



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

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

(11)

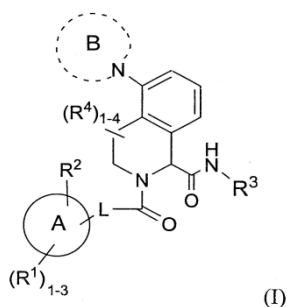


1-0023541

(51)⁷ C07D 217/26; A61K 31/4375; A61K 31/4725; A61P 7/02; C07D 401/04; C07D 491/10; C07D 401/14; C07D 413/14; C07D 471/10; C07D 487/04; C07D 487/08; C07D 487/10; A61K 31/437; C07D 401/10 (13) B

(21) 1-2014-01167 (22) 12/10/2012
(86) PCT/US2012/059969 12/10/2012 (87) WO2013/056060 18/04/2013
(30) 61/547,292 14/10/2011 US
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/07/2014 316A
(73) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, United States of America
(72) ORWAT, Michael J. (US); PINTO, Donald J.P. (US); SMITH II, Leon M. (US); SRIVASTAVA, Shefali (IN)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT TETRAHYDROISOQUINOLIN ĐƯỢC THỂ LÀM CHẤT ỨC CHẾ YẾU TỐ XIA VÀ ĐƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
(57) Sáng chế đề cập tới hợp chất có công thức (I):



hoặc các chất đồng phân lập thể, muối dược dụng của chúng, trong đó tất cả các phân tử thể được xác định trong bản mô tả. Các hợp chất này là các chất ức chế yếu tố XIa và/hoặc kallikrein huyết tương, có thể được dùng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới hợp chất tetrahydroisoquinolin (THQ) được thể, và các chất tương tự của chúng, là các chất ức chế yếu tố XIa hoặc kallikrein huyết tương, chế phẩm chứa chúng, và mô tả phương pháp sử dụng chúng, ví dụ, để điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn nghẽn mạch huyết khối.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh nghẽn mạch huyết khối vẫn là nguyên nhân gây tử vong chính ở các nước phát triển cho dù hiện đã có nhiều thuốc chống đông máu như warfarin (COUMADIN[®]), heparin, heparin phân tử lượng nhỏ (LMWH), và pentasacarit tổng hợp và các thuốc chống tiểu cầu như aspirin và clopidogrel (PLAVIX[®]). Thuốc chống đông máu dùng qua đường miệng, như warfarin, ức chế quá trình trưởng thành sau dịch mã của các yếu tố đông máu VII, IX, X và protrombin, và tỏ ra có tác dụng ở cả chứng huyết khối tĩnh mạch lẫn chứng huyết khối động mạch. Tuy nhiên, việc sử dụng nó bị hạn chế do chỉ số điều trị hẹp, thời gian khởi phát tác dụng điều trị chậm, có nhiều tương tác với chế độ ăn uống và thuốc, và cần kiểm soát và điều chỉnh liều. Do đó, việc phát hiện và phát triển các thuốc chống đông máu an toàn và hiệu quả khi dùng qua đường miệng để điều trị và phòng ngừa nhiều rối loạn nghẽn mạch huyết khối đang ngày càng trở nên quan trọng.

Một hướng nghiên cứu là ức chế quá trình sản sinh trombin bằng cách tác động tới quá trình ức chế yếu tố đông máu XIa (FXIa). Yếu tố XIa là serin proteaza trong huyết tương, liên quan tới quá trình điều hòa sự đông máu, được khơi mào *in vivo* bằng cách gắn kết yếu tố mô (tissue factor - TF) với yếu tố VII (FVII) để tạo ra yếu tố

VIIa (FVIIa). Phức hợp TF:FVIIa thu được sẽ hoạt hóa yếu tố IX (FIX) và yếu tố X (FX) làm sản sinh yếu tố Xa (FXa). FXa tạo thành sẽ xúc tác quá trình biến nạp protrombin thành một lượng nhỏ trombin trước khi con đường này bị chặn lại bởi chất ức chế con đường tạo yếu tố mô (tissue factor pathway inhibitor - TFPI). Quá trình đông máu tiếp đó được lan truyền tiếp bằng cách hoạt hóa phản hồi các yếu tố V, VIII và XI bởi lượng xúc tác trombin. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) Việc xuất hiện đột ngột trombin sẽ làm fibrinogen chuyển hóa thành fibrin, chất này được polyme hóa để tạo ra khung cấu trúc của cục máu, và hoạt hóa các tiểu cầu, là thành phần tế bào quan trọng của quá trình đông máu (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Do đó, yếu tố XIa đóng vai trò quan trọng trong cơ chế lan truyền vòng khuếch đại này, và từ đó là đích hấp dẫn để trị liệu chống tắc mạch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất tetrahydroisoquinolin được thế, và các chất tương tự của chúng, bao gồm các chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối được dụng, hoặc các dạng solvat của chúng, có tác dụng ức chế chọn lọc enzym serin proteaza, đặc biệt là yếu tố XIa và/hoặc kallikrein huyết tương.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình và các sản phẩm trung gian để tạo ra hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm bao gồm chất mang được dụng và ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc các chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối được dụng, hoặc các dạng solvat của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn nghẽn mạch huyết khối.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong trị liệu.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn nghẽn mạch huyết khối.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng riêng lẻ, kết hợp với các hợp chất khác theo sáng chế, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến hai, (các) chất khác.

Các dấu hiệu này và các dấu hiệu khác của sáng chế sẽ được nêu phần mô tả dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế được minh họa bằng cách viện dẫn tới các hình vẽ kèm theo dưới đây.

Fig.1 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X quan sát được và theo tính toán (ở nhiệt độ trong phòng) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) của dạng HCl:SA-1 của tinh thể axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic.

Fig.2 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X theo tính toán và quan sát được (nhiệt độ trong phòng) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) của dạng H.5-1 của tinh thể axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic.

Fig.3 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X quan sát được ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) của dạng P13 của tinh thể axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)uracryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic.

Fig.4 là đồ thị nhiệt quét vi sai của dạng HCl:SA-1 của tinh thể axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic.

Fig.5 là đồ thị nhiệt quét vi sai của dạng P13 của tinh thể axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic.

Fig.6 là đồ thị nhiệt quét vi sai của dạng H.5-1 của tinh thể axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic.

Fig.7 là đồ thị phân tích nhiệt trọng lượng của dạng HCl:SA-1 của tinh thể axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic.

Fig.8 là đồ thị phân tích nhiệt trọng lượng của dạng P13 của tinh thể axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic.

Fig.9 là đồ thị phân tích nhiệt trọng lượng của dạng H.5-1 của tinh thể axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic.

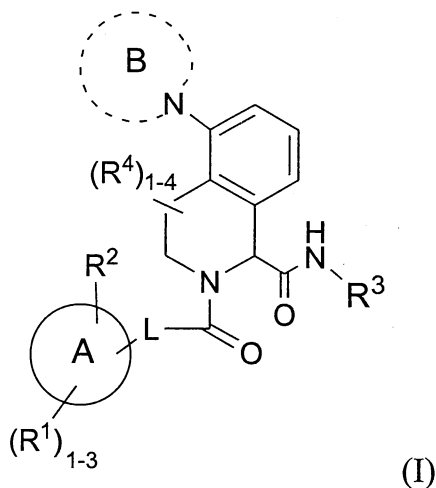
Fig.10 là đồ thị của phổ C-13 CPMASA của dạng P13 của tinh thể axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic. Các dải bên xoay tròn được dán nhãn “ssb.”

Fig.11 là đồ thị phổ F-19 CPMAAS (đã khử tương tác) của dạng P13 của tinh thể axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic. Các dải bên quay tròn được dán nhãn và được xác nhận bằng cách thay đổi tốc độ xoay tròn.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. HỢP CHẤT THEO SÁNG CHẾ

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập tới các hợp chất có công thức (I):



hoặc các chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc các dạng solvat của chúng, trong đó:

nhân A là vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon;

nhân B là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm gồm N, NR⁶, O, và S(O)_p; tùy ý, nhân B tạo ra vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro với dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm NR⁶, O, và S(O)_p; nhân B, bao gồm vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R⁵;

L được chọn từ nhóm gồm: -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, -C≡C-, -CHR¹⁰NH-, -NHCHR¹⁰-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂-, và -CH₂NH-;

R¹, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, OH, SH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, COC₁₋₄ alkyl, CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkyl), -NHCO-(C₁₋₄ alkyl), -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHSO₂(C₁₋₄ alkyl), và -SO₂NH₂, và -C(=NH)NH₂;

R² được chọn từ nhóm gồm: H, halo, CN, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆-haloalkyl, C₁₋₆haloalkoxy, CO(C₁₋₄ alkyl), CONH₂, CO₂H, CH₂NH₂, và dị vòng có từ

5 đến 7 cạnh bao gồm các nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^c, O, và S(O)_p, trong đó dị vòng này được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm R^{2a};

R^{2a}, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C₁₋₄ alkyl, -CH₂OH, C₁₋₄ alkoxy, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), CO(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂OC₁₋₄alkyl, -CH₂NH₂-, CONH(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ alkyl), và -SO₂N(C₁₋₄ alkyl)₂;

R³ được chọn từ nhóm gồm: C₁₋₆ alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{3a}, - (CH₂)_n-(vòng cacbon có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon) được thế bằng từ 0 đến 3 nhóm R^{3a} hoặc -(CH₂)_n-(dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NR⁷, O, và S(O)_p); trong đó dị vòng này được thế bằng từ 0 đến 3 nhóm R^{3a};

R^{3a}, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: =O, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, C₁₋₄ alkoxy, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), CONH₂, CONH(C₁₋₆ alkyl), CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH-C₁₋₄ alkylen-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONHCO₂C₁₋₄ alkyl, -CONH-C₁₋₄ alkylen-NHCO(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylen-CONH₂, -NHCOC₁₋₄ alkyl, -NHC-O₂(C₁₋₄ alkyl), -C₁₋₄ alkylen-NHCO₂C₁₋₄ alkyl, R^f, CONHR^f, và -CO₂R^f;

R⁴, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo và C₁₋₄ alkyl;

R⁵, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, =O, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ alkyl)₂, NO₂, C₁₋₄ alkoxy, -OCO(C₁₋₄ alkyl), -O-C₁₋₄ alkylen-O(C₁₋₄ alkyl), -O-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -(CH₂)₂-CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-O(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CON(C₁₋₄ alkyl)-C₁₋₄ alkylen-O(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -NR⁹COC₁₋₄ alkyl, -NR⁹CO₂C₁₋₄ alkyl, -NR⁹CONH(C₁₋₄ alkyl), -NR⁹CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-CO₂C₁₋₄ alkyl, -NR⁹-C₁₋₄

alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -OR⁸, -O-C₁₋₄ alkylen-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸, và -NR⁹CON R⁹R⁸;

R⁶ được chọn từ nhóm gồm: H, C₁₋₄ alkyl, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -CO-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -(CH₂)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-O(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, và -CONR⁹R⁸;

R⁷, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, C₁₋₄ alkyl, COC₁₋₄ alkyl, CO₂(C₁₋₄ alkyl), CO₂Bn, -CONH-C₁₋₄ alkylen-CO₂C₁₋₄ alkyl, phenyl, benzyl, và -CO₂-C₁₋₄ alkylen-aryl;

R⁸, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: -(CH₂)_n-(vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon được thế bằng từ 0 đến 3 nhóm Re) và -(CH₂)_n-(dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NR^d, O, và S(O)_p); trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng =O;

R⁹, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H và C₁₋₄alkyl;

R¹⁰, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, OH, và C₁₋₄ alkyl;

R^c, độc lập mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, C₁₋₄ alkyl, COC₁₋₄ alkyl, CO₂C₁₋₄ alkyl, và CO₂Bn;

R^d, độc lập mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, C₁₋₄ alkyl, CO(C₁₋₄ alkyl), COCF₃, CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylen-CO₂C₁₋₄ alkyl, CO₂Bn, R^f, và CONHR^f;

R^e , độc lập mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: $=O$, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $CO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $CO(C_{1-4} \text{ haloalkyl})$, $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONHPh$, $-CON(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CONH-C_{1-4} \text{ alkylen-O}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONH-C_{1-4} \text{ alkylen-N}(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CONH-C_{1-4} \text{ alkylen-CO}_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NHCO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, R^f , COR^f , CO_2R^f và $CONHR^f$;

R^f , độc lập mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: $-(CH_2)_n-C_{3-6} \text{ xycloalkyl}$, $-(CH_2)_n\text{-phenyl}$, và $-(CH_2)_n\text{-(dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NR}^c, O, \text{ và S(O)}_p)$; trong đó mỗi góc trong vòng này được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm R^g ;

R^g , độc lập mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: $=O$, halo, C_{1-4} alkyl, OH , C_{1-4} alkoxy, và $NHCO(C_{1-4} \text{ alkyl})$;

n , mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

p , mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập tới hợp chất có công thức (I) hoặc các chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ nhất, trong đó:

nhân A là vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon;

nhân B là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm gồm N, NR^6 , O, và $S(O)_p$; tùy ý, nhân B tạo ra vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro với dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm NR^6 , O, và $S(O)_p$; nhân B, bao gồm vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^5 ;

L được chọn từ nhóm gồm: liên kết, $-CHR^{10}CHR^{10}-$, $-CR^{10}=CR^{10}-$, và $-C\equiv C-$;

R^1 , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C_{1-2} alkyl, $-O(C_{1-4}$ alkyl), CN, $-CH_2NH_2$, và $-C(=NH)NH_2$;

R^2 độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, $CO(C_{1-4}$ alkyl), $CONH_2$, CO_2H và dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh bao gồm nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NH, $N(C_{1-4}$ alkyl), O, và $S(O)_p$, trong đó dị vòng này được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{2a} ;

R^{2a} , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl, CO_2H , $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-CONH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OC_{1-4}alkyl$, và $-CH_2NH_2$;

R^3 được chọn từ nhóm gồm: C_{1-6} alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{3a} , vòng cacbon C_{3-10} được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{3a} , và dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NR^7 , O, và $S(O)_p$; trong đó dị vòng này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{3a} ;

R^{3a} , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl, $-OH$, C_{1-4} alkoxy, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alkyl), $-N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-CO_2-C_{1-4}$ alkylen- $O(C_{1-4}$ alkyl), $-CO_2-C_{1-4}$ alkylen- $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-6}$ alkyl), $-CON(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkylen- $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-CONHCO_2C_{1-4}$ alkyl, $-CONH-C_{1-4}$ alkylen- $NHCO(C_{1-4}$ alkyl), $-CONH-C_{1-4}$ alkylen- $CONH_2$, $-NHCOC_{1-4}$ alkyl, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkyl), R^8 , $-CONHR^8$, và $-CO_2R^8$;

R^4 , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, và C_{1-4} alkyl;

R^5 , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, $=O$, halo, C_{1-4} alkyl, OH, CN, NH_2 , $-N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, NO_2 , C_{1-4} alkoxy, $-OCO(C_{1-4}$ alkyl), $-O-C_{1-4}$ alkylen- $O(C_{1-4}$ alkyl), $-O-C_{1-4}$ alkylen- $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-CONH_2$, $-(CH_2)_2-CONH_2$, $-CONR^9(C_{1-4}$ alkyl), $-CONR^9-C_{1-4}$ alkylen- $O(C_{1-4}$ alkyl), $-CON(C_{1-4}$

alkyl)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CON(C₁₋₄ alkyl)-C₁₋₄ alkylen-O(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -NR⁹COC₁₋₄ alkyl, -NR⁹CO₂C₁₋₄ alkyl, -NR⁹CONH(C₁₋₄ alkyl), -NR⁹CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-CO₂C₁₋₄ alkyl, -NR⁹-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -OR⁸, -O-C₁₋₄ alkylen-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸, và -NR⁹CON R⁹R⁸;

R⁶ được chọn từ nhóm gồm: H, C₁₋₄ alkyl, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -CO-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -(CH₂)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-O(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, và -CONR⁹R⁸;

R⁷, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, C₁₋₄ alkyl, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), và -CO₂-C₁₋₄ alkylen-aryl;

R⁸, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: vòng cacbon -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ và -(CH₂)_n-(đị vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NH, N(C₁₋₄ alkyl), O, và S(O)_p); trong đó vòng cacbon và đị vòng này được thể bằng =O;

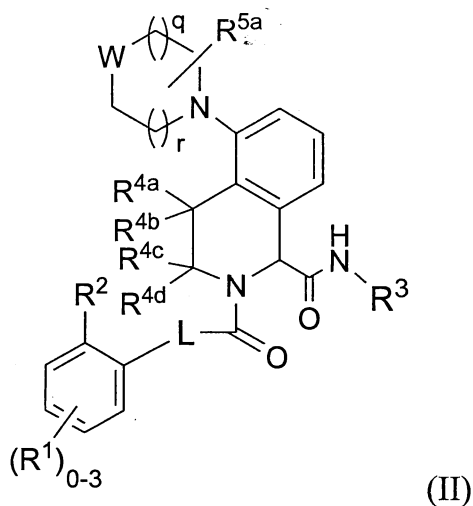
R⁹, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H và C₁₋₄alkyl;

R¹⁰, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H và F;

n, mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

p, mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (II):



hoặc các chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dung, hoặc các dạng solvat của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ hai, trong đó:

W được chọn từ nhóm gồm $CR^{5b}R^{5c}$, O, $S(O)_p$, và NR^6 ;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, F, và C_{1-4} alkyl;

R^{5a} được chọn từ nhóm gồm: H và =O;

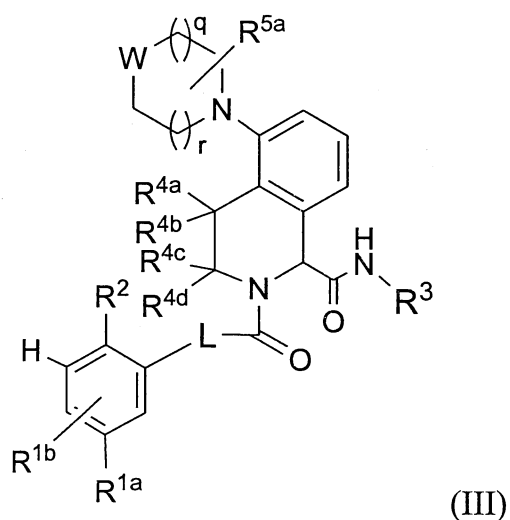
R^{5b} và R^{5c} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl, OH, CN, NH_2 , $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, C_{1-4} alkoxy, $-OCO-C_{1-4} \text{ alkyl}$, $-O-C_{1-4} \text{ alkylen}-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-O-C_{1-4} \text{ alkylen}-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONH_2$, $-CONR^9(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CON(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, R^8 , $-OR^8$, $-COR^8$, và $-CO_2R^8$;

tùy ý, R^{5b} và R^{5c} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NR^6 , O, và $S(O)_p$; trong đó dị vòng này không được thể hoặc được thể bằng =O.

q, mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, và 2; và

r, mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (III):



hoặc các chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc các dạng solvat của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ ba, trong đó:

R^{1a} được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C_{1-2} alkyl, và metoxy;

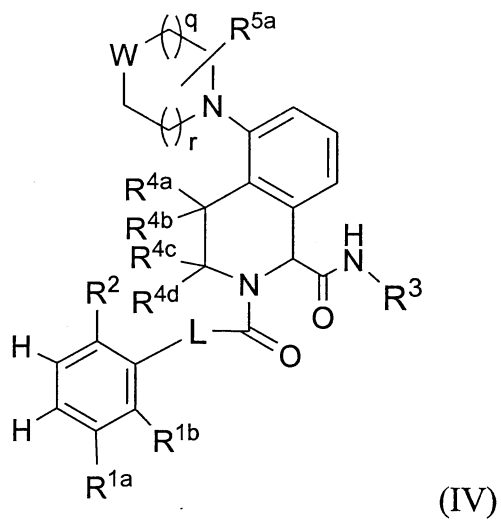
R^{1b} được chọn từ nhóm gồm: H và halo;

R^2 độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, F, CN, OH, C_{1-4} alkoxy, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-OCHF_2$, $-CO(C_{1-4}$ alkyl), $-CONH_2$, $-COOH$, triazol được thế bằng R^{2a} , và tetrazol được thế bằng R^{2a} ;

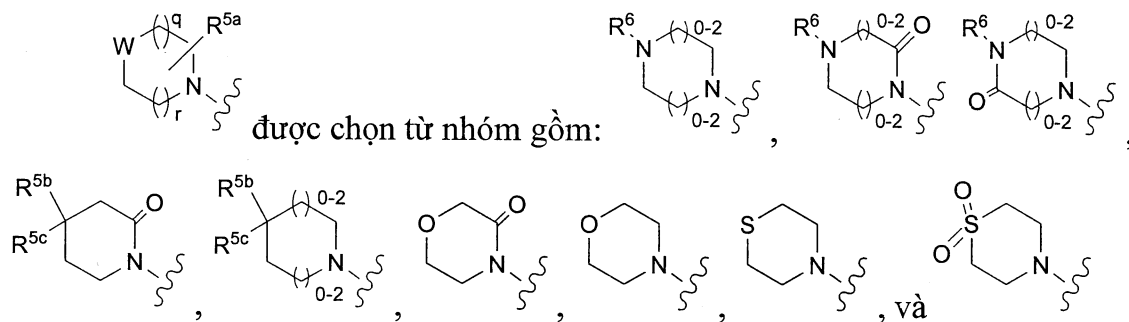
R^3 được chọn từ nhóm gồm: phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} , xycloalkyl C_{3-6} được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} , dị vòng được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} ; trong đó dị vòng này được chọn từ nhóm gồm: piperidinyl, pyridyl, indolyl, và indazolyl.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (IV):

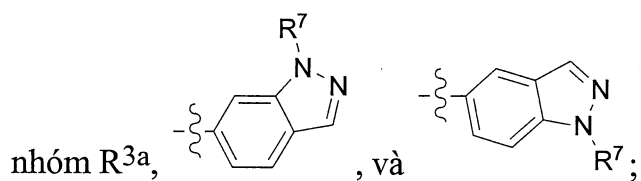
23541



hoặc các chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc các dạng solvat của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ tư, trong đó:



R^3 được chọn từ nhóm gồm: phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} , pyridyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} , C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng từ 1 đến 2



R^7 được chọn từ nhóm gồm: H và C_{1-4} alkyl.

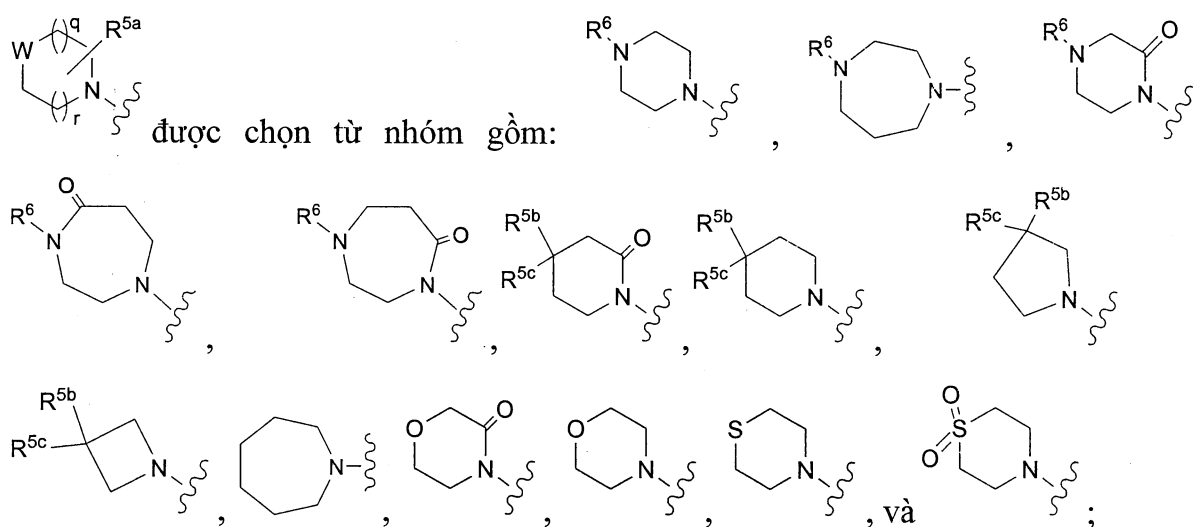
Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (V):

23541



hoặc các chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc các dạng solvat của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ năm, trong đó:

R³ được chọn từ nhóm gồm: phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} và pyridyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a};



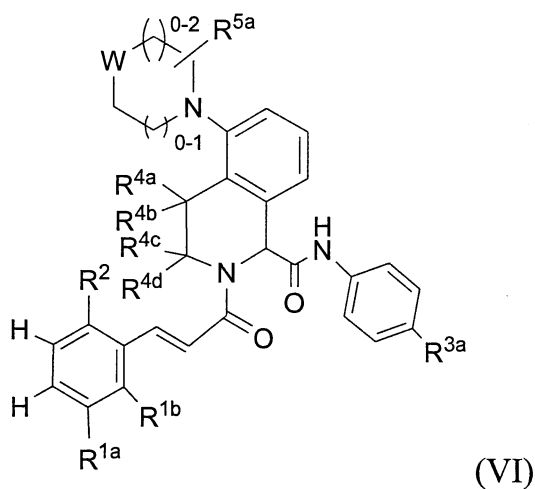
R^{3a}, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, C₁₋₄ alkoxy, CN, NH₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(CH₂)₁₋₂CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH₂, CONH(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂; -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), R⁸, -CONHR⁸, và -CO₂R⁸

R^{5b} và R^{5c} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, C₁₋₄ alkyl, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ alkyl)₂, C₁₋₄ alkoxy, -OCO-C₁₋₄ alkyl, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -OR⁸, -COR⁸, và -CO₂R⁸;

tùy ý, R^{5b} và R^{5c} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NR⁶, O, và S(O)_p; trong đó dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng =O; và

R⁶ được chọn từ nhóm gồm: H, C₁₋₄ alkyl, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO(C₁₋₄ alkyl), -CO-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH₂, -(CH₂)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylen-O(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH-C₁₋₄ alkylen-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONH(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -COR⁸, và -CO₂R⁸.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (VI):

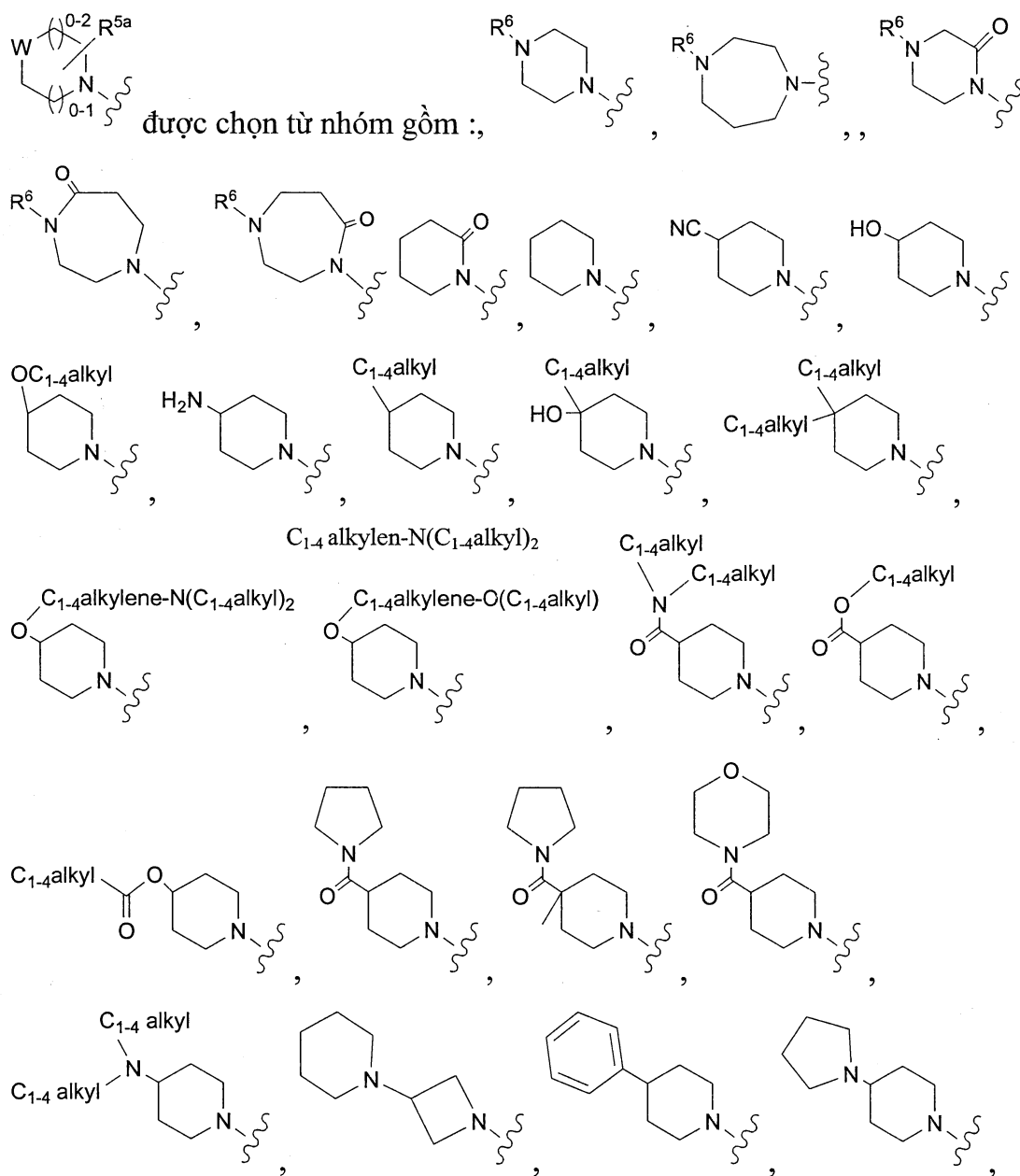


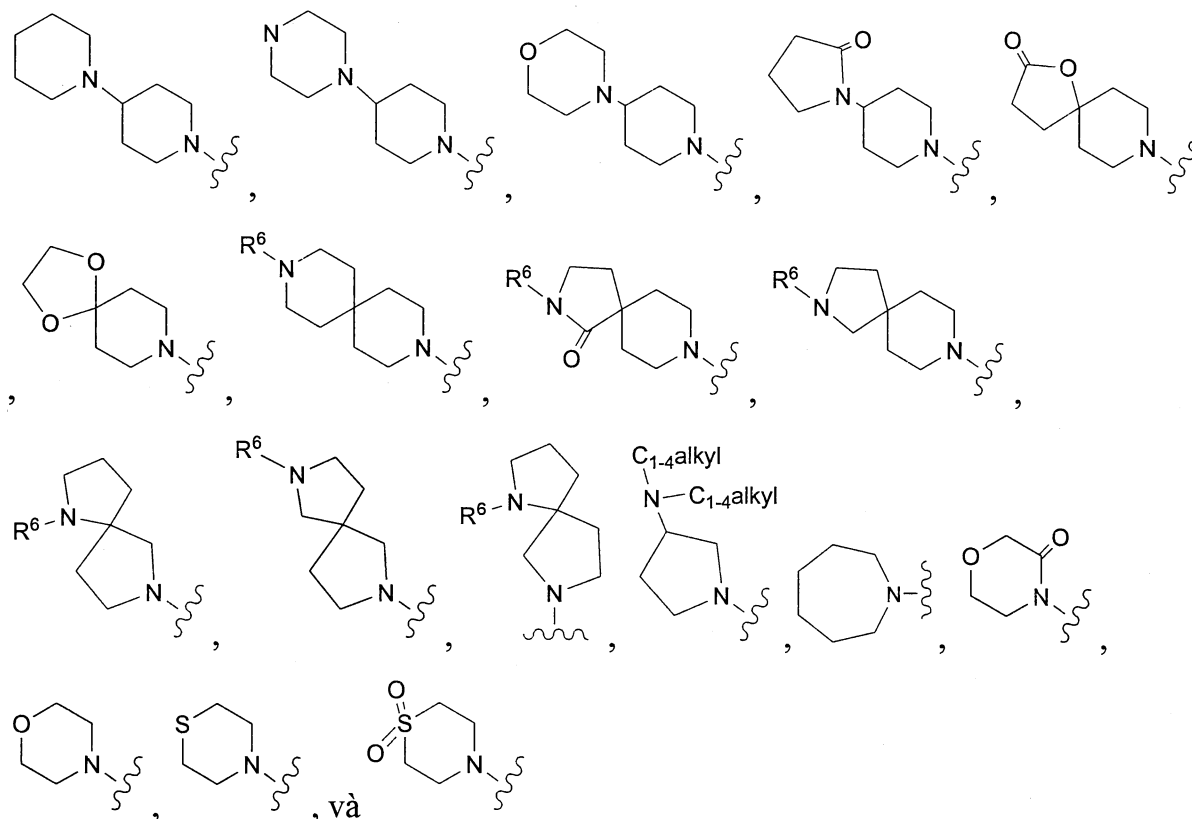
hoặc các chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ sau, trong đó:

R^{1b} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H và F;

R^{3a} được chọn từ nhóm gồm: H, halo, CN, CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO₂-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(CH₂)₁₋₂CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkyl), -NH-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₃₋₆ xycloalkyl), -CO₂(CH₂)₁₋₂Ph, và -CO₂(CH₂)₁₋₂triazol.

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (VI), hoặc các chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc các dạng solvat của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ bảy, trong đó:

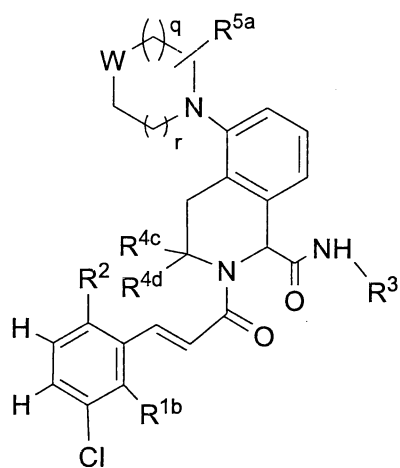




R^{3a} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, F, Cl, CN, CO_2H , $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CO}_2(i\text{-Pr})$, $-\text{CO}_2(t\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(n\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(i\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{Me})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{3-6} \text{ xycloalkyl})$, và $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{-triazol}$; và

R^6 được chọn từ nhóm gồm: H, $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, và $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}-\text{Ph}$.

