



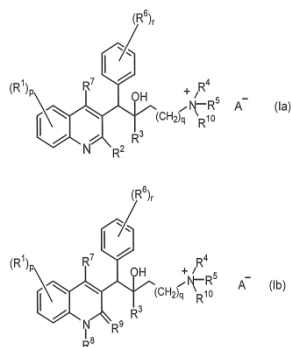
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ A61K 31/4353; C07D 215/227; C07D 215/36; A61P 31/04 (13) B



(21) 1-2007-02682 (22) 26/06/2006
(86) PCT/EP2006/063552 26/06/2006 (87) WO2007/000434 04/01/2007
(30) 05105755.2 28/06/2005 EP
(45) 27/04/2020 385 (43)
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) ANDRIES, Koenraad, Jozef, Lodewijk, Marcel (BE); KOUL, Anil (IN); LANCOIS, David, Francis, Alain (FR); MOTTE, Magali, Madeleine, Simone (FR); GUILLEMONT, Jerome, Emile, Georges (FR)
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT QUINOLIN LÀM CHẤT KHÁNG KHUẨN, DƯỢC PHẨM, DƯỢC PHẨM KẾT HỢP VÀ SẢN 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):



N-oxit, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng. Sáng chế đề cập đến hợp chất này và dược phẩm kết hợp chứa chúng với chất chống vi khuẩn khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất được sử dụng để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc kháng lại các chất kháng sinh tuyến đầu là một vấn đề đang được quan tâm. Một số ví dụ điển hình bao gồm *Streptococcus pneumoniae* kháng penixilin, *enterococci* kháng vancomycin, *Staphylococcus aureus* kháng methixilin, *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. Việc 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.

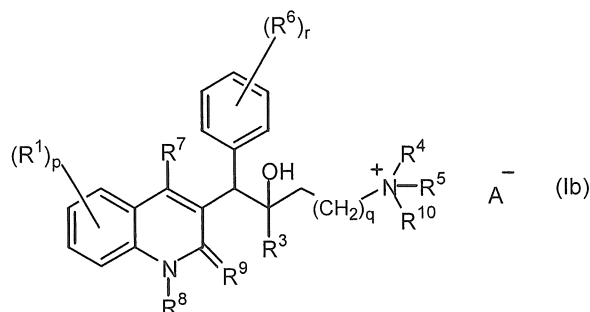
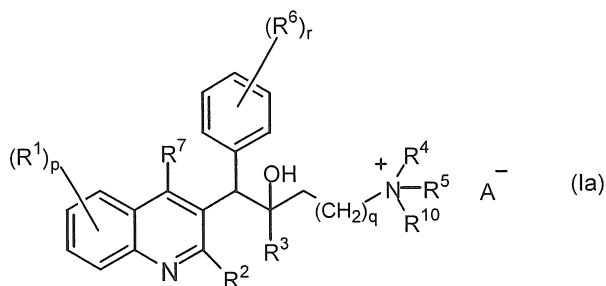
Do đó, có nhu cầu đối với các hợp chất mới để điều trị bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt là điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các chủng kháng thuốc gây ra.

WO2004/011436 bộc lộ các dẫn xuất 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 dẫn xuất quinolin được thể được mô tả trong Science (2005), 307, 223-227.

Hiện nay đã phát hiện ra rằng các dẫn xuất 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 dùng để bào chế thuốc để điều trị bệnh nhiễm khuẩn, hợp chất này là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib):



N-oxit của chúng, chất hồ biến của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng trong đó:

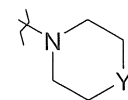
A⁻ là ion trái dấu được dụng;

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
Y là CH₂, O, S, NH hoặc N-alkyl;



R³ là alkyl, Ar, Ar-alkyl, Het hoặc Het-alkyl;

q là số nguyên zero, 1, 2, 3 hoặc 4;

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

R⁴ và R⁵ cùng với N mà chúng gắn vào có thể tạo thành gốc được chọn từ nhóm bao gồm 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, mỗi vòng này có thể tùy ý được thế bằng alkyl, halo, haloalkyl, hydroxy, alkyloxy, amino, mono- hoặc dialkylamino, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl hoặc pyrimidinyl;

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

hai gốc R⁶ liền 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 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;
- R¹⁰ là alkyl, alkylcarbonyl, Ar, Ar-alkyl, Ar-carbonyl, Het¹-alkyl hoặc Het¹-carbonyl;
- alkyl¹ 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;
- Ar là nhân đồng vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphthyl, axenaphthyl, tetrahydronaphthyl, 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 bao gồm 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 bao gồm *N*-phenoxypiperidiny, piperidiny, pyrroly, pyrazoly, imidazoly, furany, thienyl, oxazoly, isoxazoly, thiazoly, isothiazoly, pyridiny, pyrimidiny, pyraziny và pyridaziny; hoặc là gốc dị vòng kép được chọn từ nhóm bao gồm quinoliny, quinoxaliny, indoly, benzimidazoly, benzoxazoly, benzisoxazoly, benzothiazoly, benzisothiazoly, benzofurany, benzothiényl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxiny và benzo[1,3]dioxoly; 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 bao gồm halo, hydroxy, alkyl, alkyloxy, và Ar-carbonyl;

Het¹ là gốc dị vòng đơn được chọn từ furanyl hoặc thienyl; hoặc gốc dị vòng kép được chọn từ benzofuranyl hoặc benzothieryl; 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 bao gồm halo, alkyl và Ar;

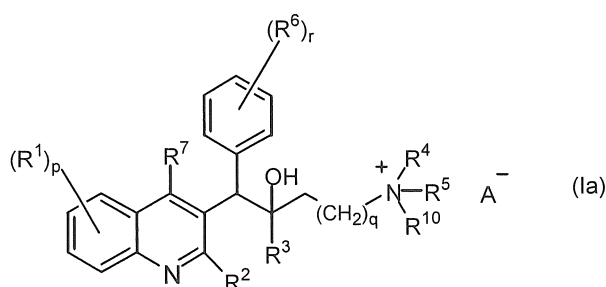
halo là phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, bromo và iodo; và

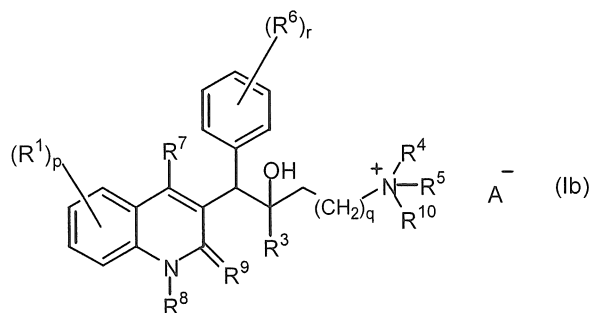
haloalkyl là gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon gắn với gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; 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.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất dùng để bào chế thuốc để điều trị điều trị bệnh nhiễm khuẩn cho động vật có vú, ưu tiên là động vật có vú máu nóng, ưu tiên hơn là người, với lượng hữu hiệu hợp chất của sáng chế cho động vật có vú.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib):





N-oxit của chúng, chất hồ biến của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng trong đó:

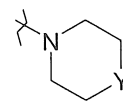
A^- là ion trái dấu được dùng;

R^1 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;

R^2 là hydro, hydroxy, mercapto, alkyloxy, alkyloxyalkyloxy, alkylthio,

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



Y là CH_2 , O, S, NH hoặc N-alkyl;

R^3 là alkyl, Ar, Ar-alkyl, Het hoặc Het-alkyl;

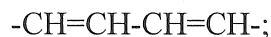
q là số nguyên zero, 1, 2, 3 hoặc 4;

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

R^4 và R^5 cùng với N mà chúng gắn vào có thể tạo thành gốc được chọn từ nhóm bao gồm 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, mỗi vòng này có thể tùy ý được thế bằng alkyl, halo, haloalkyl, hydroxy, alkyloxy, amino, mono- hoặc dialkylamino, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl hoặc pyrimidinyl;

R^6 là hydro, halo, haloalkyl, hydroxy, Ar, alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl hoặc di(Ar)alkyl; hoặc

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



r là số nguyên 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

R^7 là hydro, alkyl, Ar hoặc Het;

R^8 là hydro hoặc alkyl;

R^9 là oxo; hoặc

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

R^{10} là alkyl, alkylcarbonyl, Ar, Ar-alkyl, Ar-carbonyl, Het¹-alkyl hoặc Het¹-carbonyl;

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;

Ar là nhân đồng vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphtyl, axenaphtyl, 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 bao gồm 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 bao gồm *N*-phenoxypiperidinyl, 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 bao gồm 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 bao gồm halo, hydroxy, alkyl, alkyloxy, và Ar-carbonyl;

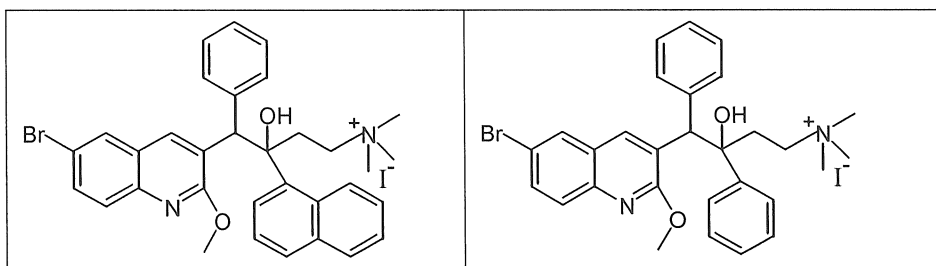
Het¹ là gốc dị vòng đơn được chọn từ furanyl hoặc thienyl; hoặc gốc dị vòng kép được chọn từ benzofuranyl hoặc benzothienyl; mỗi gốc dị vòng đơn hoặc kép có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl và Ar;

halo là phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm 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 khi R¹⁰ là alkyl hoặc benzyl, thì R⁴ và R⁵ không phải là hydro; và

với điều kiện là hợp chất này khác:



N-oxit của chúng, chất hồ biến của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng.

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 R⁹ là oxo thì tương đương về mặt hồ biến với hợp chất có công thức (Ia) với R² 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 C₁₋₆alkyl, 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 C₁₋₆alkyl là C₁₋₄alkyl, 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, Ar là nhân đồng vòng được chọn từ nhóm bao gồm 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 bao gồm 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 naphtyl hoặc phenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế halo.

Như được sử dụng ở đây, Het là gốc dị vòng đơn được chọn từ nhóm bao gồm *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 bao gồm quinolinyl, quinoxalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzofuranyl, benzothieryl, 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 bao gồm halo, hydroxy, alkyl, alkyloxy và Ar-carbonyl. Tốt hơn nếu Het là thienyl.

Như được sử dụng ở đây, halo là phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm 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, tức là C₁₋₆alkyl được thế một lần hoặc nhiều lần bằng halo, ví dụ, metyl có 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, chúng có thể giống nhau hoặc khác nhau.

