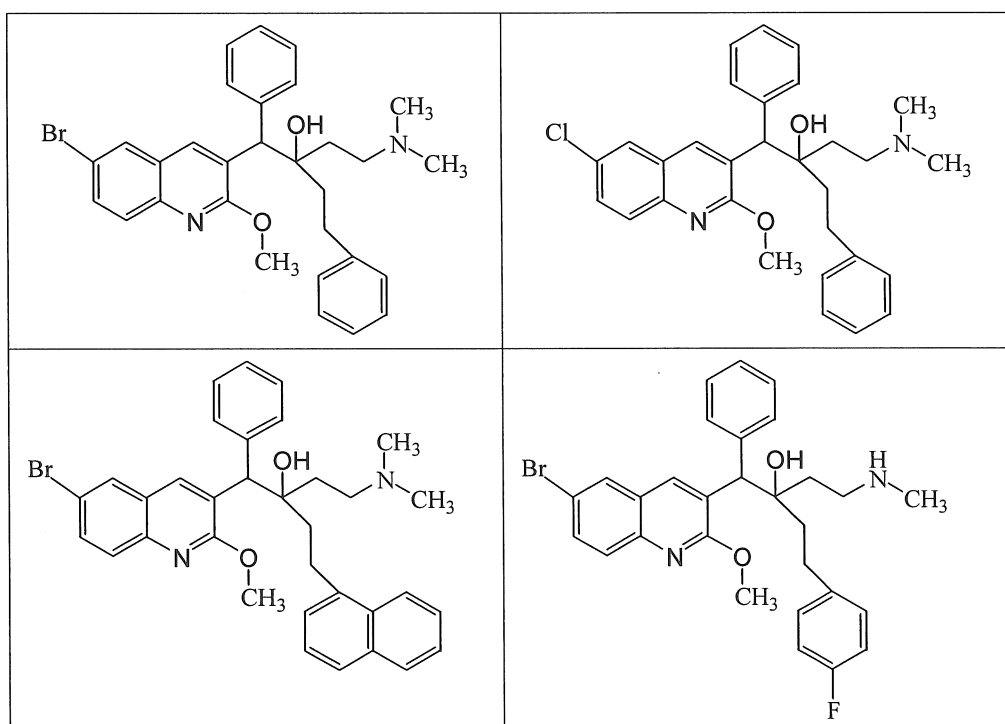
Phương án ưu tiên thứ mười bảy là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên được sử dụng để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm vi khuẩn gram-dương.

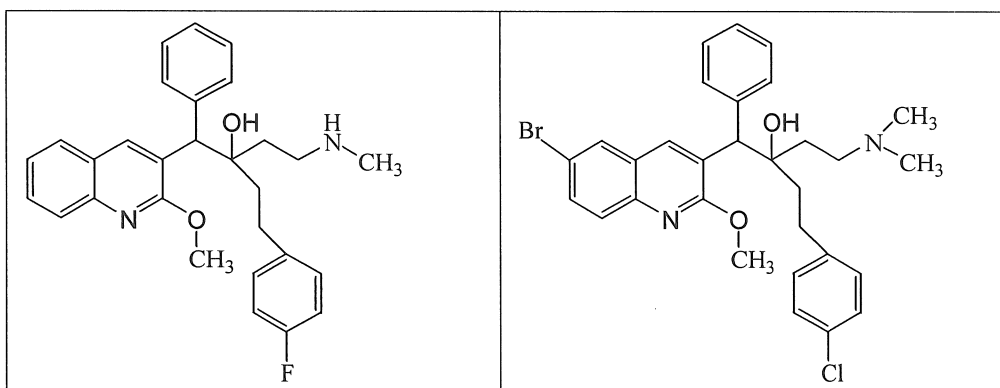
Phương án ưu tiên thứ mười tám là các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên được sử dụng để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm vi khuẩn gram-âm.

Phương án ưu tiên thứ mười chín là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên được sử dụng để sản xuất thuốc được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn, trong đó hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) có giá trị $IC_{90} < 15\mu\text{l/ml}$ đối với ít nhất một vi khuẩn, ưu tiên là vi khuẩn gram-dương; tốt hơn nếu giá trị $IC_{90} < 10\mu\text{l/ml}$; ưu tiên hơn là giá trị $IC_{90} < 5\mu\text{l/ml}$; giá trị IC_{90} được xác định như mô tả dưới đây dưới đây.

Tốt hơn nếu trong các hợp chất có công thức (Ia) và (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, thuật ngữ "alkyl" được dùng để chỉ $C_{1-6}\text{alkyl}$, ưu tiên hơn là $C_{1-4}\text{alkyl}$.

Các hợp chất được ưu tiên được chọn từ các hợp chất sau:



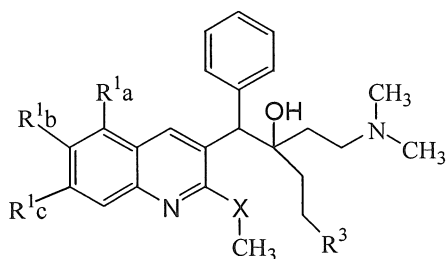


muối cộng axit hoặc bazơ được dựng của chúng, dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng, dạng hỗn biến của chúng hoặc dạng N-oxit của chúng.

Các hợp chất được ưu tiên đặc biệt được chọn từ hợp chất 14, 15, 7, 8, 9, 20, 39, 37, 38, 55 và 40 (xem các bảng dưới đây), N-oxit của chúng, dạng hỗn biến của chúng hoặc dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng; các hợp chất được ưu tiên hơn là các hợp chất 39, 37, 38, 55 và 40, N-oxit của chúng, dạng hỗn biến của chúng hoặc dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất bất kỳ trong các bảng từ 1 đến 5 dưới đây.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ

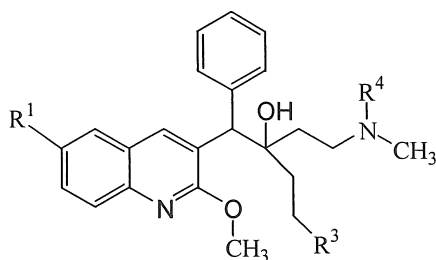


R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ³	X
H	H	H	phenyl	O
H	CH ₃	H	phenyl	O
H	OCH ₃	H	phenyl	O
H	Br	H	phenyl	S
H	Br	H	1-naphtyl	O
H	Br	CH ₃	phenyl	O
H	Cl	H	phenyl	O

R ¹ _a	R ¹ _b	R ¹ _c	R ³	X
Br	H	H	phenyl	O

muối cộng axit hoặc bazơ được dùng của chúng, dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng, dạng hỗn biến của chúng hoặc dạng N-oxit của chúng.

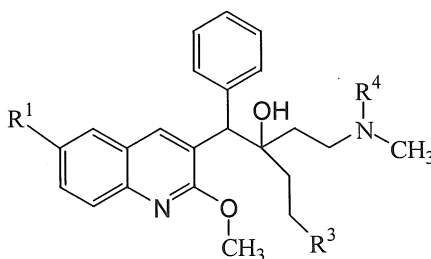
Sáng chế còn đề xuất hợp chất được chọn từ



R ¹	R ³	R ⁴
Br	4-florophenyl	H
H	4-florophenyl	H
Br	4-clorophenyl	CH ₃

muối cộng axit hoặc bazơ được dùng của chúng, dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng, dạng hỗn biến của chúng hoặc dạng N-oxit của chúng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất được chọn từ



R ¹	R ³	R ⁴	lập thể hóa học
Br	4-florophenyl	H	(A)
Br	4-florophenyl	H	(B)
H	4-florophenyl	H	(A)
H	4-florophenyl	H	(B)
Br	4-clorophenyl	CH ₃	(B)

muối cộng axit hoặc bazơ được dùng của chúng, dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng, dạng hỗn biến của chúng hoặc dạng N-oxit của chúng.

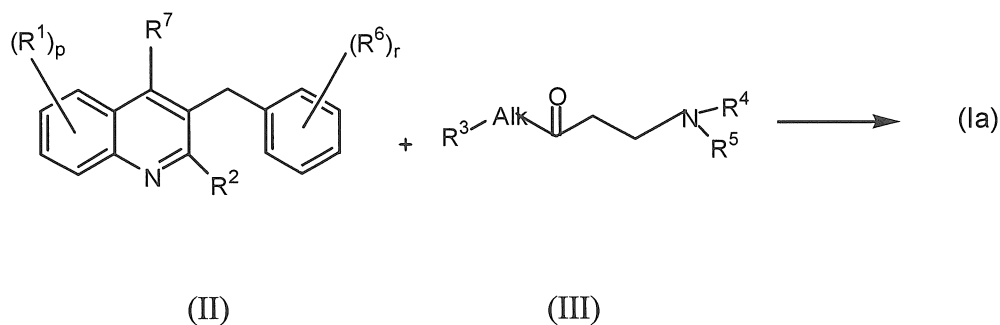
Tốt hơn nếu hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) là chất đồng phân không đối quang cụ thể (về cơ bản không chứa (các) chất đồng phân không đối quang khác). Trong trường hợp hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) có hai tâm không đối xứng, thì điều này nghĩa là hợp chất là hỗn hợp triệt quang của các chất đồng phân đối ảnh (R,S) và (S,R) hoặc hỗn hợp triệt quang của các chất đồng phân đối ảnh (R,R) và (S,S). Dưới đây, các hỗn hợp triệt quang của 2 chất đồng phân đối ảnh được chỉ ra ở dạng chất đồng phân không đối quang A hoặc B. Hỗn hợp triệt quang được chỉ ra ở dạng A hay B phụ thuộc vào việc liệu nó được tách ra đầu tiên trong quá trình tổng hợp (tức là A) hoặc thứ hai (tức là B). Tốt hơn nếu hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) là chất đồng phân đối ảnh cụ thể (về cơ bản không chứa các chất đồng phân đối ảnh khác). Trong trường hợp hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) có hai tâm không đối xứng, điều này nghĩa là hợp chất là chất đồng phân đối ảnh (R,S), (S,R), (R,R) hoặc (S,S). Dưới đây, các chất đồng phân đối ảnh cụ thể này được chỉ ra ở dạng A1, A2, B1 hoặc B2. Việc chất đồng phân đối ảnh được chỉ ra ở dạng A1, A2, B1 hay B2 phụ thuộc vào việc liệu nó được tách ra đầu tiên hay thứ hai trong quá trình tổng hợp.

Các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) có thể được điều chế theo các phương pháp mô tả trong WO2004/011436, tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Nói chung, các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế theo quy trình nhiều bước liên tục, mỗi bước là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Cụ thể là, các hợp chất có công thức (Ia) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (II) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (III) theo sơ đồ phản ứng sau (1):

Sơ đồ 1

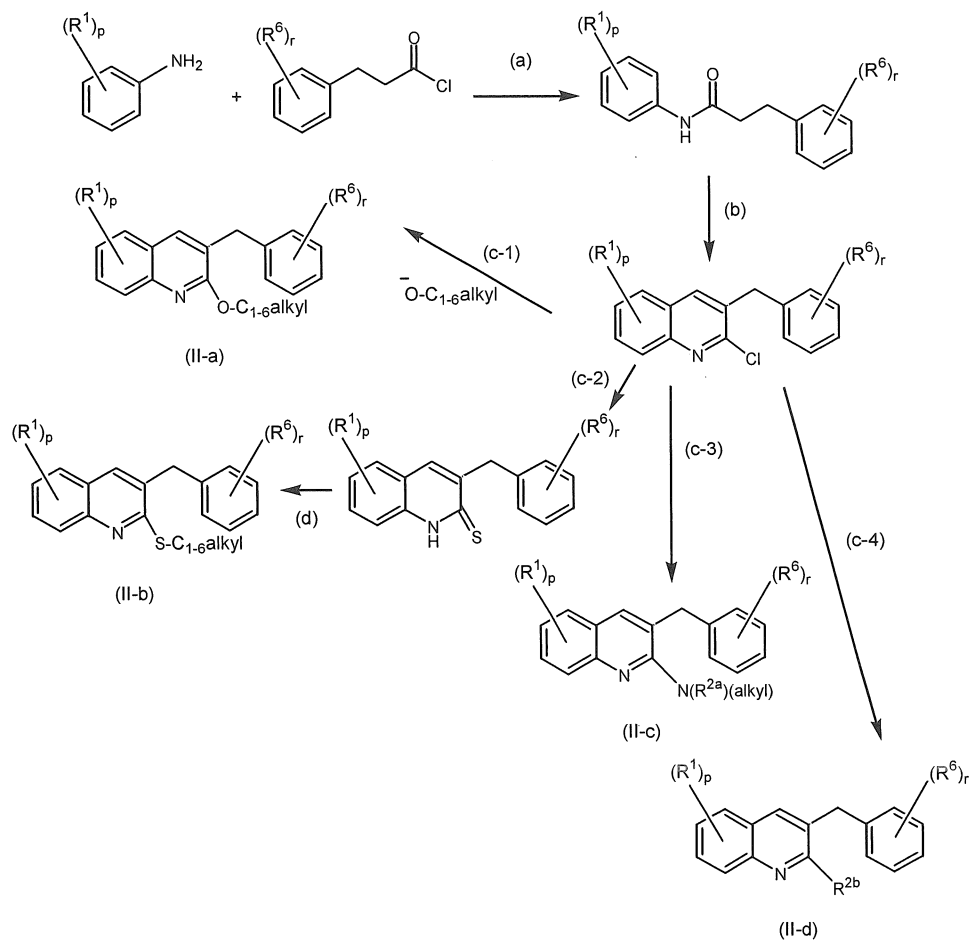


sử dụng nBuLi trong hỗn hợp diisopropyl amin và tetrahydrofuran, trong đó tất cả các ký hiệu được xác định theo phần trình bày về hợp chất có công thức (Ia). Việc khuấy có thể làm tăng tốc độ phản ứng. Có lợi nếu phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến -70°C .

Quy trình phản ứng này có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất có công thức (Ib).

Các nguyên liệu và các hợp chất trung gian có công thức (II) và (III) là các hợp chất có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các quy trình phản ứng thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các hợp chất trung gian có công thức (II-a) hoặc (II-b) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau (2)

Sơ đồ 2

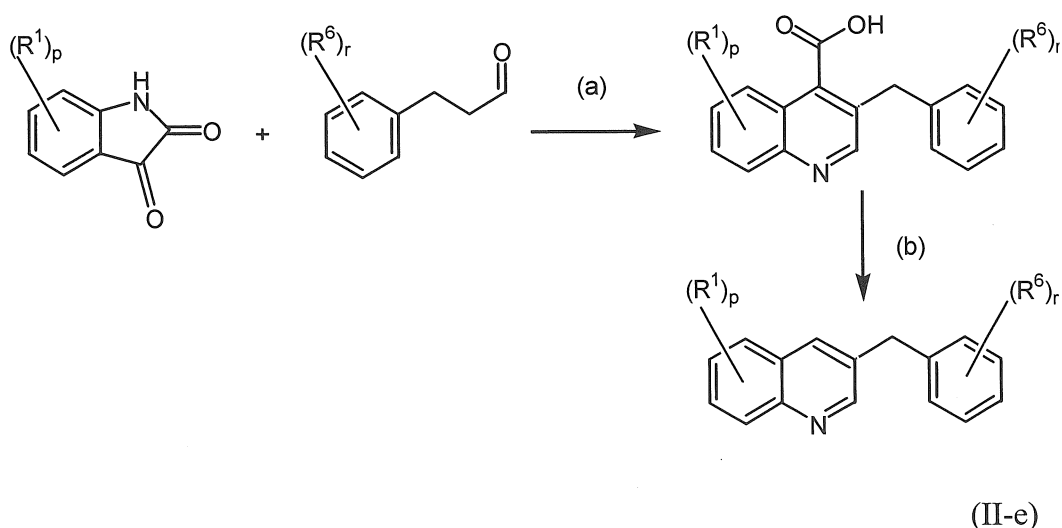


trong đó tất cả các ký hiệu được xác định theo phần trình bày về hợp chất có công thức (Ia). Sơ đồ phản ứng (2) bao gồm bước (a), trong đó anilin được thể thích hợp phản ứng với axylclorua thích hợp như 3-phenylpropionyl clorua, 3-flobenzenpropionyl clorua hoặc *p*-clobenzenpropionyl clorua, với sự có mặt của bazơ thích hợp, như trietylamin và dung môi trơ với phản ứng thích hợp, như metylen clorua hoặc etylen diclorua. Có lợi nếu phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu. Trong bước kế tiếp (b), sản phẩm cộng thu được ở bước (a) phản ứng với phosphoryl clorua (POCl_3) với sự có mặt của *N,N*-dimetylformamit (Formyl hóa Vilsmeier-Haack sau đó đóng vòng). Có lợi nếu phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu. Trong bước kế tiếp (c-1), nhóm R^2 đặc biệt, trong đó R^2 là, ví dụ, là gốc C_{1-6} alkyloxy được đưa vào bằng cách cho hợp chất trung gian thu được ở bước (b) phản ứng với $\text{O-C}_{1-6}\text{alkyl}$ với sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ $\text{HO-C}_{1-6}\text{alkyl}$. Hợp chất trung gian thu được ở bước (b) cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung

gian, trong đó R^2 là, ví dụ, gốc C_{1-6} alkylthio bằng cách phản ứng với $S=C(NH_2)_2$ với sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ rượu, ví dụ etanol (bước (c-2)), sau đó bằng cách phản ứng với C_{1-6} alkyl-I với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ K_2CO_3 và dung môi thích hợp, ví dụ 2-propanon. Hợp chất trung gian thu được ở bước (b) cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian, trong đó R^2 là $N(R^{2a})(alkyl)$, trong đó R^{2a} là hydro hoặc alkyl, bằng cách phản ứng với muối thích hợp của $NH(R^{2a})(alkyl)$ với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ kali cacbonat, và dung môi thích hợp, ví dụ axetonitril (bước (c-3)). Hợp chất trung gian thu được ở bước (b) cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian, trong đó R^2 là alkyloxyalkyloxy tùy ý được thế bằng alkyloxy, R^2 được biểu thị bởi R^{2b} , bằng cách phản ứng với alkyloxyalkylOH tùy ý được thế bằng alkyloxy với sự có mặt của NaH và dung môi thích hợp, ví dụ tetrahydrofuran (bước (C-4)).

Các hợp chất trung gian có công thức (II-e) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau (3), trong đó ở bước thứ nhất (a) indol-2,3-dion được thế phản ứng với 3-phenylpropionaldehyt được thế tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydroxit (phản ứng Pfitzinger), sau đó hợp chất axit carboxylic được khử carboxyl hóa trong bước kế tiếp (b) ở nhiệt độ cao với sự có mặt của dung môi trơ với phản ứng thích hợp như diphenylete.