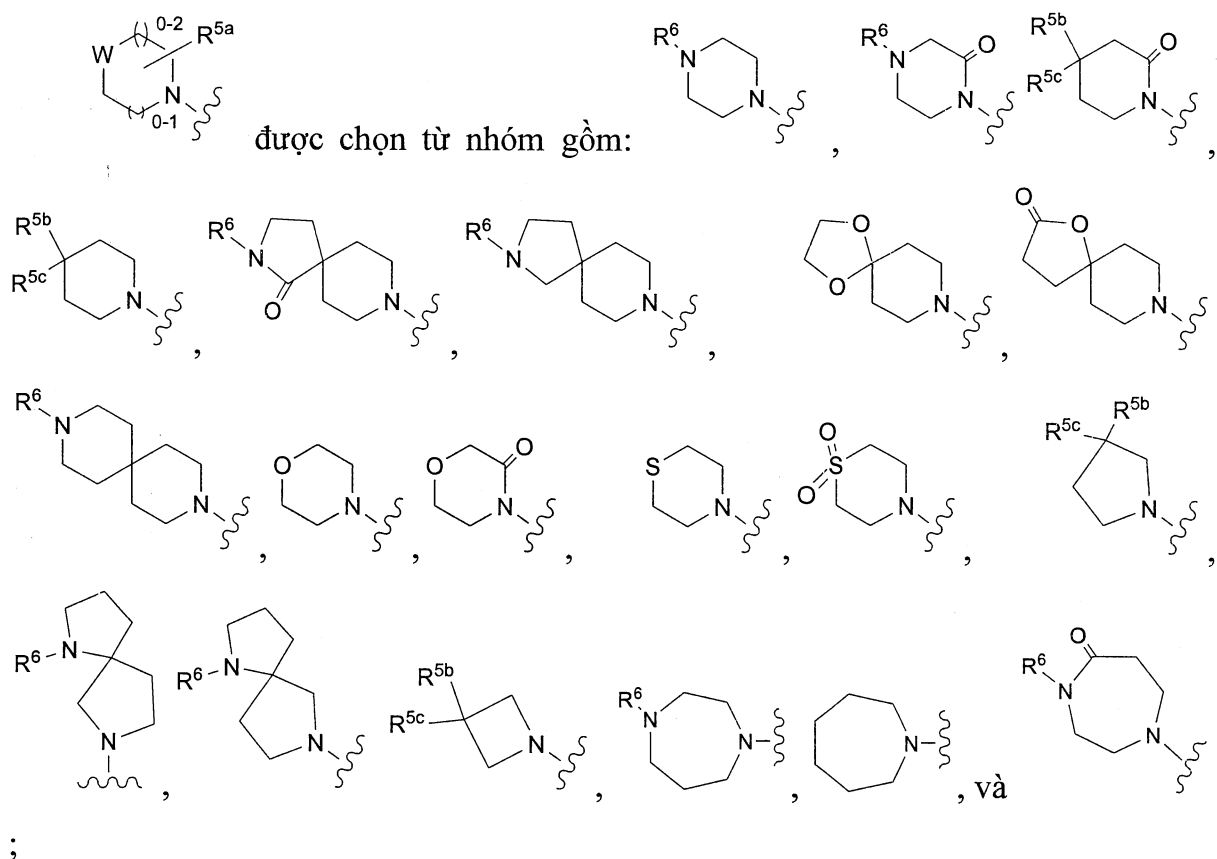
Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (VII):



(VII)

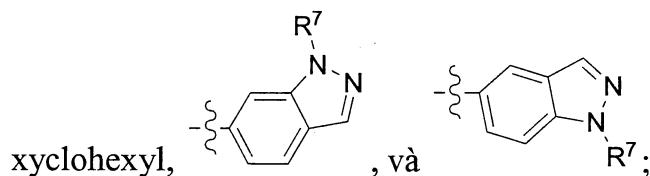
hoặc các chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc các dạng solvat của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ hai, trong đó:

R^{1b} được chọn từ nhóm gồm: H và F;



R^2 được chọn từ nhóm gồm: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, và tetrazol;

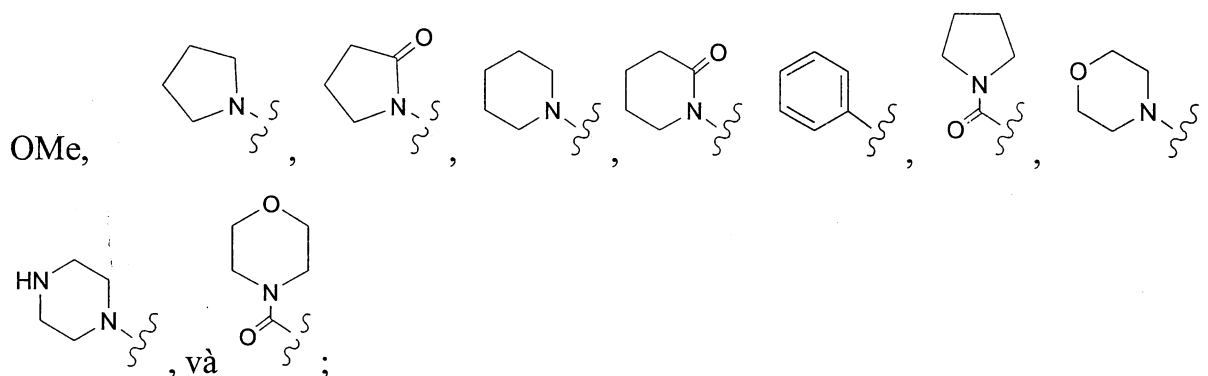
R^3 được chọn từ nhóm gồm: phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} ,



R^{3a} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, F, Cl, CN, CO_2H , $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CO_2Me , $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CO}_2(i\text{-Pr})$, $-\text{CO}_2(t\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(n\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(i\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{Me})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{triazol}$, và $-\text{CO}_2(\text{xylopentyl})$;

R^{4c} và R^{4d} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H và Me;

R^{5b} và R^{5c} are, độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, F, Me, Et, i-propyl, CN, OH, $-\text{OMe}$, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CON}(\text{Me})_2$, NH_2 , $-\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)-$



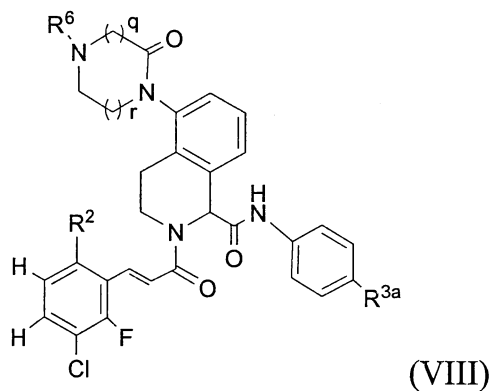
R^6 được chọn từ nhóm gồm: H, Me, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2(t\text{-butyl})$, $-\text{COMe}$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$, và $-\text{CH}_2\text{Ph}$; và

R^7 được chọn từ nhóm gồm: H và Me;

q, mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, và 2; và

r, mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo khía cạnh thứ mười, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (VIII):



hoặc các chất đồng phần lập thể, chất hồ biến, muối được dụng của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ chín trong đó:

R^2 được chọn từ nhóm gồm: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, và tetrazol;

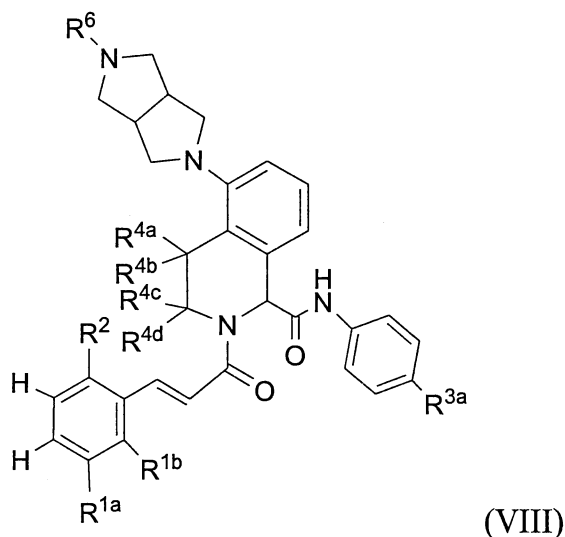
R^{3a} được chọn từ nhóm gồm: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), và -NHCO₂Me;

R^6 được chọn từ nhóm gồm: H, Me, -CO₂Me, -CO₂(*t*-butyl), -COMe, và -CO-NHMe;

q bằng 1 hoặc 2; và

r bằng 1 hoặc 2.

Theo khía cạnh mười một, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (VIII):



hoặc các chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng của chúng, trong đó:

R^{1a} được chọn từ nhóm gồm: H, Cl, C_{1-2} alkyl, và metoxy;

R^{1b} được chọn từ nhóm gồm: H và F;

R^6 được chọn từ nhóm gồm: H, C_{1-4} alkyl, $-\text{CO}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CO_2H , $-\text{CO}_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, và $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$;

R^{3a} được chọn từ nhóm gồm: H, F, Cl, CN, CO_2H , $-\text{CO}_2\text{Et}$, và $-\text{CO}_2(t\text{-Bu})$.

Theo khía cạnh mười hai, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc các chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ nhất, trong đó:

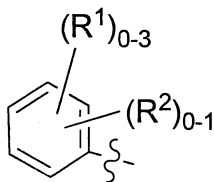
nhân B là heteroaryl hoặc dị vòng được liên kết cầu, mỗi vòng này chứa nguyên tử cacbon và từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm gồm N, NH, O, và $\text{S}(\text{O})_p$, và mỗi vòng này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^5 ;

R^2 được chọn từ nhóm gồm: H, F, CN, $-\text{CO}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, OH, $-\text{O}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, triazol, và tetrazol, trong đó triazol và tetrazol này được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm R^{2a} ; và

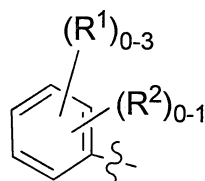
R^5 , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, =O, halo, C_{1-4} alkyl, OH, CN, NH_2 , $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, C_{1-4} alkoxy, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONH_2$, $-CONR^9(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CON(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, R^8 , và $-COR^8$.

Theo phương án khác, nhân A là phenyl.

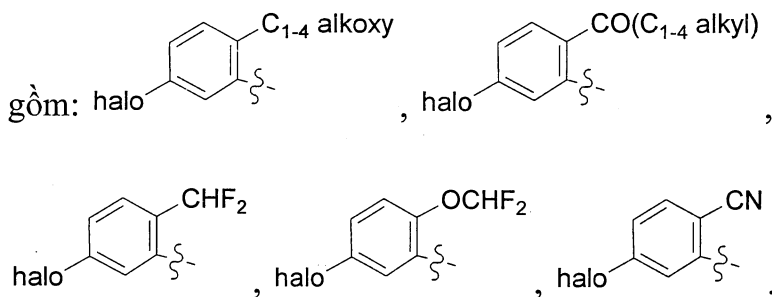
Theo phương án khác, nhân A là xyclohexyl.

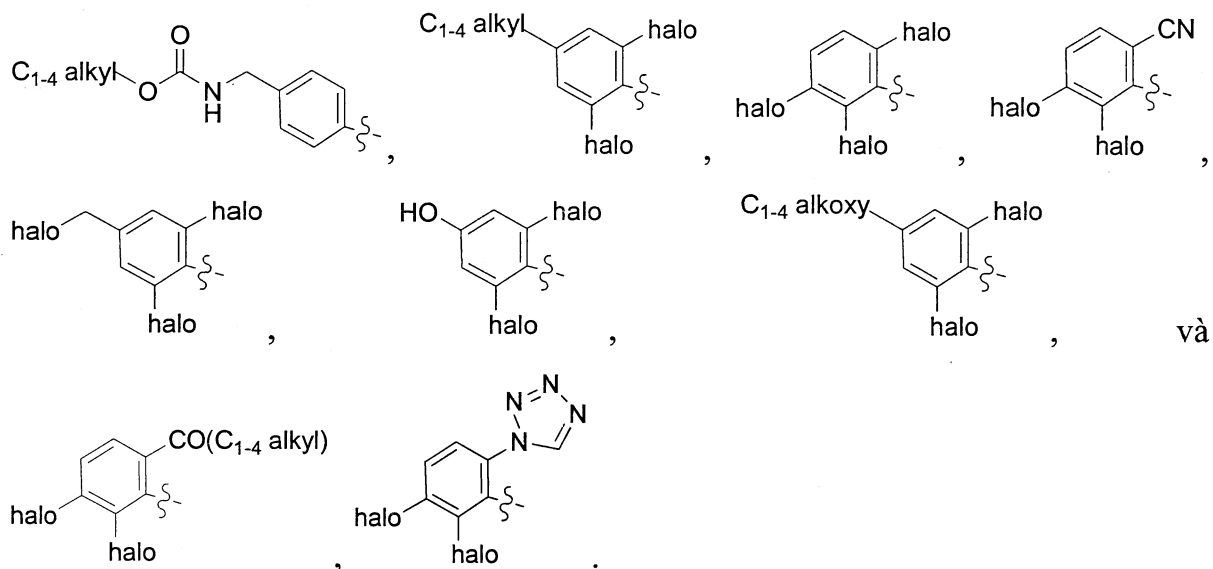


Theo khía cạnh khác, nhân A là trong đó R^1 , độc lập mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: halogen, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, $CO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CN, CH_2F , CHF_2 , $OCHF_2$, và $-CH_2NHCO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh bao gồm nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^c , O, và $S(O)_p$, trong đó dị vòng này được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm R^{2a} .



Theo khía cạnh khác, nhân A là độc lập được chọn từ nhóm bao





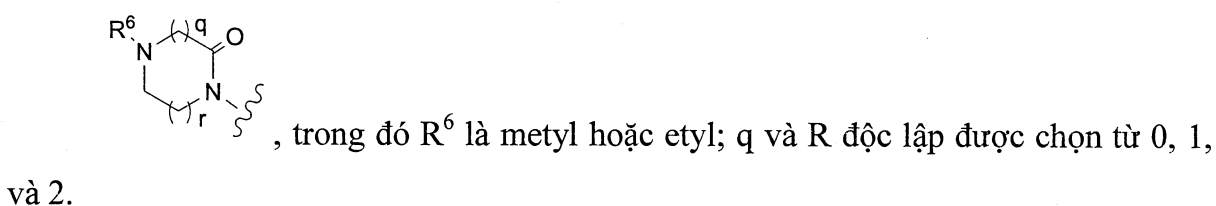
Theo phương án khác, L độc lập được chọn từ nhóm gồm: liên kết, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, và -CH₂NH-.

Theo phương án khác, L độc lập được chọn từ nhóm gồm: liên kết, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, và -C(Me)=CH.

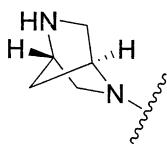
Theo phương án khác, L độc lập được chọn từ nhóm gồm: liên kết, -CH₂CH₂- và CH=CH-.

Theo phương án khác, L là -CH=CH-.

Theo phương án khác, nhân B là

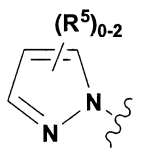


Theo phương án khác, nhân B là



Theo phương án khác, nhân B được thế pyrazol.

Theo phương án khác, nhân B là

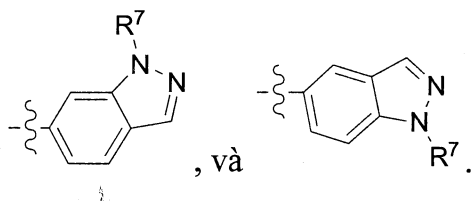


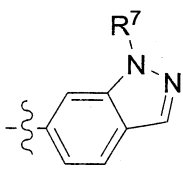
Theo phương án khác, R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng R^{3a} .

Theo phương án khác, R^3 là phenyl được thế bằng R^{3a} .

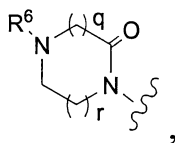
Theo phương án khác, R^3 là xyclohexyl được thế bằng R^{3a} .

Theo phương án khác, R^3 là dị vòng được thế bằng R^{3a} và được chọn từ:



Theo phương án khác, R^3 is  được thế bằng R^{3a} .

Theo phương án khác, nhân B là



trong đó R^6 là metyl hoặc etyl, q và r độc lập là số nguyên được chọn từ 1 và 2; R^2 được chọn từ nhóm gồm: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, và tetrazol; R^3 là phenyl được thế bằng R^{3a} , trong đó R^{3a} được chọn từ nhóm gồm: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), và NHCO₂Me;

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập tới hợp chất được chọn từ các ví dụ minh họa hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập tới hợp chất được chọn từ danh sách phụ bất kỳ gồm các hợp chất nằm trong phạm vi của các ví dụ minh họa hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của nó.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có giá trị K_i của yếu tố $XIa \leq 10$ àM.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có giá trị K_i của yếu tố $XIa \leq 1$ àM.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có giá trị K_i của yếu tố $XIa \leq 0,5$ àM.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có giá trị K_i của yếu tố $XIa \leq 0,1$ àM.

II. CÁC PHƯƠNG ÁN KHÁC CỦA SÁNG CHẾ

Theo phương án khác, sáng chế đề cập tới chế phẩm bao gồm ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập tới dược phẩm bao gồm chất mang được dụng và ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập tới dược phẩm, bao gồm: chất mang được dụng và lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập tới quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập tới hợp chất trung gian để điều chế hợp chất theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập tới dược phẩm còn bao gồm chất trị liệu khác. Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề cập tới dược phẩm, trong đó chất trị liệu khác là chất chống tiểu cầu hoặc dạng kết hợp của chúng. Tốt hơn nếu chất chống tiểu cầu là clopidogrel và/hoặc aspirin, hoặc dạng kết hợp của chúng.

Ngoài ra, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn nghẽn mạch huyết khối bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối dược dụng, hoặc dạng solvat của nó cho bệnh nhân cần điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn này.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập tới hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối dược dụng, hoặc dạng solvat của nó, để sử dụng trong trị liệu.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập tới hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối dược dụng, hoặc dạng solvat của nó, để sử dụng trong trị liệu để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn nghẽn mạch huyết khối.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối dược dụng, hoặc dạng solvat của nó, để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn nghẽn mạch huyết khối.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn nghẽn mạch huyết khối, bao gồm: bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chất trị liệu thứ nhất và chất trị liệu thứ hai, trong đó chất trị liệu thứ nhất là hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối dược dụng, hoặc dạng solvat của nó, và chất trị liệu thứ hai là ít nhất một chất

được chọn từ chất ức chế yếu tố XI thứ hai, chất chống đông máu, chất chống tiểu cầu, chất ức chế trombin, chất làm tan cục máu, và chất phân hủy fibrin. Tốt hơn nếu chất trị liệu thứ hai là ít nhất một chất được chọn từ warfarin, heparin không phân đoạn, heparin phân tử lượng nhỏ, tổng hợp pentasacarit, hirudin, argatroban, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindac, indomethacin, mefenamate, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazone, piroxicam, ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, desulfatohirudin, chất hoạt hóa plasminogen ở mô, chất hoạt hóa plasminogen cải biến ở mô, anistreplaza, urokinaza, và streptokinaza. Tốt hơn nếu chất trị liệu thứ hai là ít nhất một chất chống tiểu cầu. Tốt hơn nếu chất chống tiểu cầu là clopidogrel và/hoặc aspirin, hoặc dạng kết hợp của chúng.

Rối loạn nghẽn mạch huyết khối bao gồm rối loạn nghẽn mạch huyết khối tim mạch, rối loạn nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch tim, rối loạn huyết khối tĩnh động mạch não, và rối loạn nghẽn mạch huyết khối não. Ví dụ về rối loạn nghẽn mạch huyết khối bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm họng không ổn định, hội chứng động mạch vành cấp tính, chứng rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim thứ nhất, chứng nhồi máu cơ tim tái phát, tử vong đột ngột do thiếu máu cục bộ, cơn thiếu máu cục bộ tạm thời, bệnh đột quỵ, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh nghẽn động mạch ngoại biên, chứng huyết khối tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tĩnh mạch huyết khối, tắc động mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, tắc mạch não, tắc mạch thận, tắc mạch phổi, và chứng huyết khối do cấy ghép trong y khoa, thiết bị y khoa, hoặc các phương pháp trong đó máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo nhằm làm tăng chứng huyết khối.

Ngoài ra, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn viêm bao gồm: bước dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối dược dụng, hoặc dạng solvat của nó cho bệnh nhân cần điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn này. Ví dụ về rối loạn viêm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh nhiễm khuẩn, hội chứng suy hô hấp cấp tính, và hội chứng đáp ứng viêm hệ thống.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập tới chế phẩm kết hợp của hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu khác để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong trị liệu.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập tới chế phẩm kết hợp của hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu khác để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn nghẽn mạch huyết khối.

Sáng chế có thể bao hàm ở các dạng cụ thể khác mà không nằm ngoài phạm vi hoặc các thuộc tính cốt yếu của chúng. Sáng chế bao hàm toàn bộ các dạng kết hợp của các khía cạnh ưu tiên theo sáng chế đã nêu trong phần mô tả. Cần hiểu rằng phương án bất kỳ và toàn bộ các phương án theo sáng chế có thể được kết hợp với các phương án khác bất kỳ hoặc các phương án để mô tả các phương án bổ sung. Cũng cần hiểu rằng mỗi yếu tố riêng lẻ của các phương án là phương án phụ thuộc của chính nó. Hơn nữa, yếu tố bất kỳ của một phương án có nghĩa là cần được kết hợp với các yếu tố bất kỳ và toàn bộ các nguyên tố khác từ phương án bất kỳ để mô tả phương án bổ sung.