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

Ar, Het hoặc Het¹ nêu trong các định nghĩa về các phần tử thế của các hợp chất có công thức (I) (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 được, 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 thế 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 R⁶ liên kề cùng nhau tạo thành gốc hóa trị hai có công thức -CH=CH-CH=CH-, thì điều này nghĩa là hai gốc R⁶ liên kề cùng với vòng phenyl mà chúng gắn vào tạo thành naphthyl.

Các ion trái dấu được dụng (A⁻) gồm clo, bromo, iodo, trifloaxetat, axetat, triflat, sulfat, sulfonat. Các ion này có thể được đưa vào bằng nhựa trao đổi ion.

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, các 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 peroalkanoic, ví dụ các axit peroaxetic, các alkylhydroperoxit, ví dụ *t*-butyl hydro-peroxit. Các dung môi thích hợp là, ví dụ, nước, rượu thấp, ví dụ etanol và các dung môi tương tự, các hydrocacbon, ví dụ toluen, keton, ví dụ 2-butanon, các 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 chất đồng phân của chúng có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và tồn tại ở dạng các chất 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 chất đồng phân lập thể hóa học", như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ tất cả các chất 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 chất 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 phân tử thể trên các gốc vòng no (một phân) 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 chất 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 dây 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 $[R^*, S^*]$, where 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 thì 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 ” của mặt phẳng trung bình theo bình phương khoảng cách được xác định bởi hệ vòng này. Vị trí của phần tử thể ưu tiên cao nhất trên nguyên tử cacbon không đối xứng khác trong hệ vòng tương ứng với vị trí của phần tử thể 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 chất 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,

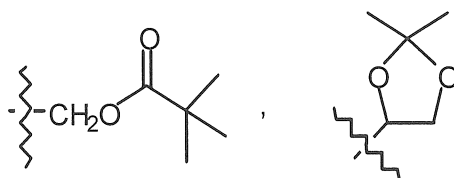
khi hợp chất có công thức (I) được chỉ ra, ví dụ là (α S, α R), thì điều này nghĩa là hợp chất này về cơ bản không chứa chất đồng phân (α R, α S).

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 chất 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 chất đồng phân lập thể hóa học tinh khiết này cũng có thể được điều chế từ các chất 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 chất hổ 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 hổ 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 dùng của chúng, các chất đồng phân lập thể hóa học của chúng, các chất hỗn 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 $-\text{COOR}^x$, trong đó R^x là C_{1-6} alkyl, phenyl, benzyl hoặc một trong số các nhóm sau:

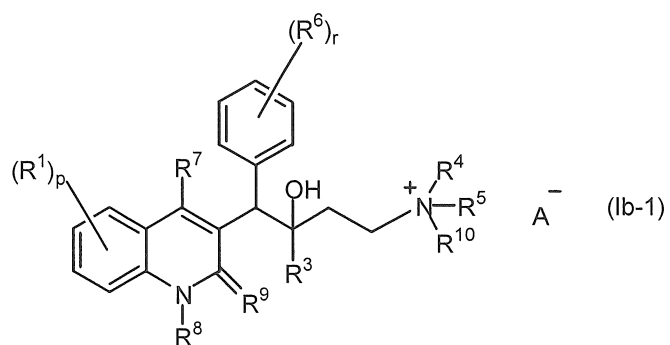
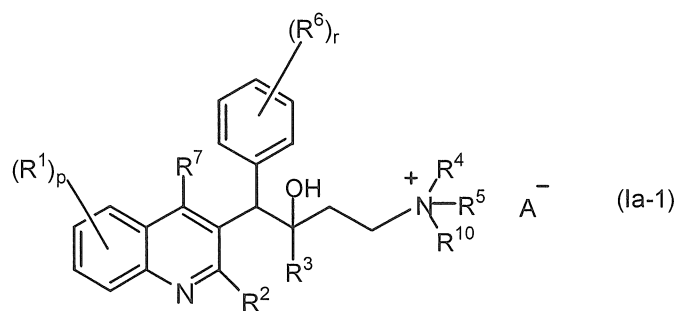


Các nhóm được amit hóa gồm các nhóm có công thức $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, trong đó R^y là H, C_{1-6} alkyl, phenyl hoặc benzyl và R^z là $-\text{OH}$, H, C_{1-6} alkyl, phenyl hoặc benzyl.

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.

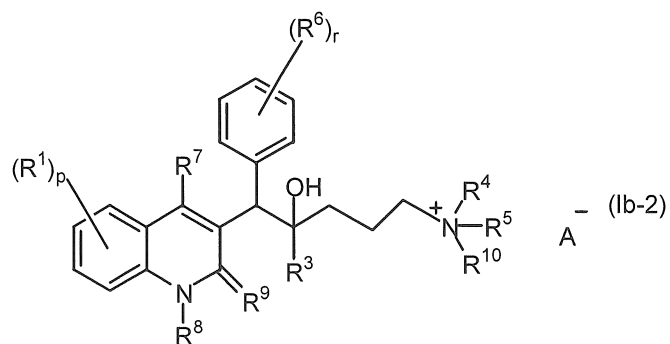
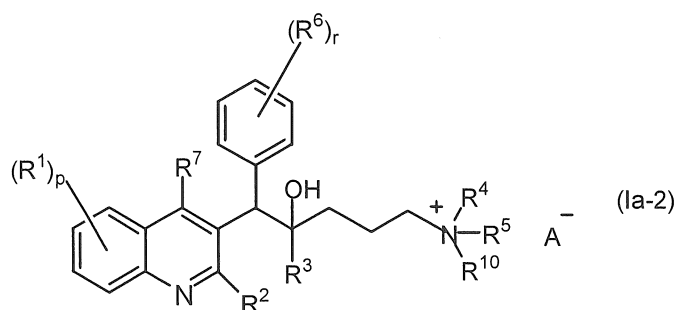
Bất cứ khi nào được sử dụng ở đây, thuật ngữ "các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)" cũng bao hàm các dạng N-oxit của chúng, các chất hỗn biến của chúng hoặc các chất đồng phân lập thể hóa học. Được ưu tiên là các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) tinh khiết về mặt lập thể hóa học.

Phương án ưu tiên thứ nhất của sáng chế là hợp chất có công thức (Ia-1) hoặc (Ib-1)



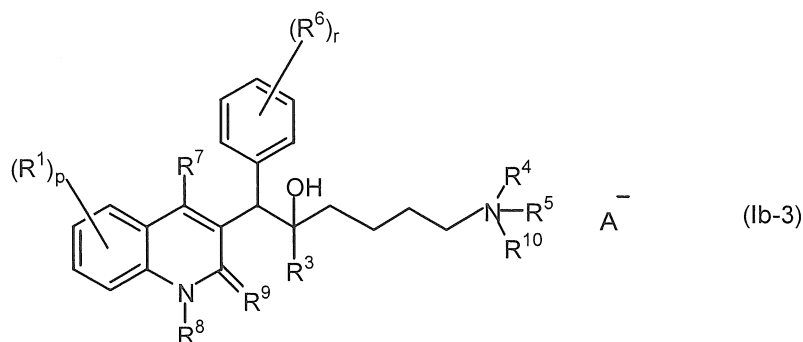
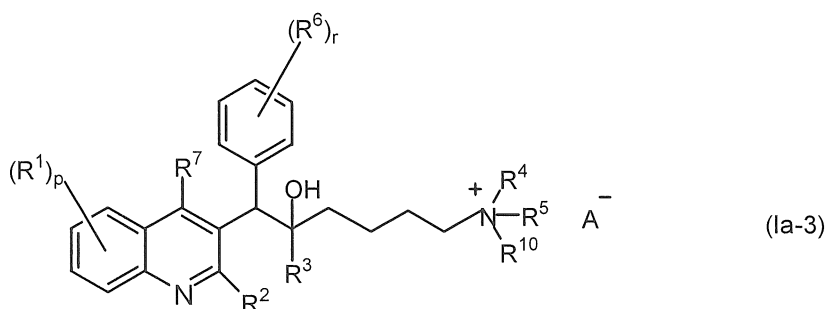
N-oxit của chúng, chất hỗ biến của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng.

Phương án ưu tiên thứ hai của sáng chế là hợp chất có công thức (Ia-2) hoặc (Ib-2)



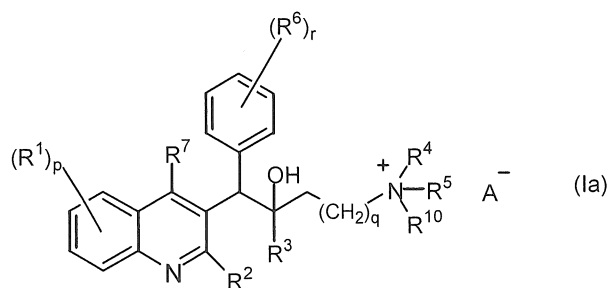
N-oxit của chúng, chất hỗ biến của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng.

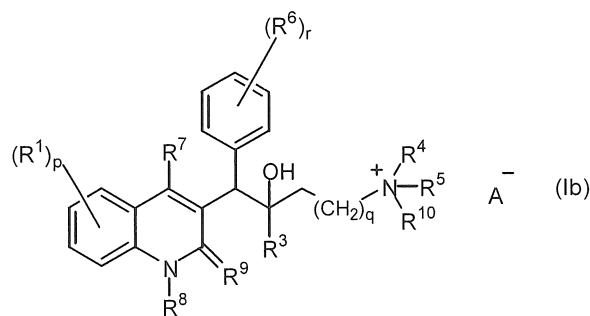
Phương án được ưu tiên thứ ba của sáng chế là hợp chất có công thức (Ia-3) hoặc (Ib-3)



N-oxit của chúng, chất hỗ biến của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng.