Sơ đồ 3

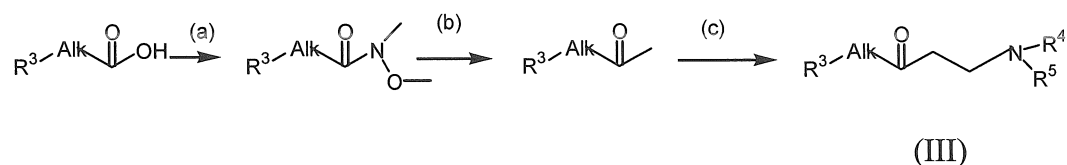


Rõ ràng từ phần trình bày trên đây và trong các phản ứng dưới đây, các sản phẩm phản ứng có thể được tách từ môi trường phản ứng và, nếu cần, tinh chế tiếp

theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như phương pháp chiết, phương pháp kết tinh và phương pháp sắc ký. Cũng rõ ràng nữa là các sản phẩm phản ứng tồn tại ở nhiều hơn một dạng đồng phân đối ảnh có thể được tách ra khỏi hỗn hợp theo các kỹ thuật đã biết, đặc biệt là sắc ký điều chế, như HPLC điều chế, sắc ký không đối xứng. Cũng có thể thu được các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ hoặc các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (Supercritical Fluid Chromatography - SCF).

Các hợp chất trung gian có công thức (III) là các hợp chất có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các quy trình phản ứng thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các hợp chất trung gian có công thức (III) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau (4):

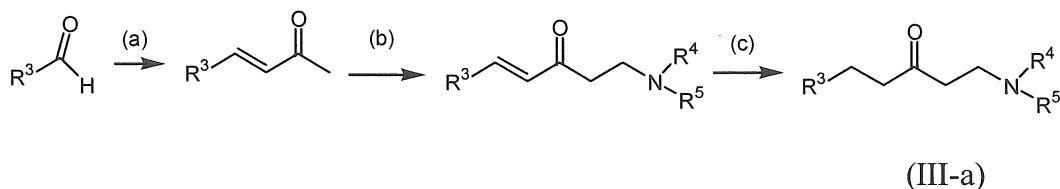
Sơ đồ 4



Sơ đồ phản ứng (4) bao gồm bước (a), trong đó ví dụ axit thích hợp phản ứng với $\text{NH(CH}_3\text{)(OCH}_3\text{)}$ với sự có mặt của 1,1'-carbonyldiimidazol và dung môi thích hợp, ví dụ CH_2Cl_2 . Trong bước kế tiếp (b), sản phẩm thu được ở bước (a) phản ứng với tác nhân phản ứng Grignard (CH_3MgCl) với sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ tetrahydrofuran. Trong bước kế tiếp (c), nhóm amino ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) được đưa vào bằng cách cho hợp chất trung gian thu được ở bước (b) phản ứng với amini bậc nhất hoặc bậc hai HNR^4R^5 với sự có mặt của $\text{CH}_2\text{(=O)}$, axit thích hợp, ví dụ axit clohydric và các axit tương tự, và dung môi thích hợp, ví dụ rượu, ví dụ etanol.

Các hợp chất trung gian có công thức (III), trong đó Alk là etylen, các hợp chất trung gian này có công thức (III-a), có thể được điều chế theo cách khác theo sơ đồ phản ứng sau (5):

Sơ đồ 5



Sơ đồ phản ứng 5 bao gồm bước (a), trong đó aldehyt thích hợp phản ứng với axeton với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ natri hydroxit. Trong bước kế tiếp (b), sản phẩm thu được ở bước (a) phản ứng với amini bậc nhất hoặc bậc hai HNR^4R^5 với sự có mặt của $\text{CH}_2(=\text{O})$, axit thích hợp, ví dụ axit clohydric và các axit tương tự, và dung môi thích hợp, ví dụ rượu, ví dụ etanol. Trong bước kế tiếp (c), sản phẩm thu được ở bước (b) được hydro hóa (H_2) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, ví dụ paladi trên than gỗ, và dung môi thích hợp, ví dụ nước và rượu, ví dụ etanol.

Các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) cũng có thể được chuyển hóa lẫn nhau theo các phản ứng chuyển hóa nhóm chức đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm phản ứng được mô tả dưới đây.

Ví dụ, các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^1 là halo, ưu tiên là bromo, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^1 là hydro, bằng cách phản ứng với HCOONH_4 với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp ví dụ paladi trên than gỗ, và với sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ rượu, ví dụ metanol. Điều kiện phản ứng này có thể được sử dụng để chuyển hóa hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^4 là benzyl, thành hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^4 là hydro.

Các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^1 là halo, ưu tiên là bromo, cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^1 là Het, ưu tiên là pyridin, bằng cách phản ứng với dẫn xuất axit boronic thích hợp của Het, ví dụ axit pyridin-3-boronic, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, ví dụ (triphenylphosphin)paladi(0), với sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ etylenglycol dimetylete, và bazơ thích hợp, ví dụ natri cacbonat.

Các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^1 là halo, ưu tiên là bromo, cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian, trong đó R^1 là formyl bằng cách phản ứng với *N,N*-dimetylformamit với sự có mặt của *n*BuLi và dung môi thích

hợp, ví dụ tetrahydrofuran. Sau đó, các hợp chất trung gian này có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), trong đó R^1 là $-\text{CH}_2\text{-OH}$ bằng cách phản ứng với tác nhân khử thích hợp, ví dụ NaBH_4 và với sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ rượu, ví dụ metanol, và tetrahydrofuran.

Như được chỉ ra ở trên, các hợp chất có công thức (Ia) và (Ib) có thể được sử dụng làm các tác nhân chống vi khuẩn.

Nói chung, các vi khuẩn gây bệnh có thể được phân loại thành vi khuẩn gây bệnh gram-âm hoặc gram-dương. Nói chung, các hợp chất có tính kháng sinh có hoạt tính chống lại cả vi khuẩn gây bệnh gram-dương và gram-âm generally được xem như là có phổ hoạt tính rộng. Các hợp chất của sáng chế được xem như là có hoạt tính chống lại các vi khuẩn gây bệnh gram-dương và/hoặc gram-âm. Cụ thể là, các hợp chất của sáng chế có hoạt tính chống lại ít nhất một vi khuẩn gram-dương, ưu tiên là chống lại một vài vi khuẩn gram-dương, ưu tiên hơn là chống lại một hoặc nhiều vi khuẩn gram-dương và/hoặc một hoặc nhiều vi khuẩn gram-âm.

Các hợp chất của sáng chế có hoạt tính kìm hãm hoặc tiêu diệt vi khuẩn.

Các ví dụ về các vi khuẩn ưa khí và yếm khí gram-âm và gram-dương, gồm Staphylococci, ví dụ *S. aureus*; Enterococci, ví dụ *E. faecalis*; Streptococci, ví dụ *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; Bacilli, ví dụ *Bacillus subtilis*; Listeria, ví dụ *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, ví dụ *H. influenza*; Moraxella, ví dụ *M. catarrhalis*; Pseudomonas, ví dụ *Pseudomonas aeruginosa*; và Escherichia, ví dụ *E. coli*.

Các vi khuẩn gây bệnh gram-dương, ví dụ Staphylococci, Enterococci và Streptococci là rất quan trọng bởi vì sự phát triển các chủng kháng thuốc, khó điều trị và khó diệt trừ tận gốc, từ ví dụ môi trường bệnh viện khi chúng có mặt. Các ví dụ về các chủng này là *Staphylococcus aureus* kháng methixilin (methicillin resistant *Staphylococcus aureus* - MRSA), staphylococci âm coagulaza kháng methixilin (methicillin resistant coagulase negative staphylococci - MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* kháng penixilin và *Enterococcus faecium* kháng đa thuốc.

Các hợp chất của sáng chế cũng có hoạt tính chống lại các chủng vi khuẩn kháng thuốc.

Các hợp chất của sáng chế có hoạt tính đặc hiệu chống lại *Streptococcus pneumoniae* và/hoặc *Staphylococcus aureus*, gồm *Staphylococcus aureus* kháng thuốc ví dụ *Staphylococcus aureus* kháng methixilin (MRSA), đặc biệt là chống lại *Staphylococcus aureus*, kể cả *Staphylococcus aureus* kháng thuốc. Các hợp chất của sáng chế có hoạt tính đặc biệt tốt khi chống lại SPN 6305 (*Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305)) và/hoặc STA 29213 (*Staphylococcus aureus* (ATCC29213)).

Cụ thể là, các hợp chất của sáng chế có hoạt tính chống lại các vi khuẩn mà khả năng tồn tại của nó phụ thuộc vào hoạt tính của synthaza ATP F1F0. Không bị bó buộc bởi lý thuyết, đã biết rằng hoạt tính của các hợp chất của sáng chế chính là khả năng ức chế synthaza ATP F1F0, cụ thể là khả năng ứng chế phức hệ F0 của synthaza ATP F1F0, cụ thể hơn nữa là khả năng ứng chế dưới đơn vị c của phức hệ F0 của synthaza ATP F1F0, nên có thể tiêu diệt các vi khuẩn bằng cách làm giảm lượng ATP trong tế bào của các vi khuẩn.

Bất cứ khi nào được sử dụng ở đây, các hợp chất của sáng chế có thể điều trị bệnh nhiễm khuẩn có nghĩa là các hợp chất của sáng chế có thể điều trị bệnh nhiễm một hoặc nhiều chủng vi khuẩn.

Bất cứ khi nào được sử dụng ở đây, bệnh nhiễm khuẩn không phải bệnh nhiễm Mycobacterium có nghĩa là bệnh nhiễm khuẩn này không phải bệnh nhiễm một hoặc nhiều chủng Mycobacterium.

Các hợp chất của sáng chế có giá trị $t_{1/2}$ chấp nhận được, tức là thời gian bán hủy ($t_{1/2}$) của hợp chất, được dùng để chỉ khoảng thời gian cần thiết để lượng hợp chất của sáng chế tồn tại trong cơ thể (hoặc trong huyết tương) giảm đi một nửa so với lượng ban đầu do các quá trình đào thải khác nhau.

Liều lượng cụ thể và tần suất cung cấp các hợp chất của sáng chế phụ thuộc vào hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) cụ thể được sử dụng, tình trạng bệnh lý cụ thể được điều trị, mức trầm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị, tuổi tác, trọng lượng, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian cung cấp và tình trạng sức khỏe của bệnh

nhân cụ thể, phương thức cung cấp cũng như các thuốc khác mà đối tượng có thể đang sử dụng, các yếu tố này là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, rõ ràng là lượng ngày hữu hiệu có thể giảm đi hoặc tăng lên phụ thuộc vào sự đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc phụ thuộc vào đánh giá của bác sỹ kê đơn.

Hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp ở dạng được dụng, có thể trong chất mang được dụng. Các hợp chất và các hỗn hợp của sáng chế bao gồm các hợp chất có thể được cung cấp bằng các con đường như khu trú, cục bộ hoặc toàn thân. Việc cung cấp toàn thân có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ để đưa hợp chất của sáng chế vào các mô của cơ thể, ví dụ, cung cấp trong vỏ, trên màng cứng, trong cơ, qua chân bì, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, dưới da, dưới lưỡi, qua trực tràng, và đường miệng. Liều lượng cụ thể của tác nhân chống vi khuẩn được cung cấp, cũng như khoảng thời gian điều trị có thể được điều chỉnh nếu cần.

Các bệnh nhiễm khuẩn có thể được điều trị bằng các hợp chất của sáng chế gồm, ví dụ, các bệnh nhiễm khuẩn vào hệ thần kinh trung ương, các bệnh nhiễm khuẩn tai ngoài, các bệnh nhiễm khuẩn tai giữa, như viêm tai giữa cấp tính, các bệnh nhiễm khuẩn xoang sọ, các bệnh nhiễm khuẩn mắt, các bệnh nhiễm khoang miệng, như các bệnh nhiễm khuẩn răng, lợi và niêm mạc, các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, các bệnh nhiễm khuẩn cơ quan sinh dục-niệu, các bệnh nhiễm khuẩn đường dạ dày-ruột non, các bệnh nhiễm khuẩn phụ khoa, bệnh nhiễm khuẩn huyết, các bệnh nhiễm khuẩn xương và khớp, các bệnh nhiễm khuẩn da và kết cấu da, bệnh viêm màng trong tim do vi khuẩn, bỏng, phòng ngừa nhiễm vi khuẩn sau phẫu thuật, và phòng ngừa nhiễm vi khuẩn cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, như những bệnh nhân phải điều trị ung thư bằng liệu pháp hóa học, hoặc những bệnh nhân cấy ghép cơ quan.

Do các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) có hoạt tính chống lại các bệnh nhiễm khuẩn, các hợp chất của sáng chế có thể được kết hợp với các tác nhân chống vi khuẩn khác để điều trị hữu hiệu các bệnh nhiễm khuẩn.

Do đó, sáng chế còn đề xuất tổ hợp gồm có (a) hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), và (b) một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác với điều kiện một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác không phải là tác nhân chống vi khuẩn mycobacterium.

Sáng chế còn đề xuất tổ hợp gồm có (a) hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), và (b) một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác với điều kiện một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác không phải là tác nhân chống vi khuẩn mycobacterium, để sử dụng làm thuốc.

Sáng chế còn đề xuất hỗn hợp dược dụng bao gồm chất mang dược dụng và (a) hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), và (b) một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác với các lượng có tác dụng chữa bệnh làm hoạt chất với điều kiện một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác không phải là tác nhân chống vi khuẩn mycobacterium.

Sáng chế còn đề xuất tổ hợp hoặc hỗn hợp dược dụng nêu trên để điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Hỗn hợp dược dụng của sáng chế có thể được bào chế thành nhiều dạng dược phẩm khác nhau theo phương thức cung cấp. Ví dụ về các hỗn hợp thích hợp là tất cả các hỗn hợp thường được sử dụng để cung cấp thuốc theo cách toàn thân. Để bào chế hỗn hợp dược dụng của sáng chế, các hợp chất cụ thể với lượng hữu hiệu, có thể ở dạng muối cộng, làm hoạt chất được kết hợp thành hỗn hợp trộn nhuyễn với chất mang dược dụng, có rất nhiều dạng chất mang khác nhau và dạng nào được chọn sẽ phụ thuộc vào dạng chế phẩm cần bào chế. Tốt hơn nếu các hỗn hợp dược dụng ở dạng liều lượng đơn vị thích hợp, đặc biệt là, để cung cấp qua đường miệng hoặc tiêm ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, khi bào chế các hỗn hợp thành dạng liều lượng dùng qua đường miệng, môi trường dược dụng bất kỳ trong số các môi trường dược dụng thông thường có thể được sử dụng, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và các môi trường tương tự đối với các chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng như huyền phù, xi rô, cốm ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc các chất mang rắn như tinh bột ngũ cốc, đường, kaolin, các chất pha loãng, chất làm trơn, chất kết dính, tác nhân gây rã và các tác nhân tương tự đối với bột, thuốc viên, viên nang và viên nén. Do dễ cung cấp, viên nén và viên nang là các dạng liều lượng đơn vị dùng qua đường miệng thích hợp nhất, trong trường hợp này chất mang rắn dược dụng sẽ được sử dụng. Đối với các chế phẩm dùng ngoài

đường tiêu hóa, thông thường chất mang sẽ bao gồm nước, ít nhất với lượng lớn, kết hợp với các thành phần khác, ví dụ, để trợ giúp tính tan. Các dung dịch tiêm, ví dụ, có thể được bào chế, trong đó chất mang bao gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp dung dịch glucoza và nước muối. Huyền phù tiêm cũng có thể được bào chế, trong trường hợp này các chất mang lỏng thích hợp, tác nhân tạo huyền phù và các tác nhân tương tự có thể được sử dụng. Phạm vi của sáng chế còn bao hàm các chế phẩm dạng rắn để chuyển, ngay trước khi sử dụng, thành các chế phẩm dạng lỏng.

Phụ thuộc vào phương thức cung cấp, nhưng tốt hơn nếu hỗn hợp được dụng bao gồm hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 99% trọng lượng, ưu tiên hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 70% trọng lượng, và chất mang được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 99,95% trọng lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 99,9% trọng lượng, tất cả các phần trăm được tính theo tổng trọng lượng hỗn hợp.

Tỷ lệ trọng lượng trên trọng lượng giữa hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) và (b) (các) tác nhân chống vi khuẩn khác được sử dụng khi cung cấp ở dạng kết hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tỷ lệ này và liều lượng cụ thể và tần suất cung cấp sẽ phụ thuộc vào hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) cụ thể và (các) tác nhân chống vi khuẩn khác được sử dụng, tình trạng bệnh lý cụ thể được điều trị, mức trầm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị, tuổi tác, trọng lượng, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian cung cấp và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân cụ thể, phương thức cung cấp cũng như các thuốc khác mà đối tượng có thể đang sử dụng, các yếu tố này là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, rõ ràng là lượng ngày hữu hiệu có thể giảm đi hoặc tăng lên phụ thuộc vào sự đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc phụ thuộc vào đánh giá của bác sỹ kê đơn.

Các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) và một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác có thể được kết hợp trong cùng một chế phẩm hoặc chúng có thể được bào chế thành các chế phẩm riêng rẽ sao cho chúng có thể được cung cấp đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt. Do đó, sáng chế còn đề xuất sản phẩm hoặc bộ kit chứa (a) hợp chất

có công thức (Ia) hoặc (Ib), và (b) một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác với điều kiện một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác không phải là tác nhân chống vi khuẩn mycobacterium, ở dạng chế phẩm tổ hợp để cung cấp đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Ngoài ra, hỗn hợp dược dụng có thể còn chứa các thành phần khác nhau khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, chất làm trơn, tác nhân làm bền, tác nhân đệm, tác nhân tạo nhũ tương, tác nhân điều chỉnh độ nhớt, chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản, chất tạo hương hoặc tạo màu.

Đặc biệt có lợi nếu bào chế các hỗn hợp dược dụng này ở dạng liều lượng đơn vị để dễ cung cấp và có được tính đồng đều liều lượng. Như được sử dụng ở đây, dạng liều lượng đơn vị được dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp để làm các liều lượng đơn vị, mỗi đơn vị chứa hoạt chất với lượng định trước được tính toán để tạo ra tác dụng chữa bệnh mong muốn kết hợp với chất mang dược dụng cần thiết. Các ví dụ về các dạng liều lượng đơn vị này là viên nén (gồm viên nén được khía hoặc được bọc), viên nang, thuốc viên, gói bột, thuốc phiến, thuốc đạn, các dung dịch tiêm hoặc huyền phù và các dạng tương tự, và các tổ hợp riêng rẽ của chúng.

Tất nhiên, liều lượng ngày của hợp chất của sáng chế sẽ thay đổi theo hợp chất được sử dụng, phương thức cung cấp, phương thức điều trị và bệnh nhiễm khuẩn được điều trị.