III. HÓA HỌC

Trong bản mô tả và phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, công thức hóa học hoặc tên gọi đưa ra sẽ bao hàm toàn bộ các chất đồng phân lập thể và chất đồng phân quang học và raxemat của chúng trong đó các chất đồng phân này tồn tại. Trừ khi có chỉ dẫn khác, toàn bộ các dạng không đối xứng (chất đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang) và raxemic là thuộc phạm vi của sáng chế. Nhiều chất đồng phân hình học của các liên kết đôi $C=C$, liên kết đôi $C=N$, hệ vòng, và các dạng tương tự cũng có thể có mặt trong hợp chất, và toàn bộ các chất đồng phân ổn định này được bao hàm trong sáng chế. Các chất đồng phân hình học cis- và trans- (hoặc *E*- và *Z*-) của hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể được phân lập dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân hoặc dưới dạng các chất đồng phân được tách riêng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được phân lập ở dạng có hoạt tính quang học hoặc raxemic. Các dạng có hoạt tính quang học có thể được điều chế bằng cách dung giải các dạng raxemic hoặc bằng cách tổng hợp từ nguyên liệu ban đầu có hoạt tính quang học. Toàn bộ các quy trình đã

dùng để điều chế hợp chất theo sáng chế và các sản phẩm trung gian tạo ra từ đó được coi như là một phần của sáng chế. Khi các sản phẩm đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang được điều chế, thì chúng có thể được tách ra bằng các phương pháp thông thường, ví dụ, bằng sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Tùy thuộc vào điều kiện xử lý, các sản phẩm cuối theo sáng chế thu được ở dạng tự do (trung tính) hoặc dạng muối. Dạng tự do lẫn dạng muối của các thành phẩm này là thuộc phạm vi của sáng chế. Nếu muốn, một dạng của hợp chất có thể được chuyển hóa thành dạng khác. Bazơ hoặc axit tự do có thể được chuyển hóa thành muối; muối có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do hoặc muối khác; hỗn hợp chứa hợp chất đồng phân theo sáng chế có thể được tách riêng thành các chất đồng phân riêng rẽ. Hợp chất theo sáng chế, dạng tự do và các muối của chúng, có thể tồn tại ở nhiều dạng hỗn biến, trong đó nguyên tử hydro được chuyển vị thành các phần khác của phân tử và liên kết hóa học giữa nguyên tử của các phân tử này từ đó được sắp xếp lại. Cần hiểu rằng tất cả các dạng hỗn biến, tới mức mà chúng có thể tồn tại, bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” dùng để chỉ chất đồng phân của các thể giống nhau nhưng khác nhau về cách sắp xếp nguyên tử của chúng trong không gian. Các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang là các ví dụ về các chất đồng phân lập thể. Thuật ngữ “chất đồng phân đối ảnh” dùng để chỉ một chất của một cặp phân tử có ảnh đối xứng với nhau nhưng không chồng khít lên nhau. Thuật ngữ “chất đồng phân không đối quang” dùng để chỉ các chất đồng phân lập thể không có ảnh đối xứng với nhau. Thuật ngữ “raxemat” hoặc “hỗn hợp raxemic” dùng để chỉ chế phẩm bao gồm các phần đẳng mol của hai chất đồng phân đối ảnh, trong đó chế phẩm này không có hoạt tính quang học.

Các ký hiệu “R” và “S” thể hiện cấu hình của các phân tử thể bao quanh nguyên tử cacbon không đối xứng. Các ký hiệu đồng phân “R” và “S” được sử dụng như được nêu trong bản mô tả này để chỉ cấu hình nguyên tử so với phân tử lỗi và được dự định để dùng như được xác định trong tài liệu: (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193-2222 (1996)).

Thuật ngữ “không đối xứng” dùng để chỉ đặc tính cấu trúc của phân tử làm cho nó không thể chồng khít lên ảnh phản chiếu của nó. Thuật ngữ “không đối xứng đồng nhất” dùng để chỉ tình trạng tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh. Thuật ngữ “hoạt tính quang học” dùng để chỉ mức độ phân tử mà hỗn hợp không đối xứng đồng nhất hoặc không racemic chứa các phân tử không đối xứng quay quanh mặt phẳng ánh sáng phân cực.

Trong bản mô tả, thuật ngữ “alkyl” hoặc “alkylen” được dự định để bao hàm cả các nhóm hydrocacbon béo mạch nhánh và mạch thẳng bão hoà có số nguyên tử cacbon cụ thể. Ví dụ, “C₁ đến C₁₀ alkyl” hoặc “C₁₋₁₀ alkyl” (hoặc alkylen), được dự định để bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, và C₁₀ nhóm alkyl. Ngoài ra, ví dụ, “C₁ đến C₆ alkyl” hoặc “C_{1-C6} alkyl” để chỉ alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một hydro cần được thay thế bằng nhóm hóa học khác. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (Me), etyl (Et), propyl (ví dụ, n-propyl và isopropyl), butyl (ví dụ, n-butyl, isobutyl, *t*-butyl), và pentyl (ví dụ, n-pentyl, isopentyl, neopentyl). Khi “C₀ alkyl” hoặc “C₀ alkylen” được sử dụng, thì nó được dự định để biểu thị liên kết trực tiếp.

“Alkenyl” hoặc “alkenylen” được dự định để bao gồm mạch hydrocacbon có cấu trúc mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon cụ thể và một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon, tốt hơn là một đến hai liên kết đôi cacbon-cacbon, có thể xảy ra ở điểm ổn định bất kỳ dọc theo mạch này. Ví dụ, “C₂ đến C₆ alkenyl” hoặc “C₂₋₆ alkenyl” (hoặc alkenylen), được dự định để bao gồm C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ nhóm alkenyl. Ví dụ về alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 2-metyl-2-propenyl, và 4-metyl-3-pentenyl.

“Alkynyl” hoặc “alkynylen” được dự định để bao gồm mạch hydrocacbon có cấu trúc mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều, tốt hơn là từ một đến ba, liên kết ba trên cacbon, có thể xảy ra ở điểm ổn định bất kỳ dọc theo mạch này. Ví dụ, “C₂ đến C₆ alkynyl” hoặc “C₂₋₆ alkynyl” (hoặc alkynylen), được dự định để bao gồm

C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ nhóm alkynyl; như etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, và hexynyl.

Thuật ngữ “alkoxy” hoặc “alkyloxy” dùng để chỉ nhóm –O-alkyl. “C₁ đến C₆ alkoxy” hoặc “C₁₋₆ alkoxy” (hoặc alkyloxy), được dự định để bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ nhóm alkoxy. Ví dụ về các nhóm alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, n-propoxy và isopropoxy), và *t*-butoxy. Tương tự, “alkylthio” hoặc “thioalkoxy” dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định trên đây với số chỉ định của nguyên tử cacbon được gắn vào thông qua cầu nối lưu huỳnh; ví dụ, methyl-S- và ethyl-S-.

“Halo” hoặc “halogen” bao gồm flo, clo, brom, và iodo. “Haloalkyl” được dự định để bao gồm các nhóm hydrocacbon béo mạch nhánh lẫn mạch thẳng bão hoà có số nguyên tử cacbon cụ thể, được thế bằng 1 hoặc nhiều halogen. Ví dụ về haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, triclometyl, pentaflloetyl, pentacloetyl, 2,2,2-trifloetyl, heptafllopropyl, và heptaclopropyl. Ví dụ về haloalkyl cũng bao gồm “floalkyl” that được dự định để bao gồm bao gồm các nhóm hydrocacbon béo mạch nhánh lẫn mạch thẳng bão hoà có số nguyên tử cacbon cụ thể, được thế bằng 1 hoặc nhiều nguyên tử flo.

“Haloalkoxy” hoặc “haloalkyloxy” dùng để chỉ nhóm haloalkyl như được xác định trên đây với số chỉ định của nguyên tử cacbon được gắn vào thông qua cầu nối oxy. Ví dụ, “C₁ to C₆ haloalkoxy” hoặc “C₁₋₆ haloalkoxy”, được dự định để bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ nhóm haloalkoxy. Ví dụ về haloalkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxo, và pentafllothoxy. Tương tự, “haloalkylthio” hoặc “thiohaloalkoxy” dùng để chỉ nhóm haloalkyl như được xác định trên đây với số chỉ định của nguyên tử cacbon được gắn vào thông qua cầu nối lưu huỳnh; ví dụ, triflometyl-S-, và pentaflloetyl-S-.

Thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ được nhóm alkyl được đóng vòng, bao gồm một, hai hoặc hệ nhân nhiều vòng. “C₃ đến C₇ xycloalkyl” hoặc “C₃₋₇ xycloalkyl” được dự định để bao gồm C₃, C₄, C₅, C₆, và C₇ nhóm xycloalkyl. Ví dụ về nhóm

xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và norbornyl. Nhóm xycloalkyl mạch nhánh như 1-metylxyclopropyl và 2-metylxyclopropyl được bao hàm trong định nghĩa về “xycloalkyl”.

Trong bản mô tả, “vòng cacbon” hoặc “gốc vòng cacbon” được dự định để chỉ nhân hydrocacbon có một vòng hoặc hai vòng có 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 cạnh ổn định bất kỳ hoặc vòng hydrocacbon có hai vòng hoặc ba vòng có 7, 8, 9, 10, 11, 12, hoặc 13 cạnh, bất kỳ trong số các nhân này có thể là bão hoà, không bão hoà một phần, không bão hoà hoặc thơm. Ví dụ về các vòng cacbon như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclobutenyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xycloheptenyl, xycloheptyl, xycloheptenyl, adamantyl, xyclooctyl, xyclooctenyl, xyclooctadienyl, [3,3,0]bixyclooctan, [4,3,0]bixyclononan, [4,4,0]bixyclodecan (đecalín), [2,2,2]bixyclooctan, fluorenyl, phenyl, naphtyl, indanyl, adamantyl, anthraxenyl, và tetrahydronaphtyl (tetralin). Như được thể hiện trên đây, các nhân được liên kết cầu là cũng bao hàm trong định nghĩa của vòng cacbon (ví dụ, [2,2,2]bixyclooctan). Tốt hơn nếu các vòng cacbon, trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác, là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl, và indanyl. Khi thuật ngữ “vòng cacbon” được sử dụng, thì nó được dự định để bao gồm “aryl”. Nhân được liên kết cầu xuất hiện khi một hoặc nhiều nguyên tử cacbon liên kết với hai nguyên tử cacbon không liên kề. Các cầu nối được ưu tiên là một hoặc hai nguyên tử cacbon. Cần lưu ý rằng cầu nối luôn chuyển nhân đơn vòng thành nhân ba vòng. Khi nhân được liên kết cầu, thì các phần tử thể nêu trong nhân này cũng có thể có mặt trên cầu nối.

Trong bản mô tả, thuật ngữ “vòng cacbon gồm hai vòng” hoặc “nhóm cacbon vòng gồm hai vòng” được dự định để chỉ hệ nhân cacbon vòng có 9 hoặc 10 cạnh ổn định chứa hai nhân ngưng tụ và gồm các nguyên tử cacbon. Trong số hai nhân ngưng tụ này, một nhân là nhân benzo ngưng tụ với nhân thứ hai; và nhân thứ hai là vòng cacbon 5 hoặc 6 cạnh bão hoà, không bão hoà một phần, hoặc không bão hoà. Nhóm cacbon vòng gồm hai vòng có thể được gắn với nhóm là mạch bên của nó ở nguyên tử cacbon bất kỳ, tạo ra cấu trúc ổn định. Nhóm cacbon vòng gồm hai vòng được nêu

trong bản mô tả có thể được thể trên cacbon bất kỳ nếu hợp chất thu được là ổn định. Ví dụ về nhóm cacbon vòng gồm hai vòng là, nhưng không chỉ giới hạn ở, naphtyl, 1,2-dihiđronaphtyl, 1,2,3,4-tetrahiđronaphtyl, và indanyl.

Nhóm “aryl” dùng để chỉ hydrocacbon thơm một vòng hoặc nhiều vòng, bao gồm, ví dụ, phenyl, naphtyl, và phenanthranyl. Các gốc aryl là đã biết và được mô tả, ví dụ, trong *Hawley's Condensed Chemical Dictionary* (13th Ed.), Lewis, R.J., ed., J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997). “C₆ aryl hoặc C₁₀ aryl” hoặc “C₆₋₁₀ aryl” dùng để chỉ phenyl và naphtyl. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác, “aryl”, “C₆ aryl hoặc C₁₀ aryl” hoặc “C₆₋₁₀ aryl” hoặc “gốc thơm” có thể không được thể hoặc được thể bằng từ 1 đến 5 nhóm, tốt hơn là từ 1 đến 3 nhóm, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H, và CO₂CH₃.

Thuật ngữ “benzyl,” trong bản mô tả, dùng để chỉ a metyl nhóm trên đó một of nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm phenyl, trong đó nhóm phenyl này có thể tùy ý được thể bằng từ 1 đến 5 nhóm, tốt hơn là từ 1 đến 3 nhóm, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H, và CO₂CH₃.

Trong bản mô tả, thuật ngữ “dị vòng” hoặc “nhóm dị vòng” được dự định dùng để chỉ một vòng hoặc hai vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh ổn định hoặc vòng dị vòng gồm nhiều vòng có 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, hoặc 14 cạnh bão hoà, không bão hòa một phần, hoặc hoàn toàn không bão hòa, và chứa nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm gồm N, O và S; và bao gồm nhóm nhiều vòng bất kỳ trong đó nhân dị vòng bất kỳ trong số các nhân dị vòng nêu trên được ngưng tụ với vòng benzen. Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (tức là N→O và S(O)_p, trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2). Nguyên tử nitơ có thể được thể hoặc không được thể (tức là N hoặc NR trong đó R là H hoặc phần tử thể khác, nếu đã được xác định). Nhân dị vòng có thể được gắn với nhóm là mạch bên của nó ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ tạo ra cấu trúc ổn định. Nhân

dị vòng được nêu trong bản mô tả này có thể được thể trên nguyên tử cacbon hoặc nitơ nếu hợp chất thu được là ổn định. Nitơ trên dị vòng này có thể tùy ý được thế bậc bốn. Tốt hơn nếu khi tổng số nguyên tử S và O trên dị vòng vượt quá 1, thì các nguyên tử khác loại này sẽ không nằm liền kề với nhau. Tốt hơn nếu tổng số nguyên tử S và O trên dị vòng là không lớn hơn 1. Khi thuật ngữ “dị vòng” được sử dụng, thì nó được dự định bao hàm cả heteroaryl.

Ví dụ về các dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acridinyl, azetidiny, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzoxazoliny, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazoliny, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, xinolinyl, decahydroquinolinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, imidazolopyridinyl, indolnyl, indoliny, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isatinoyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindoliny, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolopyridinyl, isoxazolyl, isoxazolopyridinyl, metylenedioxyphenyl, morpholinyl, naphtyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolopyridinyl, oxazolidinylperimidinyl, oxindolyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phtalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazoliny, pyrazolopyridinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrolidinyl, pyrolinyl, 2-pyrolidonyl, 2H-pyrolyl, pyrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidiny, tetrazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thiazolopyridinyl, tienothiazolyl, tienooxazolyl, tienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, và

xantenyl. Các dị vòng này cũng bao gồm vòng ngưng tụ và các hợp chất spiro chứa, ví dụ, các dị vòng nêu trên.

Ví dụ về các dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, triazolyl, benzimidazolyl, 1*H*-indazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benztetrazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, oxindolyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, isatinoyl, isoquinolinyl, octahydroisoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoxazolopyridinyl, quinazolyl, quinolinyl, isothiazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, và pyrazolopyridinyl.

Ví dụ về các dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, và triazolyl. Các dị vòng này cũng bao gồm vòng ngưng tụ và các hợp chất spiro chứa, ví dụ, các dị vòng nêu trên.

Trong bản mô tả, thuật ngữ “dị vòng hai vòng” hoặc “nhóm dị vòng hai vòng” được dự định dùng để chỉ hệ nhân dị vòng có từ 9 đến 10 cạnh ổn định chứa hai nhân ngưng tụ và gồm nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm gồm N, O và S. Trong số hai nhân ngưng tụ này, một nhân là nhân thom một vòng có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm vòng heteroaryl có 5 cạnh, vòng heteroaryl có 6 cạnh hoặc vòng benzon, mỗi nhân này ngưng tụ với nhân thứ hai. Nhân thứ hai là nhân đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh bão hoà, không bão hoà một phần, hoặc không bão hoà, và bao gồm dị vòng 5 cạnh, dị vòng 6 cạnh hoặc vòng cacbon (miễn là nhân thứ nhất không phải là benzo khi nhân thứ hai là vòng cacbon).

Nhóm dị vòng hai vòng có thể được gắn với nhóm là mạch bên của nó ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ, tạo ra cấu trúc ổn định. Nhóm dị vòng hai vòng được nêu trong bản mô tả có thể được thế trên nguyên tử cacbon hoặc nitơ nếu hợp chất thu được là ổn định. Tốt hơn nếu khi tổng số nguyên tử S và O trên dị vòng này vượt quá 1, thì các nguyên tử khác loại này không nằm liền kề với nhau. Tốt hơn nếu tổng số nguyên tử S và O trên dị vòng này là không lớn hơn 1.

Ví dụ về nhóm dị vòng hai vòng là, nhưng không chỉ giới hạn ở, quinoliny, isoquinoliny, phtalaziny, quinazoliny, indolyl, isoindolyl, indoliny, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinoliny, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoliny, 5,6,7,8-tetrahydro-quinoliny, 2,3-dihydro-benzofuranyl, chromanyl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaliny, và 1,2,3,4-tetrahydro-quinazoliny.

Trong bản mô tả, thuật ngữ “nhóm dị vòng thơm” hoặc “heteroaryl” được dự định dùng để chỉ các hydrocacbon thơm một vòng và nhiều vòng ổn định bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng như lưu huỳnh, oxy, hoặc nitơ. Các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyroly, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indoliny, benzođioxolany, và benzođioxan. Các nhóm heteroaryl này được thế hoặc không được thế. Nguyên tử nitơ được thế hoặc không được thế (tức là N hoặc NR trong đó R là H hoặc phần tử thế khác, nếu đã được xác định). Nguyên tử nitơ và lưu huỳnh khác loại có thể tùy ý được oxy hóa (tức là N→O và S(O)_p, trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2).