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 hợp chất này có công thức sau





N-oxit của chúng, chất hồ biến của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng trong đó:

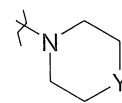
A^- là ion trái dấu được dùng;

1 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;

R^2 là hydro, hydroxy, mercapto, alkyloxy, alkyloxyalkyloxy, alkylthio,

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



Y là CH_2 , O, S, NH hoặc N-alkyl;

R^3 là alkyl, Ar, Ar-alkyl, Het hoặc Het-alkyl;

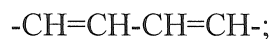
q là số nguyên zero, 1, 2, 3 hoặc 4;

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

R^4 và R^5 cùng với N mà chúng gắn vào có thể tạo thành gốc được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazoliny, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, morpholinyl và thiomorpholinyl, mỗi vòng này có thể tùy ý được thế bằng alkyl, halo, haloalkyl, hydroxy, alkyloxy, amino, mono- hoặc dialkylamino, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl hoặc pyrimidinyl;

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

hai gốc R⁶ liền 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;

R¹⁰ là alkyl, alkylcarbonyl, Ar, Ar-alkyl, Ar-carbonyl, Het¹-alkyl hoặc Het¹-carbonyl;

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;

Ar là nhân đồng vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphtyl, axenaphtyl, 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 bao gồm 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 bao gồm *N*-phenoxypiperidiny, piperidiny, pyroryl, pyrazoly, imidazoly, furany, thienyl, oxazoly, isoxazoly, thiazoly, isothiazoly, pyridiny, pyrimidiny, pyraziny và pyridaziny; hoặc là gốc dị vòng kép được chọn từ nhóm bao gồm quinolinyl, quinoxalinyl, indoly, benzimidazoly, benzoxazoly, benzisoxazoly, benzothiazoly, benzisothiazoly, benzofurany, 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 bao gồm halo, hydroxy, alkyl, alkyloxy, và Ar-carbonyl;

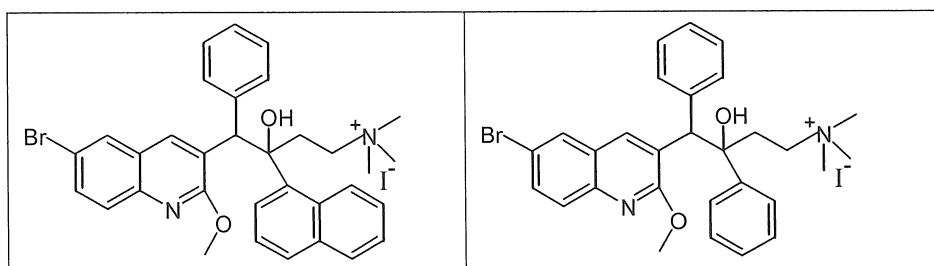
Het¹ là gốc dị vòng đơn được chọn từ furanyl hoặc thienyl; hoặc gốc dị vòng kép được chọn từ benzofuranyl hoặc benzothienyl; mỗi gốc dị vòng đơn hoặc kép có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl và Ar;

halo là phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm 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;

tùy ý, với điều kiện là khi R¹⁰ là alkyl hoặc benzyl, thì R⁴ và R⁵ không phải là hydro; và

tùy ý, với điều kiện là hợp chất này khác:



N-oxit của chúng, chất hồ biến của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng.

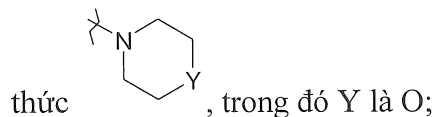
ưu tiên thứ năm là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên, trong đó:

A⁻ là iodo;

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



R^3 là alkyl, Ar, Ar-alkyl hoặc Het;

q là số nguyên zero, 1, 2, hoặc 3;

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 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=-$;

R^{10} là alkyl, ưu tiên là C_{1-4} alkyl;

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;

Ar là nhân đồng vòng được chọn từ nhóm bao gồm 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 bao gồm halo, haloalkyl, xyano, alkyloxy và morpholinyl;

Het là gốc dị vòng đơn được chọn từ nhóm bao gồm *N*-phenoxypiperidinyl, piperidinyl, furanyl, thienyl, pyridinyl và pyrimidinyl; hoặc là gốc dị vòng kép được chọn từ nhóm bao gồm 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 alkyl hoặc Ar-carbonyl; và

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

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^1 là hydro, halo, Ar, alkyl hoặc alkyloxy; tốt hơn nếu R^1 là halo; tốt hơn nữa nếu R^1 là bromo.

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 p là 1; tốt hơn nếu trong đó p là 1 và R^1 không phải là hydro. Tốt hơn nếu 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 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 R^2 là hydro, alkyloxy hoặc alkylthio; tốt hơn nếu R^2 là alkyloxy, ưu tiên là C_{1-4} alkyloxy, tốt hơn nữa là metyloxy; hoặc alkylthio, ưu tiên là C_{1-4} alkylthio, ưu tiên hơn là metylthio; tốt hơn nữa nếu R^2 là alkyloxy, ưu tiên là C_{1-4} alkyloxy, ưu tiên hơn là metyloxy.

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^3 là Het, Ar hoặc Ar-alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, tốt hơn nếu phần tử thế này là halo hoặc haloalkyl, ưu tiên hơn là halo; tốt hơn nếu R^3 là Ar hoặc Ar-alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, tốt hơn nếu phần tử thế này là halo hoặc haloalkyl, ưu tiên hơn là halo; tốt hơn

nữa nếu R^3 là naphthyl, phenyl, naphthylC₁₋₄alkyl hoặc phenylC₁₋₄alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halo, ưu tiên là 3-flo; tốt hơn nữa nếu R^3 là naphthyl, phenyl hoặc phenylC₁₋₄alkyl; tốt hơn nếu R^3 là naphthyl, phenyl hoặc phenyletyl.

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 q là 1, 2 hoặc 3; tốt hơn nếu q là 3.

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 mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc alkyl, ưu tiên hơn là hydro hoặc C₁₋₄alkyl; ưu tiên là C₁₋₄alkyl; ưu tiên nhất là metyl hoặc etyl.

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^4 và R^5 cùng với N mà chúng gắn vào có thể tạo thành gốc được chọn từ nhóm bao gồm pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazoliny, 2-pyrazoliny, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, morpholinyl và thiomorpholinyl, mỗi vòng này có thể tùy ý được thế bằng alkyl, halo, haloalkyl, hydroxy, alkyloxy, amino, mono- hoặc dialkylamino, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl hoặc pyrimidinyl; tốt hơn nếu R^4 và R^5 cùng với N mà chúng gắn vào có thể tạo thành gốc được chọn từ nhóm bao gồm piperidinyl, morpholinyl hoặc piperazinyl, mỗi vòng này có thể tùy ý được thế bằng alkyl hoặc Ar-alkyl; hoặc R^4 và R^5 cùng với N mà chúng gắn vào có thể tạo thành gốc được chọn từ imidazolyl hoặc piperidinyl.

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 R^6 là hydro, alkyl hoặc halo; tốt hơn nếu R^6 là hydro hoặc halo; tốt hơn nữa nếu R^6 là hydro.

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 r là 1 hoặc 2; tốt hơn nếu r là 1.

Phương án ưu tiên thứ mười lăm 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 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, chỉ đối với các hợp chất có công thức (Ib), R^8 là alkyl, ưu tiên là metyl, và R^9 là oxy.

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, trong đó R^{10} là alkyl; ưu tiên là C_{1-6} alkyl; ưu tiên hơn là C_{1-4} alkyl.

Phương án ưu tiên thứ mười 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 A^- là clo, bromo, iodo, trifloaxetat, axetat, triflat, sulfat, sulfonat; ưu tiên là clo, bromo hoặc iodo, ưu tiên hơn là iodo.

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, trong đó hợp chất là hợp chất có công thức (Ia).

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, trong đó có một hoặc nhiều, ưu tiên là tất cả, các giới hạn sau:

R^1 là halo, ưu tiên là bromo;

$p = 1$;

R^2 là alkyloxy, ưu tiên là C_{1-4} alkyloxy, ưu tiên hơn là metoxy; hoặc alkylthio, ưu tiên là C_{1-4} alkylthio, ưu tiên hơn là metylthio;

R^3 là naphthyl; phenyl; phenyletyl hoặc Het, ưu tiên là thienyl;

$q = 1, 2$ hoặc 3 ;

mỗi R^4 và R^5 độc lập là alkyl, ưu tiên là C_{1-4} alkyl; hoặc R^4 và R^5 cùng với N mà chúng gắn vào có thể tạo thành gốc được chọn từ imidazolyl hoặc piperidinyl;

R^6 là hydro hoặc halo;

r là 1;

R^7 là hydro;

R^{10} là alkyl, ưu tiên là C_{1-6} alkyl, ưu tiên hơn là C_{1-4} alkyl.

Phương án ưu tiên thứ hai mươi 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 để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm vi khuẩn gram-dương và/hoặc vi khuẩn gram-âm.

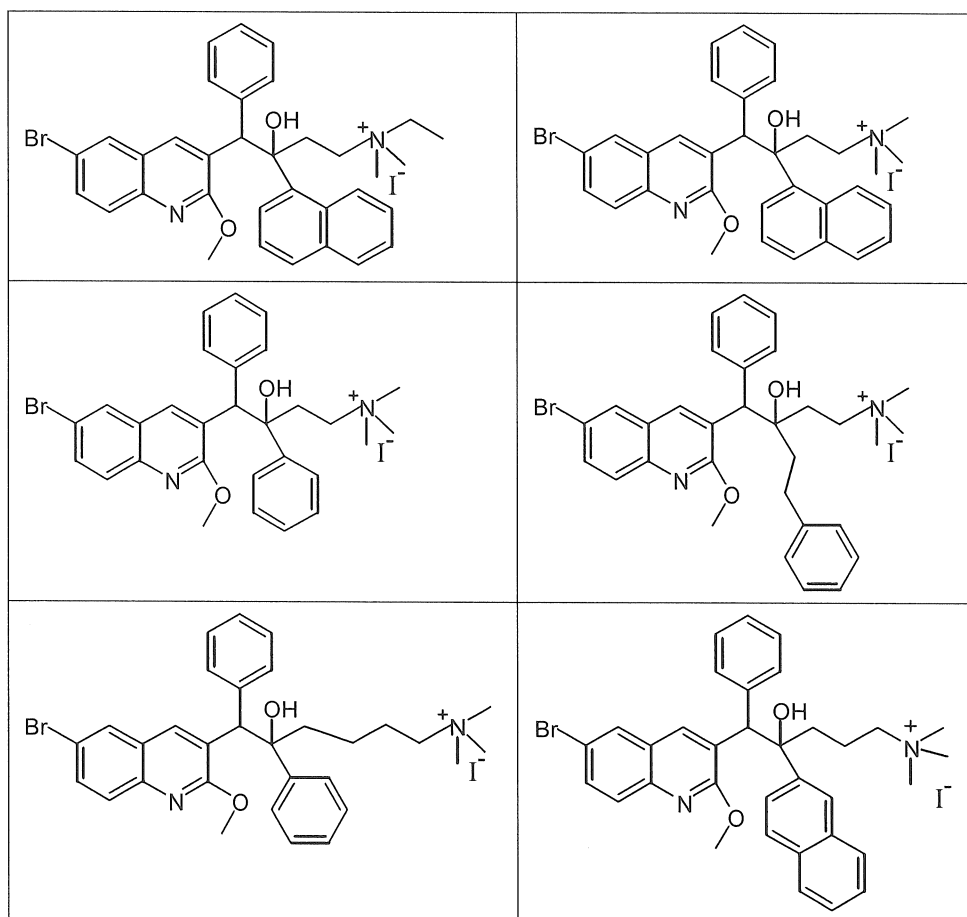
Phương án ưu tiên thứ hai mươi hai là hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trên đây dưới dạng phương án ưu tiên để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm vi khuẩn gram-dương.

Phương án ưu tiên thứ hai mươi ba 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 để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm vi khuẩn gram-âm.

Phương án ưu tiên thứ hai mươi 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 để sản xuất thuốc dùng 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" là C_{1-6} alkyl, ưu tiên hơn là C_{1-4} alkyl.