Các tác nhân chống vi khuẩn khác có thể được kết hợp với các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) là các tác nhân chống vi khuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tác nhân chống vi khuẩn khác bao gồm các chất kháng sinh thuộc nhóm β -lactam như penixilin tự nhiên, penixilin bán tổng hợp, cephalosporin tự nhiên, cephalosporin bán tổng hợp, cephamyxin, 1-oxacephem, axit clavulanic, penem, carbapenem, nocardixin, monobactam; tetracyclin, anhydrotetracyclin, antracyclin; aminoglycosit; nucleosit như *N*-nucleosit, *C*-nucleosit, nucleosit vòng cacbon, blastixidin S; các macrolit như macrolit vòng 12 cạnh, macrolit vòng 14 cạnh, macrolit vòng 16 cạnh; ansamycin; các peptit như bleomycin, gramixidin, polymyxin, bacitracin, các chất kháng sinh peptit vòng lớn chứa các liên kết lacton, actinomycin, amphomycin, capreomycin, distamycin, enduraxidin, mikamycin, neocarzinostatin, stendomycin, viomycin,

virginiamyxin; xycloheximit; xycloserin; variotin; sarkomyxin A; novobioxin; griseofulvin; chloramphenicol; mitomyxin; fumagilin; monensin; pyrrolnitrin; fosfomyxin; axit fusidic; D-(*p*-hydroxyphenyl)glyxin; D-phenylglyxin; enediyn.

Các chất kháng sinh cụ thể có thể được kết hợp với các hợp chất của sáng chế có công thức (Ia) hoặc (Ib) là, ví dụ benzylpenixilin (kali, procain, benzathin), phenoxymetylpenixilin (kali), phenethixilin kali, propixilin, carbenixilin (dinatri, phenyl natri, indanyl natri), sulbenixilin, ticarxilin dinatri, methixilin natri, oxaxilin natri, cloxaxilin natri, dicloxaxilin, flucloxaxilin, ampixilin, mezloxilin, piperaxilin natri, amoxixilin, ciclaxilin, hectaxilin, sulbactam natri, talampixilin hydroclorua, bacampixilin hydroclorua, pivmexilinam, cephalixin, cefaclor, cephaloglyxin, cefadroxil, cephradine, cefroxadin, cephalirin natri, cephalothin natri, cephexetil natri, cefsulodin natri, cephaloridin, cefatrizin, cefoperazon natri, cefamandol, vefotiam hydroclorua, cefazolin natri, ceftizoxim natri, cefotaxim natri, cefmenoxim hydroclorua, cefuroxim, ceftriaxon natri, ceftazidim, cefoxitin, xefmetazol, cefotetan, latamoxef, axit clavulanic, imipenem, aztreonam, tetraxyclin, chlortetraxyclin hydroclorua, demetylchlortetraxyclin, oxytetraxyclin, metaxyclin, doxyxyclin, rolitetraxyclin, minoxyclin, daunorubixin hydroclorua, doxorubixin, aclarubixin, kanamixin sulfat, bekanamixin, tobramixin, gentamixin sulfat, dibekaxin, amikaxin, micromixin, ribostamixin, neomixin sulfat, paromomixin sulfat, streptomixin sulfat, dihydrostreptomixin, destomixin A, hygromixin B, apramixin, sisomixin, netilmixin sulfat, spectinomixin hydroclorua, astromixin sulfat, validamixin, kasugamixin, polyoxin, blastixidin S, erythromixin, erythromixin estolat, oleandomixin phosphat, traxetyloleandomixin, kitasamixin, josamixin, spiramixin, tylosin, ivermectin, midecamixin, bleomixin sulfat, peplomixin sulfat, gramixidin S, polymixin B, bacitracin, colistin sulfat, colistinmetansulfonat natri, enramixin, mikamixin, virginiamixin, capreomixin sulfat, viomixin, enviomixin, vancomixin, actinomixin D, neocarzinostatin, bestatin, pepstatin, monensin, lasalocid, salinomixin, amphotericin B, nystatin, natamixin, trichomixin, mithramixin, lincomixin, clindamixin, clindamixin palmitat hydroclorua, flavophospholipol, xycloserin, peciloxin, griseofulvin, chloramphenicol, chloramphenicol palmitat, mitomyxin C, pyrrolnitrin, fosfomyxin, axit fusidic, bicozamixin, tiamulin, siccanin.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Đối với một số hợp chất, cấu hình lập thể hóa học tuyệt đối của (các) nguyên tử cacbon không đối xứng trong chúng không xác định được bằng thực nghiệm. Trong những trường hợp như vậy, dạng đồng phân lập thể hóa học được tách ra đầu tiên được ký hiệu là “A” và được tách ra thứ hai ký hiệu là “B”, mà không đề cập thêm cả cấu hình lập thể hóa học thực tế. Tuy nhiên, các dạng đồng phân “A” và “B” có thể được xác định các dấu hiệu đặc trưng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, Phương pháp nhiễu xạ tia X.

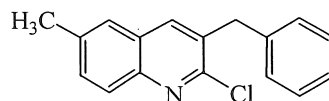
Trong trường hợp “A” và “B” là các hỗn hợp đồng phân lập thể, đặc biệt là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, chúng có thể được tách tiếp, theo đó các phân đoạn được tách ra đầu tiên lần lượt được ký hiệu là “A1” và “B1” và được tách ra thứ hai ký hiệu lần lượt được ký hiệu là “A2” và “B2”, mà không đề cập thêm cả cấu hình lập thể hóa học thực tế. Tuy nhiên, các dạng đồng phân “A1”, “A2” và “B1”, “B2” này, đặc biệt là các dạng đồng phân đối ảnh “A1”, “A2” và “B1”, “B2”, có thể được xác định các dấu hiệu đặc trưng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, phương pháp nhiễu xạ tia X.

Dưới đây, “THF” được dùng để chỉ tetrahydrofuran, “DMF” được dùng để chỉ *N,N*-dimethylformamit, “DIPE” được dùng để chỉ diisopropyl ete và “CDI” được dùng để chỉ 1,1'-carbonyldiimidazol.

A. Điều chế các hợp chất trung gian

Ví dụ A1

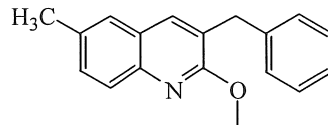
a) Điều chế hợp chất trung gian 1



Cho từ từ POCl_3 (327ml) ở 5°C vào DMF (120ml). Sau khi bổ sung xong, cho *N*-(4-metylphenyl)benzenpropanamit (0,501mol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm, sau đó điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng và rót vào đá. Cho EtOAc vào. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, đồng thời cho đá vào và sau đó chiết bằng EtOAc.

Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng H₂O, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 182,2g hợp chất trung gian 1.

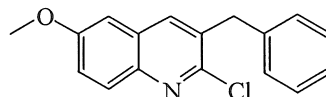
b) Điều chế hợp chất trung gian 2



Hỗn hợp hợp chất trung gian 1 (0,5mol) trong CH₃ONa (30%) (300ml) và CH₃OH (300ml) được khuấy ở 70°C trong 48 giờ. Điều chỉnh nhiệt độ của hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, rót vào đá và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng H₂O, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (120g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: CH₂Cl₂/xyclohexan 30/70; 20-45μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 64g hợp chất trung gian 2.

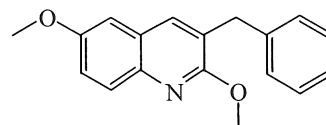
Ví dụ A2

a) Điều chế hợp chất trung gian 3



Cho nhỏ giọt POCl₃ (2,74mol) ở 5°C/10°C vào DMF (94ml). Cho *N*-(4-methoxyphenyl)benzenpropanamit (0,38mol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm, sau đó điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng và rót vào đá. Chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng H₂O và làm khô bằng áp suất thấp. Thu được: 41,5g hợp chất trung gian 3 (37%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 4

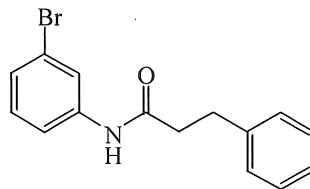


Hỗn hợp hợp chất trung gian 3 (0,14mol) trong CH₃ONa 30% (90ml) và CH₃OH (400ml) được khuấy và gia nhiệt hồi lưu qua đêm. Điều chỉnh nhiệt độ của hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, rót vào đá và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (38g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: CH₂Cl₂/xyclohexan 65/35; 35-70μm). Các

phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 30g hợp chất trung gian 4 (73%).

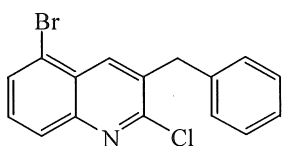
Ví dụ A3

a) Điều chế hợp chất trung gian 5

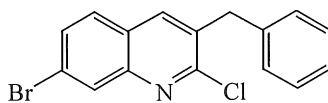


Cho nhỏ giọt benzenpropanoyl clorua (0,67mol) ở 5°C vào hỗn hợp 3-bromobenzenamin (0,58mol) và Et₃N (0,72mol) trong CH₂Cl₂ (1000ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, rót và nước đá và NH₄OH. Lốp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, sau đó bằng K₂CO₃ 10%, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi cho đến khô. Thu được: 190g hợp chất trung gian 5.

b) Điều chế hợp chất trung gian 6 và 7



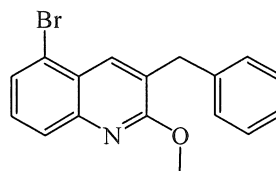
hợp chất trung gian 6



hợp chất trung gian 7

Cho nhỏ giọt POCl₃ (2,3mol) ở 5°C vào DMF (0,98mol). Điều chỉnh nhiệt độ của hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Cho hợp chất trung gian 5 (0,33mol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong 6 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, rót và nước đá. Cho CH₂Cl₂ vào. Cả hai lớp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng CH₂Cl₂. Lốp hữu cơ được rửa bằng K₂CO₃ 10%, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (84g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: CH₂Cl₂/xyclohexan 30/70; 20-45μm). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 34,1g (31%) hợp chất trung gian 6 và 9g (8%) hợp chất trung gian 7.

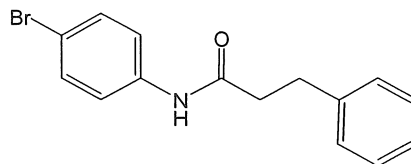
c. Điều chế hợp chất trung gian 8



Hỗn hợp hợp chất trung gian 6 (0,1mol) và NaOCH₃ (0,53mol) trong metanol (340ml) được khuấy và gia nhiệt hồi lưu trong 20 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, rót và nước đá và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 79% hợp chất trung gian 8 (nhiệt độ nóng chảy: 100°C).

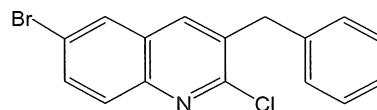
Ví dụ A4

a. Điều chế hợp chất trung gian 9



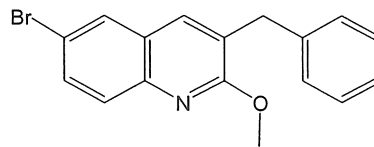
Cho nhỏ giọt benzenpropanoylclorua (0,488mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch 4-bromobenzenamin (0,407mol) trong Et₃N (70ml) và CH₂Cl₂ (700ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước và NH₄OH đậm đặc, và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ diethyl ete. Phần cặn (119,67g) được hòa tan trong CH₂Cl₂ và rửa bằng HCl 1N. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 107,67g hợp chất trung gian 9.

b. Điều chế hợp chất trung gian 10



Phản ứng được thực hiện hai lần. Cho nhỏ giọt POCl₃ (1,225mol) ở 10°C vào DMF (0,525mol). Sau đó, cho hợp chất trung gian 9 (0,175mol) ở nhiệt độ trong phòng vào. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 80°C, rót vào đá và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 77,62g hợp chất trung gian 10 (67%).

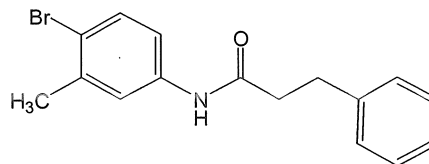
c. Điều chế hợp chất trung gian 11



Hỗn hợp hợp chất trung gian 10 (0,233mol) trong CH_3ONa (30%) trong metanol (222,32ml) và metanol (776ml) được khuấy và gia nhiệt hồi lưu qua đêm, sau đó rót vào đá và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: CH_2Cl_2 /xyclohexan 20/80 và sau đó là 100/0; 20-45 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 25g hợp chất trung gian 11 (33%) (nhiệt độ nóng chảy: 84°C).

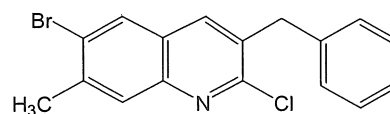
Ví dụ A5

a. Điều chế hợp chất trung gian 12



Cho nhỏ giọt benzenpropanoyl clorua (0,17mol) ở 5°C vào hỗn hợp 4-bromo-3-metylbenzenamin (0,13mol) và Et_3N (0,18mol) trong CH_2Cl_2 (250ml). Điều chỉnh nhiệt độ của hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 16 giờ, rót và nước đá và NH_4OH 30 % và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, H_2O và K_2CO_3 10%, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong dietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 39g hợp chất trung gian 12 (91%).

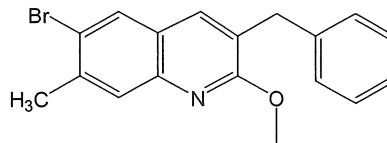
b. Điều chế hợp chất trung gian 13



Cho nhỏ giọt POCl_3 (0,8mol) ở 5°C vào DMF (0,34mol). Điều chỉnh nhiệt độ của hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Cho hợp chất trung gian 12 (0,11mol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong 7 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, rót và nước đá và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi cho đến khô. Phần cặn được kết tinh từ $i\text{PrOH}$. Chất kết

tủa được lọc, rửa bằng iPrOH và làm khô. Thu được: 13,9g hợp chất trung gian 13 (35%).

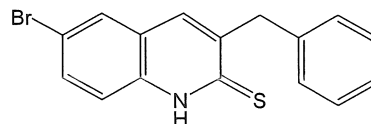
c. Điều chế hợp chất trung gian 14



Hỗn hợp hợp chất trung gian 13 (0,04mol) và CH_3ONa (0,2mol) trong CH_3OH (140ml) được khuấy và gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, rót và nước đá và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 13,5g hợp chất trung gian 14 (98%).

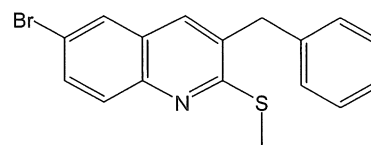
Ví dụ A6A

a. Điều chế hợp chất trung gian 15



Hỗn hợp hợp chất trung gian 10 (được điều chế theo A4.b) (0,045mol) và thioure (0,05mol) trong ethanol (150ml) được khuấy và gia nhiệt hồi lưu trong 8 giờ và sau đó điều chỉnh nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Cho dung dịch KOH (0,068mol) trong H_2O (15ml) vào. Hỗn hợp được khuấy và gia nhiệt hồi lưu trong 1 giờ và rót vào đá. Chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng H_2O và làm khô. Thu được: 11g hợp chất trung gian 15 (74%).

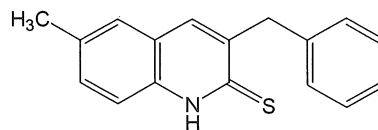
b. Điều chế hợp chất trung gian 16



Cho từ từ CH_3I (0,037mol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp hợp chất trung gian 15 (0,033mol) và K_2CO_3 (0,037mol) trong 2-propanon (150ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ, rót vào H_2O và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 11,2g (97%). Một phần của phân đoạn này (2g) được kết tinh từ diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 1,45g hợp chất trung gian 16 (70%).

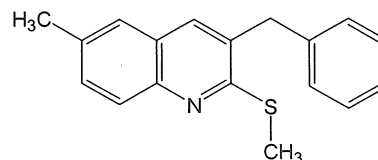
Ví dụ A6B

a. Điều chế hợp chất trung gian 17

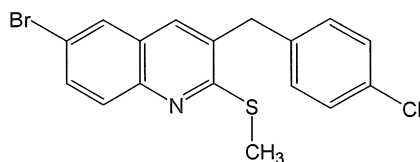


Dung dịch hợp chất trung gian 1 (8g, 0,03mol) và thioure (2,5g, 0,033mol) trong etanol (100ml) được khuấy ở 80°C trong 4 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Cho dung dịch kali hydroxit (2,5g, 0,045mol) trong nước (10ml) vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong 1 giờ ở 80°C và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và rót vào nước. Chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng nước và làm khô. Thu được: 7,6g hợp chất trung gian 17 (95%).

b. Điều chế hợp chất trung gian 18

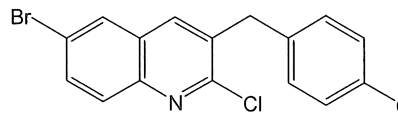


Dung dịch hợp chất trung gian 17 (7,6g, 0,029mol), metyliodua (1,9ml, 0,031mol), và kali cacbonat (4,3g, 0,031mol) trong axeton (170ml) được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, rót vào nước và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô trên MgSO₄, lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ etylic ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 5,83g hợp chất trung gian 18 (73%) (nhiệt độ nóng chảy: 82°C).



Hợp chất trung gian 19

được điều chế từ hợp

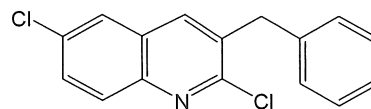


chất trung gian 20

(được điều chế theo Ví dụ A2 trong WO2004/011436 bắt đầu từ axit 3-(4-clophenyl) propionic; thu được: 88g hợp chất trung gian 20 (70,7%)) theo quy trình giống như quy trình ở Ví dụ A6A và A6B. Thu được: 94% hợp chất trung gian 19.

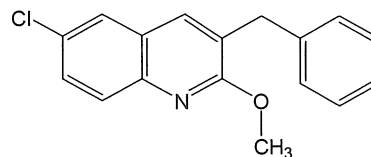
Ví dụ A7

a. Điều chế hợp chất trung gian 21



Cho từ từ POCl_3 (3,234mol) ở 5°C vào DMF (111ml). Sau khi bổ sung xong, cho *N*-(4-clophenyl)benzenpropanamit (0,462mol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm, sau đó điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng và rót vào đá. Cho EtOAc vào. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ đồng thời cho đá vào và sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng H_2O , làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 129g hợp chất trung gian 21 (97%).