Các nhân được liên kết cầu cũng bao hàm trong định nghĩa về dị vòng. Nhân được liên kết cầu này xuất hiện khi một hoặc nhiều nguyên tử (tức là C, O, N, hoặc S) liên kết với hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ không liền kề. Ví dụ về các nhân được liên kết cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một nguyên tử cacbon, hai nguyên tử cacbon, một nguyên tử nitơ, hai nguyên tử nitơ, và nhóm cacbon-nitơ. Cần lưu ý rằng

cầu nối này luôn chuyển nhân đơn vòng thành nhân ba vòng. Khi nhân được liên kết cầu, thì các phần tử thế có mặt trên vòng cũng có thể có mặt trên cầu nối.

Thuật ngữ “ion” được sử dụng để chỉ các nhóm mang điện tích âm như clorua, bromua, hydroxit, axetat, và sulfat.

Khi nhân chấm chấm được sử dụng trong cấu trúc nhân, có nghĩa là cấu trúc nhân này có thể là bão hoà, bão hòa một phần hoặc không bão hoà.

Như được đề cập trong bản mô tả, thuật ngữ “được thế” có nghĩa là ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm không phải hydro, với điều kiện các hóa trị thông thường được duy trì và việc thay thế này tạo ra hợp chất ổn định. Khi phần tử thế là keto (tức là $=O$), thì 2 hydro trên nguyên tử được thay thế. Các phần tử thế keto không có mặt trên các gốc thơm. Đã biết rằng khi hệ nhân (ví dụ, vòng cacbon hoặc dị vòng) được thế bằng nhóm cacbonyl hoặc liên kết đôi, thì dự định rằng nhóm cacbonyl hoặc liên kết đôi này là một phần (tức là nằm trong) của vòng. Liên kết đôi trên nhân, như đã nêu trong bản mô tả này, là các liên kết đôi được tạo ra giữa hai nguyên tử liên kề nằm trên nhân (ví dụ, $C=C$, $C=N$, hoặc $N=N$).

Trong trường hợp trong đó các nguyên tử nitơ (ví dụ, amin) ở hợp chất theo sáng chế, thì chúng có thể được chuyển hóa thành N-oxit bằng cách phản ứng với chất oxy hóa (ví dụ, mCPBA và/hoặc hydro peroxit) để tạo ra các hợp chất khác theo sáng chế. Do vậy, các nguyên tử nitơ đã nêu và được nêu trong yêu cầu bảo hộ coi như bao hàm cả nitơ đã nêu và dẫn xuất N-oxit ($N \rightarrow O$) của nó.

Khi dạng biến đổi bất kỳ xuất hiện nhiều hơn một lần ở phần tử hoặc công thức bất kỳ đối với hợp chất, thì định nghĩa của nó mỗi khi có mặt là phụ thuộc vào định nghĩa của nó ở mỗi khi khác có mặt. Do vậy, ví dụ, đã biết rằng nếu nhóm được thế bằng từ 0 đến 3 nhóm R, thì nhóm này có thể tùy ý được thế lên tới ba nhóm R, và mỗi khi có mặt nhóm R được chọn độc lập với định nghĩa của R. Ngoài ra, việc kết hợp các phần tử thế và/hoặc các biến đổi chỉ được chấp nhận nếu các dạng kết hợp này tạo ra các hợp chất ổn định.

Đã biết khi liên kết với phần tử thế là liên kết ngang nối hai nguyên tử trên vòng, thì phần tử thế này có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ trên vòng này. Khi phần tử thế được liệt kê mà không chỉ ra nguyên tử trong đó phần tử thế này được liên kết với phần còn lại của hợp chất có công thức đã cho, thì phần tử thế này có thể được liên kết thông qua nguyên tử bất kỳ trong phần tử thế này. Việc kết hợp các phần tử thế và/hoặc các biến đổi chỉ được chấp nhận nếu các dạng kết hợp này tạo ra các hợp chất ổn định.

Cụm từ “dược dụng” được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều, trong phạm vi đánh giá của các người có hiểu biết trung bình trong y học, là thích hợp để sử dụng trong tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không gây ra độc tính, kích ứng, dị ứng quá mức, và/hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro thích hợp.

Trong bản mô tả, “muối dược dụng” dùng để chỉ dẫn xuất của các hợp chất theo sáng chế trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của chúng. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối khoáng hoặc muối axit hữu cơ của các nhóm bazơ như amin; và muối kiềm hoặc muối hữu cơ của các nhóm axit như axit carboxylic. Muối dược dụng bao gồm các muối thông thường không độc hoặc muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc đã tạo ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Ví dụ, các muối thông thường không độc này bao gồm các muối có nguồn gốc từ axit vô cơ như clohydric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, và nitric; và các muối được điều chế từ các axit hữu cơ như axetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pantoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluensulfonic, metansulfonic, etan disulfonic, oxalic, và isethionic.

Muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với hệ số tỷ lệ lượng của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung

môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp chứa cả hai loại này; nói chung, môi trường không phải là nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được ưu tiên. Danh sách về các muối thích hợp được tìm thấy trong *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), nội dung của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức I có thể có dạng tiền dược chất. Hợp chất bất kỳ sẽ được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra chất có hoạt tính sinh học (tức là hợp chất có công thức I) là tiền dược chất, nằm trong phạm vi và ý tưởng của sáng chế. Các dạng tiền dược chất khác là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ về dẫn xuất tiền dược chaats, xem:

- a) *Design of Prodrugs*, Bundgaard, H., ed., Elsevier (1985), and *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Widder, K. et al., eds., Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); và
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

Các hợp chất chứa nhóm carboxy có thể tạo ra este dễ thủy phân sinh lý, dùng làm tiền dược chất bằng cách thủy phân trong cơ thể để tạo ra chính hợp chất có công thức I. Tốt hơn nếu các tiền dược chất như vậy được dùng qua đường miệng do quá trình thủy phân trong nhiều trường hợp chủ yếu xảy ra dưới sự ảnh hưởng của enzym tiêu hóa. Việc dùng qua đường ruột có thể được sử dụng trong đó chính este này là có hoạt tính, hoặc trong các trường hợp khác trong đó quá trình thủy phân xảy ra trong máu. Ví dụ về este dễ thủy phân sinh lý của hợp chất có công thức I bao gồm C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylbenzyl, 4-metoxymethyl, indanyl, phtalyl, metoxymethyl, C₁₋₆

alkanoyloxy- C_{1-6} alkyl (ví dụ, axetoxymetyl, pivaloyloxymetyl hoặc propionyloxymetyl), C_{1-6} alkoxycarbonyloxy- C_{1-6} alkyl (ví dụ, metoxycarbonyloxymetyl hoặc etoxycarbonyloxymetyl, glycyloxymetyl, phenylglycyloxymetyl, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-metyl), và este dễ thủy phân sinh lý khác đã biết được sử dụng, ví dụ, trong lĩnh vực penicillin và cephalosporin. Các este như vậy có thể được điều chế bằng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Việc điều chế các tiền dược chất là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và được mô tả trong, ví dụ, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, King, F.D., ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); *The Practice of Medicinal Chemistry*, Wermuth, C.G., ed., Academic Press, San Diego, CA (1999).

Sáng chế được dự định bao hàm toàn bộ các chất đồng vị của nguyên tử xuất hiện trong các hợp chất theo sáng chế. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số lượng nguyên tử nhưng khác nhau về số khối. Bằng ví dụ thông thường và nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất đồng vị của hydro bao gồm đơteri và triti. Các chất đồng vị của cacbon bao gồm ^{13}C và ^{14}C . Nói chung, các hợp chất được dán nhãn chất đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng kỹ thuật thông thường đã biết bởi các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng các quy trình tương tự như quy trình đã nêu trong bản mô tả, sử dụng chất phản ứng được dán nhãn chất đồng vị thích hợp thay vào chỗ chất phản ứng không được dán nhãn đã dùng khác. Các hợp chất như vậy có nhiều ứng dụng tiềm năng, ví dụ, làm chất chuẩn và chất phản ứng để xác định khả năng gắn kết của dược phẩm với các protein hoặc thụ thể đích, hoặc để ghi hình ảnh hợp chất theo sáng chế gắn kết với thụ thể sinh học *in vivo* hoặc *in vitro*.

“Hợp chất ổn định” và “cấu trúc ổn định” dùng để chỉ hợp chất đủ bền để phân lập tới mức độ tinh khiết thích hợp từ hỗn hợp phản ứng, và chế phẩm thành chất trị liệu hữu hiệu. Tốt hơn nếu hợp chất theo sáng chế không chứa nhóm N-halo, $\text{S(O)}_2\text{H}$, hoặc S(O)H .

Thuật ngữ “solvat” có nghĩa là dạng liên hợp vật lý của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi, là hữu cơ hoặc vô cơ. Dạng liên hợp vật lý này bao gồm liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, dạng solvat sẽ có khả năng phân lập, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong lưới tinh thể của tinh thể rắn. Phân tử dung môi trong solvat có thể có mặt với sự sắp xếp thông thường và/hoặc sắp xếp không theo trật tự. Dạng solvat có thể bao gồm lượng hợp thức hoặc không hợp thức của phân tử dung môi. “Solvat” bao gồm cả các solvat pha dung dịch lẫn dễ phân lập. Các solvat minh họa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydchuột, etanolat, metanolat, và isopropanolat. Các phương pháp solvat hóa thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các chữ viết tắt trong bản mô tả, được xác định như sau: “1 x” là một lần, “2 x” là hai lần, “3 x” là ba lần, “°C” là độ bách phân, “eq” là đương lượng hoặc các đương lượng, “g” là gam, “mg” là miligram, “L” là lít, “mL” là mililit, “μL” là microlít, “N” là bình thường, “M” là mol, “mmol” là milimol, “min” là phút, “h” là giờ, “rt” là nhiệt độ trong phòng, “RT” là thời gian lưu, “atm” là atmôfe, “psi” là pao trên một inơ vuông, “conc.” là đậm đặc, “sat” hoặc “sat’d” là bão hoà, “MW” là phân tử lượng, “mp” là điểm nóng chảy, “ee” là lượng dư chất đồng phân đối ảnh, “MS” hoặc “Mass Spec” là phép phân tích phổ khối, “ESI” là phổ khối ion hóa tia điện, “HR” là dung giải ở mức cao, “HRMS” là phân tích phổ khối dung giải ở mức cao, “LCMS” là phân tích phổ khối sắc ký lỏng, “HPLC” là sắc ký lỏng áp suất cao, “RP HPLC” là HPLC pha đảo, “TLC” hoặc “tlc” là phương pháp sắc ký bản mỏng, “NMR” là quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân, “nOe” là quang phổ tác dụng Overhauser hạt nhân, “¹H” là proton, “δ” là delta, “s” là vạch đơn, “d” là vạch đôi, “t” là vạch ba, “q” là vạch bốn, “m” là đa vạch, “br” là rộng, “Hz” là héc, và “o”, “ô”, “R”, “S”, “E”, và “Z” là các ký hiệu Hóa lập thể tương tự như đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Me	Metyl
Et	Etyl
Pr	Propyl

<i>i</i> -Pr	Isopropyl
Bu	Butyl
<i>i</i> -Bu	Isobutyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
Ph	Phenyl
Bn	Benzyl
Boc hoặc BOC	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
AcOH hoặc	axit axetic
HOAc	
AlCl ₃	nhôm clorua
AIBN	Azobisisobutyronitril
BBr ₃	boron tribromua
BCl ₃	boron triclorua
BEMP	2- <i>tert</i> -butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorin
Chất phản ứng	benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni
BOP	hexaflophosphat
Chất phản ứng	1-metoxi-N-triethylammoniosulfonyl-metanimidate
Burgess	
CBz	Carbobenzyloxy
DCM hoặc	điclometan
CH ₂ Cl ₂	
CH ₃ CN hoặc	Axetonitril
ACN	
CDCl ₃	đotoro-clorofom
CHCl ₃	Clorofom
mCPBA hoặc	Axit <i>meta</i> -cloperbenzoic
m-CPBA	
Cs ₂ CO ₃	xesi cacbonat
Cu(OAc) ₂	đồng (II) axetat

Cy ₂ NMe	N-xyclohexyl-N-metylxyclohexanamin
DBU	1,8-điazabixyclo[5,4,0]undec-7-en
DCE	1,2 đicloetan
DEA	đietylamin
Dess-Martin	1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-đihydro-1,2-beniziodoxol-3-(1H)-on
DIC hoặc	điisopropylcarbodiimit
DIPCDI	
DIEA, DIPEA	điisopropyletylamin (bazơ Hunig)
DMAP	4-đimetylaminopyridin
DME	1,2-đimetoxyetan
DMF	dimetyl formamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
cADN	AND bổ sung
Dppp	(R)-(+)-1,2-bis(diphenylphosphin)propan
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-đietylphospholano)benzen
EDC	N-(3-đimthylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit
EDCI	N-(3-đimthylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua
EDTA	Axit etylendiamintetraaxetic
(S,S)-	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-đietylphospholano)benzen(1,5-
EtDuPhosRh(I)	xyclooctadien)rođi(I) triflometansulfonat
Et ₃ N hoặc TEA	Trietylamin
EtOAc	etyl axetat
Et ₂ O	đietyl ete
EtOH	Etanol
GMF	glass microfiber thiết bị lọc
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetylphenyl)-2-imidazolidinyliden)điclo(phenylmetylen) (triyxyclohexylphosphin)ruteni
HCl	axit clohydric

HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroni hexaflophosphat
HEPES	axit 4-(2-hydroxyetyl)piperaxin-1-etansulfonic
Hex	Hexan
HOBt	hoặc 1-hydroxybenzotriazol
HOBT	
H ₂ SO ₄	axit sulfuric
K ₂ CO ₃	kali cacbonat
KOAc	kali axetat
K ₃ PO ₄	kali phosphat
LAH	lithi nhôm hydrua
LG	nhóm rời chuyển
LiOH	lithi hydroxit
MeOH	Metanol
MgSO ₄	magie sulfat
MsOH	hoặc axit metylsulfonic
MSA	
NaCl	natri clorua
NaH	natri hydrua
NaHCO ₃	natri bicacbonat
Na ₂ CO ₃	natri cacbonat
NaOH	natri hydroxit
Na ₂ SO ₃	natri sulfit
Na ₂ SO ₄	natri sulfat
NBS	N-bromsucinimit
NCS	N-closucinimit
NH ₃	Amoniac
NH ₄ Cl	amoni clorua
NH ₄ OH	amoni hydroxit

OTf	triflat hoặc triflometansulfonat
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0)
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	paladi(II) axetat
Pd/C	paladi trên cacbon
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-bis(điphenylphosphin)-feroxen]điclopaladi(II)
Ph_3PCl_2	triphenylphosphin điclorua
PG	nhóm bảo vệ
POCl_3	phospho oxyclorua
i-PrOH	hoặc Isopropanol
IPA	
PS	Polystyren
SEM-Cl	2-(trimethysilyl)etoxymetyl clorua
SiO_2	silica oxit
SnCl_2	tin(II) clorua
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylamoni iodua
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TMSCHN_2	trimetylsilyldiazometan
T3P	anhydrit của axit propan phosphonic
TRIS	tris (hydroxymetyl) aminometan

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều cách đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ. Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hoá hữu cơ, hoặc bằng cách kỹ thuật biến đổi khác của nó như được đánh giá bởi các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Tốt hơn nếu các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp được mô tả dưới đây. Các phản ứng được thực hiện trong dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp với các chất phản ứng và nguyên liệu đã sử dụng và thích hợp đối với các dạng biến đổi có hiệu

quả. Cần phải hiểu rằng các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ nhóm chức có mặt trên phân tử cần phải giống với các dạng biến đổi đã đề xuất. Điều này đôi khi cần sự đánh giá để cải biến trình tự của các bước tổng hợp hoặc lựa chọn một sơ đồ quy trình cụ thể không giống quy trình khác để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Cũng nhận thấy rằng việc xem xét chính khác về dự định tổng hợp bất kỳ trong lĩnh vực này là lựa chọn đúng đắn nhóm bảo vệ sử dụng để bảo vệ nhóm chức phản ứng có mặt trong hợp chất được mô tả trong sáng chế. Báo cáo xác đáng mô tả nhiều biến đổi đối với nhà thực hành được đào tạo là Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley-Interscience (1999)).

IV. SINH HỌC

Khi quá trình đông máu máu là cần thiết cho quá trình điều hòa sự cầm máu của cơ thể, thì nó cũng liên quan tới nhiều tình trạng bệnh lý. Ở chứng huyết khối, cục máu, hoặc cục nghẽn, có thể tạo rava làm tắc quá trình tuần hoàn cục bộ, gây ra bệnh thiếu máu cục bộ và tổn thương các cơ quan. Theo cách khác, trong quá trình đã biết là tắc mạch, cục máu có thể bị bật ra và sau đó bị giữ ở mạch ngoại biên, tại đó nó lại gây ra bệnh thiếu máu cục bộ và tổn thương các cơ quan. Các bệnh do tạo thành cục máu nghẽn bệnh lý gây ra được gọi chung là rối loạn nghẽn mạch huyết khối, bao gồm hội chứng động mạch vành cấp tính, bệnh viêm họng không ổn định, chứng nhồi máu cơ tim, chứng huyết khối ở khoang tim, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, bệnh nghẽn động mạch ngoại biên, cơn thiếu máu cục bộ tạm thời, và tắc mạch phổi. Ngoài ra, chứng huyết khối xảy ra trên bề mặt nhân tạo tiếp xúc với máu, bao gồm ống thông, stent, van tim nhân tạo, và màng thẩm tách máu.

Một số tình trạng bệnh góp phần vào việc tiến triển chứng huyết khối. ví dụ, biến đổi thành mạch, thay đổi dòng máu chảy, và biến đổi thành phần của lòng mạch. Các yếu tố nguy cơ này được gọi chung là bộ ba Virchow. (*Hemostatis, Basic Principles and Clinical Practice*, 5th Ed., p. 853, Colman, R.W. et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins (2006))

Chất chống đông máu thường được dùng cho bệnh nhân có nguy cơ phát triển thành bệnh nghẽn mạch huyết khối do sự có mặt của một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ dẫn dắt từ bộ ba Virchow để phòng ngừa sự tạo thành cục nghẽn hút giữ (phòng ngừa sơ cấp). Ví dụ, trong bó xương phẫu thuật chỉnh hình (*ví dụ*, thay hông và đầu gối), chất chống đông máu thường được dùng trước khi tiến hành phẫu thuật. Chất chống đông máu làm cân bằng tác dụng kích thích prothrombin, được sử dụng bằng cách biến đổi dòng chảy mạch (ứ), tổn thương thành mạch trong phẫu thuật, cũng như làm thay đổi thành phần của máu do đáp ứng pha cấp tính liên quan đến phẫu thuật. Ví dụ khác về việc sử dụng chất chống đông máu để phòng ngừa sơ cấp là dùng với aspirin, chất ức chế hoạt hóa tiểu cầu, ở bệnh nhân có nguy cơ phát triển bệnh tim mạch do chảy máu. Các yếu tố nguy cơ được nhận thấy rõ trong việc bó xương này bao gồm tuổi tác, nam giới, chứng tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường, chuyển hóa lipid, và bệnh béo phì.