Các hợp chất ưu tiên là các hợp chất sau:



N-oxit của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng.

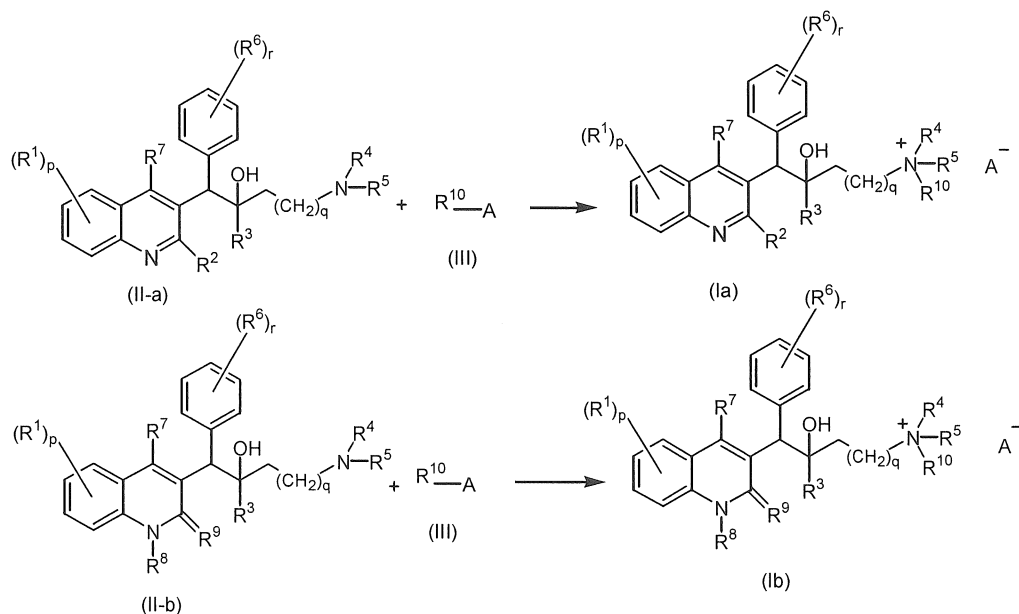
Các hợp chất được ưu tiên đặc biệt được chọn từ hợp chất 121, 102, 103, 10, A, E, K và R (xem các Bảng dưới đây), N-oxit của chúng, chất hỗ biến của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng.

Sáng chế còn đề xuất các hợp chất từ A đến C và từ E đến U, N-oxit của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng, ưu tiên là các hợp chất A, E, K và R hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng.

Các hợp chất có công thức (I) 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.

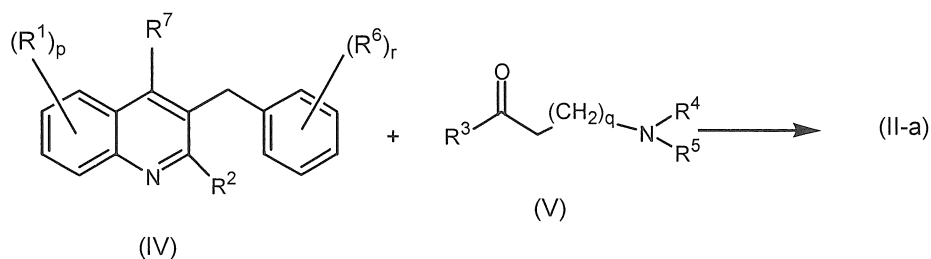
Nói chung, các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế theo quy trình nhiều bước liên tục, mỗi bước là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Cụ thể là, các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (II-a) và (II-b) tương ứng phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (III) với sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ axeton.



Các hợp chất trung gian có công thức (II-a) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (IV) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (V) theo sơ đồ phản ứng sau (1):

Sơ đồ 1

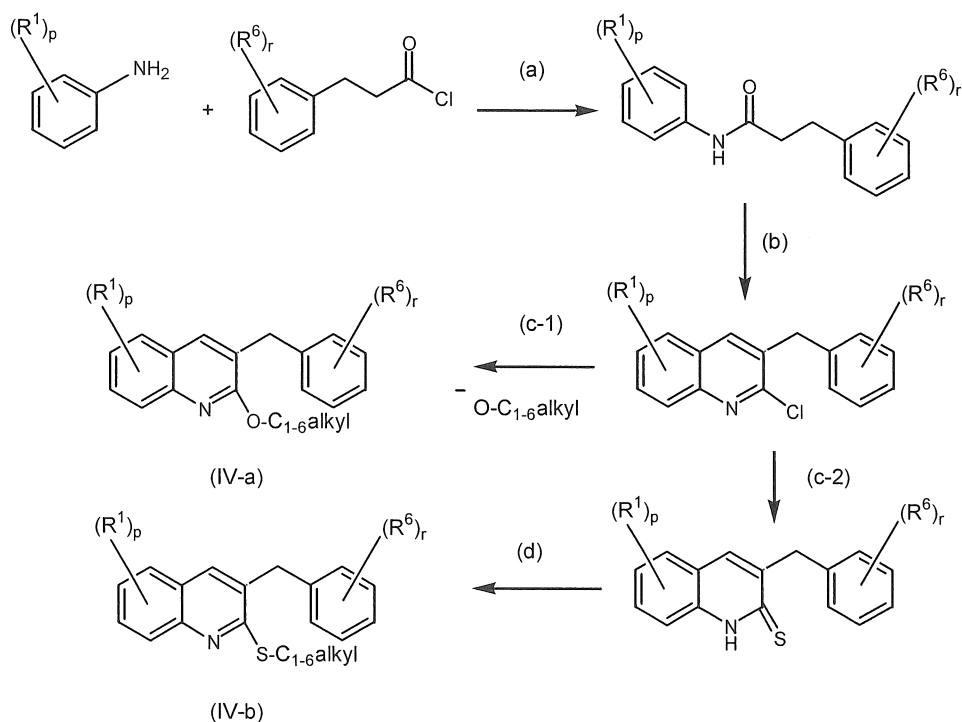


sử dụng nBuLi trong hỗn hợp diisopropyl amin và tetrahydrofuran, trong đó tất cả các ký hiệu được xác định theo phần trình bày về hợp chất có công thức (Ia). Việc khuấy có thể làm tăng tốc độ phản ứng. Có lợi nếu phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến -70°C.

Quy trình phản ứng này có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất trung gian có công thức (II-b).

Các nguyên liệu và các hợp chất trung gian có công thức (IV) và (V) 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 (IV-a) hoặc (IV-b) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau (2):

Sơ đồ 2

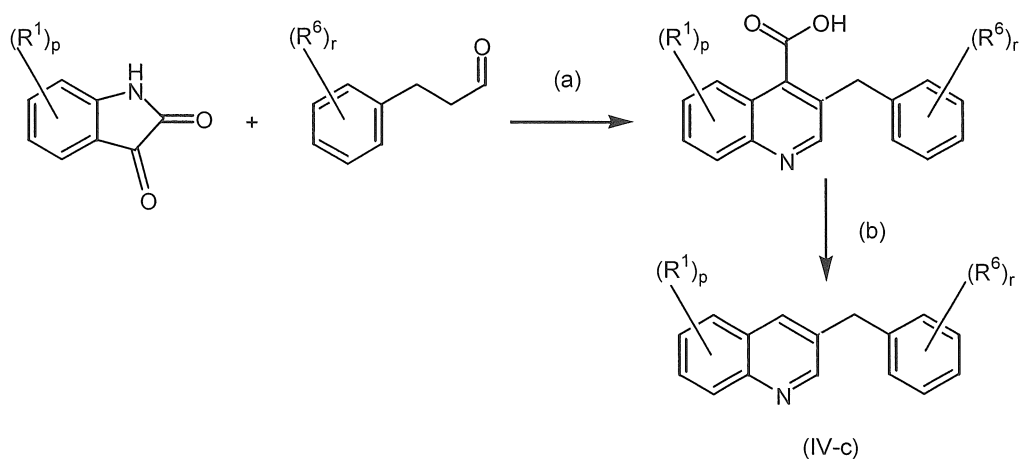


trong đó tất cả các ký hiệu được xác định theo phần trình bày về hợp chất có công thức (Ia). Sơ đồ phản ứng (2) bao gồm bước (a), trong đó anilin được thể thích hợp phản ứng với axylclorua thích hợp như 3-phenylpropionyl clorua, 3-flobenzenpropionyl clorua hoặc *p*-clobenzenpropionyl clorua, với sự có 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, 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 $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ 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 $C_{1-6}\text{alkyl}-\text{I}$ với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ K_2CO_3 và dung môi thích hợp, ví dụ 2-propanon.

Các hợp chất trung gian có công thức (IV-c) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau (3), trong đó ở bước thứ nhất (a) indol-2,3-dion được thể tùy ý phản ứng với 3-phenylpropionaldehyt được thể 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

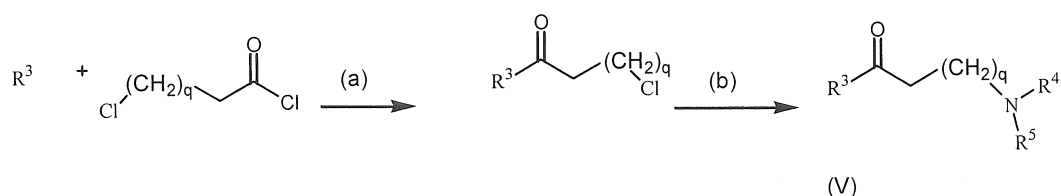


Rõ ràng từ phần trình bày trên đây và trong các phản ứng dưới đây, các sản phẩm phản ứng có thể được tách từ môi trường phản ứng và, nếu cần, tinh chế tiếp theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như phương pháp chiết, phương pháp kết tinh và phương pháp sắc ký. Cũng rõ ràng nữa là các sản phẩm

phản ứng tồn tại ở nhiều hơn một chất 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. Thông thường, các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) có thể được tách thành các chất đồng phân của chúng.

Các hợp chất trung gian có công thức (V) 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 (V) 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 R^3 , ưu tiên là Ar được thế thích hợp, ưu tiên hơn là phenyl được thế thích hợp, phản ứng theo phản ứng Friedel-Craft với axylclorua thích hợp như 3-clopropionyl clorua hoặc 4-clobutyryl clorua, với sự có mặt của axit Lewis thích hợp, ví dụ AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 hoặc ZnCl_2 và dung môi trợ 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) nhóm amino ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) được đưa vào bằng cách cho hợp chất trung gian thu được ở bước (a) phản ứng với amini bậc nhất hoặc bậc hai (HNR^4R^5).

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 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. Ưu tiên là các hợp chất của sáng chế có hoạt tính chống lại ít nhất một vi khuẩn gram-dương, ưu tiên hơn 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 (MRSA), staphylococci âm coagulaza kháng methixilin (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 *Staphylococcus aureus*, gồm *Staphylococcus aureus* kháng thuốc, ví dụ *Staphylococcus aureus* kháng methixilin (MRSA), và *Streptococcus pneumoniae*, đặc biệt là chống lại *Staphylococcus aureus*.