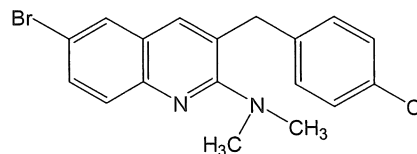
b Điều chế hợp chất trung gian 22



Hỗn hợp hợp chất trung gian 21 (0,447mol) trong CH_3ONa 30 % (300ml) và CH_3OH (300ml) được khuấy ở 80°C qua đêm. Điều chỉnh nhiệt độ của hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, rót vào đá và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng H_2O , làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (82g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: xyclohexan/ CH_2Cl_2 70/30; 20-45 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 45g hợp chất trung gian 22 (35%).

Ví dụ A8

a. Điều chế hợp chất trung gian 23

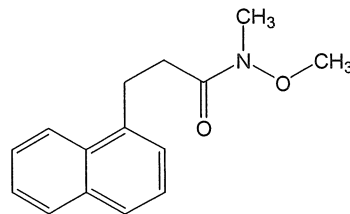


Dung dịch hợp chất trung gian 20 (1,5g, 0,00409mol), dimetylamin hydroclorua (1,33g, 0,001636mol), kali cacbonat (2,83g, 0,002045mol) trong axetonitril (15ml) được khuấy trong 20 giờ ở 80°C , rót vào nước và chiết bằng dietylete. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1,5g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: xyclohexan/ AcOEt : 97/3). Các phân

đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,7g hợp chất trung gian 23 (47%).

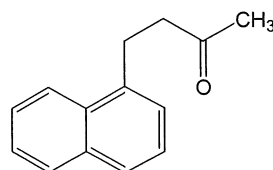
Ví dụ A9

a. Điều chế hợp chất trung gian 24



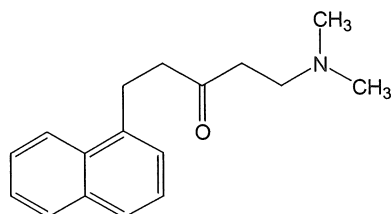
Cho CDI (0,038mol) ở 5°C vào dung dịch axit 3-(1-naphtyl)-propionic (0,025mol) trong CH₂Cl₂ (60ml). Hỗn hợp được khuấy ở 5°C trong 1 giờ. Cho N-metoxymetanamin.HCl (0,038mol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cho HCl 1N vào. Hỗn hợp được chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được rửa bằng K₂CO₃ 10%, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: CH₂Cl₂ 100). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 5,4g hợp chất trung gian 24 (94%).

b. Điều chế hợp chất trung gian 25

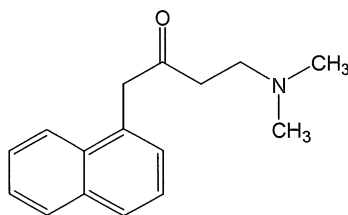


Cho nhỏ giọt CH₃MgCl (0,025mol) ở 5°C vào dung dịch hợp chất trung gian 24 (0,021mol) trong THF (51ml). Hỗn hợp được khuấy ở 5°C trong 2 giờ, sau đó điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng. Cho dung dịch NH₄Cl vào. Hỗn hợp được chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 3,7g hợp chất trung gian 25 (89%).

c. Điều chế hợp chất trung gian 26



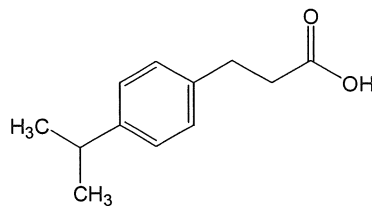
Hỗn hợp hợp chất trung gian 25 (0,019mol), formaldehyt (0,076mol) và *N*-metylmetylanamin (0,076mol) trong HCl đặc (0,8ml) và EtOH (23ml) được khuấy và gia nhiệt hồi lưu trong 24 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. EtOH được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng NaHCO_3 và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế sắc ký cột nhanh trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; 15-40 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được từ phân đoạn mong muốn 1,17g hợp chất trung gian 26.



Hợp chất trung gian 27 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất trung gian 26. Thu được: 18% hợp chất trung gian 27 (dầu).

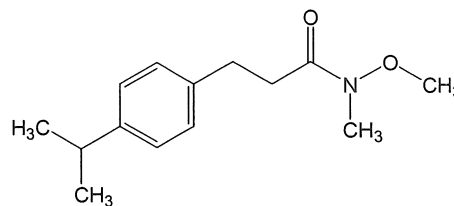
Ví dụ A10

a. Điều chế hợp chất trung gian 28



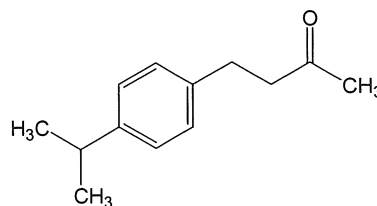
Cho nhỏ giọt axit formic (31,5ml, 0,834mol) vào DMF (100ml) đồng thời khuấy và làm lạnh bằng đá-nước lạnh. Cũng cho triethylamin (50,8ml, 0,361mol) vào như vậy, sau đó là axit Meldrum (40g, 0,278mol). Sau khi hòa tan, cho cuminaldehyt (0,278mol) vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C trong 14 giờ, sau đó làm lạnh và rót vào 1l nước đá lạnh đồng thời khuấy mạnh. Cho HCl đậm đặc vào cho đến khi độ pH=1-2. Chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng nước và làm khô bằng không khí. Thu được: 99% hợp chất trung gian 28.

b. Điều chế hợp chất trung gian 29



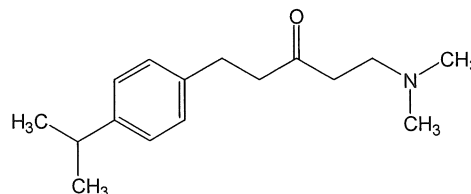
Cho từng phần 1,1'-carbonyldiimidazol (6,6g, 0,041mol) vào hỗn hợp hợp chất trung gian 28 (0,027mol) trong CH_2Cl_2 (50ml) được làm lạnh trong bể đá ở 5°C . Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 5°C và cho N-metoxymetanamin hydroclorua (4g, 0,041mol) vào và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp được rót vào HCl 1N và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được rửa bằng K_2CO_3 10%, làm khô trên magie sulfat, lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: CH_2Cl_2 : 100). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 93% hợp chất trung gian 29 (93%).

c. Điều chế hợp chất trung gian 30



Cho từ từ metyl magie clorua (22% trong THF, 8,1ml, 0,023mol) ở 0°C trong dòng N_2 vào dung dịch hợp chất trung gian 29 (0,019mol) trong THF (45ml). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và thủy phân ở 0°C bằng NH_4Cl 10%, và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Thu được: 83% hợp chất trung gian 30 (83%).

d. Điều chế hợp chất trung gian 31

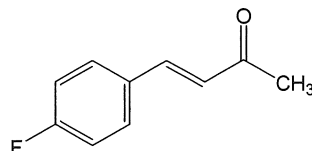


Hỗn hợp hợp chất trung gian 30 (0,019mol), paraformaldehyt (2,3g, 0,076mol), dimetylamin hydroclorua (6,2g, 0,076mol) và axit clohydric đậm đặc (0,8ml) trong EtOH (23ml) được khuấy và gia nhiệt hồi lưu trong 24 giờ, sau đó làm lạnh, và dung

môi được làm bay hơi. Phần cặn được rót vào CH_2Cl_2 , bazơ hóa bằng NaHCO_3 , và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 97/3). Các phân đoạn tinh khiết của hai chất đồng phân được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 10% hợp chất trung gian 31 (10%).

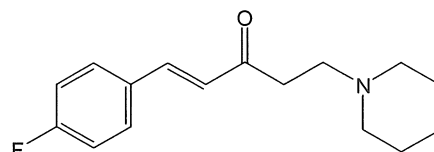
Ví dụ A11

a. Điều chế hợp chất trung gian 32



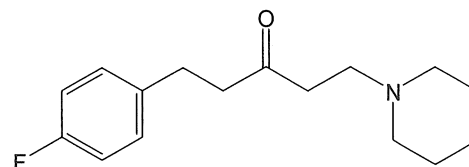
Cho từng phần dung dịch NaOH 1% (50ml) vào hỗn hợp 4-flobenzaldehyt (21,6ml, 0,2mol) và axeton (40ml, 0,55mol) trong nước (40ml). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 65°C , sau đó hỗn hợp được rót vào nước đá và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm ở bước kế tiếp ở dạng dầu. Thu được: 34g hợp chất trung gian 32 (100%).

b. Điều chế hợp chất trung gian 33



Hỗn hợp hợp chất trung gian 32 (4g, 0,0244mol), paraformaldehyt (1,1g, 0,0365mol), piperidin hydroclorua (0,0244mol) và axit clohydric đậm đặc (0,8ml) trong EtOH (6ml) được khuấy và gia nhiệt hồi lưu trong 24 giờ, làm lạnh, và dung môi được làm bay hơi. Chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng EtOH và làm khô bằng áp suất thấp ở 60°C , thu được hợp chất trung gian 33 (63%).

c. Điều chế hợp chất trung gian 34

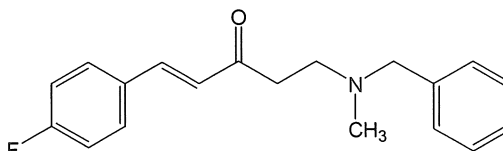


Hỗn hợp hợp chất trung gian 33 (7,34mmol), paladi 10% trên than hoạt tính (0,22g) trong EtOH/ H_2O (22ml, 50/50) được khuấy trong khí quyển hydro ở nhiệt độ

trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc trên xelit, rửa bằng EtOH, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được xử lý bằng dung dịch NaOH 1N trong Et₂O. Lớp hữu cơ được tách, và rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm ở bước kế tiếp ở dạng dầu. Thu được: 76% hợp chất trung gian 34.

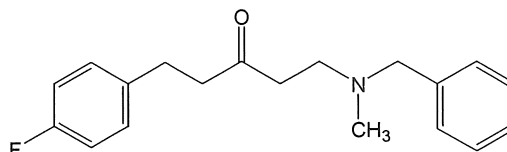
Ví dụ A12

a. Điều chế hợp chất trung gian 35



Hỗn hợp hợp chất trung gian 32 (4,8g, 0,0292mol), paraformaldehyt (1,32g, 0,0439mol), *N*-benzylmetylamin hydroclorua (4,6g, 0,0292mol) và axit clohydric đậm đặc (0,8ml) trong EtOH (100ml) được khuấy và gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, làm lạnh, và dung môi được làm bay hơi. Chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng axeton và làm khô bằng áp suất thấp ở 60°C. Thu được: 3,8g hợp chất trung gian 35 (39%).

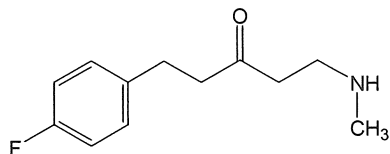
b. Điều chế hợp chất trung gian 36



Hỗn hợp hợp chất trung gian 35 (3,8g, 0,0114mol), paladi 10% trên than hoạt tính (0,38g) trong EtOH/H₂O (38ml, 50/50) được khuấy trong khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc trên xelit, rửa bằng EtOH, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được xử lý bằng dung dịch NaOH 1N trong Et₂O. Lớp hữu cơ được tách, và rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (2,5g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH; 99/1; 15-40μm). Phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,75g hợp chất trung gian 36 (22%).

Ví dụ A13

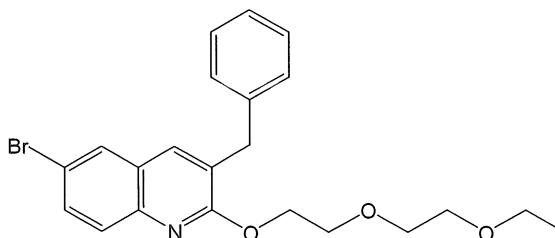
a. Điều chế hợp chất trung gian 37



Hỗn hợp hợp chất trung gian 35 (2,3g, 0,00689mol), paladi 10% trên than hoạt tính (0,23g) trong EtOH/H₂O (24ml, 50/50) được khuấy trong khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc trên xelit, rửa bằng EtOH, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được xử lý bằng dung dịch NaOH 1N trong Et₂O. Lớp hữu cơ được tách, và rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm ở bước kế tiếp ở dạng dầu. Thu được: 1,3g hợp chất trung gian 37 (90%).

Ví dụ A14

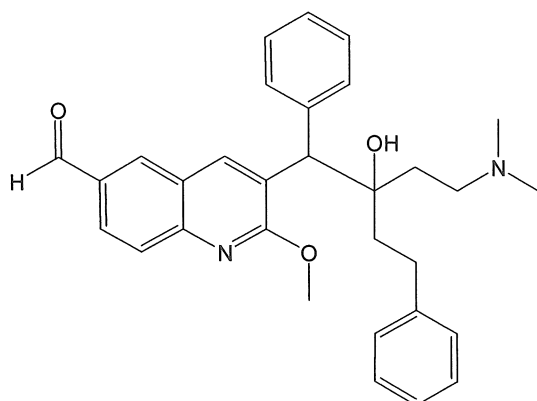
a. Điều chế hợp chất trung gian 38



Cho từng phần NaH (60% trong dầu; 0,0072mol) ở 0°C vào dung dịch 2-(2-etoxyetoxy)-etanol (0,0072mol) trong THF (12,5ml) trong dòng N₂. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Cho nhỏ giọt dung dịch hợp chất trung gian 10 (0,006mol) trong THF (12,5ml) vào. Hỗn hợp được khuấy và gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Cho EtOAc và H₂O vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng H₂O và sau đó bằng HCl bão hòa. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 2,5g hợp chất trung gian 38 (97%).

Ví dụ A15

Điều chế hợp chất trung gian 39



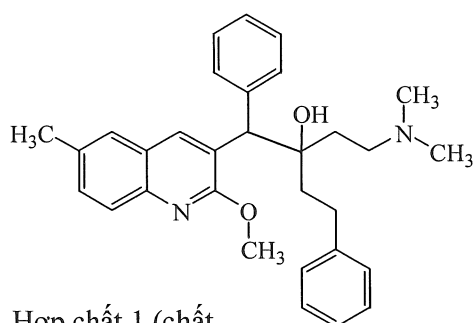
Hợp chất trung gian
39 (chất đồng phân
không đối quang A)

Cho nhỏ giọt $n\text{BuLi}$ 1,6M trong hexan (0,0018mol) ở -70°C vào dung dịch hợp chất 14 (0,0007mol) trong THF (4ml) trong dòng N_2 . Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Cho từ từ N,N -dimetylformamit (0,0037mol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 2 giờ, rót vào H_2O và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,38g hợp chất trung gian 39 (100%).

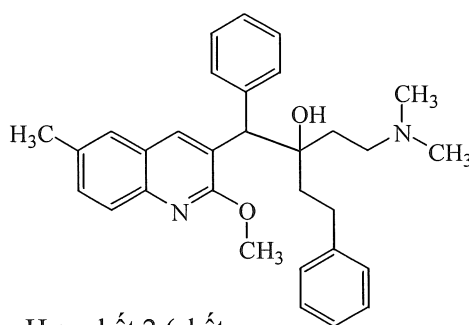
B. Điều chế các hợp chất cuối cùng

Ví dụ B1

a. Điều chế các hợp chất 1 và 2



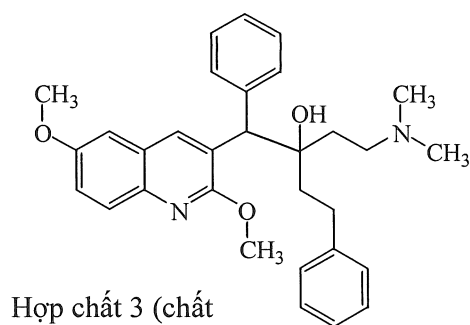
Hợp chất 1 (chất
đồng phân không đối
quang A)



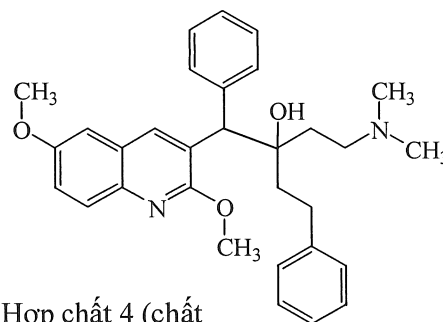
Hợp chất 2 (chất
đồng phân không đối
quang B)

Cho nhỏ giọt *n*BuLi 1,6M (0,0084mol) ở -20°C vào dung dịch *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0084mol) trong THF (24ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, sau đó làm lạnh xuống -70°C . Cho dung dịch hợp chất trung gian 2 (được điều chế theo A1.b) (0,0076mol) trong THF (20ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ và 30 phút. Cho dung dịch 1-(dimetylamino)-5-phenyl-3-pentanon (0,0107mol) trong THF (22ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 3 giờ, rót vào -30°C và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (4,3g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,2; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế hai lần bằng sắc ký cột trên kromasil (rửa giải: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% 85/15; 10 μm). Ba phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,155g phân đoạn 1; 0,08g phân đoạn 2 và 0,1g phân đoạn 3. Phân đoạn 1 và phân đoạn 3 được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,14g hợp chất cuối cùng 1 (8%) (chất đồng phân không đối quang A; nhiệt độ nóng chảy: 142°C) và 0,102g hợp chất cuối cùng 2 (6%) (chất đồng phân không đối quang B; nhiệt độ nóng chảy: 159°C).

b-1. Điều chế các hợp chất 3 và 4



Hợp chất 3 (chất đồng phân không đối quang A)

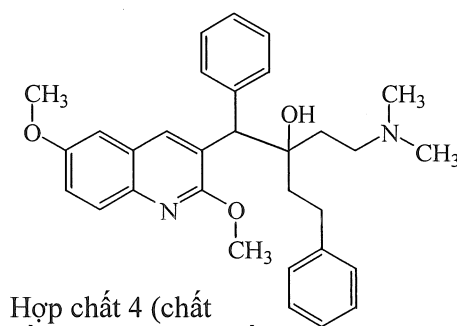
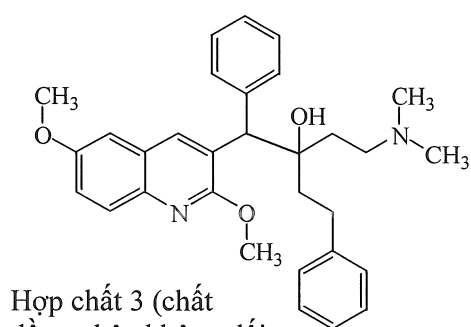


Hợp chất 4 (chất đồng phân không đối quang B)

Cho nhỏ giọt *n*BuLi 1,6M (0,0095mol) ở -20°C vào dung dịch *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0095mol) trong THF (26ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, sau đó làm lạnh xuống -70°C . Cho dung dịch hợp chất trung gian 4 (được điều chế theo A2.b) (0,0086mol) trong THF (24ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ và 30 phút. Cho dung dịch 1-(dimetylamino)-5-phenyl-3-pentanon (0,012mol) trong THF (25ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 3 giờ, rót vào

đá ở -30°C và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (5,2g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,2g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên kromasil (rửa giải: xyclohexan/*i*PrOH/ NH_4OH 95/5/0,3; 10 μm). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,035g hợp chất cuối cùng 3 (3%) (chất đồng phân không đối quang A) và 0,03g hợp chất cuối cùng 4 (2,8%) (chất đồng phân không đối quang B).