Chất chống đông máu cũng được chỉ định để phòng ngừa thứ cấp, following an giai đoạn đầu của bệnh nghẽn mạch huyết khối. Ví dụ, bệnh nhân bị đột biến yếu tố V (còn được gọi là yếu tố V Leiden) và yếu tố nguy cơ khác (*ví dụ*, mang thai) được dùng với thuốc chống đông máu để phòng ngừa sự tái phát chứng huyết khối tĩnh mạch. Ví dụ khác liên quan tới việc phòng ngừa thứ cấp các bệnh tim mạch ở bệnh nhân có tiền sử bị chứng nhồi máu cơ tim cấp tính hoặc hội chứng động mạch vành cấp tính. Trong thiết lập trên lâm sàng, dạng kết hợp của aspirin và clopidogrel (hoặc các tienopyridin khác) có thể được dùng để phòng ngừa lần thứ hai bị nghẽn mạch huyết khối.

Chất chống đông máu cũng được dùng để điều trị tình trạng bệnh (tức là bằng cách làm kìm hãm sự phát triển của nó) sau khi bệnh này bắt đầu xuất hiện. Ví dụ, bệnh nhân bị chứng huyết khối tĩnh mạch sâu được điều trị thuốc chống đông máu (tức là heparin, warfarin, hoặc LMWH) để phòng ngừa quá trình tắc mạch tiếp theo. Theo thời gian, các chất này cũng làm thoái biến tình trạng bệnh do mức cân bằng giữa yếu tố prothrombotic và con đường chống đông máu/phân giải fibrinogen bị thay đổi để hỗ trợ sau này. Ví dụ trong lòng động mạch có liên quan tới việc điều trị cho bệnh nhân bị chứng nhồi máu cơ tim cấp tính hoặc hội chứng động mạch vành cấp tính bằng aspirin

và clopidogrel để phòng ngừa sự phát triển tiếp của việc tắc mạch và cuối cùng dẫn đến thoái biến tình trạng tắc huyết khối.

Do vậy, chất chống đông máu được sử dụng rộng rãi để phòng ngừa sơ cấp và thứ cấp (tức là phòng ngừa hoặc làm giảm nguy cơ) của rối loạn nghẽn mạch huyết khối, cũng như điều trị bệnh huyết khối đã mắc. Các thuốc ức chế đông máu, hoặc thuốc chống đông máu, là “các chất tiếp đó chốt để phòng ngừa và điều trị rối loạn nghẽn mạch huyết khối” (Hirsh, J. et al., *Blood*, 105:453-463 (2005)).

Cách khác để bắt đầu quá trình đông máu là khi máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo (ví dụ, trong quá trình thẩm tách máu, phẫu thuật tim mạch “có máy trợ tim”, ghép mạch, nhiễm khuẩn), trên bề mặt tế bào, thụ thể tế bào, mảnh tế bào, ADN, ARN, và gian ngoại bào. Quy trình này cũng được gọi là quá trình hoạt hóa tiếp xúc. Mức độ hấp thu bề mặt của yếu tố XII làm thay đổi cấu tạo của phân tử yếu tố XII, từ đó tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình hoạt hóa phân tử yếu tố XII có hoạt tính phân giải protein (yếu tố XIIa và yếu tố XIIf). Yếu tố XIIa (hoặc XIIf) có nhiều protein đích, bao gồm prekalikrein huyết tương và yếu tố XI. Kallikrein huyết tương hoạt tính còn hoạt hóa yếu tố XII, dẫn đến làm khuếch đại quá trình hoạt hóa tiếp xúc. Theo cách khác, serin proteaza prolylcarboxylpeptidaza có thể hoạt hóa kallikrein huyết tương đã tạo phức chất với kininogen phân tử lượng lớn trong phức hợp đa protein tạo ra trên bề mặt của các tế bào và gian bào (Shariat-Madar et al., *Blood*, 108:192-199 (2006)). Quá trình hoạt hóa tiếp xúc là quá trình thông qua bề mặt đóng vai trò là một phần của quá trình điều hòa chứng huyết khối và chứng viêm, và do ít nhất một phần bằng cách phân giải fibrinogen, bổ sung, kininogen/kinin, và các con đường thể dịch và tế bào khác (xem, Coleman, R., “Contact Activation Pathway”, *Hemostasis and Thrombosis*, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., “Contact Activation”, *Thrombosis and Hemorrhage*, pp. 105-128 (1998)). Mối liên quan sinh học của hệ hoạt hóa tiếp xúc đối với bệnh nghẽn mạch huyết khối được cung cấp bởi phenotip của chuột nhất thiếu hụt yếu tố XII. Đặc biệt hơn, chuột nhất thiếu hụt yếu tố XII được bảo vệ khỏi sự tắc mạch huyết khối trong một số mô hình huyết khối cũng như mô hình đột quỵ và phenotip của chuột nhất thiếu hụt XII là giống như chuột nhất thiếu hụt XI (Renne et al., *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., *J.*

Exp. Med., 203:513-518 (2006)). Trên thực tế, yếu tố XI là ngược chiều so với yếu tố XIIa, kết hợp phenotip tương tự của chuột thiếu hụt XII và XI, gợi ý rằng hệ hoạt hóa tiếp xúc có thể đóng vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa yếu tố XI *in vivo*.

Yếu tố XI là tiền enzym của serin proteaza tương tự trypsin và có mặt trong huyết tương ở nồng độ tương đối thấp. Sự hoạt hóa quá trình phân giải protein tại liên kết nội R369-I370 sẽ tạo ra mạch nặng (369 axit amin) và mạch nhẹ (238 axit amin). Sau đó nó chứa bộ ba xúc tác tương tự trypsin tùy ý (H413, D464, và S557). Tin rằng sự hoạt hóa yếu tố XI bởi trombin xảy ra trên bề mặt mang điện tích âm, thích hợp nhất là trên bề mặt của các tiểu cầu được hoạt hóa. Các tiểu cầu chứa các vị trí đặc hiệu (130-500/tiểu cầu) có ái lực cao (0,8 nM) đối với yếu tố hoạt hóa XI. Sau khi hoạt hóa, yếu tố XIa vẫn gắn kết trên bề mặt và nhận biết yếu tố IX dưới dạng cơ chất vi phân tử thông thường của nó. (Galiani, D., *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:198-204 (2000))

Ngoài cơ chế hoạt hóa phản hồi đã nêu trên, trombin hoạt hóa chất ức chế phân giải fibrinogen đã hoạt hóa bởi trombin (TAFI), carboxypeptidaza trong huyết tương phân cắt các gốc lysine và arginin có đầu C trên fibrin, làm giảm khả năng của fibrin để tăng cường chất hoạt hóa plasminogen kiểu mô (tPA) phụ thuộc vào quá trình hoạt hóa plasminogen. Khi có mặt các kháng thể gắn kết với FXIa, quá trình phân giải cục máu có thể xảy ra nhanh hơn, không phụ thuộc vào nồng độ TAFI trong huyết tương. (Bouma, B.N. et al., *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001)). Do vậy, các chất ức chế yếu tố XIa cần được phát triển thành thuốc chống đông máu và phân giải fibrinogen.

Bằng chứng khác đối với tác dụng chống tắc nghẽn huyết khối của yếu tố đích XI có nguồn gốc từ chuột nhất thiếu hụt chất ức chế XI. Đã chứng minh rằng việc thiếu hụt hoàn toàn fXI bảo vệ được chuột nhất khỏi chứng huyết khối động mạch cảnh do sắt clorua (FeCl₃) gây ra (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). Ngoài ra, việc thiếu hụt yếu tố XI sẽ tránh được hiện tượng chết chu sinh của sự thiếu hụt hoàn toàn protein C (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)). Hơn nữa, kháng thể phong bế chức năng, phản ứng ngang của khí đầu chó với yếu tố XI của người bảo vệ chống lại chứng huyết

khởi chuyển từ động mạch – tĩnh mạch khi đầu chó (Gruber et al., *Blood*, 102:953-955 (2003)). Bằng chứng đối với tác dụng chống tắc nghẽn huyết khối của các chất ức chế phân tử nhỏ - yếu tố XIa cũng được bộc lộ trong Đơn sáng chế Mỹ số 2004/0180855A1. Đồng thời, các nghiên cứu này gợi ý yếu tố đích XI sẽ làm giảm xu hướng gây chứng huyết khối và bệnh nghẽn mạch huyết khối.

Bằng chứng về di truyền chỉ ra rằng yếu tố XI không đòi hỏi tính nội cân bằng thông thường, mà gợi ý về đặc tính an toàn tuyệt vời của cơ chế yếu tố XI khi so với cơ chế chống huyết khối cạnh tranh. Trái với hemophilia A (thiếu hụt yếu tố VIII) hoặc hemophilia B (thiếu hụt yếu tố IX), thì đột biến gen của yếu tố XI làm thiếu hụt yếu tố XI (hemophilia C), chỉ làm chảy máu tạng ở mức nhẹ đến trung bình, được đặc trưng chủ yếu bởi sau phẫu thuật hoặc sau chấn thương, nhưng hiếm khi gây xuất huyết tự phát. Chảy máu sau phẫu thuật xảy ra hầu hết ở mô có các nồng độ hoạt tính phân giải fibrinogen nội sinh cao (ví dụ, khoang miệng, và hệ sinh dục). Phần lớn các trường hợp được xác định ngẫu nhiên bằng cách kéo dài thời gian trước phẫu thuật của PTT (hệ thống bên trong) mà không có tiền sử chảy máu bất kỳ trước đó.

Độ an toàn tăng cường của việc ức chế XIa dưới dạng trị liệu chống đông máu trị liệu còn được hỗ trợ bởi trên thực tế chuột nhất mất yếu tố XI, không có khả năng phát hiện ra protein của yếu tố XI, trong quá trình phát triển thông thường, và có vòng đời thông thường. Lưu ý rằng không có bằng chứng về việc chảy máu tự phát. aPTT (hệ thống bên trong) được kéo dài theo kiểu phụ thuộc vào liều gen. Đáng chú ý, ngay sau kích thích mạnh hệ đông máu (cắt ngang đuôi), thì thời gian chảy máu không đủ dài khi so sánh với kiểu hoang và cặp dị hợp tử. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Phân giải fibrinogen*, 8:134-144 (1997).) Đồng thời, các quan sát này gợi ý rằng việc ức chế yếu tố XIa ở mức cao cần được dung giải tốt. Điều này trái với thử nghiệm hướng tới gen với các yếu tố đông máu khác, loại trừ yếu tố XII.

Việc hoạt hóa yếu tố XI *in vivo* có thể được xác định bằng cách tạo ra phức hợp với chất ức chế C1 hoặc alpha 1 antitrypsin. Trong nghiên cứu, 50 bệnh nhân bị chứng nhồi máu cơ tim cấp tính (AMI), xấp xỉ 25% bệnh nhân có các giá trị lớn hơn khoảng

trên của phức hợp ELISA. Nghiên cứu này có thể được xem là bằng chứng chỉ ra rằng ít nhất số bệnh nhân đại diện trong số các bệnh nhân bị AMI, việc hoạt hóa yếu tố XI góp phần vào việc tạo ra trombin (Minnema, M.C. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000)). Nghiên cứu thứ hai xây dựng mối tương quan tích cực giữa việc kéo dài bệnh xơ cứng động mạch vành và yếu tố XIa trong phức hợp với alpha 1 antitrypsin (Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995)). Trong nghiên cứu khác, nồng độ yếu tố XI lớn hơn nồng độ ở người thứ 90 trong số các bệnh nhân kèm theo nguy cơ bị chứng huyết khối tĩnh mạch tăng gấp 2,2 lần (Meijers, J.C.M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000)).

Kallikrein huyết tương là tiền enzym của serin proteaza tương tự trypsin và có mặt trong huyết tương ở nồng độ nằm trong khoảng từ 35 đến 50 ồg/mL. Cấu trúc gen là tương tự như cấu trúc của yếu tố XI. Nhìn chung, trình tự axit amin của kallikrein huyết tương có mức tương đồng bằng 58% so với yếu tố XI. Quá trình hoạt hóa sự phân giải protein bởi yếu tố XIIa ở liên kết nội I389- R390 sẽ tạo ra mạch nặng (371 axit amin) và mạch nhẹ (248 axit amin). Vị trí hoạt tính của kallikrein huyết tương được chứa trong mạch nhẹ. Mạch nhẹ của kallikrein huyết tương phản ứng với các chất ức chế proteaza, bao gồm alpha 2 macroglobulin và chất ức chế C1. Đáng quan tâm là heparin có tác dụng thúc đẩy đáng kể quá trình ức chế kallikrein huyết tương bởi chất kháng trombin III với sự có mặt của kininogen có phân tử lượng lớn (HMWK). Trong máu, phần lớn kallikrein huyết tương sẽ luân chuyển phức hợp với HMWK. Kallikrein huyết tương phân tách HMWK để giải phóng bradykinin. Bradykinin giải phóng làm tăng mức độ thẩm thấu mạch và giãn mạch (for review, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostatis and Thrombosis*, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, pp. 105-128 (1998)).

Ngoài ra, tốt hơn nếu phát hiện được các hợp chất mới có hoạt tính cải thiện trong thử nghiệm tạo cục nghẽn *in vitro*, so với các chất ức chế serin proteaza đã biết, như thử nghiệm thời gian để thromboplastin được hoạt hóa một phần (aPTT) hoặc thời gian tạo protrombin (PT). (xem bản mô tả của các thử nghiệm aPTT và PT, trong

Goodnight, S.H. et al., “Screening Tests of Hemostasis”, *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 2nd Ed., pp. 41-51, McGraw-Hill, New York (2001)).

Cũng mong muốn và cần tạo ra hợp chất có đặc tính cải thiện hơn so với các chất ức chế serin proteaza đã biết, theo một hoặc nhiều cách phân loại sau đây, được nêu làm ví dụ, nhưng dự định không chỉ giới hạn ở: (a) tính chất dược động học, bao gồm sinh khả dụng theo đường miệng, thời gian bán thải, và độ thanh thải; (b) tính chất dược học; (c) yêu cầu về liều lượng; (d) các yếu tố làm giảm khoảng nồng độ máu; (e) các yếu tố làm tăng nồng độ hoạt chất ở mức enzym; (f) các yếu tố làm giảm khả năng tương tác thuốc-thuốc trên lâm sàng; (g) các yếu tố làm giảm tác dụng phụ, bao gồm mức độ chọn lọc với các đích sinh học khác; và (h) các yếu tố cải thiện chi phí sản xuất hoặc khả năng thực hiện, (i) các yếu tố được coi là ý tưởng để dùng làm chất dùng ngoài đường tiêu hóa như đặc tính hoà tan và dược động học.

Nghiên cứu tiền lâm sàng chứng minh được rằng tác dụng chống chứng huyết khối đáng kể của chất ức chế yếu tố XI có phân tử nhỏ ở mô hình thỏ và chuột bị chứng huyết khối động mạch, ở các nồng độ đảm bảo được sự cầm máu. (Wong P.C. et al., *American Heart Association Scientific Sessions*, Abstract No. 6118, November 12-15, 2006; Schumacher, W. et al., *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 3 (Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., *European Journal of Pharmacology*, pp. 167-174 (2007)). Hơn nữa, nhận thấy rằng việc kéo dài aPTT *in vitro* bằng các chất ức chế XI đặc hiệu là dự đoán tốt về tác dụng trong các mô hình về huyết khối. Do vậy, thử nghiệm aPTT *in vitro* có thể được sử dụng làm thử nghiệm thay thế nhằm đánh giá hiệu quả *in vivo*.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh nhân” được sử dụng bao hàm tất cả các loài động vật có vú.

Trong bản mô tả, “điều trị” hoặc “việc điều trị” bao hàm việc điều trị tình trạng bệnh cho động vật có vú, cụ thể là người, và bao gồm: (a) ức chế tình trạng bệnh, tức là làm kìm hãm sự phát triển của nó; và/hoặc (b) làm thuyên giảm tình trạng bệnh, tức là gây thoái biến tình trạng bệnh.

Trong bản mô tả, “phòng bệnh” hoặc “phòng ngừa” bao hàm việc điều trị có tác dụng phòng ngừa tình trạng bệnh cận lâm sàng ở động vật có vú, cụ thể là người, hỗ trợ làm giảm khả năng xuất hiện tình trạng bệnh trên lâm sàng. Bệnh nhân được chọn để trị liệu phòng ngừa dựa trên các yếu tố đã biết để làm tăng nguy cơ mắc tình trạng bệnh trên lâm sàng khi so với quần thể chung. Việc trị liệu “phòng bệnh” có thể được chia thành (a) phòng ngừa sơ cấp và (b) phòng ngừa thứ cấp. Phòng ngừa sơ cấp được xác định là việc điều trị cho đối tượng chưa từng mắc bệnh trên lâm sàng, trong khi đó phòng ngừa thứ cấp được xác định là phòng ngừa sự xuất hiện lần thứ hai của tình trạng bệnh tương tự hoặc tương đương trên lâm sàng.

Trong bản mô tả, “làm giảm nguy cơ” bao hàm các phương pháp điều trị làm giảm tỷ lệ mắc phải của tình trạng bệnh trên lâm sàng. Do vậy, trị liệu có tác dụng phòng ngừa sơ cấp và thứ cấp là các ví dụ về việc làm giảm nguy cơ.

“Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị” được dự định để bao gồm lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả khi được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp để ức chế yếu tố XIa và/hoặc kallikrein huyết tương và/hoặc để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn đã nêu trong bản mô tả này. Khi dùng ở dạng kết hợp, thuật ngữ này dùng để chỉ lượng kết hợp của hoạt chất có tác dụng phòng ngừa hoặc tác dụng điều trị, không kể dùng kết hợp, từng đợt, hoặc đồng thời.

Thuật ngữ “chứng huyết khối”, được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ sự tạo thành hoặc sự có mặt của cục nghẽn (số nhiều là các cục nghẽn); việc đóng cục trong mạch máu có thể gây ra bệnh thiếu máu cục bộ hoặc chứng nhồi máu mô được dẫn bởi mạch. Thuật ngữ “tắc mạch”, được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ sự phong bế đột ngột động mạch bởi cục máu hoặc nguyên liệu từ bên ngoài đã được đưa vào vị trí tạm thời của nó nhờ dòng máu. Thuật ngữ “nghẽn mạch huyết khối”, được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ sự tắc mạch máu với nguyên liệu huyết khối được mang bởi máu dòng từ vị trí mạch gốc đến nút mạch khác. Thuật ngữ “rối loạn nghẽn mạch huyết khối” bao hàm cả các rối loạn “huyết khối” và “tắc nghẽn” (đã nêu trên).