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.

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 chất 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, bông, 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 chất chống vi khuẩn khác để điều trị hữu hiệu các bệnh nhiễm khuẩn.

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

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

Dược phẩm bao gồm chất mang dược dụng và (a) hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), và (b) một hoặc nhiều chất chống vi khuẩn khác với các lượng có tác dụng chữa bệnh làm hoạt chất với điều kiện một hoặc nhiều chất chống vi khuẩn khác không phải là chất chống vi khuẩn mycobacterium cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm kết hợp hoặc dược phẩm nêu trên để điều trị bệnh nhiễm khuẩn hoặc để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Dược phẩm 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 dược phẩm 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 dược phẩm 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 được dụng bất kỳ trong số các môi trường được 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, còn 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, chất gây rã và chất 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 được 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, chất tạo huyền phù và chất 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 được phẩm 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) chất 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) chất 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 chất 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 chứa (a) hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), và (b) một hoặc nhiều chất chống vi khuẩn khác với điều kiện một hoặc nhiều chất chống vi khuẩn khác không phải là chất 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, dược phẩm có thể còn chứa các thành phần khác nhau khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, chất làm trơn, chất làm bền, chất đệm, chất tạo nhũ tương, chất 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 dược phẩm 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 được dùng 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.

Rõ ràng là 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.

Chất chống vi khuẩn khác có thể được kết hợp với các hợp chất có công thức (I) là chất chống vi khuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chất 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; 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, virginiamycin; xycloheximit; xycloserin; variotin; sarkomycin A; novobioxin; griseofulvin; chloramphenicol; mitomycin; fumagilin; monensin; pyrolnitrin; fosfomycin; 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), phenoxymetylpixilin (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, cephapirin 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, tetracyclin, chlortetracyclin hydroclorua, demetylchlortetracyclin, oxytetracyclin, metaxycin, doxycycline, rolitetracyclin, minocycline, daunorubicin hydroclorua, doxorubicin, aclarubicin, kanamycin sulfat, bekanamycin, tobramycin, gentamycin sulfat, dibekacin, amikacin, micronomixin, ribostamycin, neomycin sulfat, paromomycin sulfat, streptomycin sulfat, dihydrostreptomycin, destomycin A, hygromycin B, apramycin, sisomixin, netilmixin sulfat, spectinomycin hydroclorua, astromixin sulfat, validamycin, kasugamycin, polyoxin, blastixidin S, erythromycin, erythromycin estolat, oleandomycin phosphat, traxetyloleandomycin, kitasamycin,

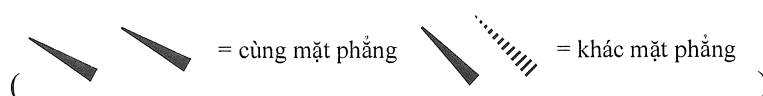
josamycin, spiramycin, tylosin, ivermectin, midecamycin, bleomycin sulfat, peplomyxin sulfat, gramixidin S, polymyxin B, bacitracin, colistin sulfat, colistinmetansulfonat natri, enramycin, mikamycin, virginiamycin, capreomycin sulfat, viomycin, enviomycin, vancomycin, actinomycin D, neocarzinostatin, bestatin, pepstatin, monensin, lasalocid, salinomycin, amphotericin B, nystatin, natamycin, trichomycin, mithramycin, lincomycin, clindamycin, clindamycin palmitat hydroclorua, flavophospholipol, xycloserin, peciloxin, griseofulvin, chloramphenicol, chloramphenicol palmitat, mitomycin C, pyrrolnitrin, fosfomycin, axit fusidic, bicozamyxin, 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, chất 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 chất 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, 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 chất đồng phân “A1”, “A2” và “B1”, “B2” này 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.

Đối với một số hợp chất của sáng chế, các cấu hình lập thể hóa học được chỉ ra trong cấu trúc. Các cấu hình này là các cấu hình *liên hệ*, chỉ ra rằng các nhóm có liên quan nằm ở cùng mặt phẳng hay khác mặt phẳng phân tử



Các hợp chất của sáng chế, cũng được mô tả trong WO2004/011436, có số hợp chất giống với số hợp chất trong WO2004/011436. Ví dụ số trong các Bảng dưới đây và trong các quy trình tổng hợp dưới đây được dùng để chỉ số Ví dụ trong WO2004/011436, nhằm mục đích chỉ ra quy trình điều chế các hợp chất này.

Các hợp chất khác được chỉ ra bằng các chữ cái.

Tổng hợp các hợp chất A, B và C

Dung dịch hợp chất 15 trong WO2004/011436 (được điều chế theo B7) (0,1g, 0,18mmol) và etyl iodua (0,02ml, 0,19mmol) trong axeton (2ml) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được kết tinh từ diisopropyle và axeton. Thu được: 0,02g hợp chất A (chất đồng phân không đối quang B) (16%, nhiệt độ nóng chảy là 244°C).

Hợp chất B (chất đồng phân không đối quang A) được điều chế theo quy trình nêu trên nhưng bắt đầu từ hợp chất 14 trong WO2004/011436 (được điều chế theo B7). Thu được: 71%, nhiệt độ nóng chảy là 204°C.

Hợp chất C (chất đồng phân không đối quang B) được điều chế theo quy trình trên nhưng bắt đầu từ hợp chất 15 trong WO2004/011436 (được điều chế theo B7) và cho hợp chất 15 này phản ứng với butyl iodua. Thu được: 50%, nhiệt độ nóng chảy là 182°C.

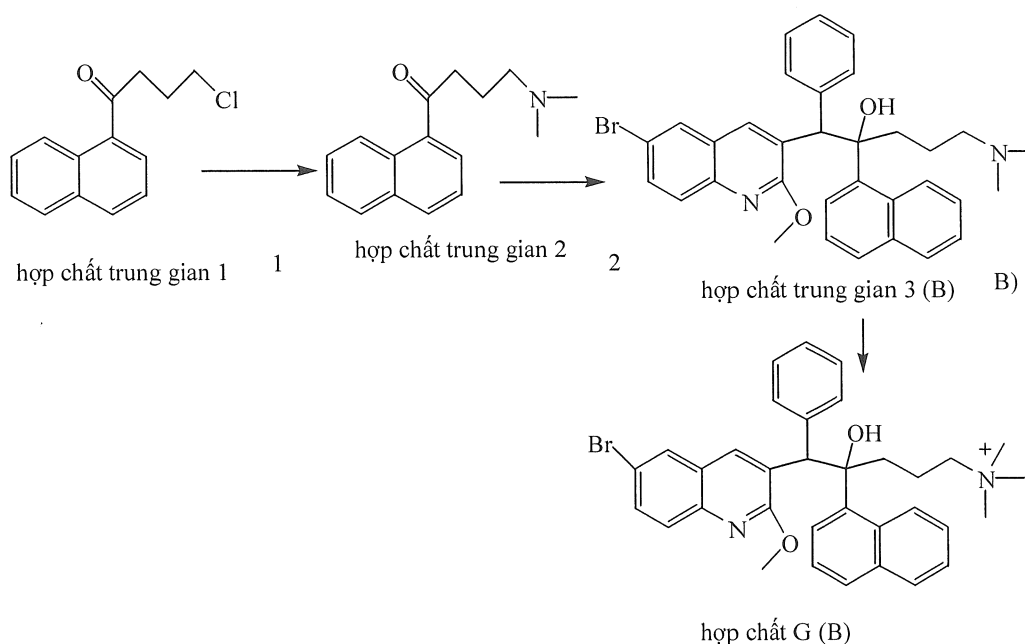
Tổng hợp các hợp chất E và F

Dung dịch hợp chất 95 (0,1g, 0,187mmol) trong WO2004/011436 (được điều chế theo B1) và metyl iodua (0,02ml, 0,281mmol) trong axeton (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được kết tinh từ diisopropyle. Thu được: 0,115g hợp chất E (chất đồng phân không đối quang A) (91%, nhiệt độ nóng chảy >250°C).

Hợp chất F (chất đồng phân không đối quang B) được điều chế theo quy trình trên nhưng bắt đầu từ hợp chất 96 trong WO2004/011436 (được điều chế theo B1). Thu được: 87%, nhiệt độ nóng chảy >250°C.

Tổng hợp hợp chất G

Hợp chất G được điều chế theo sơ đồ dưới đây:



Tổng hợp hợp chất trung gian 1

Hợp chất trung gian 1 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất trung gian 12 trong WO2004/011436 (theo A8) từ 4-clobutylchlorua. Phần cặn (70,7g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: xyclohexan/AcOEt; 70:30; 20-45 μ m). Hai phân đoạn (F1 và F2) được thu gom và dung môi được làm bay hơi. F1: 45,5g hợp chất trung gian 1 (hiệu suất = 63%).

Tổng hợp hợp chất trung gian 2

Dung dịch hợp chất trung gian 1 (2g, 0,0086mol), dimetylamin hydroclorua (1,4g, 0,0172mol) và kali cacbonat (2,4g, 0,0174mol) trong axetonitril (30ml) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn (2,8g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 93/7/0,5; 20-45 μ m), thu được 1g hợp chất trung gian 2 ở dạng dầu (hiệu suất = 49%).

Tổng hợp hợp chất trung gian 3

Cho từ từ *n*BuLi 1,6M (3,3ml, 0,0024mol) ở -20°C trong dòng N₂ vào dung dịch diisopropylamin (0,33ml, 0,0024mol) trong tetrahydrofuran (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 3 trong WO2004/011436 (được điều chế theo A3) (0,6g, 0,0018mol) trong tetrahydrofuran (5ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ 30 phút. Cho từ từ dung dịch hợp chất trung gian 2 (0,54g, 0,0022mol) trong tetrahydrofuran (5ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 3 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 (5,3g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 99/1/0,1; 20-45 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 0,04g chất đồng phân không đối quang A (4%) và 0,04g hợp chất trung gian 3 (chất đồng phân không đối quang B) (4%).

Tổng hợp hợp chất G

Dung dịch hợp chất trung gian 3 (0,04g, 0,07mmol) và methyl iodua (0,01ml, 0,14mmol) trong axeton (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được kết tinh từ diisopropylete và axeton, thu được 0,047g hợp chất G (chất đồng phân không đối quang B) (93%).

Tổng hợp các hợp chất H và I

Dung dịch hợp chất 197 trong WO2004/01146 (0,15g, 0,257mmol) (được điều chế theo B7) và methyl iodua (0,02ml, 0,257mmol) trong axeton (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được kết tinh từ diethylete, thu được 0,154g hợp chất I (chất đồng phân không đối quang A) (83%, nhiệt độ nóng chảy là 188°C).