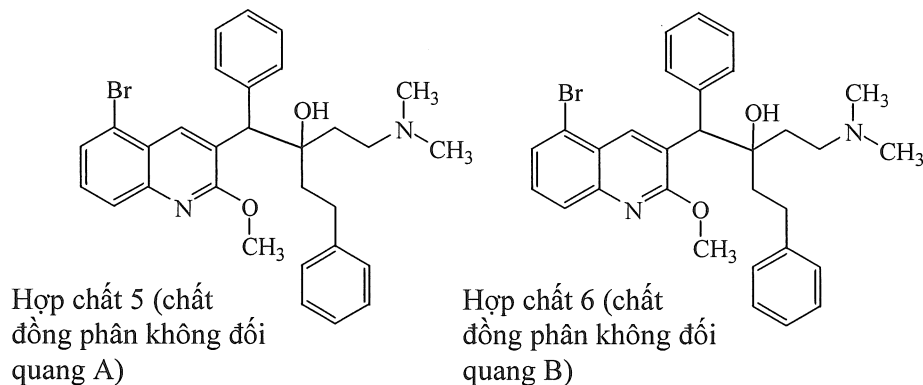
b-2. Điều chế các hợp chất 3 và 4



Cho nhỏ giọt *n*BuLi 1,6M (0,0118mol) ở -20°C vào dung dịch *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0118mol) trong THF (30ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, sau đó làm lạnh xuống -70°C . Cho dung dịch hợp chất trung gian 4 (được điều chế theo A2.b) (0,0107mol) trong THF (35ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ và 30 phút. Cho dung dịch 1-(dimetylamino)-5-phenyl-3-pentanon (0,015mol) trong THF (30ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 3 giờ, rót vào đá ở -30°C và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1, sau đó là $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,4; 15-40 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,13g phân đoạn 1 và 0,12g phân đoạn 2. Phân đoạn 1 được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,063g hợp chất cuối cùng 3 (chất đồng phân không đối quang A). Phân đoạn 2 được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được

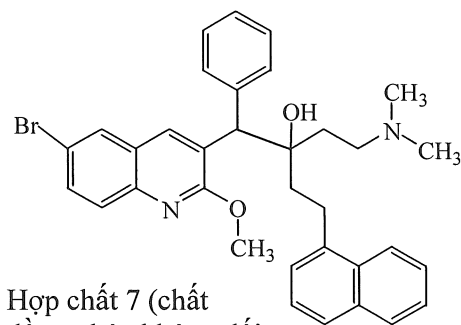
lọc ra và làm khô. Thu được: 0,066g hợp chất cuối cùng 4 (chất đồng phân không đối quang B).

c. Điều chế các hợp chất 5 và 6

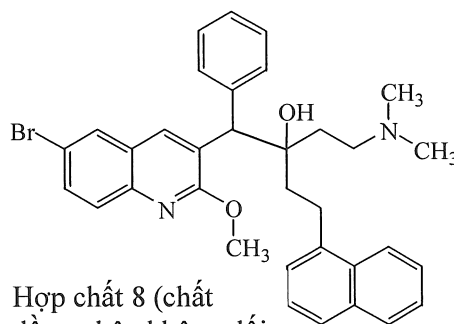


Cho nhỏ giọt *n*BuLi 1,6M (0,0084mol) ở -20°C vào dung dịch *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0084mol) trong THF (24ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, sau đó làm lạnh xuống -70°C . Cho dung dịch hợp chất trung gian 8 (được điều chế theo A3.c) (0,0076mol) trong THF (25ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ và 30 phút. Cho dung dịch 1-(dimetylamino)-5-phenyl-3-pentanon (0,0107mol) trong THF (22ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 3 giờ, rót vào đá ở -30°C và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (5,1g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1, sau đó là toluen/*i*PrOH/ NH_4OH 95/5/0,1; 15-40 μm). Ba phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,87g phân đoạn 1; 0,7g phân đoạn 2 và 0,4g phân đoạn 3. Phân đoạn 3 được tinh chế bằng sắc ký cột trên kromasil (rửa giải: toluen/*i*PrOH/ NH_4OH 99/1/0,05; 10 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,15g phân đoạn A và 0,139g phân đoạn B. Phân đoạn B được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,585g hợp chất cuối cùng 5 (30%) (chất đồng phân không đối quang A; nhiệt độ nóng chảy: 156°C). Phân đoạn A được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,15g hợp chất cuối cùng 6 (8%) (chất đồng phân không đối quang B; nhiệt độ nóng chảy: 126°C).

d. Điều chế các hợp chất 7 và 8



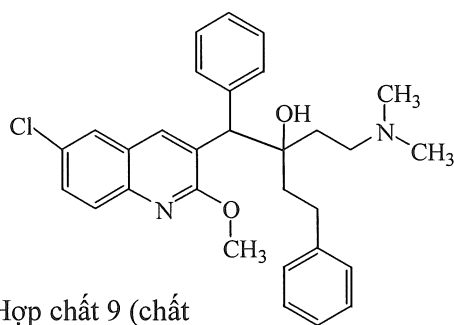
Hợp chất 7 (chất đồng phân không đối quang A)



Hợp chất 8 (chất đồng phân không đối quang B)

Cho nhỏ giọt dung dịch hợp chất trung gian 11 (được điều chế theo A4.c) (0,0035mol) trong THF (12ml) ở -70°C vào dung dịch *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin muối lithi (0,0038mol) trong THF (19ml). Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ và 30 phút. Cho dung dịch hợp chất trung gian 26 (được điều chế theo A9.c) (0,0046mol) trong THF (12ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 3 giờ, rót vào -30°C và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lóp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (2,2g) được tinh chế hai lần bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 μm). Ba phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,3g phân đoạn 1 (chất đồng phân không đối quang A), 0,027g phân đoạn 2 và 0,242g phân đoạn 3 (chất đồng phân không đối quang B). Phân đoạn 1 được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,26g hợp chất cuối cùng 7 (25%) (chất đồng phân không đối quang A; nhiệt độ nóng chảy: 206°C). Phân đoạn 3 được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,128g hợp chất cuối cùng 8 (12%) (chất đồng phân không đối quang B; nhiệt độ nóng chảy: 160°C).

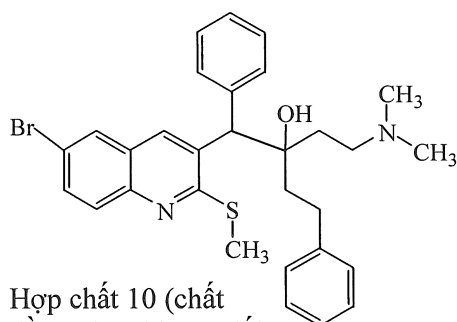
e. Điều chế hợp chất 9



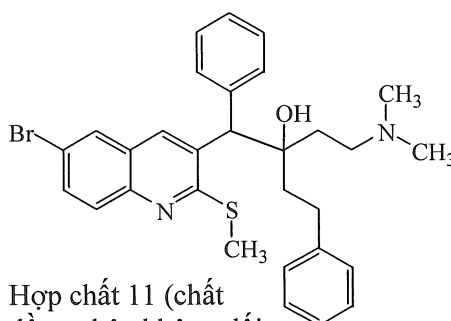
Hợp chất 9 (chất
đồng phân không đối
quang A)

Cho $n\text{BuLi}$ (0,0084mol) ở -20°C vào dung dịch N -(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0084mol) trong THF (25ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, sau đó làm lạnh xuống -70°C . Cho dung dịch hợp chất trung gian 22 (được điều chế theo A7b) (0,0076mol) trong THF (26ml) vào. Cho dung dịch 1-(dimetylamino)-5-phenyl-3-pentanon (0,0107mol) trong THF (24ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 3 giờ, rót vào đá ở -30°C và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 μm), sau đó tinh chế bằng sắc ký cột trên kromasil (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,05). Ba phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,44g phân đoạn 1 (chất đồng phân không đối quang A), 0,257g phân đoạn 2 và 0,02g phân đoạn 3. Phân đoạn 1 được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,14g hợp chất cuối cùng 9 (nhiệt độ nóng chảy: 172°C).

f. Điều chế các hợp chất 10 và 11



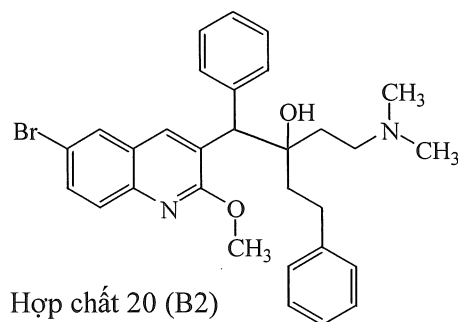
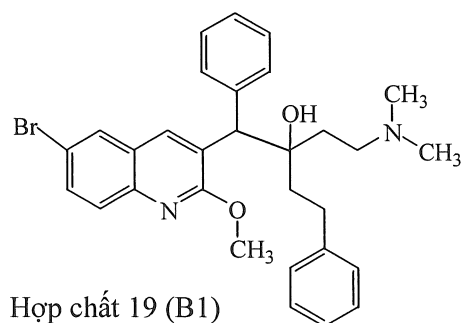
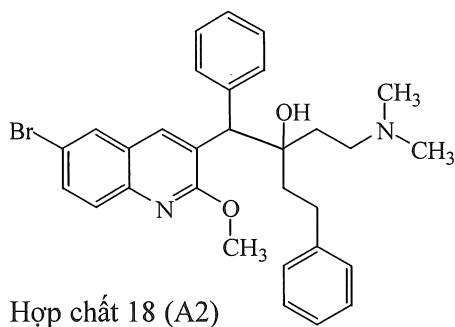
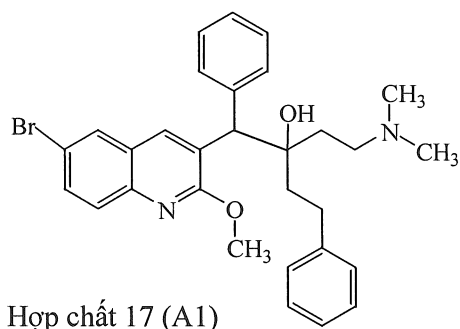
Hợp chất 10 (chất
đồng phân không đối
quang A)



Hợp chất 11 (chất
đồng phân không đối
quang B)

Cho nhỏ giọt *n*BuLi 1,6M (0,0084mol) ở -20°C vào dung dịch *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0084mol) trong THF (24ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, sau đó làm lạnh xuống -70°C . Cho dung dịch hợp chất trung gian 16 (được điều chế theo A6A.b) (0,0076mol) trong THF (26ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ và 30 phút. Cho dung dịch 1-(dimetylamino)-5-phenyl-3-pentanon (0,0107mol) trong THF (22ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 3 giờ, sau đó rót lên đá ở -30°C và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (4,8g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,52g phân đoạn 1 và 0,42g phân đoạn 2. Cả hai phân đoạn được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,47g hợp chất cuối cùng 10 (23%) (chất đồng phân không đối quang A; nhiệt độ nóng chảy: 191°C) và 0,27g hợp chất cuối cùng 11 (7%) (chất đồng phân không đối quang B; nhiệt độ nóng chảy: 179°C).

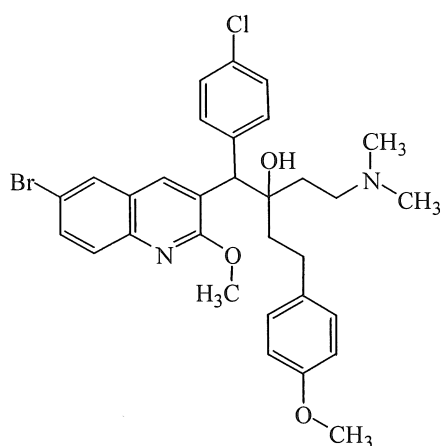
g. Điều chế các hợp chất 17, 18, 19 và 20



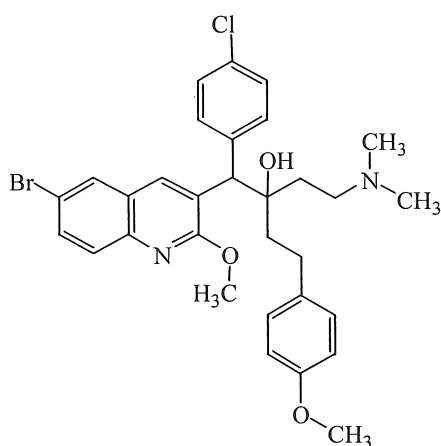
Cho nhỏ giọt *n*BuLi 1,6M (0,0114mol) ở -20°C vào dung dịch *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0114mol) trong THF (32ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20

phút, sau đó làm lạnh xuống -70°C . Cho dung dịch hợp chất trung gian 11 (được điều chế theo A4.c) (0,0104mol) trong THF (34ml) vào. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và 30 phút. Cho dung dịch 1-(dimethylamino)-5-phenyl-3-pentanon (0,0146mol) trong THF (30ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 3 giờ, sau đó rót vào nước đá -30°C và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (5,3g) được tinh chế hai lần bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,45g F1 và 0,22g F2. Cả hai phân đoạn được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,154g F3 (chất đồng phân không đối quang A) và 0,11g F4 (chất đồng phân không đối quang B). F3 được tách thành hai chất đồng phân đối ảnh bằng Chiral PAK AD (rửa giải: EtOH 100; 20 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Mỗi phân đoạn được kết tinh riêng rẽ từ DIPE/diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,19g hợp chất 17 (A1) và 0,175g hợp chất 18 (A2). F4 được tách thành hai chất đồng phân đối ảnh bằng Chiral PAK AD (rửa giải: EtOH/iPrOH 90/10; 20 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Mỗi phân đoạn được kết tinh riêng rẽ từ DIPE/diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,1g hợp chất 19 (B1) và 0,1g hợp chất 20 (B2).

h. Điều chế các hợp chất 21 và 22



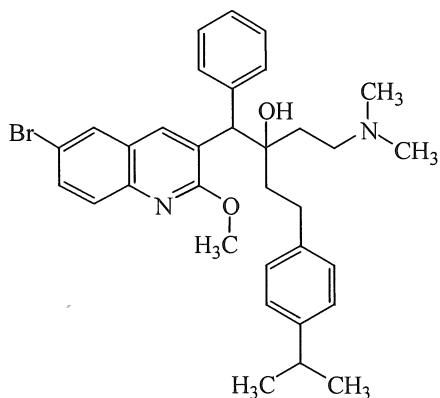
Hợp chất 21 (chất đồng phân không đối quang A)



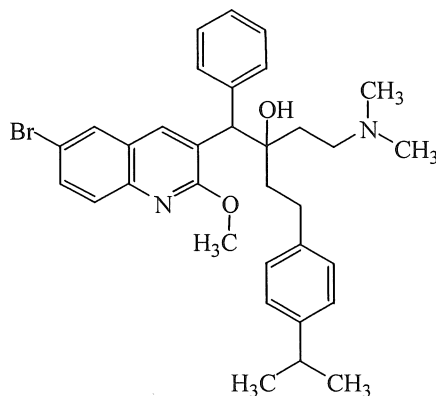
Hợp chất 22 (chất đồng phân không đối quang B)

Cho từ từ nBuLi 1,6M trong hexan (3,4ml, 0,0055mol) ở -20°C trong dòng N_2 vào dung dịch diisopropylamin (0,78ml, 0,0055mol) trong THF (8,5ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, sau đó làm lạnh ở -70°C . Cho từ từ dung dịch 3-(4-clo-benzyl)-6-bromo-2-metoxi-quinolin (1,67g, 0,0046mol) trong THF (34ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ và 30 phút. Cho từ từ dung dịch 1-(dimethylamino)-5-(4-metoxi-phenyl)-pentan-3-on (1,13g, 0,0055mol) trong THF (30ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 2 giờ, thủy phân ở -30°C bằng nước đá, và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 97/3/0,1; 15-40 μm). Một phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Phân đoạn này được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SCF) ($\text{CO}_2/\text{MeOH}/2\text{-propanol}$: 95/5/0,5, cột xyano). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Các phân đoạn được kết tinh riêng rẽ từ diisopropylete. Thu được: 0,220g hợp chất cuối cùng 21 (8%) (chất đồng phân không đối quang A; nhiệt độ nóng chảy: 142°C) ở dạng chất rắn màu trắng và 0,09g hợp chất cuối cùng 22 (3,3%) (chất đồng phân không đối quang B; nhiệt độ nóng chảy: 160°C) ở dạng chất rắn màu trắng.

i. Điều chế các hợp chất 23 và 24



Hợp chất 23 (chất đồng phân không đối quang A)

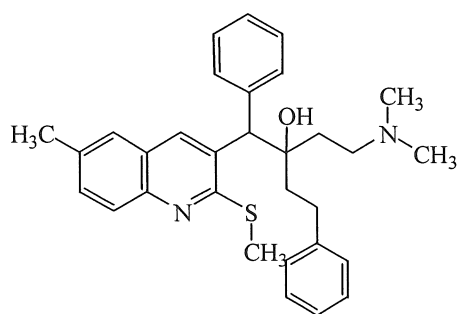


Hợp chất 24 (chất đồng phân không đối quang B)

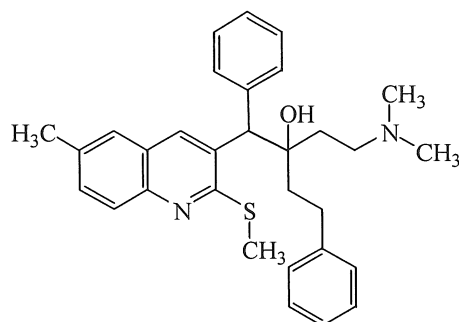
Cho từ từ nBuLi 1,6M trong hexan (3,4ml, 0,0055mol) ở -20°C trong dòng N_2 vào dung dịch diisopropylamin (0,78ml, 0,0055mol) trong THF (8,5ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, sau đó làm lạnh ở -70°C . Cho từ từ dung dịch hợp

chất trung gian 31 (0,0046mol) trong THF (34ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ và 30 phút. Cho từ từ dung dịch hợp chất trung gian 24 (0,0055mol) trong THF (30ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 2 giờ, thủy phân ở -30°C bằng nước đá, và chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 97/3/0,1; 15-40 μm). Một phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Phân đoạn này được tinh chế bằng SFC ($\text{CO}_2/\text{MeOH}/2\text{-propanol}$: 95/5/0,5, cột xyano). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Các phân đoạn được kết tinh riêng rẽ từ diisopropylete. Thu được: Hợp chất cuối cùng 23 (5%) (chất đồng phân không đối quang A) ở dạng bột màu trắng và hợp chất cuối cùng 24 (2,3%) (chất đồng phân không đối quang B) ở dạng bột màu trắng.