Thuật ngữ “rối loạn nghẽn mạch huyết khối” trong bản mô tả bao gồm rối loạn nghẽn mạch huyết khối tim mạch, rối loạn nghẽn mạch huyết khối tim hoặc tĩnh mạch não, và rối loạn nghẽn mạch huyết khối trong các khoang tim hoặc tuần hoàn ngoại vi. Thuật ngữ “rối loạn nghẽn mạch huyết khối” trong bản mô tả cũng bao gồm các rối loạn cụ thể được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm họng không ổn định hoặc hội chứng động mạch vành cấp tính khác, chứng rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim đầu tiên hoặc tái phát, tử vong đột ngột do thiếu máu cục bộ, cơn thiếu máu cục bộ tạm thời, bệnh đột quỵ, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh nghẽn động mạch ngoại biên, chứng huyết khối tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tĩnh mạch huyết khối, tắc động mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, tắc mạch não, tắc mạch thận, tắc mạch phổi, và chứng huyết khối thu được từ việc cấy ghép trong y khoa, thiết bị y khoa, hoặc các phương pháp trong đó máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo nhằm thúc đẩy chứng huyết khối. Việc cấy ghép trong y khoa hoặc thiết bị y khoa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: van giả, van nhân tạo, ống thông đặt trong cơ thể, stent, thiết bị cấp oxy trong máu, ống nối, ống thông tiếp cận mạch máu, thiết bị trợ giúp não thất và tim nhân tạo hoặc khoang tim, và ghép mạch. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: nối tắt tim phổi, can thiệp động mạch vành dưới da, và thâm tách máu. Theo phương án khác, thuật ngữ “rối loạn nghẽn mạch huyết khối” bao gồm hội chứng động mạch vành cấp tính, bệnh đột quỵ, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, và tắc mạch phổi.

Hơn nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị rối loạn nghẽn mạch huyết khối, trong đó rối loạn nghẽn mạch huyết khối được chọn từ bệnh viêm họng không ổn định, hội chứng động mạch vành cấp tính, chứng rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim, cơn thiếu máu cục bộ tạm thời, bệnh đột quỵ, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh nghẽn động mạch ngoại biên, chứng huyết khối tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tĩnh mạch huyết khối, tắc động mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, tắc mạch não, tắc mạch thận, tắc mạch phổi, và chứng huyết khối thu được từ cấy ghép trong y khoa, thiết bị y khoa, hoặc các phương pháp trong đó máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo làm tiến triển chứng huyết khối. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn nghẽn mạch huyết khối, trong đó rối loạn

ngheñ mạch huyết khối được chọn từ hội chứng động mạch vành cấp tính, bệnh đột quy, chứng huyết khối tĩnh mạch, chứng rung tâm nhĩ, và chứng huyết khối do cấy ghép trong y khoa và thiết bị y khoa gây ra.

Hơn nữa, sáng chế còn mô tả phương pháp phòng ngừa sơ cấp rối loạn ngheñ mạch huyết khối, trong đó rối loạn ngheñ mạch huyết khối được chọn từ bệnh viêm họng không ổn định, hội chứng động mạch vành cấp tính, chứng rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim, tử vong đột ngột do thiếu máu cục bộ, cơn thiếu máu cục bộ tạm thời, bệnh đột quy, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh ngheñ động mạch ngoại biên, chứng huyết khối tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tĩnh mạch huyết khối, tắc động mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, tắc mạch não, tắc mạch thận, tắc mạch phổi, và chứng huyết khối thu được từ cấy ghép trong y khoa, thiết bị y khoa, hoặc các phương pháp trong đó máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo làm tiến triển chứng huyết khối. Hơn nữa, sáng chế cũng mô tả phương pháp phòng ngừa sơ cấp rối loạn ngheñ mạch huyết khối, trong đó rối loạn ngheñ mạch huyết khối được chọn từ hội chứng động mạch vành cấp tính, bệnh đột quy, chứng huyết khối tĩnh mạch, và chứng huyết khối thu được từ cấy ghép trong y khoa và thiết bị.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp phòng ngừa thứ cấp rối loạn ngheñ mạch huyết khối, trong đó rối loạn ngheñ mạch huyết khối được chọn từ bệnh viêm họng không ổn định, hội chứng động mạch vành cấp tính, chứng rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim tái phát, cơn thiếu máu cục bộ tạm thời, bệnh đột quy, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh ngheñ động mạch ngoại biên, chứng huyết khối tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tĩnh mạch huyết khối, tắc động mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, tắc mạch não, tắc mạch thận, tắc mạch phổi, và chứng huyết khối thu được từ cấy ghép trong y khoa, thiết bị y khoa, hoặc các phương pháp trong đó máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo làm tiến triển chứng huyết khối. Theo phương án khác, sáng chế đề cập tới phương pháp phòng ngừa thứ cấp rối loạn ngheñ mạch huyết khối, trong đó rối loạn ngheñ mạch huyết khối được chọn từ hội chứng động mạch vành cấp tính, bệnh đột quy, chứng rung tâm nhĩ và chứng huyết khối tĩnh mạch.

Thuật ngữ “bệnh đột quỵ”, trong bản mô tả, dùng để chỉ bệnh đột quỵ do nghẽn mạch hoặc bệnh đột quỵ do huyết khối có nguồn gốc từ chứng huyết khối do tắc mạch trong động mạch cảnh chung, động mạch cảnh trong, hoặc động mạch trong não.

Cần lưu ý rằng chứng huyết khối bao gồm sự bít kín mạch (ví dụ, sau khi nối tắt) và bít kín lại (ví dụ, trong hoặc sau khi tạo hình trong lòng mạch vành qua da). Rối loạn nghẽn mạch huyết khối có thể do các tình trạng bệnh gây ra bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh xơ vữa động mạch, phẫu thuật hoặc biến chứng phẫu thuật, nằm bất động trong thời gian dài, rung nhĩ, chứng ứ huyết khối bẩm sinh, ung thư, bệnh đái tháo đường, tác dụng của thuốc hoặc hormon, và biến chứng của việc mang thai.

Rối loạn nghẽn mạch huyết khối thường xuất hiện ở bệnh nhân bị bệnh xơ vữa động mạch. Các yếu tố nguy cơ đối với bệnh xơ vữa động mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nam giới, tuổi tác, tăng huyết áp, rối loạn lipid, và bệnh đái tháo đường. Các yếu tố nguy cơ đối với bệnh xơ vữa động mạch là các yếu tố nguy cơ xuất hiện đồng thời đối với các biến chứng của bệnh xơ vữa động mạch, tức là rối loạn nghẽn mạch huyết khối.

Tương tự, chứng rung nhĩ thường đi kèm theo rối loạn nghẽn mạch huyết khối. Các yếu tố nguy cơ đối với chứng rung nhĩ và tiếp đó là rối loạn nghẽn mạch huyết khối bao gồm bệnh tim mạch, bệnh tim do viêm đa khớp dạng thấp, bệnh van hai lá không phải do viêm đa khớp dạng thấp, bệnh tim mạch do tăng huyết áp, bệnh phổi mạn tính, và nhiều bất thường phức tạp trên tim cũng như bệnh tăng năng tuyến giáp.

Bệnh đái tháo đường thường đi kèm với bệnh xơ vữa động mạch và rối loạn nghẽn mạch huyết khối. Các yếu tố nguy cơ đối với bệnh đái tháo đường typ 2 thường gặp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tiền sử gia đình, bệnh béo phì, không hoạt động thể chất, nòi giống/sắc tộc, trước đó có rối loạn đường huyết lúc đói hoặc thử nghiệm dung nạp đường huyết, tiền sử của bệnh đái tháo đường do thai nghén hoặc sinh ra “đứa trẻ nặng cân”, chứng tăng huyết áp, HDL cholesteol thấp, và hội chứng buồng trứng có vách.

Các yếu tố nguy cơ đối với chứng ưu huyết khối bẩm sinh bao gồm tăng cường đột biến chức năng ở các yếu tố đông máu hoặc mất đột biến chức năng ở con đường chống đông máu hoặc phân giải fibrinogen.

Chứng huyết khối đi kèm với nhiều loại khối u, ví dụ, ung thư tụy, ung thư vú, khối u não, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, dạ dày ruột ác tính, và u bạch huyết Hodgkin hoặc không phải Hodgkins. Các nghiên cứu gần đây gợi ý rằng tần suất bị ung thư ở bệnh nhân mắc chứng huyết khối phản ánh tần suất của loại ung thư cụ thể trong số bệnh nhân mắc bệnh (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722 (2005)). Do đó, các bệnh ung thư phổ biến nhất đi kèm với chứng huyết khối ở nam giới là ung thư tuyến tiền liệt, trực tràng, não, và phổi, và ở phụ nữ là ung thư ngực, buồng trứng, và ung thư phổi. Tỷ lệ mắc quan sát được của chứng nghẽn tĩnh mạch huyết khối (VTE) ở bệnh nhân bị ung thư là đáng kể. Tỷ lệ biến đổi của VTE giữa các loại khối u khác nhau là liên quan đến chủ yếu đến việc chọn lựa số bệnh nhân mắc bệnh. Bệnh nhân bị ung thư có nguy cơ mắc chứng huyết khối có thể xuất hiện các yếu tố nguy cơ bất kỳ hoặc toàn bộ các nguy cơ trong số các yếu tố nguy cơ sau đây: (i) tình trạng của bệnh ung thư (tức là sự có mặt của di căn), (ii) sự có mặt của ống thông tĩnh mạch trung tâm, (iii) phẫu thuật và trị liệu kháng ung thư bao gồm hóa trị liệu, và (iv) hormon và thuốc kháng tạo mạch. Do đó, thường dùng liều trên lâm sàng ở bệnh nhân có khối u tăng dần bằng heparin hoặc heparin có phân tử nhỏ để phòng ngừa rối loạn nghẽn mạch huyết khối. Nhiều chế phẩm heparin có phân tử nhỏ được phê chuẩn bởi FDA kèm theo các hướng dẫn sử dụng này.

Có ba tình huống chính trên lâm sàng khi xem xét việc phòng ngừa VTE ở bệnh nhân ung thư trong y khoa: (i) bệnh nhân nằm liệt giường trong thời gian dài; (ii) bệnh nhân vẫn đi lại được được nhận hóa trị liệu hoặc trị xạ; và (iii) bệnh nhân đặt ống thông trong cơ thể qua tĩnh mạch trung tâm. Heparin không phân đoạn (UFH) và heparin phân tử lượng nhỏ (LMWH) là các chất chống đông máu hiệu quả ở bệnh nhân bị ung thư trong quá trình phẫu thuật. (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery*, 88:913-930 (2001).)

A. Thử nghiệm *In Vitro*

Hiệu lực của các hợp chất theo sáng chế làm các chất ức chế yếu tố đông máu XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, kallikrein huyết tương hoặc trombin, có thể được xác định bằng cách sử dụng serin proteaza đã tinh chế có liên quan, tương ứng, và cơ chất tổng hợp thích hợp. Tốc độ thủy phân của cơ chất tạo màu hoặc cơ chất huỳnh quang bằng serin proteaza liên quan được xác định ở cả khi vắng mặt lẫn có mặt hợp chất theo sáng chế. Quá trình thủy phân cơ chất làm giải phóng pNA (para nitroanilin), được kiểm tra bởi phổ quang kế bằng cách xác định mức tăng của độ hấp phụ ở 405 nm, hoặc giải phóng AMC (amino methylcoumarin), được kiểm tra bởi huỳnh quang kế bằng cách xác định mức tăng của sự phát ra ở 460 nm cùng với việc kích thích ở 380 nm. Sự giảm tốc độ hấp phụ hoặc sự thay đổi phát huỳnh quang với sự có mặt của chất ức chế là dấu hiệu của việc ức chế enzym. Các phương pháp này là đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kết quả của thử nghiệm này được biểu thị bằng hằng số ức chế, K_i .

Việc xác định yếu tố XIa được thực hiện trong dung dịch đệm HEPES 50 mM ở độ pH 7,4 chứa NaCl 145 mM, KCl 5 mM, và 0,1% PEG 8000 (polyetylen glycol: JT Baker hoặc Fisher Scientific). Việc xác định này được thực hiện bằng cách sử dụng yếu tố XIa đã tinh chế của người ở nồng độ cuối 75-200 pM (Haematologic Technologies) và cơ chất tổng hợp S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX[®] hoặc AnaSpec) ở nồng độ 0,0002-0,001 M.

Việc xác định yếu tố VIIa được thực hiện trong dung dịch chứa canxi clorua 0,005 M, natri clorua 0,15 M, dung dịch đệm HEPES 0,05 M chứa 0,1% PEG 8000 ở độ pH 7,5. Việc xác định này được thực hiện bằng cách sử dụng yếu tố VIIa đã tinh chế của người (Haematologic Technologies) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp người (Novo Nordisk) ở nồng độ thử nghiệm cuối 1-5 nM, yếu tố mô để tan tái tổ hợp ở nồng độ 10-40 nM và cơ chất tổng hợp H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; CHROMOGENIX[®] hoặc BMPM-2; AnaSpec) ở nồng độ 0,001-0,0075 M.

Việc xác định yếu tố IXa được thực hiện trong dung dịch chứa canxi clorua 0,005 M, natri clorua 0,1 M, Repludin 0,0001 M (Berlex), bazơ TRIS 0,05 M và 0,5% PEG 8000 ở độ pH 7,4. Repludin được bổ sung để ức chế lượng nhỏ trombin trong chế phẩm thương mại của yếu tố IXa của người. Việc xác định này được thực hiện bằng cách sử dụng yếu tố IXa đã tinh chế của người (Haematologic Technologies) ở nồng độ thử nghiệm cuối 20-100 nM và cơ chất tổng hợp PCIXA2100-B (CenterChem) hoặc Pefluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph¹Gly-Arg-AMC; CenterChem) ở nồng độ 0,0004-0,0005 M.

Việc xác định yếu tố Xa được thực hiện trong dung dịch đệm natri photpho 0,1 M ở độ pH 7,5 chứa 0,2 M natri clorua và 0,5% PEG 8000. Việc xác định này được thực hiện bằng cách sử dụng yếu tố Xa đã tinh chế của người (Haematologic Technologies) ở nồng độ thử nghiệm cuối 150-1000 pM và cơ chất tổng hợp S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; CHROMOGENIX[®]) ở nồng độ 0,0002-0,00035 M.

Việc xác định yếu tố XIIa được thực hiện trong dung dịch đệm HEPES 50 mM ở độ pH 7,4 chứa NaCl 145 mM, KCl 5 mM, và 0,1% PEG 8000. Việc xác định này được thực hiện bằng cách sử dụng yếu tố XIIa đã tinh chế của người ở nồng độ cuối 4 nM (American Diagnostica) và cơ chất tổng hợp SPECTROZYME[®] #312 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; American Diagnostica) ở nồng độ 0,00015 M.

Việc xác định kallikrein huyết tương được thực hiện trong dung dịch đệm natri photpho 0,1 M ở độ pH 7,5 chứa 0,1-0,2 M natri clorua và 0,5% PEG 8000. Việc xác định này được thực hiện bằng cách sử dụng kallikrein đã tinh chế của người (Enzyme Research Laboratories) ở nồng độ thử nghiệm cuối 200 pM và cơ chất tổng hợp S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX[®]) ở nồng độ 0,00008-0,0004 M. Giá trị K_m sử dụng để tính toán K_i nằm trong khoảng từ 0,00005 đến 0,00007 M.

Việc xác định trombin được thực hiện trong dung dịch đệm natri photpho 0,1M ở độ pH 7,5 chứa natri clorua 0,2 M và 0,5% PEG 8000. Việc xác định này được thực hiện bằng cách sử dụng alpha trombin đã tinh chế của người (Haematologic

Technologies hoặc Enzyme Research Laboratories) ở nồng độ thử nghiệm cuối 200-250 pM và cơ chất tổng hợp S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX^d) ở nồng độ 0,0002-0,00026 M.

Hằng số Michaelis, K_m , đối với quá trình thủy phân cơ chất bằng mỗi proteaza, được xác định ở 25 °C nhờ sử dụng phương pháp của Lineweaver và Burk. Các giá trị K_i được xác định bằng cách cho proteaza phản ứng với cơ chất với sự có mặt của chất ức chế. Các phản ứng được tiến hành trong khoảng thời gian 20-180 phút (tùy thuộc vào proteaza) và vận tốc (sự thay đổi độ hấp phụ hoặc phát huỳnh quang theo thời gian) được xác định. Các mối quan hệ dưới đây được sử dụng để tính toán giá trị K_i :

$(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$ đối với chất ức chế cạnh tranh với một vị trí gắn kết; hoặc

$$v_s/v_o = A + ((B-A)/1 + ((IC_{50}/(I)_n)))$$
; và

$$K_i = IC_{50}/(1 + S/K_m)$$
 đối với chất ức chế cạnh tranh

trong đó:

v_o là vận tốc của mẫu kiểm chứng không có mặt của chất ức chế;

v_s là vận tốc với sự có mặt của chất ức chế;

I là nồng độ chất ức chế;

A là hoạt tính tối thiểu còn lại (thường được giữ ở 0);

B là hoạt tính tối đa còn lại (thường được giữ ở 1,0);

n là hệ số Hill, đo số và khả năng đồng điều khiển các vị trí liên kết chất ức chế tiềm năng;

IC₅₀ là nồng độ chất ức chế tạo ra 50% sự ức chế trong các điều kiện thử nghiệm;

K_i là hằng số phân ly của phức hợp enzym:chất ức chế;

S là nồng độ cơ chất; và

K_m là hằng số Michaelis của cơ chất.

Độ chọn lọc hợp chất có thể được đánh giá bằng cách lấy tỷ số của giá trị K_i đối với proteaza đã định với giá trị K_i đối với proteaza quan tâm (tức là độ chọn lọc đối với FXIa so với proteaza P = K_i đối với proteaza P/K_i đối với FXIa). Các hợp chất có tỷ lệ chọn lọc >20 được coi là chọn lọc. Các hợp chất có tỷ lệ chọn lọc >100 được ưu tiên, và các hợp chất có tỷ lệ chọn lọc > 500 được ưu tiên hơn.