Hợp chất H (chất đồng phân không đối quang B) được điều chế theo quy trình trên nhưng bắt đầu từ hợp chất 191 trong WO2004/011436 (được điều chế theo B7).

Thu được: 0,154g hợp chất H (75%, nhiệt độ nóng chảy là 172°C).

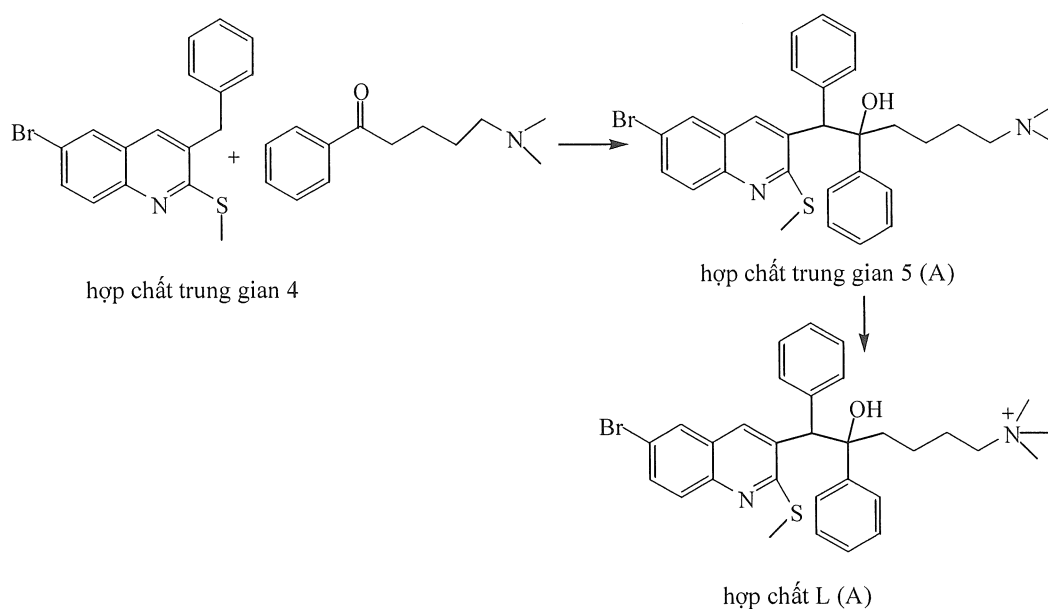
Tổng hợp các hợp chất K và J

Dung dịch hợp chất 66 trong WO2004/011436 (0,10g, 0,187mmol) (được điều chế theo B1) và metyl iodua (0,018ml, 0,281mmol) trong axeton (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng axeton và làm khô ở 70°C, thu được 0,08g hợp chất J (chất đồng phân không đối quang B) (53%, nhiệt độ nóng chảy là 175°C).

Hợp chất K (chất đồng phân không đối quang A) được điều chế theo quy trình trên nhưng bắt đầu từ hợp chất 65 trong WO2004/011436 (được điều chế theo B1). Thu được: 64 % hợp chất K (245°C).

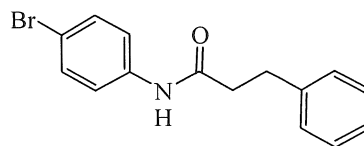
Tổng hợp hợp chất L

Hợp chất L được tổng hợp theo sơ đồ sau



Tổng hợp hợp chất trung gian 4

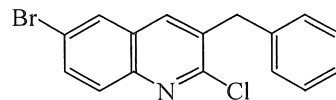
a) Điều chế hợp chất trung gian 4a



Cho nhỏ giọt benzenpropanoyl clorua (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

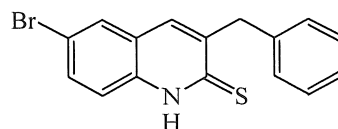
(MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ diethyl ete. Phần cặn (119,67g) được hòa tan trong CH₂Cl₂ và rửa bằng HCl 1N. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 107,67g hợp chất trung gian 4a.

b) Điều chế hợp chất trung gian 4b



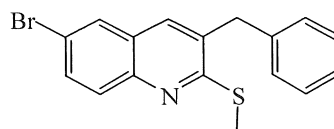
Phản ứng được thực hiện hai lần. Cho nhỏ giọt POCl₃ (1,225mol) ở 10°C vào *N,N*-dimethylformamit (0,525mol). Sau đó, cho hợp chất trung gian 4a (0,175mol) ở nhiệt độ trong phòng vào. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 80°C, rót vào đá và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Thu được: 77,62g (67%) hợp chất trung gian 4b.

c) Điều chế hợp chất trung gian 4c

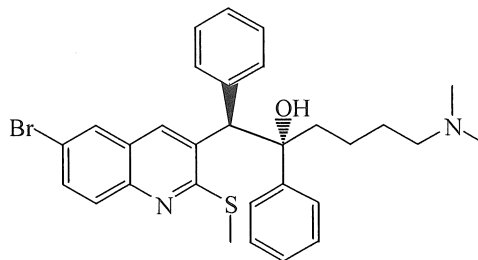


Hỗn hợp hợp chất trung gian 4b (0,045mol) và thioure (0,05mol) trong ethanol (150ml) được khuấy và gia nhiệt hồi lưu trong 8 giờ và sau đó điều chỉnh nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Cho dung dịch KOH (0,068mol) trong nước (15ml) vào. Hỗn hợp được khuấy và gia nhiệt hồi lưu trong 1 giờ và rót vào đá. Chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng H₂O và làm khô. Thu được: 11g (74%) hợp chất trung gian 4c.

d) Điều chế hợp chất trung gian 4



Cho từ từ CH₃I (0,037mol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp hợp chất trung gian 4c (0,033mol) và K₂CO₃ (0,037mol) trong 2-propanon (150ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ, rót vào H₂O và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 11,2g. 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 (70%) hợp chất trung gian 4.

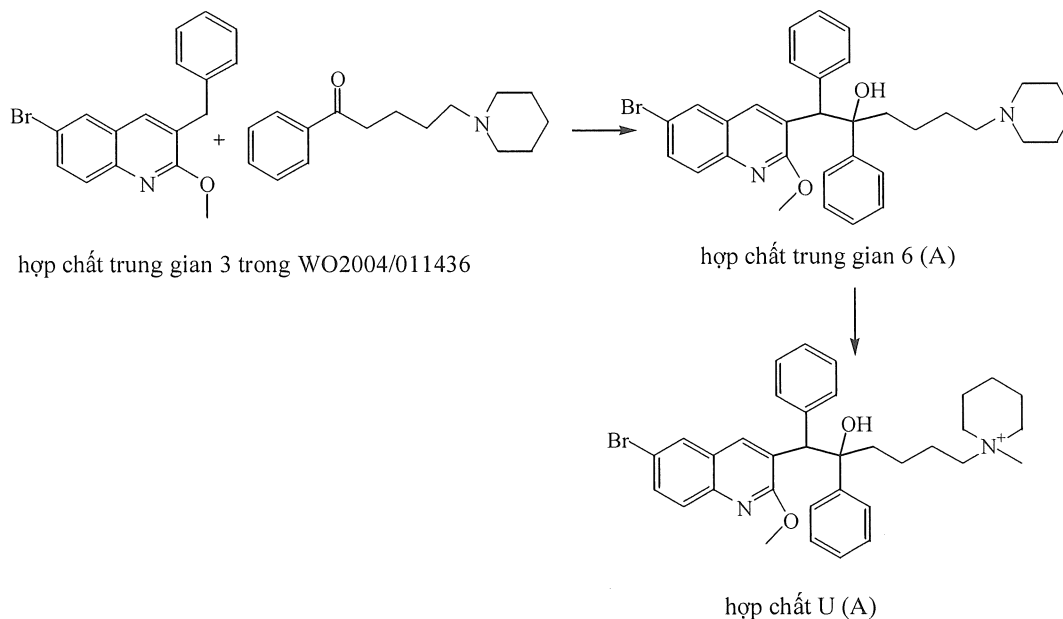
*Tổng hợp hợp chất trung gian 5**Điều chế hợp chất trung gian 5*

Cho nhỏ giọt nBuLi 1,6M trong hexan (0,0035mol) ở -20°C vào dung dịch *N*-(1-metyletyl)-2-propanamin (0,0035mol) trong tetrahydrofuran (7ml) trong dòng N_2 . 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 (0,003mol) trong tetrahydrofuran (10ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Cho dung dịch 5-(dimetylamino)-1-phenyl-1-pentanone (J.Am.Chem.Soc. 1972, 94(11), 3877-3883) (0,0035mol) trong tetrahydrofuran (10ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 3 giờ. Cho H_2O vào. Hỗn hợp được 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 (2g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,3; 15-40 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn 1 được kết tinh từ diisopropylete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: (2%) hợp chất trung gian 5 (chất đồng phân không đối quang A).

Tổng hợp hợp chất L

Dung dịch hợp chất trung gian 5 (0,27g, 0,49mmol) và metyl iodua (0,046ml, 0,74mmol) trong axeton (5ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Dung môi được làm bay hơi, phần cặn được hòa tan trong diisopropylete/ CH_2Cl_2 , chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng diisopropylete và làm khô ở 70°C , thu được 0,17g hợp chất L (chất đồng phân không đối quang A) (51%, nhiệt độ nóng chảy là 233°C).

Tổng hợp hợp chất U



Tổng hợp hợp chất trung gian 6

Cho từ từ nBuLi 1,6M (1,15ml, 1,83mmol) ở -20°C trong dòng N_2 vào dung dịch diisopropylamin (0,256ml, 1,83mmol) trong tetrahydrofuran (4ml). 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 3 trong WO2004/011436 (0,5g, 1,52mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Cho từ từ dung dịch 1-phenyl-5-(1-piperidinyl)-1-pentanon (0,45g, 1,83mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) vào. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1,5 giờ, thủy phân ở -70°C bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,9g) 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; kromasil 10 μm). Hai phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Từ phân đoạn sản phẩm thứ nhất, thu được hợp chất trung gian 6 (A). Thu được: 0,085g hợp chất trung gian 6 (chất đồng phân không đối quang A) (10%, nhiệt độ nóng chảy là 129°C). Phân đoạn sản phẩm thứ hai được kết tinh từ diisopropylete, thu được chất đồng phân không đối quang B (hiệu suất = 6%, nhiệt độ nóng chảy là 166°C).

Tổng hợp hợp chất U

Dung dịch hợp chất trung gian 6 (A) (0,020g, 0,035mmol) và methyl iodua (0,0032ml, 0,052mmol) trong axeton (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng diethylene và làm khô ở 60°C. Thu được: 0,014g hợp chất U (chất đồng phân không đối quang A) (55%, nhiệt độ nóng chảy là 170°C).

Tổng hợp các hợp chất R và S

Dung dịch hợp chất 126 trong WO2004/011436 (0,2g, 0,3mmol) và methyl iodua (0,0558g, 0,3mmol) trong axeton (5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi cho đến khô và sau đó kết tinh từ diisopropylete và axeton. Thu được: 0,147g hợp chất R (B) (95%, nhiệt độ nóng chảy là 224°C).