j. Điều chế các hợp chất 29 và 30



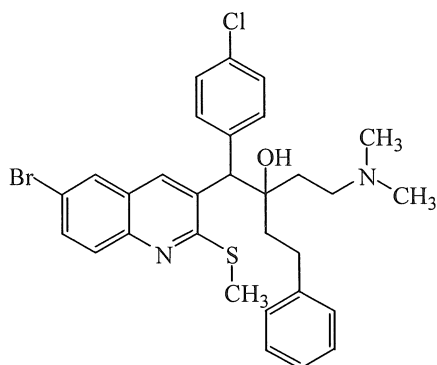
Hợp chất 29 (chất đồng phân không đối quang A)



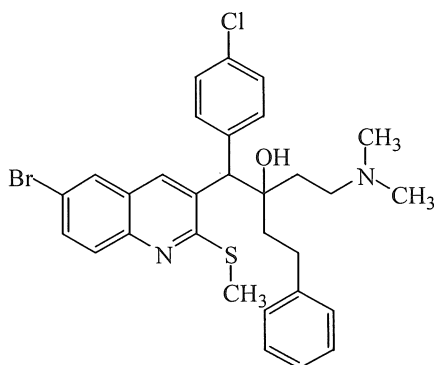
Hợp chất 30 (chất đồng phân không đối quang B)

Các hợp chất 29 và 30 được điều chế theo quy trình điều chế các hợp chất 14 và 15, nhưng bắt đầu từ hợp chất trung gian 18 và 1-(dimethylamino)-5-phenyl-3-pentanone (được điều chế theo quy trình được mô tả trong J.Am.Chem.Soc., 1950, 72, 718-721). Thu được: Hợp chất cuối cùng 29 (4%) (chất đồng phân không đối quang A, nhiệt độ nóng chảy: 180°C) và hợp chất cuối cùng 30 (5%) (chất đồng phân không đối quang B, nhiệt độ nóng chảy: 120°C).

k. Điều chế các hợp chất 31 và 32



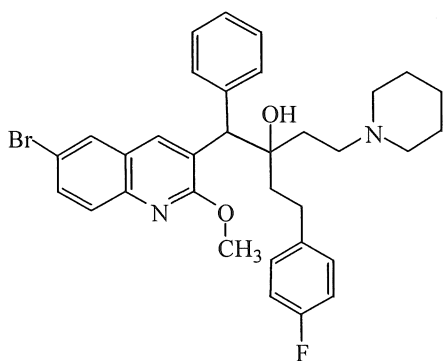
Hợp chất 31 (chất đồng phân không đối quang A)



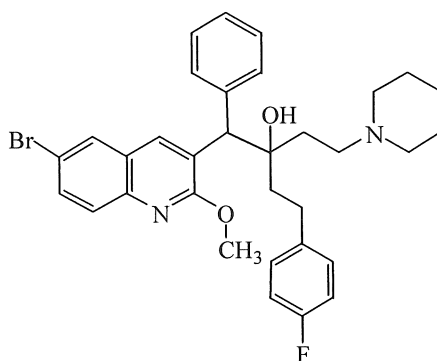
Hợp chất 32 (chất đồng phân không đối quang B)

Các hợp chất 31 và 32 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế các hợp chất 21 và 22, nhưng bắt đầu từ hợp chất trung gian 19 và 1-(dimethylamino)-5-phenyl-3-pentanone (được điều chế theo quy trình được mô tả trong J.Am.Chem.Soc., 1950, 72, 718-721). Thu được: Hợp chất cuối cùng 31 (9%) (chất đồng phân không đối quang A) và hợp chất cuối cùng 32 (chất đồng phân không đối quang B, nhiệt độ nóng chảy: 222°C).

l. Điều chế các hợp chất 34 và 35



Hợp chất 34 (chất đồng phân không đối quang A)

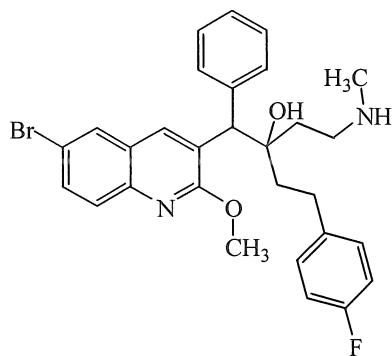


Hợp chất 35 (chất đồng phân không đối quang B)

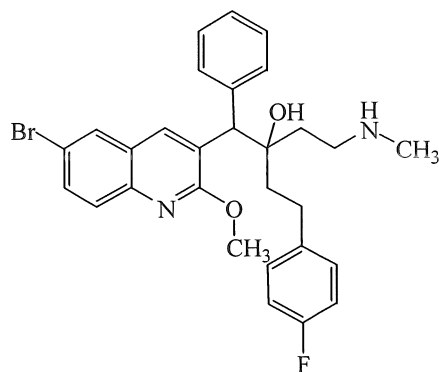
Cho từ từ nBuLi 1,6M trong hexan (2,3ml, 3,66mmol) ở -20°C trong dòng N₂ vào dung dịch diisopropylamin (0,513ml, 3,66mmol) trong THF (8ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, và sau đó làm lạnh ở -70°C. Cho từ từ dung dịch hợp chất trung gian 11 (1,0g, 3,05mmol) trong THF (10ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Cho từ từ dung dịch hợp chất trung gian 34 (0,96g, 3,66mmol) trong

THF (10ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ, thủy phân ở -30°C bằng nước đá, và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 99/1/0,05; 15-40 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Các phân đoạn được kết tinh riêng rẽ từ metanol. Thu được: 0,15g hợp chất cuối cùng 34 (8%) (chất đồng phân không đối quang A, nhiệt độ nóng chảy: 194°C) ở dạng chất rắn màu trắng và 0,13g hợp chất cuối cùng 35 (7%) (chất đồng phân không đối quang B, nhiệt độ nóng chảy: 170°C) ở dạng chất rắn màu trắng.

m. Điều chế các hợp chất 39 và 40



Hợp chất 39 (chất đồng phân không đối quang A)

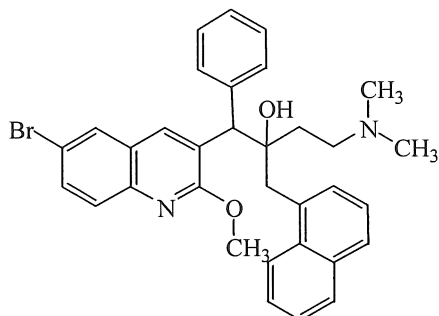


Hợp chất 40 (chất đồng phân không đối quang B)

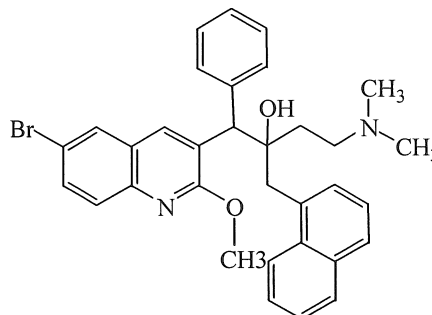
Cho từ từ $n\text{BuLi}$ 1,6M trong hexan (8,1ml, 0,013mol) ở -20°C trong dòng N_2 vào dung dịch diisopropylamin (1,83ml, 0,013mol) trong THF (30ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, và sau đó làm lạnh ở -70°C . Cho từ từ dung dịch hợp chất trung gian 11 (4,1g, 0,0124mol) trong THF (40ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ và 30 phút. Cho từ từ dung dịch hợp chất trung gian 37 (1,3g, 0,00662mol) trong THF (13ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ, thủy phân ở -30°C bằng nước đá, và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (5,7g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 94/6/0,1; 15-40 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Các phân đoạn được kết tinh riêng rẽ từ DIPE. Thu được: 0,106g hợp chất cuối cùng 39 (2%) (chất đồng phân không đối quang A, nhiệt độ nóng chảy: 140°C) ở dạng chất rắn màu trắng và 0,068g

hợp chất cuối cùng 40 (1%) (chất đồng phân không đối quang B, nhiệt độ nóng chảy: 250°C) ở dạng chất rắn màu trắng.

n. Điều chế các hợp chất 41 và 42



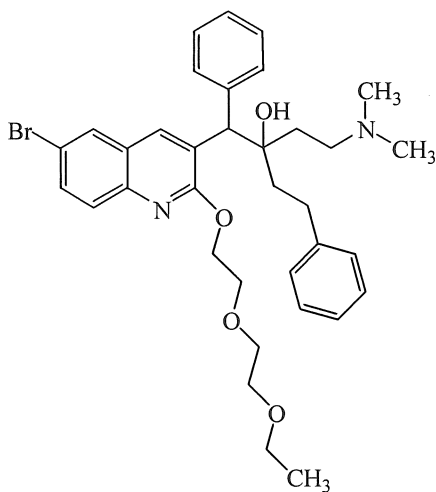
Hợp chất 41 (chất đồng phân không đối quang A)



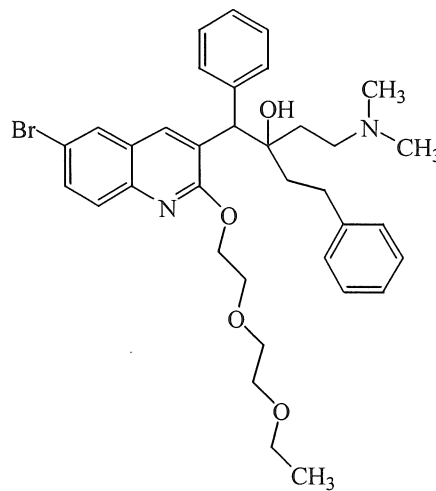
Hợp chất 42 (chất đồng phân không đối quang B)

Cho từ từ nBuLi 1,6M trong hexan (3ml, 0,0048mol) ở -20°C trong dòng N_2 vào dung dịch diisopropylamin (0,67ml, 0,0048mol) trong THF (14ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, sau đó làm lạnh ở -70°C . Cho từ từ dung dịch hợp chất trung gian 11 (1,44g, 0,0044mol) trong THF (15ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ và 30 phút. Cho từ từ dung dịch hợp chất trung gian 27 (1,5g, 0,0062mol) trong THF (15ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 3 giờ, thủy phân ở -30°C bằng nước đá, và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (3,2g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên C18 (rửa giải: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$: 95/5; Kromasil C18, 10 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Các phân đoạn được kết tinh riêng rẽ từ diisopropylete và diethylete. Thu được: 0,045g hợp chất cuối cùng 41 (3%) (chất đồng phân không đối quang A, nhiệt độ nóng chảy: 112°C) ở dạng chất rắn màu trắng và 0,2g hợp chất cuối cùng 42 (12%) (chất đồng phân không đối quang B, nhiệt độ nóng chảy: 124°C) ở dạng chất rắn màu trắng.

o. Điều chế các hợp chất 43 và 44



Hợp chất 43 (chất đồng phân không đối quang A)

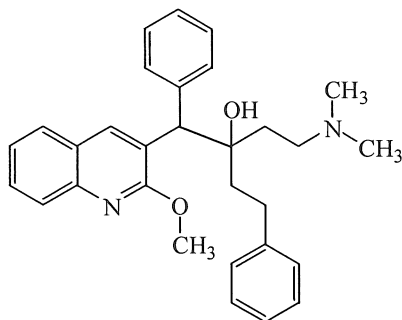


Hợp chất 44 (chất đồng phân không đối quang B)

Cho nhỏ giọt nBuLi 1,6M trong hexan (4,1ml, 0,0066mol) ở -20°C trong dòng N_2 vào dung dịch diisopropylamin (0,93ml, 0,0066mol) trong THF (12ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, sau đó làm lạnh ở -70°C . Cho dung dịch hợp chất trung gian 38 (2,6g, 0,0060mol) trong THF (27ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ và 30 phút. Cho dung dịch 1-(dimethylamino)-5-phenyl-3-pentan-ol (được điều chế theo quy trình được mô tả trong J.Am.Chem.Soc., 1950, 72, 718-721) (1,7g, 0,0084mol) trong THF (20ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 3 giờ, thủy phân ở -30°C bằng nước đá, và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (2,5g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 97/3/0,1; 15-40 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,15g phân đoạn 1 và 0,22 g phân đoạn 2. Phân đoạn 1 được kết tinh từ DIPE/diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,129g hợp chất cuối cùng 43 (3,4%) (chất đồng phân không đối quang A, nhiệt độ nóng chảy: 94°C) Phân đoạn 2 được tinh chế lại bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 97/3/0,1; 15-40 μm) và kết tinh từ DIPE/diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,059g hợp chất cuối cùng 44 (2%) (chất đồng phân không đối quang B, nhiệt độ nóng chảy: 103°C).

Vi dụ B2

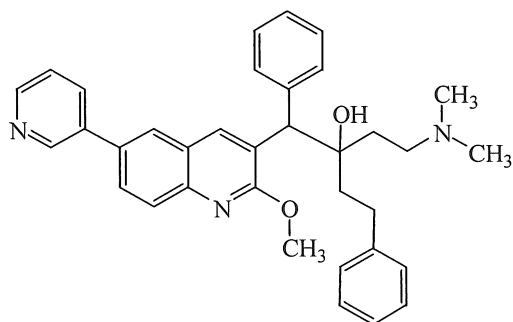
a. Điều chế hợp chất 12



Hợp chất 12 (chất đồng phân không đối quang A)

Hỗn hợp hợp chất cuối cùng 5 (được điều chế theo B1.c) (0,282mol) và HCOONH_4 (1,41mol) trong Pd/C (0,15ml) và CH_3OH (3ml) được khuấy và gia nhiệt hồi lưu trong 30 phút, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc trên xelit và rửa bằng CH_2Cl_2 . Dịch lọc được rửa bằng H_2O , sau đó bằng NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,11g hợp chất cuối cùng 12 (86%) (nhiệt độ nóng chảy: 122°C).

b. Điều chế hợp chất 36



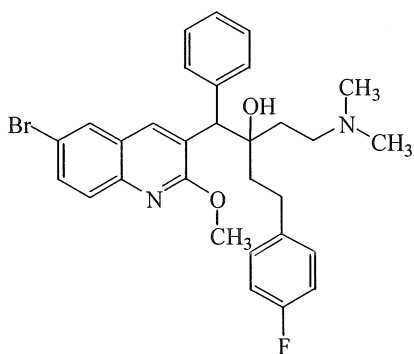
Hợp chất 36 (chất đồng phân không đối quang B)

Dung dịch hợp chất cuối cùng 15 (0,25g, 0,00047mol), axit pyridin-3-boronic (0,116g, 0,00094mol) và tetrakis (triphenylphosphin) paladi(0) (0,054g, 0,000047mol) trong etylenglycol dimetyl ete (13ml) và dung dịch natri cacbonat 2M (0,94ml) được

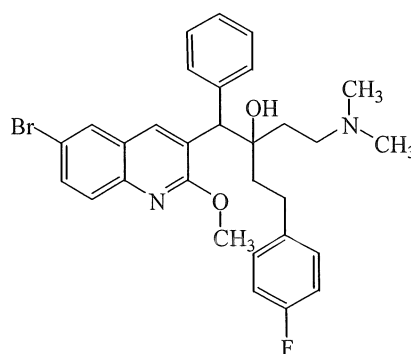
khuấy qua đêm ở 80°C. Sau đó, dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, rót vào nước và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO₄, lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,3g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; từ 99/1/0,1 đến 94/6/0,6; 15-30μm). Phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,024g hợp chất cuối cùng 36 (9,6%).

Ví dụ B3

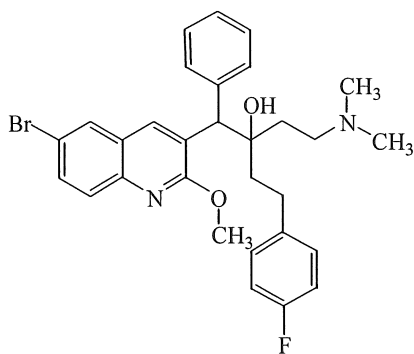
a. Điều chế các hợp chất 25, 26, 27 và 28



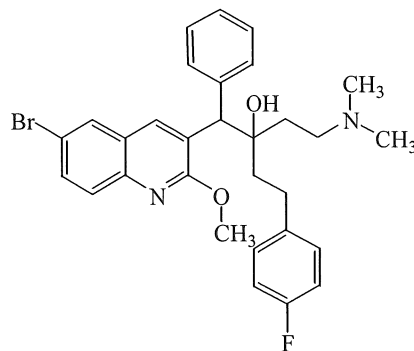
Hợp chất 25 (A1)



Hợp chất 26 (A2)



Hợp chất 27 (B1)



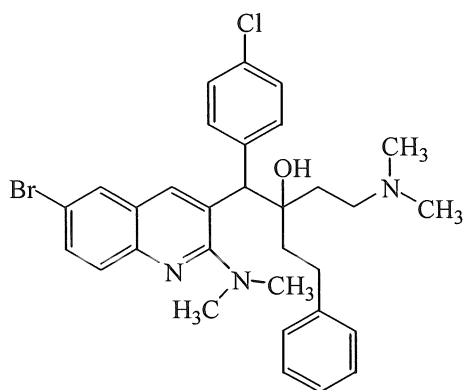
Hợp chất 28 (B2)

0,416g hợp chất cuối cùng 49 (chất đồng phân không đối quang A) được tinh chế bằng sắc ký không đối xứng SFC (ChiralPakADH 250x21mm, rửa giải: CO₂/EtOH/2-propanol: 85/15/0,3), thu được các chất đồng phân đối ảnh tương ứng. Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi, thu được 0,13g hợp chất cuối cùng 25 (chất đồng phân đối ảnh A1) ở dạng chất rắn màu trắng và 0,13g hợp chất cuối cùng 26 (chất đồng phân đối ảnh A2).

0,655g hợp chất cuối cùng 50 (chất đồng phân không đối quang B) được tinh chế bằng sắc ký không đối xứng SFC (ChiralPakADH 250x21mm, rửa giải: CO₂/EtOH/2-propanol:85/15/0,3), thu được các chất đồng phân đối ảnh tương ứng. Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi, thu được 0,105g hợp chất cuối cùng 27 (chất đồng phân đối ảnh B1) ở dạng chất rắn màu trắng và 0,1g hợp chất cuối cùng 28 (chất đồng phân đối ảnh B2).