Hợp chất S (chất đồng phân không đối quang A) được điều chế theo quy trình trên nhưng bắt đầu từ hợp chất 125 trong WO2004/011436. Thu được: 0,069g hợp chất S (65%, nhiệt độ nóng chảy là 214°C).

Tổng hợp các hợp chất M, N, O, P, Q và T

Hợp chất M (A) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất R nhưng bắt đầu từ hợp chất 24 trong WO2004/011436. Thu được: 0,025g hợp chất M (A) (43%).

Hợp chất N (B) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất R nhưng bắt đầu từ hợp chất 37 trong WO2004/011436. Thu được: 0,048g hợp chất N (B) (85%).

Hợp chất O (B) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất R nhưng bắt đầu từ hợp chất 39 trong WO2004/011436. Thu được: 0,043g hợp chất O (B) (75%).

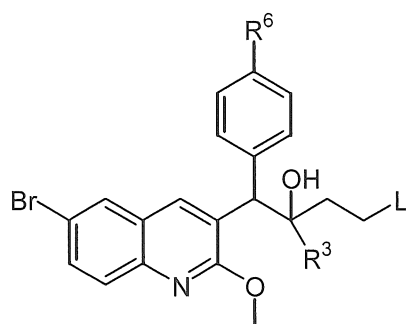
Hợp chất P (B) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất R nhưng bắt đầu từ hợp chất 50 trong WO2004/011436. Thu được: 0,032g hợp chất P (B) (56%).

Hợp chất Q (A) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất R nhưng bắt đầu từ hợp chất 45 trong WO2004/011436. Thu được: 0,149g hợp chất Q (A) (91%).

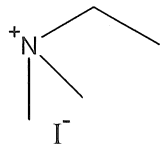
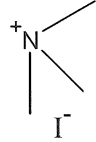
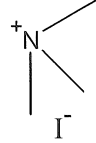
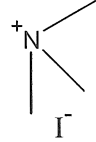
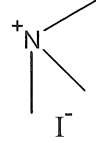
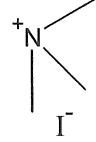
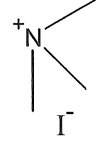
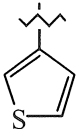
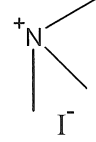
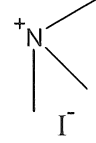
Hợp chất T (A) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất R nhưng bắt đầu từ hợp chất 32 trong WO2004/011436. Thu được: 0,038g hợp chất T (A) (66%).

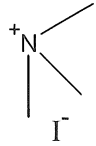
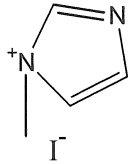
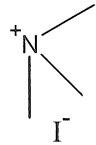
Các Bảng 1 và 2 liệt kê các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế.

Bảng 1

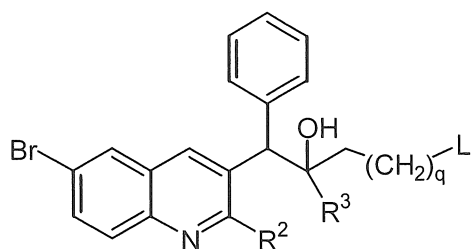


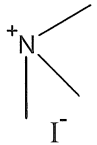
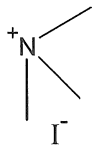
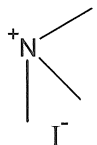
Hợp chất số	Ví dụ số	R ⁶	R ³	L	Lập thể hóa học và nhiệt độ nóng chảy
A		H	1-naphtyl		(B); 244°C
C		H	1-naphtyl		(B); 182°C
121	B5	H	1-naphtyl		(A1); 210°C

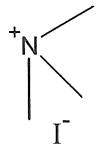
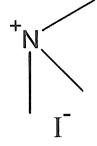
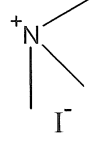
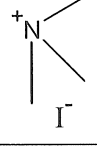
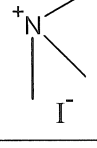
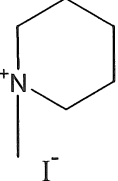
Hợp chất số	Ví dụ số	R ⁶	R ³	L	Lập thể hóa học và nhiệt độ nóng chảy
B		H	1-naphtyl		(A); 204°C
103	B5	H	1-naphtyl		(B); >250°C
E		H	phenylCH ₂ -CH ₂ -		(A); >250°C
F		H	phenylCH ₂ -CH ₂ -		(B); >250°C
102	B5	H	1-naphtyl		(A2); 210°C
57	B5	H	phenyl		(A); 244°C
10	B5	H	phenyl		(B); 198°C
M		H			(A); 268°C
N		Cl	phenyl		(B); 255°C

Hợp chất số	Ví dụ số	R ⁶	R ³	L	Lập thể hóa học và nhiệt độ nóng chảy
O		H	3-flophenyl		(B); 184°C
P		H	phenyl		(B); 246°C
Q		H	2-naphtyl		(A)

Bảng 2



Hợp chất số	R ²	R ³	q	L	Lập thể hóa học và nhiệt độ nóng chảy
G	OCH ₃	1-naphtyl	2		(B)
H	OCH ₃	2-naphtyl	3		(B); 172°C
K	OCH ₃	phenyl	3		(A); 245°C

Hợp chất số	R ²	R ³	q	L	Lập thể hóa học và nhiệt độ nóng chảy
J	OCH ₃	phenyl	3		(B); 175°C
I	OCH ₃	2-naphtyl	3		(A); 188°C
L	SCH ₃	phenyl	3		(A); 233°C
R	OCH ₃	2-naphtyl	2		(B); 224°C
S	OCH ₃	2-naphtyl	2		(A); 214°C
T	SCH ₃	phenyl	1		(A); 266°C
U	OCH ₃	phenyl	3		(A); 170°C

Các phương pháp phân tích

Phương pháp 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 3kV và nhiệt độ nguồn được duy trì ở 100°C. Nitơ được sử dụng làm khí dung. Lưu giữ dữ liệu bằng hệ dữ liệu Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

LCMS-phương pháp 1

Ngoài quy trình chung: việc phân tích LCMS được thực hiện (quá trình ion hóa phun điện tử ở cả chế độ (xung) âm và dương, quét từ 100 đến 1000 amu) trên cột Sunfire C18 (Waters, Milford, MA; 3,5µm, 4,6 x 100mm) với tốc độ dòng 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 trong 1 phút đến 100% B trong 4 phút, 100% B với tốc độ dòng là 1,2ml/phút trong 4 phút đến 100% A ở 0,8ml/phút trong 3 phút, và tái cân bằng bằng 100% A trong 1,5 phút.

Khối lượng của hợp chất G (không chứa ion trái dấu) được ghi lại bằng LCMS-phương pháp 1 (liquid chromatography mass spectrometry). Đỉnh mẹ (MH⁺) là 583.

LCMS-phương pháp 2

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 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 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.

Khối lượng của hợp chất Q (không chứa ion trái dấu) được ghi lại bằng LCMS-phương pháp 2 (liquid chromatography mass spectrometry). Đỉnh mẹ (MH⁺) là 569. Thời gian giữ (R_t) là 6,20.

Các ví dụ được 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 lactic 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 các 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

$\mu\text{g/ml}$) là nồng độ tại mức ức chế 90% sự phát triển của vi khuẩn. Các kết quả được nêu trong Bảng 3.

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 methixilin (MRSA), mức vi khuẩn *S. aureus* và MRSA ban đầu là 10^6 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 IC₉₀ được xác định bằng thử nghiệm đĩa vi chuẩn độ). Các lỗ không chứa chất 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 cho vào đĩa (200 μl) 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 $\log_{10}\text{CFU}$ trên ml và thời gian. Thông thường, tác dụng tiêu diệt vi khuẩn được xác định bằng mức giảm $3-\log_{10}$ 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 5×10^2 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).

Các kết quả

Thử nghiệm xác định sự tiêu diệt vi khuẩn theo thời gian được thực hiện với hợp chất 102 và thuốc ciprofloxacin đối chứng.

Hợp chất 102 có hoạt tính kháng vi khuẩn *S. aureus* so với chất kháng sinh đối chứng ciprofloxacin. Hoạt tính chống vi khuẩn được xác định với 1 và 10 lần MIC₉₀ (1 và 10x MIC bằng 12 và 23 µg/ml hợp chất 102). Nồng độ 0,1 lần MIC đã kiểm soát được sự phát triển ở các mẫu được xử lý.

Cũng như MRSA, hợp chất 12 có hoạt tính chống vi khuẩn khá cao so với ciprofloxacin mà các chủng này đã kháng lại. MRSA kháng lại không chỉ methixilin mà còn cả các flouroquinolin như ciprofloxacin và theo đó không xác định được tác dụng chống vi khuẩn ở các thuốc này. Đối với MRSA sau 24 giờ, hợp chất 12 đã tiêu diệt gần hết vi khuẩn, sau 48 giờ số lượng vi khuẩn sống sót giảm đi đáng kể.

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 chất 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). Cũng cho mẫu này nhưng với lượng 100µl vào một

cột (= 6 lỗ). Cho 100 μ l chất phản ứng luciferaza vào mỗi lỗ bằng cách sử dụng hệ thống phun. Xác định mức phát huỳnh quang trong 1 giây.

Bảng 3: Các giá trị IC₉₀ (μ g/ml) được xác định theo thử nghiệm đĩa vi chuẩn độ.