Ví dụ B4

a. Điều chế hợp chất 33

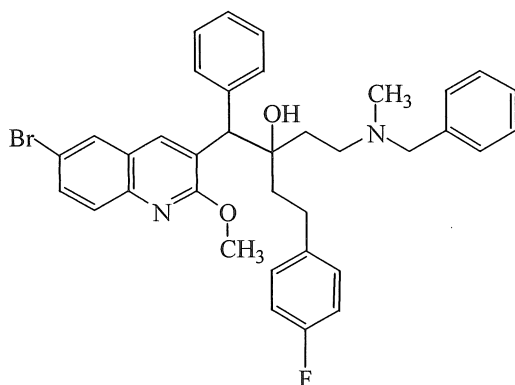


Hợp chất 33 (chất đồng phân không đối quang A)

Hợp chất cuối cùng 33 được điều chế theo phương pháp giống như phương pháp điều chế hợp chất 21 bắt đầu từ hợp chất trung gian 23 và 1-(dimethylamino)-5-phenyl-3-pentanone (được điều chế theo quy trình được mô tả trong J.Am.Chem.Soc., 1950, 72, 718-721). Thu được: 5% hợp chất cuối cùng 33 (chất đồng phân không đối quang A).

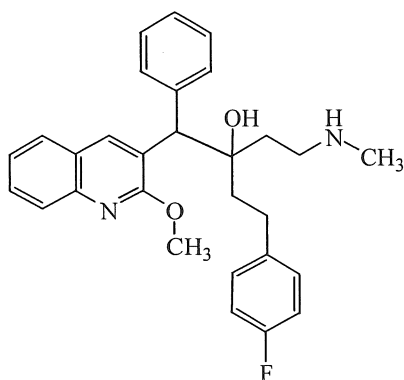
Ví dụ B5

a. Điều chế hợp chất 92

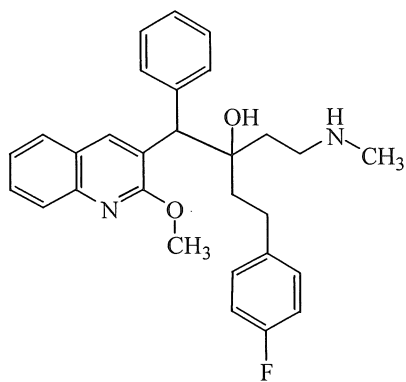


Cho từ từ nBuLi 1,6M trong hexan (2,5ml, 0,004mol) ở -20°C trong dòng N_2 vào dung dịch diisopropylamin (0,562ml, 0,004mol) trong THF (9ml). Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 20 phút, sau đó làm lạnh ở -70°C . Cho từ từ dung dịch hợp chất trung gian 11 (1,1g, 0,00334mol) trong THF (11ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Cho từ từ dung dịch hợp chất trung gian 36 (1,0g, 0,00334mol) trong THF (10ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ, thủy phân ở -30°C bằng nước đá, và chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: xyclohexan/EtOAc; 83/17; 15-40 μm). Phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,75g hợp chất trung gian 36 (hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) (36%).

b. Điều chế các hợp chất 37 và 38



Hợp chất 37 (chất đồng phân không đối quang A)

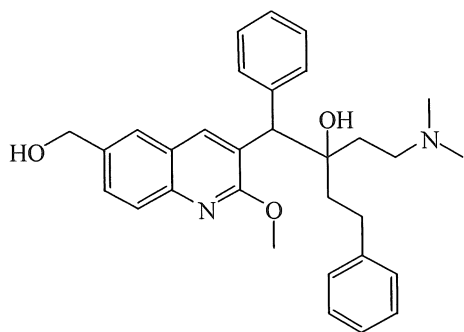


Hợp chất 38 (chất đồng phân không đối quang B)

Hỗn hợp hợp chất cuối cùng 92 (0,45g, 0,72mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml), amoni format (0,23g, 0,0036mol), paladi 10% trên than hoạt tính (0,45g) trong metanol (9ml) được khuấy trong 30 phút ở 80°C . Sau đó, hỗn hợp được rót vào nước đá và chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,45g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: toluen/2-propanol/ NH_4OH ; 90/10/0,5; 15-40 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Các phân đoạn được kết tinh riêng rẽ từ DIPE. Thu được: 0,102g hợp chất cuối cùng 37 (30%) (chất đồng phân không đối quang A, nhiệt độ nóng chảy: 134°C) ở dạng chất rắn màu trắng và 0,064g hợp chất cuối cùng 38 (20%) (chất đồng phân không đối quang B, nhiệt độ nóng chảy: 138°C) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ B6

Điều chế hợp chất 58

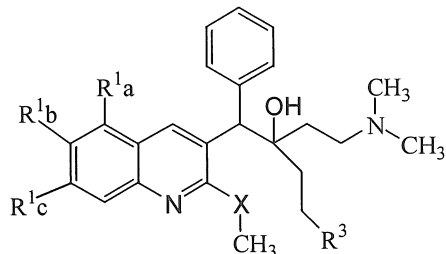


Hợp chất 58 (chất đồng phân không đối quang A)

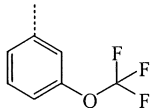
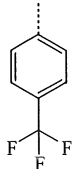
Cho NaBH_4 (0,0007mol) ở 0°C vào dung dịch hợp chất trung gian 39 (0,0007mol) (được điều chế theo Ví dụ A15) trong MeOH (6ml) và THF (6ml). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, rót vào H_2O và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,7g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên kromasil (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2; 3,5 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Phân đoạn này được kết tinh từ DIPE/diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,05g hợp chất 58 (chất đồng phân không đối quang A).

Các Bảng từ 1 đến 5 dưới đây liệt kê các hợp chất được điều chế theo một trong số các Ví dụ nêu trên (Ví dụ số).

Bảng 1



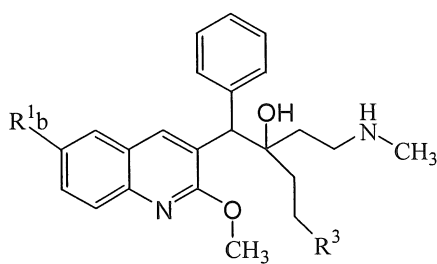
Hợp chất số	Ví dụ số	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ³	X	Nhiệt độ nóng chảy và lập thể hóa học
12	B2.a	H	H	H	phenyl	O	(A); 122°C
13	B2.a	H	H	H	phenyl	O	(B); 162°C
1	B1.a	H	CH ₃	H	phenyl	O	(A); 142°C
2	B1.a	H	CH ₃	H	phenyl	O	(B); 159°C
3	B1.b	H	OCH ₃	H	phenyl	O	(A)
4	B1.b	H	OCH ₃	H	phenyl	O	(B)
14	*	H	Br	H	phenyl	O	(A); 178°C
15	*	H	Br	H	phenyl	O	(B); 146°C
17	B1g	H	Br	H	phenyl	O	(A1)
18	B1g	H	Br	H	phenyl	O	(A2)
19	B1g	H	Br	H	phenyl	O	(B1)
20	B1g	H	Br	H	phenyl	O	(B2)
10	B1.f	H	Br	H	phenyl	S	(A); 191°C
11	B1.f	H	Br	H	phenyl	S	(B); 179°C
7	B1.d	H	Br	H	1-naphtyl	O	(A); 206°C
8	B1.d	H	Br	H	1-naphtyl	O	(B); 160°C
16	B1.f	H	Br	CH ₃	phenyl	O	(A); 168°C

Hợp chất số	Ví dụ số	R ¹ _a	R ¹ _b	R ¹ _c	R ³	X	Nhiệt độ nóng chảy và lập thể hóa học
9	B1.e	H	Cl	H	phenyl	O	(A); 172°C
5	B1.c	Br	H	H	phenyl	O	(A); 156°C
6	B1.c	Br	H	H	phenyl	O	(B); 126°C
24	B1.i	H	Br	H	4-isopropylphenyl	O	(B)
23	B1.i	H	Br	H	4-isopropylphenyl	O	(A)
45	B1.i	H	Br	H		O	(B)
46	B1.i	H	Br	H		O	(B); 154°C
47	B1.i	H	Br	H	3-flophenyl	O	(A); 165°C
48	B1.i	H	Br	H	3-flophenyl	O	(B); 167°C
49	B1.i	H	Br	H	4-flophenyl	O	(A); 148°C
50	B1.i	H	Br	H	4-flophenyl	O	(B); 156°C
27	B3.a	H	Br	H	4-flophenyl	O	(B1)
28	B3.a	H	Br	H	4-flophenyl	O	(B2)
25	B3.a	H	Br	H	4-flophenyl	O	(A1)
26	B3.a	H	Br	H	4-flophenyl	O	(A2)
51	B1.i	H	Br	H	3,4-diflophenyl	O	(B); 140°C
52	B1.i	H	Br	H	4-metylphenyl	O	(B); 154°C
53	B1.i	H	Br	H	4-metylphenyl	O	(A); 138°C
54	B1.i	H	Br	H	2-clophenyl	O	(B); 146°C
55	B1.i	H	Br	H	4-clophenyl	O	(B); 148°C
56	B1.i	H	Br	H	4-clophenyl	O	(A); 167°C
57	B1.i	H	Br	H	3,4-diclophenyl	O	(B); 164°C

Hợp chất số	Ví dụ số	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ³	X	Nhiệt độ nóng chảy và lập thể hóa học
58	B6	H	HOCH ₂	H	phenyl	O	(A)
29	B1.j	H	CH ₃	H	phenyl	S	(A); 180°C
30	B1.j	H	CH ₃	H	phenyl	S	(B); 120°C
59	B2.b	H	phenyl	H	phenyl	O	(B)
60	B2.b	H	phenyl	H	phenyl	O	(A)
61	B2.b	H		H	phenyl	O	(A)
36	B2.b	H		H	phenyl	O	(B)
62	B2.b	H		H	phenyl	O	(B); 128°C
63	B2.b	H		H	phenyl	O	(A)
64	B2.b	H		H	phenyl	O	(B)

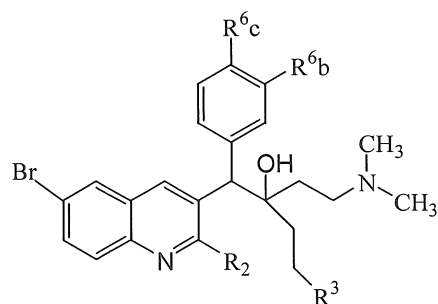
* được điều chế như được mô tả trong WO2004/01146

Bảng 2

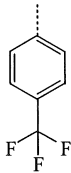
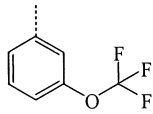
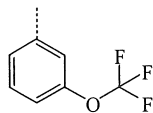


Hợp chất số	Ví dụ số	R ^{1b}	R ³	Nhiệt độ nóng chảy và lập thể hóa học
37	B5.a	H	4-flophenyl	(A); 134°C
38	B5.a	H	4-flophenyl	(B); 138°C
39	B1.m	Br	4-flophenyl	(A); 250°C
40	B1.m	Br	4-flophenyl	(B); 140°C

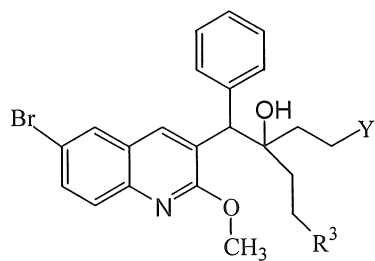
Bảng 3



Hợp chất số	Ví dụ số	R ²	R ³	R ^{6b}	R ^{6c}	Nhiệt độ nóng chảy và lập thể hóa học
65	B1.h	OCH ₃	phenyl	H	CH ₃	(A)
66	B1.h	OCH ₃	phenyl	H	CH ₃	(B); 149°C
67	B1.h	OCH ₃	phenyl	Cl	H	(A); 166°C
68	B1.h	OCH ₃	phenyl	Cl	H	(B); 154°C
69	B1.h	OCH ₃	phenyl	H	Cl	(A)
70	B1.h	OCH ₃	phenyl	H	Cl	(B); 162°C
71	B1.h	OCH ₃	phenyl	CH ₃	H	(A); 158°C
72	B1.h	OCH ₃	phenyl	CH ₃	H	(B)
73	B1.h	OCH ₃	phenyl	H	OCH ₃	(A)
74	B1.h	OCH ₃	phenyl	H	OCH ₃	(B); 151°C
75	B1.h	OCH ₃	4-clophenyl	H	Cl	(A); 190°C
76	B1.h	OCH ₃	4-clophenyl	H	Cl	(B); 174°C
77	B1.h	OCH ₃	3-flophenyl	H	Cl	(A); 174°C
78	B1.h	OCH ₃	3-flophenyl	H	Cl	(B); 172°C
79	B1.h	OCH ₃	4-flophenyl	H	Cl	(A)
80	B1.h	OCH ₃	4-flophenyl	Cl	H	(A); 169°C
81	B1.h	OCH ₃	4-flophenyl	Cl	H	(B); 158°C
82	B1.h	OCH ₃	4-flophenyl	CH ₃	H	(A); 138°C

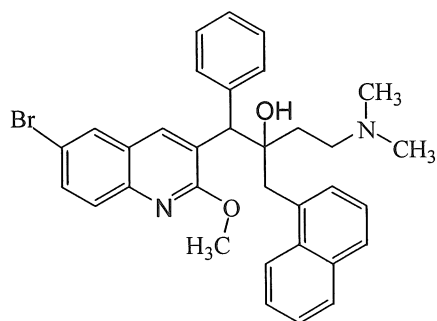
Hợp chất số	Ví dụ số	R ²	R ³	R ^{6b}	R ^{6c}	Nhiệt độ nóng chảy và lập thể hóa học
83	B1.h	OCH ₃	4-flophenyl	CH ₃	H	(B); 144°C
84	B1.h	OCH ₃	4-flophenyl	H	OCH ₃	(A); 156°C
85	B1.h	OCH ₃	4-flophenyl	H	OCH ₃	(B); 172°C
86	B1.h	OCH ₃	4-metylphenyl	H	Cl	(A)
87	B1.h	OCH ₃	4-metylphenyl	H	Cl	(B); 180°C
88	B1.h	OCH ₃	2-metoxypheyl	H	Cl	(B)
22	B1.h	OCH ₃	4-metoxypheyl	H	Cl	(B); 160°C
21	B1.h	OCH ₃	4-metoxypheyl	H	Cl	(A); 142°C
89	B1.h	OCH ₃		H	Cl	(B); 140°C
90	B1.h	OCH ₃		H	Cl	(A); 161°C
91	B1.h	OCH ₃		H	Cl	(B)
43	B1.o	2-(2-etoxy-etoxy)etoxy	phenyl	H	H	(A); 94°C
44	B1.o	2-(2-etoxy-etoxy)etoxy	phenyl	H	H	(B); 103°C
31	B1.k	SCH ₃	phenyl	H	Cl	(A)
32	B1.k	SCH ₃	phenyl	H	Cl	(B); 222°C
33	B4.a	N(CH ₃) ₂	phenyl	H	Cl	(A)

Bảng 4



Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	Y	Nhiệt độ nóng chảy và lập thể hóa học
34	B1.1	4-flophenyl		(A); 140°C
35	B1.1	4-flophenyl		(B); 179°C
92	B5.a	4-flophenyl	N(CH ₃)(CH ₂ C ₆ H ₅)	

Bảng 5



Hợp chất số	Ví dụ số	Nhiệt độ nóng chảy và lập thể hóa học
41	B1.n	(A); 112°C
42	B1.n	(B); 124°C

*Phân phân tích**Kết quả LCMS**Quy trình chung*

Gradient HPLC được cung cấp bởi hệ Alliance HT 2795 (Waters) gồm có bơm cung cấp dung môi bốn thành phần có bộ tiết lưu, dụng cụ lấy mẫu tự động, và cảm biến DAD. Dòng từ cột được phân nhánh vào cảm biến MS. Các cảm biến MS có nguồn ion hóa phun điện tử. Điện áp đầu phun là 3 kV và nhiệt độ nguồn được duy trì ở 100°C trong thiết bị LCT (Thiết bị đo phổ khối tăng tốc ion bằng trường điện tử có cường độ nhất định phun hình chữ Z của Waters) và 3,15 kV và 110°C trong thiết bị ZQ (thiết bị đo phổ khối phun hình chữ Z bốn cực đơn của Waters). Nitơ được sử dụng làm khí dung. Lưu giữ dữ liệu bằng hệ dữ liệu Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Phương pháp 1

Ngoài quy trình chung: HPLC pha đảo được thực hiện bằng cột Kromasil C18 (5µm, 4,6 x 150mm) với tốc độ dòng 1,0ml/phút. Ba pha động (pha động A: 100% 7mM amoni axetat; pha động B: 100% axetonitril; pha động C: 0,2% axit formic + 99,8% nước siêu tinh khiết) được sử dụng để chạy gradient từ 30% A, 40% B và 30% C (giữ trong 1 phút) đến 100% B trong 4 phút, 100% B trong 5 phút và tái cân bằng ở điều kiện ban đầu trong 3 phút. Thể tích phun là 5µl. Điện áp hình nón là 20V đối với chế độ ion hóa dương. Phổ khối được ghi lại từ việc quét từ 100 đến 900 trong 0,8 giây, thời gian dừng là 0,08 giây.

Phương pháp 2

Ngoài quy trình chung: HPLC pha đảo được thực hiện trên cột Sunfire C18 (3,5µm, 4,6 x 100mm) với tốc độ dòng ban đầu là 0,8ml/phút. Hai pha động (pha động A: 25% 6,5mM amoni axetat + 50% axetonitril + 25% axit formic (2ml/l); pha động B: 100% axetonitril) được sử dụng để chạy gradient từ 100% A (giữ trong 1 phút) đến 100% B trong 4 phút, giữ ở 100% B với tốc độ dòng là 1,2ml/phút trong 4 phút và tái cân bằng ở điều kiện ban đầu trong 3 phút). Thể tích phun là 10µl. Điện áp hình nón là

20V đối với chế độ ion hóa âm và dương. Thu nhận phổ khối bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong 0,4 giây, thời gian dừng là 0,3 giây.

Phương pháp 3

Ngoài quy trình chung: HPLC pha đảo được thực hiện bằng cột Kromasil C18 (5 μ m, 4,6 x 150mm) với tốc độ dòng 1,0ml/phút. Ba pha động (pha động A: 100% 7mM amoni axetat; pha động B: 100% axetonitril; pha động C: 0,2% axit formic + 99,8% nước siêu tinh khiết) được sử dụng để chạy gradien từ 30% A, 40% B và 30% C (giữ trong 1 phút) đến 100% B trong 4 phút, 100% B trong 5 phút và tái cân bằng ở điều kiện ban đầu trong 3 phút. Thể tích phun là 5 μ l. Điện áp hình nón là 20V đối với chế độ ion hóa âm và dương. Phổ khối được ghi lại từ việc quét từ 100 đến 900 trong 0,8 giây, thời gian dừng là 0,08 giây.