	IC ₉₀ (μ g/ml)													
Hợp chất số	BSU	ECO	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
	43639	25922	35218	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
A													0,4	
B													0,4	
121	2,8	12,4		2,8	2,8	0,5	13,9	2,8	3,5	3,5	3,5	2,2	0,4	2,2
C													0,4	
G													0,4	
H													0,5	
103	2,8	11,1	17,5	2,8	2,8	0,5	13,9	2,8	3,5	2,8	2,8	2,2	2,0	2,2
E													2,1	
F													2,1	
K													2,1	
J													2,1	
102	2,8	13,9		2,8	2,8	2,2	13,9	2,5	3,1	2,5	3,5	2,2	2,8	2,8
I													2,9	
57	2,6			12,9	12,9	2,6		12,9	16,3	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9
10	10,3			12,9	5,8	1,2		10,3	16,3	1,3	5,8	11,5	14,5	8,2

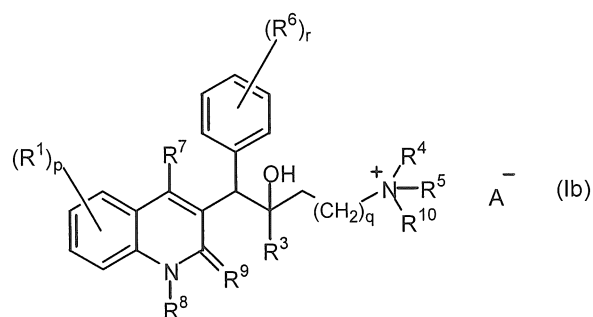
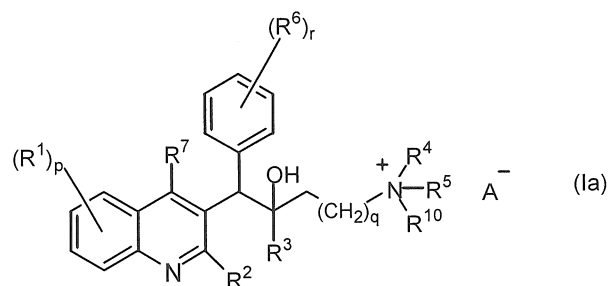
	IC90 (µg/ml)													
Hợp chất số	BSU	ECO	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
	43639	25922	35218	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
L	2,2		11		2,2	2,2	2,2	0,4	2,2	0,4			2,2	
M									8,34	8,34			1,7	
N			17,55		1,75		9,87		1,75	1,75			1,8	
O					8,53				1,7	1,7			1,9	
P					10,84		10,84		2,16	2,16			2,2	
Q					1,8		4,53		1,8	1,8			1,8	
R			9,27		1,17		2,07		0,46	0,74			0,4	
S					1,85		1,85		0,47	1,85			0,4	
U					1,86		9,33		2,09	1,86			1,9	
T					3,8		8,5		1,7	1,7			1,7	

BSU 43639 là *Bacillus subtilis* (ATCC43639); ECO 25922 là *Escherichia coli* (ATCC25922); ECO 35218 là *Escherichia coli* (ATCC35218); 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 43300 là *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); 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 có công thức (Ia) hoặc (Ib):



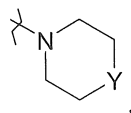
N-oxit của chúng, chất hồ biến của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng, trong đó R^1 , p , R^2 , R^3 , q , R^4 , R^5 , R^6 , r , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} và A^- là như được xác định sau đây:

A^- là ion trái dấu được dụng;

R^1 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;

R^2 là hydro, hydroxy, mercapto, alkyloxy, alkyloxyalkyloxy, alkylthio, mono hoặc di(alkyl)amino hoặc gốc có công thức:



trong đó Y là CH_2 , O, S, NH hoặc N-alkyl;

R^3 là alkyl, Ar, Ar-alkyl, Het hoặc Het-alkyl;

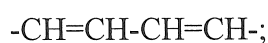
q là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

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

R^4 và R^5 cùng với N mà chúng gắn vào có thể tạo thành gốc được chọn từ nhóm bao gồm 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, mỗi vòng này có thể tùy ý được thế bằng alkyl, halo, haloalkyl, hydroxy, alkyloxy, amino, mono- hoặc dialkylamino, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl hoặc pyrimidinyl;

R^6 là hydro, halo, haloalkyl, hydroxy, Ar, alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl hoặc di(Ar)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 bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

R^7 là hydro, alkyl, Ar hoặc Het;

R^8 là hydro hoặc alkyl;

R^9 là oxo; hoặc

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

R^{10} là alkyl, alkylcarbonyl, Ar, Ar-alkyl, Ar-carbonyl, Het¹-alkyl hoặc Het¹-carbonyl;

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;

Ar là nhân đồng vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphtyl, axenaphtyl, 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 bao gồm hydroxy, halo, xyano, nitro, amino, mono- hoặc dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloxy, haloalkyloxy, carboxyl, alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, morpholinyl và mono- hoặc dialkylaminocarbonyl;

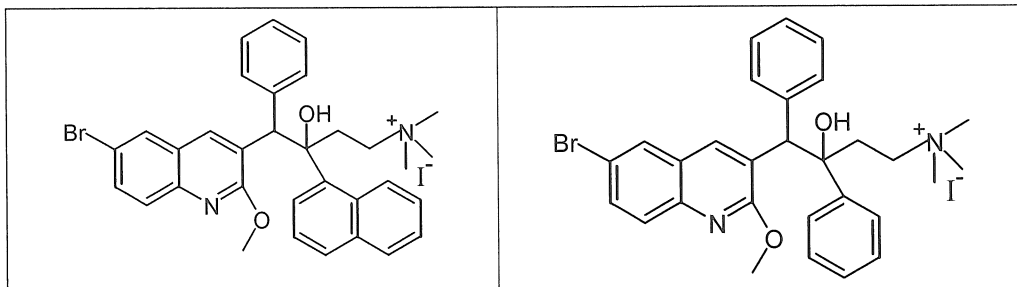
Het là gốc dị vòng đơn được chọn từ nhóm bao gồm *N*-phenoxypiperidinyl, piperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl; hoặc là gốc dị vòng kép được chọn từ nhóm bao gồm quinolinyl, quinoxalinyl, 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 bao gồm halo, hydroxy, alkyl, alkyloxy, và Ar-carbonyl;

Het¹ là gốc dị vòng đơn được chọn từ furanyl hoặc thienyl; hoặc gốc dị vòng kép được chọn từ benzofuranyl hoặc benzothienyl; 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 bao gồm halo, alkyl và Ar;

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

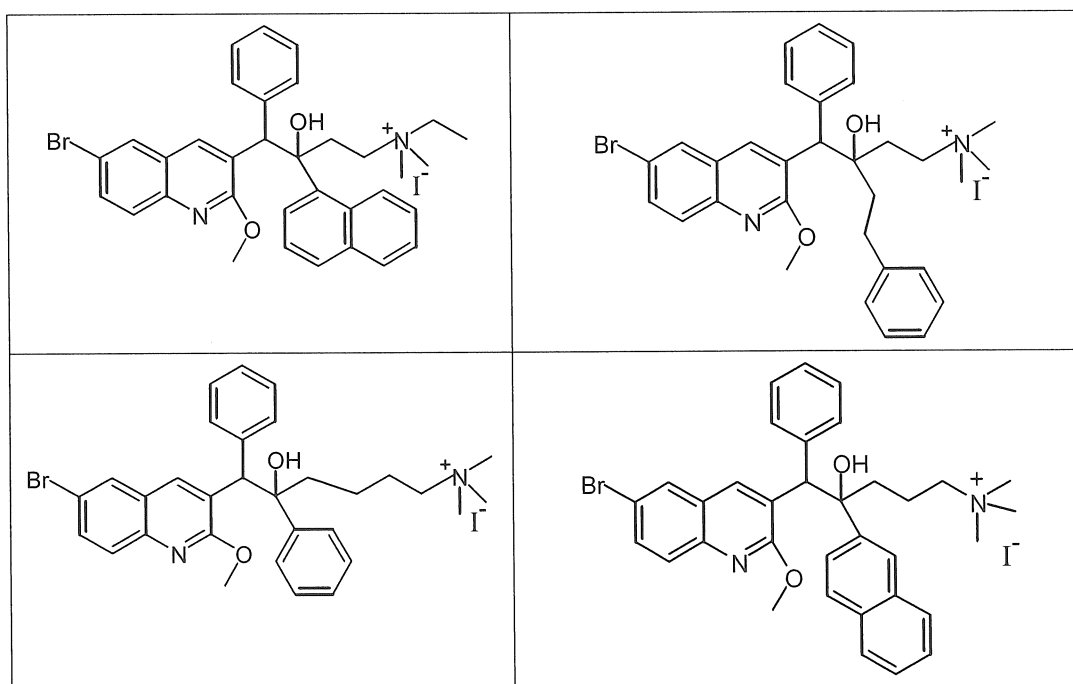
haloalkyl là gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon no mạch vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon gắn với gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon;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

với điều kiện là khi R^{10} là alkyl hoặc benzyl, thì R^4 và R^5 không phải là hydro; và
với điều kiện là hợp chất này không phải là:



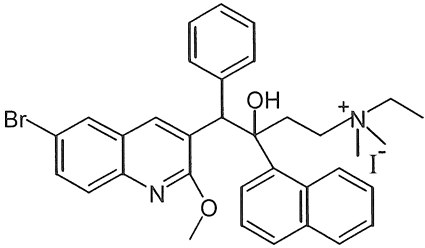
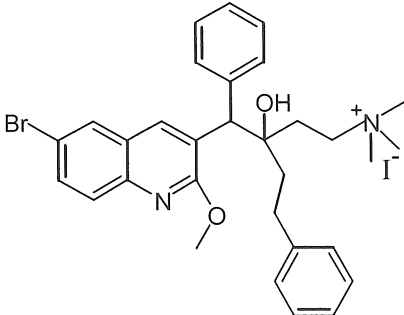
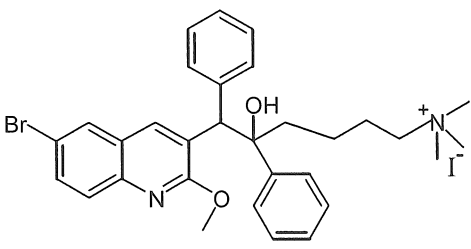
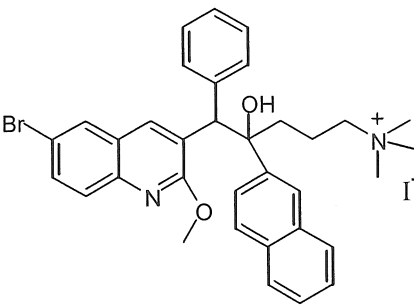
N-oxit của chúng, chất hồ biến của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất được chọn từ:



N-oxit của chúng hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất được chọn từ:

 (chất đồng phân không đối quang B)	 (chất đồng phân không đối quang A)
 (chất đồng phân không đối quang A)	 (chất đồng phân không đối quang B)

hoặc chất đồng phân lập thể hóa học của chúng, trong đó chất đồng phân hoá học lập thể được phân tách đầu tiên được ký hiệu là “A” và thứ hai là “B”.

4. Dược phẩm kết hợp chứa (a) hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) như được định nghĩa trong điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, và (b) một hoặc nhiều chất chống vi khuẩn khác với điều kiện một hoặc nhiều chất chống vi khuẩn khác mà không phải là chất chống vi khuẩn *Mycobacterium*, trong đó dược phẩm kết hợp này dùng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi *Staphylococci*, *Enterococci* hoặc *Streptococci*.

5. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và (a) hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, và (b) một hoặc nhiều chất chống vi khuẩn khác với lượng có tác dụng chữa bệnh làm hoạt chất với điều kiện một hoặc nhiều chất chống vi khuẩn khác không phải là chất chống vi khuẩn *Mycobacterium*, trong đó dược phẩm kết hợp này dùng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi *Staphylococci*, *Enterococci* hoặc *Streptococci*.

6. Sản phẩm chứa (a) hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, và (b) một hoặc nhiều chất chống vi khuẩn khác với điều kiện một hoặc nhiều chất chống vi khuẩn khác không phải là chất chống vi khuẩn

Mycobacterium, ở dạng dược phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi *Staphylococci*, *Enterococci* hoặc *Streptococci*.