Phương pháp 4

Ngoài quy trình chung: HPLC pha đảo được thực hiện trên cột Sunfire C18 (3,5 μ m, 4,6 x 100mm) với tốc độ dòng ban đầu là 0,8ml/phút. Hai pha động (pha động A: 35% 6,5mM amoni axetat + 30% axetonitril + 35% axit formic (2ml/l); pha động B: 100% axetonitril) được sử dụng để chạy gradien từ 100% A (giữ trong 1 phút) đến 100% B trong 4 phút, giữ ở 100% B với tốc độ dòng là 1,2ml/phút trong 4 phút và tái cân bằng ở điều kiện ban đầu trong 3 phút. Thể tích phun là 10 μ l. Điện áp hình nón là 20V đối với chế độ ion hóa âm và dương. Thu nhận phổ khối bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong 0,4 giây, thời gian dừng là 0,3 giây.

Bảng 6: Kết quả LCMS (thời gian giữ Rt (phút) và trọng lượng phân tử được biểu thị theo MH⁺

Hợp chất số	Rt	MH ⁺	Phương pháp LCMS
3	5,34	485	1
4	5,43	485	1
17	6	533	3
18	6,04	533	3
19	6,07	533	3

Hợp chất số	Rt	MH+	Phương pháp LCMS
20	6,06	533	3
24	5,5	575	4
23	5,43	575	4
45	5,23	617	4
27	4,98	551	4
28	4,98	551	4
25	4,97	551	4
26	4,97	551	4
58	4,57	485	1
59	6,5	531	1
60	6,56	531	1
61	5,13	532	1
36	4,37	532	1
63	6,38	537	1
64	6,37	537	1
65	3,55	547	2
69	4,05	567	2
72	5,15	547	4
73	5,93	563	1
79	5,23	585	4
86	5,33	581	4
88	5,23	597	4
91	5,6	651	4
31	5,42	583	4
33	5,13	580	4

Sự quay quang

Sự quay quang được xác định bằng phân cực kế. $[\alpha]_D^{20}$ chỉ ra sự quay quang được xác định bằng ánh sáng có độ dài sóng của đường D của natri (589nm) ở nhiệt độ 20°C. Bảng 7 liệt kê giá trị quay quang thu được, nồng độ và dung môi được sử dụng để xác định sự quay quang.

Bảng 7

Hợp chất số	$[\alpha]_D^{20}$	Nồng độ	Dung môi
17	+141,82°	0,483% trọng lượng/thể tích	DMF
18	-140,28°	0,494% trọng lượng/thể tích	DMF
19	+154,08°	0,392% trọng lượng/thể tích	DMF
20	-139,21°	0,4195% trọng lượng/thể tích	DMF
27	+135,71°	0,532% trọng lượng/thể tích	DMF
26	-143,38°	0,521% trọng lượng/thể tích	DMF
25	+142,91°	0,536% trọng lượng/thể tích	DMF
28	-141,23°	0,519% trọng lượng/thể tích	DMF

Các ví dụ dược lý

Chuẩn bị huyền phù chứa vi khuẩn để thử nghiệm tính miễn cảm:

Các vi khuẩn được sử dụng trong thử nghiệm này được cho phát triển qua đêm trong các bình chứa 100ml Canh Mueller-Hinton (Becton Dickinson - cat. no. 275730) trong nước vô trùng được khử ion, có lắc ở 37 °C. Các dung dịch gốc (0,5ml/ống) được bảo quản ở -70 °C cho đến khi sử dụng. Chuẩn độ vi khuẩn bằng các đĩa vi chuẩn độ và các đơn vị tạo cụm khuẩn (các CFU) được xác định. Nói chung, mức tạo cụm khuẩn khoảng 100 CFU được sử dụng để thử nghiệm tính miễn cảm.

Thử nghiệm tính miễn cảm kháng vi khuẩn: xác định IC₉₀

Thử nghiệm đĩa vi chuẩn độ

Các đĩa vi chuẩn độ bằng nhựa 96 lỗ vô trùng đáy phẳng được nạp 180µl nước vô trùng được khử ion, có bổ sung 0,25% BSA. Sau đó, cho các dung dịch gốc (7,8 x nồng độ thử nghiệm cuối) chứa các hợp chất với thể tích 45µl vào cột 2. Loạt dung dịch pha loãng năm lần (45µl trong 180µl) được tạo trực tiếp vào các đĩa vi chuẩn độ, từ cột 2 đến cột 11. Cho các mẫu đối chứng chưa xử lý vào mỗi đĩa vi chuẩn độ, với vi khuẩn có ở cột 1 và cột 2 không chứa vi khuẩn. Phụ thuộc vào loại vi khuẩn, cho vi khuẩn (100 TCID₅₀) trong môi trường canh 2,8x Mueller-Hinton với mức CFU nằm trong khoảng từ 10 đến 60 CFU mỗi lỗ để tạo ra 100µl vào các hàng từ A đến H, trừ cột 12. Cho môi trường canh với cùng thể tích nhưng không chứa vi khuẩn vào cột 12 ở các hàng từ A đến H. Các môi trường nuôi cấy được ủ ở 37°C trong 24 giờ trong khí quyển bình thường (thiết bị ủ có van thông khí và được thông khí liên tục). Vào cuối giai đoạn ủ, một ngày sau khi bổ sung vi khuẩn, sự phát triển của vi khuẩn được định lượng bằng huỳnh quang kế. Do đó, cho resazurin (0,6mg/ml) với thể tích 20µl vào tất cả các lỗ tại thời điểm 3 giờ sau khi bổ sung vi khuẩn, và các đĩa được ủ lại qua đêm. Sự thay đổi màu sắc từ xanh sang hồng cho biết sự phát triển của vi khuẩn.

Sự phát huỳnh quang được ghi nhận bằng huỳnh quang kế tích hợp với máy tính (Cytofluor Biosearch) với độ dài sóng kích thích là 530nm và độ dài sóng phát xạ là 590nm. Mức ức chế sự phát triển tính theo % của các hợp chất của sáng chế được tính toán theo phương pháp thông thường. Giá trị IC₉₀ (được biểu thị bằng µg/ml) là nồng

độ tại mức ức chế 90% sự phát triển của vi khuẩn. Các kết quả được nêu trong Bảng 8 dưới đây.

Phương pháp pha loãng aga

Các giá trị MIC₉₉ (nồng độ tối thiểu để tạo ra mức ức chế 90% sự phát triển của vi khuẩn) có thể được xác định theo phương pháp pha loãng aga tiêu chuẩn theo tiêu chuẩn NCCLS*, trong đó môi trường được sử dụng là aga Mueller-Hinton.

* Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard-sixth edition

Các thử nghiệm xác định sự tiêu diệt vi khuẩn theo thời gian

Hoạt tính tiêu diệt vi khuẩn và kìm hãm vi khuẩn của các hợp chất của sáng chế có thể được xác định bằng thử nghiệm xác định sự tiêu diệt vi khuẩn theo thời gian theo phương pháp pha loãng canh mức micro*. Khi thử nghiệm xác định sự tiêu diệt vi khuẩn theo thời gian với *Staphylococcus aureus* và *S. aureus* kháng methicillin (MRSA), mức vi khuẩn *S. aureus* và MRSA ban đầu là 10⁶ CFU/ml trong canh Muller Hinton. Các hợp chất chống vi khuẩn được sử dụng với nồng độ gấp từ 0,1 đến 10 lần MIC (tức là giá trị IC₉₀ được xác định bằng thử nghiệm đĩa vi chuẩn độ). Các lỗ không chứa tác nhân chống vi khuẩn là các lỗ nuôi cấy đối chứng. Các đĩa chứa vi khuẩn và các hợp chất thử nghiệm được ủ ở 37°C. Vào các thời điểm 0, 4, 24 và 48 giờ sau khi ủ, các mẫu được lấy ra để xác định mức sống sót bằng cách pha loãng hàng loạt (từ 10⁻¹ đến 10⁻⁶) trong PBS vô trùng và đưa vào đĩa (200μl) có aga Mueller Hinton. Các đĩa được ủ ở 37°C trong 24 giờ và số lượng các cụm khuẩn được xác định. Đường cong thể hiện sự tiêu diệt vi khuẩn có thể được vẽ với hai trục là log₁₀CFU trên ml và thời gian. Thông thường, tác dụng tiêu diệt vi khuẩn được xác định bằng mức giảm 3-log₁₀ về giá trị CFU trên ml so với đối chứng không được xử lý. Tác dụng của thuốc không còn sau khi pha loãng hàng loạt và dung dịch pha loãng có số lượng cụm khuẩn lớn nhất được sử dụng để vẽ đường cong. Mức pha loãng 10⁻², không còn thấy tác dụng của thuốc, được sử dụng để vẽ đường cong. Điều này tương ứng với giới hạn nhận biết là 5 X 10² CFU/ml hoặc <2,7 log CFU/ml.

* Zurenko, G.E. *et al.* In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 839-845 (1996).

Xác định mức ATP trong tế bào

Để xác định sự thay đổi tổng nồng độ ATP trong tế bào (sử dụng bộ kit phát huỳnh quang sinh học ATP, Roche), các thử nghiệm được thực hiện bằng môi trường nuôi cấy gốc chứa *S. aureus* (ATCC29213) trong bình Mueller Hinton 100ml và ủ trong thiết bị ủ lắc trong 24 giờ ở 37°C (300 vòng/phút). Xác định OD₄₀₅ nm và tính toán CFU/ml. Pha loãng các môi trường nuôi cấy đến 1 x 10⁶ CFU/ml (nồng độ cuối cùng để xác định ATP: 1 x 10⁵ CFU/100µl mỗi lỗ) và bổ sung hợp chất thử nghiệm với nồng độ gấp từ 0,1 đến 10 lần MIC (tức là IC₉₀ được xác định bằng thử nghiệm đĩa vi chuẩn độ). Ủ các ống này trong 0, 30 và 60 phút ở 300 vòng/phút và 37°C. Sử dụng 0,6ml huyền phù chứa vi khuẩn từ các ống có nắp sập và cho vào các ống eppendorf 2ml mới. Bổ sung 0,6ml tác nhân phân giải tế bào (bộ kit Roche), khuấy tạo xoáy ở tốc độ tối đa và ủ trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh bằng đá. Để huỳnh quang kế ấm lên đến 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems có thiết bị phun). Cho 100µl mẫu giống như vậy vào một cột (= 6 lỗ). Cho 100µl tác nhân phản ứng luciferaza vào mỗi lỗ bằng cách sử dụng hệ thống phun. Xác định mức phát huỳnh quang trong 1 giây.

Bảng 8: các giá trị IC₉₀ (µg/ml) được xác định theo thử nghiệm đĩa vi chuẩn độ.

Hợp chất số	IC ₉₀ µg/ml										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
17							4,8			8,5	
18			10,6		10,6		2,1	8,5		8,5	
19			1,7		1,7		2,1	1,7		8,5	
20			1,7		1,7		1,1	1,7		8,5	

Hợp chất số	IC ₉₀ µg/ml										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
8			1,9	1,9	2,3		11,6	1,9		1,9	1,9
15	10,6		4,8	2,1	4,8		7,5	4,2	4,8	4,8	10,6
12							9,1			10,2	
1			37,2		18,7		1,9	7,4		9,4	
2			37,2		37,2		1,9	37,2		7,4	
3			9,7		9,7		3,4	9,7		12,2	
4							9,7			10,9	
14	13,4		9,5	10,6	9,5		42,4	10,6	11,9	13,4	13,4
6							1,7			8,5	
16			10,9		2,2		2,2	2,2		19,4	
10							9,8			13,8	
11			43,7		43,7		3,9	8,7		11,0	
13							4,1			36,1	
5			53,4		53,4		4,8	42,4		23,8	
7							46,4			52,0	
9							1,7			24,5	
39							0,3			1,7	
37							0,3			2,9	
38							0,3			1,5	
55							0,3			1,8	

Hợp chất số	IC ₉₀ µg/ml										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
40							0,3			1,5	
24							0,3			2,6	
23							0,3			16,2	
91							0,3			32,7	
22			9,5		1,9		0,4	1,9		1,9	
45			2,2		0,7		0,4	2,0		2,5	
76							0,4			2,1	
31			58,4		9,3		0,4	1,9		58,4	
50	9,8		1,7	8,7	1,7		0,4	1,7		1,7	8,7
69			1,8		1,8		0,5	4,0		1,8	12,7
83			9,0		4,0		0,5	1,8		1,8	
88			37,7		2,1		0,5	1,9		9,5	
46			1,9		1,9		0,5	1,9		1,9	
81			9,3		1,9		0,6	1,9		1,9	
68			56,8		11,3		0,7	56,8		2,3	
65			1,7		1,7		0,8	1,7		3,9	10,9
66			9,7		43,5		0,8	1,7		1,7	12,3
33			1,8		1,8		0,8	1,5		1,8	
77			3,7		1,9		0,8	1,9		1,9	
52			1,7		1,7		1,4	1,7		6,9	

Hợp chất số	IC ₉₀ µg/ml										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
28			3,9		3,9		0,9	3,9		1,7	
78			9,3		1,9		1,5	1,9		7,4	
71			54,8		54,8		1,7	43,5		2,2	
25							1,7			7,8	
73			8,9		8,0		1,8	4,0		7,1	
57							0,5			6,0	
74			1,8		1,8		1,8	1,8		1,8	12,6
56							5,7			9,0	
70			56,8		45,1		1,8	45,1		1,8	12,7
80			8,3		1,9		1,9	3,3		9,3	
61							7,5				
36			42,2		42,2		1,7	16,8		1,7	
53			6,9		3,9		1,7	1,7		1,7	13,8
26			1,7		1,7		2,0	1,7		4,4	
27							2,0			1,7	
84			58,2		46,2		2,1	46,2		4,6	
85							2,1			4,1	
86							2,1			41,2	
32							2,1			9,3	
21			1,9		1,9		2,1	1,9		1,9	

Hợp chất số	IC ₉₀ µg/ml										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
63			19,0		8,5		2,1	21,4		10,7	
72			43,5		43,5		2,2	43,5		1,7	
48			43,8		43,8		2,2	43,8		1,7	
82			1,8		1,8		2,3	1,8		1,8	
43			10,1		10,1		2,3	10,1		10,1	
67			56,8		56,8		2,3	56,8		2,3	
89							2,3			22,6	
87			11,6		9,2		2,3	5,2		9,2	
79			58,6		46,5		2,3	46,5		9,3	
90							2,6			16,4	
75							3,4			3,0	
35			59,2		59,2		3,7	9,4		59,2	
44			10,1		4,5		4,5	8,0		22,6	
58							8,6			8,6	
47							8,7			43,8	
34							9,4			59,2	
62							10,4			8,3	
60							10,6			53,1	
59							10,6			42,2	
64							10,7			42,6	

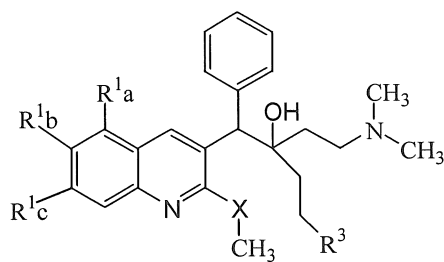
Hợp chất số	IC ₉₀ µg/ml										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
29							7,7			48,5	
30							1,9			7,7	
54			4,5		2,0		2,3	2,0		10,1	
41							2,3			57,0	
42			22,7		10,1		2,3	4,5		9,0	
51			10,1		9,0		0,4	5,7		1,8	11,4
49			43,8		43,8		2,2	43,8		11,0	

BSU 43639 là *Bacillus subtilis* (ATCC43639); EFA 14506 là *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 là *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 là *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 là *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 là *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 là *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 là *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 25923 là *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 là *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH là *Staphylococcus aureus* kháng methixilin (MRSA) (được phân lập lâm sàng ở University of Antwerp).

ATCC là mẫu mô theo tiêu chuẩn Mỹ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

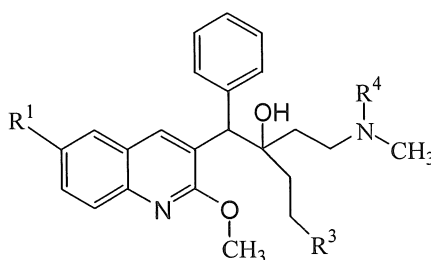
1. Hợp chất được chọn từ:



R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ³	X
H	H	H	phenyl	O
H	CH ₃	H	phenyl	O
H	OCH ₃	H	phenyl	O
H	Br	H	phenyl	S
H	Br	H	1-naphtyl	O
H	Br	CH ₃	phenyl	O
H	Cl	H	phenyl	O
Br	H	H	phenyl	O

muối cộng axit hoặc bazơ được dựng của chúng, dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng, dạng hỗn biến của chúng hoặc dạng N-oxit của chúng.

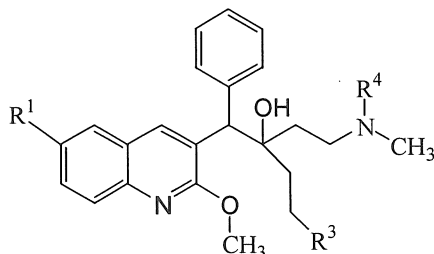
2. Hợp chất được chọn từ:



R ¹	R ³	R ⁴
Br	4-florophenyl	H
H	4-florophenyl	H
Br	4-clorophenyl	CH ₃

muối cộng axit hoặc bazơ được dựng của chúng, dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng, dạng hỗn biến của chúng hoặc dạng N-oxit của chúng.

3. Hợp chất được chọn từ:



R ¹	R ³	R ⁴	lập thể hóa học
Br	4-flophenyl	H	(A)
Br	4-flophenyl	H	(B)
H	4-flophenyl	H	(A)
H	4-flophenyl	H	(B)
Br	4-clophenyl	CH ₃	(B)

muối cộng axit hoặc bazơ được dựng của chúng, dạng đồng phân lập thể hóa học của chúng, dạng hỗn biến của chúng hoặc dạng N-oxit của chúng, trong đó dạng đồng phân lập thể hóa học được tách ra đầu tiên được ký hiệu là “A” và được tách ra thứ hai ký hiệu là “B”.

4. Tổ hợp chứa (a) hợp chất như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, và (b) một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác với điều kiện một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác không phải là tác nhân chống vi khuẩn mycobacterium, trong đó tổ hợp là được dùng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi *Staphylococci*, *Enterrococci* hoặc *Streptococci*.

5. Dược phẩm chứa chất mang được dựng và lượng có tác dụng chữa bệnh của (a) hợp chất như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 nêu trên, và (b) một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác, làm hoạt chất với điều kiện một hoặc nhiều tác nhân chống vi khuẩn khác không phải là tác nhân chống vi khuẩn mycobacterium, trong đó dược phẩm này được dùng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi *Staphylococci*, *Enterrococci* hoặc *Streptococci*.