Hiệu lực của hợp chất theo sáng chế dùng làm chất ức chế của quá trình đông máu có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm tạo cục nghẽn tiêu chuẩn hoặc cải biến. Việc tăng thời gian nghẽn cục trong huyết tương với sự có mặt của chất ức chế là dấu hiệu của quá trình chống đông máu. Thời gian nghẽn cục tương đối là thời gian nghẽn cục với sự có mặt của chất ức chế được chia cho thời gian nghẽn cục khi không có mặt chất ức chế. Các kết quả của thử nghiệm này có thể được biểu hiện bằng IC_{1,5x} hoặc IC_{2x}, nồng độ chất ức chế cần thiết để làm tăng thời gian nghẽn cục lần lượt bằng 50% hoặc 100%. IC_{1,5x} hoặc IC_{2x} được tìm ra bằng cách nội suy tuyến tính từ đồ thị về thời gian nghẽn cục tương đối so với nồng độ chất ức chế nhờ sử dụng nồng độ chất ức chế đo IC_{1,5x} hoặc IC_{2x}.

Thời gian nghẽn cục được xác định bằng cách sử dụng huyết tương đã xitchuột hóa của người khỏe mạnh cũng như huyết tương thu được từ nhiều loài động vật thử nghiệm (ví dụ, chuột, hoặc thỏ). Hợp chất được pha loãng vào huyết tương, bắt đầu bằng 10 mM dung dịch lưu giữ DMSO. Nồng độ DMSO cuối nhỏ hơn 2%. Thử nghiệm tạo cục nghẽn trong huyết tương được thực hiện trong máy đông máu tự động (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). Tương tự, thời gian nghẽn cục có thể được xác định từ các loài động vật thử nghiệm hoặc người đã dùng hợp chất theo sáng chế.

Thời gian để thromboplastin được hoạt hóa một phần (aPTT) được xác định bằng cách sử dụng ALEXIN^d (Trinity Biotech, Ireland) hoặc ACTIN^d (Dade-Behring, Illinois) sau khi đọc hướng dẫn sử dụng kèm theo trong gói bao kín. Huyết tương (0,05mL) được làm ấm đến 37°C trong 1 phút. ALEXIN^d hoặc ACTIN^d (0,05mL) được bổ sung vào huyết tương và được ủ trong thời gian từ 2 đến 5 phút tiếp. Canxi clorua (25 mM, 0,05mL) được bổ sung vào phản ứng cho đến khi bắt đầu đông máu. Thời gian nghẽn cục là thời gian tính bằng giây kể từ thời điểm canxi clorua được bổ sung cho đến khi phát hiện ra cục nghẽn.

Thời gian tạo protrombin (PT) được xác định bằng cách sử dụng thromboplastin (Thromboplastin C Plus, Dade-Behring, Illinois) sau khi đọc hướng dẫn sử dụng kèm theo trong gói bao kín. Huyết tương (0,05mL) được làm ấm đến 37°C trong 1 phút. Thromboplastin (0,1mL) được bổ sung vào huyết tương để bắt đầu quá trình đông máu. Thời gian nghẽn cục là thời gian tính bằng giây kể từ thời điểm thromboplastin được bổ sung cho đến khi phát hiện ra cục nghẽn.

Các Ví dụ nêu dưới đây được thử nghiệm trong thử nghiệm yếu tố XIa đã nêu trên và nhận thấy rằng có hoạt tính ức chế yếu tố XI. Quan sát được khoảng hoạt tính ức chế yếu tố XI (giá trị K_i) $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM). Các kết quả được thể hiện trong các Bảng 1 và A. Khoảng hoạt tính trong bảng A là: A nằm trong khoảng 500 – 5000 nanocromolar (nM); B nằm trong khoảng 100 - 500 nM; C nằm trong khoảng 5-10 nM; D < 5 nM. Lưu ý rằng bằng cách sử dụng số ví dụ trong các Bảng này, cấu trúc của các hợp chất có thể được tìm thấy trong bản mô tả này.

23541

Bảng 1

Ví dụ số	Ki của yếu tố XIa (nM)
1	<5,00
4	10,26
7	49,73
13	<5,00
15	2440,00
16	2294,00
22	<5,00
28	1217,00
37	86,45
41	5641,00
43	20,60
52	<5,00
63	34,46
71	491,50
81	<5,00
90	314,00
94	<5,00
98	632,4
106	<5,00
119	<5,00
125	1006,00
128	132,70
131	<5,00
155	<5,00
169	516,80
175	<5,00
184	<5,00

23541

Ví dụ số	Ki của yếu tố XIa (nM)
189	1690,00
191	1051,00
193	107,30
196	843,70
198	5736,00
215	<5,00
216	955,00
228	<5,00
235	74,48
237	4617,00
240	47,10
250	<5,00
257	2570,00
266	<5,00

23541

Bảng A

Ví dụ số	Ki của yếu tố XIa (nM)
2	B
3	D
5	C
6	C
8	C
9	C
10	C
11	D
12	C
14	D
17	C
18	D
19	C
20	C
21	D
23	C
24	C
25	C
26	C
27	D
29	C
30	B
31	D
32	B
33	C
34	D
35	D

23541

Ví dụ số	Ki của yếu tố XIa (nM)
36	B
38	C
39	C
40	D
42	C
44	C
45	C
46	D
47	D
48	B
49	D
50	B
51	C
53	D
54	D
55	B
56	C
57	C
58	B
59	C
60	D
61	C
62	D
64	D
65	C
66	C
67	B
68	B
69	B

23541

Ví dụ số	Ki của yếu tố XIa (nM)
70	B
72	A
73	A
74	B
75	B
76	A
77	B
78	D
79	D
80	D
82	D
83	D
84	D
85	D
86	D
87	D
88	C
89	D
91	C
92	D
93	C
95	D
96	D
97	D
99	D
100	D
101	D
102	C
103	D

Ví dụ số	Ki của yếu tố XIa (nM)
104	D
105	D
107	C
108	D
109	C
110	C
111	A
112	D
113	B
114	D
115	D
116	D
117	D
118	C
120	D
121	D
122	D
123	D
124	D
126	D
127	D
129	D
130	D
132	B
133	D
134	D
135	D
136	D
137	D

Ví dụ số	Ki của yếu tố XIa (nM)
138	D
139	D
140	D
141	D
142	D
143	D
144	D
145	D
146	D
147	D
148	D
149	D
150	D
151	D
152	D
153	C
154	D
156	C
157	C
158	D
159	D
160	C
161	D
162	D
163	C
164	D
165	C
166	C
167	C

Ví dụ số	Ki của yếu tố XIa (nM)
168	D
170	D
171	C
172	D
173	C
174	D
176	D
177	C
178	D
179	B
180	D
181	C
182	C
183	B
185	C
186	A
187	B
188	D
190	C
192	C
194	D
195	D
197	C
199	D
200	B
201	D
202	B
203	C
204	D

Ví dụ số	Ki của yếu tố XIa (nM)
205	C
206	D
207	C
208	D
209	D
210	D
211	D
212	D
213	D
214	D
217	D
218	D
219	D
220	D
221	C
222	D
223	D
224	C
225	D
226	C
227	D
229	B
230	B
231	B
232	C
233	C
234	C
236	C
238	C

Ví dụ số	Ki của yếu tố XIa (nM)
239	D
241	D
242	B
243	D
244	D
245	D
246	D
247	D
248	D
249	D
251	D
252	D
253	C
254	D
255	D
256	D
258	D
259	D
260	D
261	D
262	D
263	D
264	D
265	D
267	D
268	D
269	D
270	D

B. Thử nghiệm *in vivo*

Hiệu lực của hợp chất theo sáng chế làm chất chống đông máu có thể được xác định bằng sử dụng các mô hình chứng huyết khối *in vivo* liên quan, bao gồm mô hình huyết khối động mạch cảnh được do điện *in vivo* và mô hình chứng huyết khối nhánh động-tĩnh mạch thỏ *in vivo*.

a. Mô hình chứng huyết khối động mạch cảnh do điện *in vivo* (ECAT)

Mô hình ECAT ở thỏ, được Wong và đồng tác giả mô tả (xem tài liệu: *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 295-212-218 (2000)), có thể được sử dụng trong nghiên cứu này. Các con thỏ đực trắng New Zealand được gây tê bằng ketamin (50mg/kg + 50mg/kg/h IM) và xylazin (10mg/kg + 10mg/kg/h IM). Các thuốc gây tê này được bổ sung khi cần. Đầu dò dòng điện từ được đặt trên đoạn động mạch cảnh đã tách để theo dõi lưu lượng máu. Chất thử nghiệm hoặc tá dược sẽ được cung cấp (i.v., i.p., s.c., hoặc qua đường miệng) trước khi bắt đầu chứng huyết khối. Việc điều trị bằng thuốc trước khi bắt đầu chứng huyết khối được sử dụng để tạo kiểu về khả năng của chất thử nghiệm để ngăn cản và làm giảm nguy cơ của sự tạo thành cục nghẽn, đồng thời liều dùng sau khi bắt đầu được sử dụng để tạo kiểu về khả năng điều trị bệnh huyết khối. Sự tạo thành cục nghẽn được gây ra bằng cách kích thích điện động mạch cảnh trong 3 phút ở 4 mA sử dụng điện cực lưỡng cực bằng thép không gỉ ở bên ngoài. Lưu lượng máu động mạch cảnh được đo liên tục trong khoảng thời gian 90 phút để theo dõi sự bít kín do cục nghẽn gây ra. Tổng lưu lượng máu động mạch cảnh trong 90 phút được tính toán theo nguyên tắc hình thang. Sau đó, xác định lưu lượng máu động mạch cảnh trung bình trong 90 phút bằng cách chuyển hóa tổng lưu lượng máu động mạch cảnh trong 90 phút thành tỷ lệ phần trăm tổng lưu lượng máu động mạch cảnh kiểm chứng, điều này sẽ xảy ra nếu lưu lượng máu đối chứng đã được duy trì liên tục trong 90 phút. ED₅₀ (liều lượng làm tăng lưu lượng máu động mạch cảnh trung bình trong 90 phút đến 50% mẫu kiểm chứng) của các hợp chất được ước tính bằng chương trình thoái biến bình phương nhỏ nhất không tuyến tính sử dụng phương trình Emax xichma Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. Mô hình chứng huyết khối nhánh động-tĩnh mạch (AV) thỏ *in vivo*

Mô hình nhánh AV của thỏ, được Wong và đồng tác giả mô tả (Wong, P. C. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292:351-357 (2000)), có thể được sử dụng trong nghiên cứu này. Các con thỏ đực trắng New Zealand được gây mê bằng ketamin (50mg/kg + 50mg/kg/h IM) và xylazin (10mg/kg + 10mg/kg/h IM). Các thuốc gây mê này được bổ sung khi cần. Động mạch đùi, tĩnh mạch cổ và tĩnh mạch đùi được tách và được đặt ống thông. Thiết bị nhánh AV chứa đầy nước muối được nối giữa các ống thông động mạch đùi và tĩnh mạch đùi. Thiết bị nhánh AV bao gồm chi tiết đầu ra của của ống tygon (chiều dài = 8 cm; đường kính bên trong = 7,9 mm) và chi tiết đầu vào của ống (chiều dài = 2,5 cm; đường kính bên trong = 4,8 mm). Nhánh AV còn chứa sợi dây lụa 2-0 dài 8cm (Ethicon, Somerville, NJ). Máu chảy từ động mạch đùi qua nhánh AV vào tĩnh mạch đùi. Sự tiếp cận của máu đang chảy với sợi dây lụa gây ra tạo thành cục nghẽn đáng kể. 40 phút sau, nhánh được tháo ra và sợi dây lụa đã phủ cục nghẽn được cân. Chất thử nghiệm hoặc tá dược được đưa vào (i.v., i.p., s.c., hoặc qua đường miệng) trước khi mở nhánh AV. Tỷ lệ phần trăm khả năng ức chế tạo thành cục nghẽn được xác định cho mỗi nhóm điều trị. Các giá trị ID₅₀ (liều lượng tạo ra 50% ức chế tạo thành cục nghẽn) được ước tính bằng chương trình thoái biến bình phương thấp nhất tuyến tính bằng cách sử dụng phương trình Emax xichma Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Hiệu lực kháng viêm của các hợp chất này có thể được chứng minh trong thử nghiệm thoát mạch nhờ thuốc nhuộm Xanh da trời Evans bằng cách sử dụng chuột nhắt thiếu hụt chất ức chế C1-esteaza. Trong mô hình này, chuột nhắt được cho dùng liều hợp chất theo sáng chế, thuốc nhuộm Xanh da trời Evans được phun qua tĩnh mạch đuôi, và sự thoát mạch của thuốc nhuộm xanh da trời được xác định bằng phổ quang kế từ các phân chiết mô.

Khả năng của hợp chất theo sáng chế để làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa hội chứng đáp ứng viêm hệ thống, ví dụ, như được quan sát trong quá trình điều trị tim mạch có máy trợ tim, có thể được thử nghiệm trong hệ truyền dịch *in vitro*, hoặc bằng cách phẫu thuật có máy trợ tim ở các động vật có vú lớn, bao gồm chó và khỉ đầu chó.

Các kết quả được đề đánh giá lợi ích của hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, mất tiểu cầu giảm, phức hợp tiểu cầu/bạch cầu giảm, nồng độ neutrophil elastaza giảm trong huyết tương, giảm hoạt hóa các yếu tố bổ sung, và giảm hoạt hóa và/hoặc tiêu protein hoạt hóa tiếp xúc (kallikrein huyết tương, yếu tố XII, yếu tố XI, kininogen có phân tử lượng lớn, chất ức chế C1-esteaza).

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể có tác dụng làm chất ức chế của các serin proteaza khác, lưu ý là trombin của người, kallikrein huyết tương người và plasmin người. Do hoạt tính ức chế của chúng, nên các hợp chất này được chỉ định để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị các phản ứng sinh lý, bao gồm đông máu máu, phân giải fibrinogen, điều hòa huyết áp và viêm, và hồi phục vết thương được xúc tác bởi các loại enzyme nêu trên. Đặc biệt, các hợp chất này có tác dụng làm thuốc điều trị bệnh do tăng hoạt tính trombin của các serin proteaza nêu trên, như chứng nhồi máu cơ tim, và làm các chất phản ứng sử dụng làm thuốc chống đông máu trong quá trình xử lý máu thành huyết tương để chẩn đoán và các mục đích thương mại khác.

V. DƯỢC PHẨM, CHẾ PHẨM VÀ CHẾ PHẨM KẾT HỢP

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở các dạng liều lượng dùng qua đường miệng như viên nén, viên nang (mỗi dạng bao gồm các chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc giải phóng theo thời gian), viên tròn, bột, hạt, cốm ngọt, cốm thuốc, hỗn dịch, sirô, và nhũ tương. Chúng cũng có thể được dùng ở dạng trong tĩnh mạch (viên liều cao hoặc dịch tiêm truyền), trong màng bụng (IP), dưới da, hoặc dạng trong cơ. Tất cả dạng liều lượng đang sử dụng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dược phẩm. Chúng có thể được dùng riêng lẻ, nhưng nói chung sẽ được dùng với chất mang dược dụng được chọn dựa trên đường dùng thuốc được chọn và quy trình kỹ thuật dược chuẩn.

Thuật ngữ "dược phẩm" nghĩa là chế phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế kết hợp với ít nhất một chất mang dược dụng khác. "Chất mang dược dụng" dùng để chỉ môi trường nói chung được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này để phân phối các hoạt chất sinh học đến các động vật, cụ thể là các động vật có vú, bao gồm, tức là chất

bổ trợ, tá dược hoặc chất dẫn thuốc, như các chất pha loãng, chất bảo quản, chất độn, chất điều hòa lượng chảy, chất phân rã, chất thấm ướt, chất tạo nhũ tương, chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, hương liệu, chất tạo hương, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm, chất làm trơn và chất phân tán, tùy thuộc vào bản chất của kiểu dùng và các dạng liều lượng. Các chất mang dược dụng được bào chế theo một số các yếu tố đã biết trong phạm vi hiểu biết của người có hiểu biết trung bình có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các yếu tố này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: kiểu và bản chất của hoạt chất được bào chế; đối tượng mà chế phẩm chứa chất được dùng; đường dùng được phẩm dự định; và, chỉ dẫn dùng thuốc điều trị được hướng đến. Các chất mang dược dụng bao gồm cả môi trường lỏng nước và không nước, cũng như nhiều dạng liều lượng rắn và bán rắn. Các chất mang này có thể bao gồm một số thành phần và chất phụ gia khác nhau ngoài hoạt chất, các thành phần bổ sung này được bao gồm trong chế phẩm vì nhiều lý do, ví dụ, độ ổn định của hoạt chất, chất kết dính, v.v., là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phần mô tả các chất mang dược dụng thích hợp, và các yếu tố liên quan đến việc chọn lọc của chúng, được tìm thấy trong nhiều nguồn một cách dễ dàng như, ví dụ, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., 1990.

Phác đồ dùng liều đối với hợp chất theo sáng chế sẽ, tất nhiên, thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố đã biết, như đặc tính dược lực học của chất cụ thể và cách dùng và đường dùng của nó; loài, tuổi tác, giới tính, sức khỏe, điều kiện dùng thuốc, và thể trọng của thể nhận; bản chất và phạm vi của các triệu chứng; kiểu điều trị đồng thời; tần suất điều trị; đường dùng, chức năng thận và gan của bệnh nhân, và hiệu quả mong muốn. Thầy thuốc hoặc thầy thuốc thú y có thể xác định và kê đơn lượng thuốc hữu hiệu cần thiết để phòng ngừa, chống lại, hoặc kìm hãm sự tiến triển của rối loạn nghẽn mạch huyết khối.

Theo hướng dẫn chung, liều dùng hằng ngày qua đường miệng của từng hoạt chất, khi được dùng đối với tác dụng chỉ định, sẽ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000 mg/kg thể trọng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg thể trọng/ngày, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 mg/kg/ngày. Trong tĩnh mạch, liều được ưu tiên nhất nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 mg/kg/phút trong quá trình truyền với

tốc độ không đổi. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng 1 liều hằng ngày, hoặc tổng liều hằng ngày có thể được dùng ở liều dùng chia nhỏ thành hai, ba, hoặc bốn lần hằng ngày.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong cơ, hoặc dưới da). Khi được dùng trong tĩnh mạch hoặc trong động mạch, liều dùng có thể được đưa liên tục hoặc gián đoạn. Hơn nữa, chế phẩm có thể được phát triển để phân phối trong cơ và dưới da, đảm bảo giải phóng đều đặn dược chất.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng qua mũi bằng việc dùng tại chỗ các chất dẫn thuốc thích hợp qua mũi, hoặc bằng các đường dùng qua da, sử dụng cao dán da. Khi được dùng dưới dạng hệ phân phối qua da, việc dùng liều lượng sẽ, tất nhiên, là liên tục chứ không phải là gián đoạn trong toàn bộ phác đồ liều lượng.

Các hợp chất thông thường được dùng kết hợp với các chất pha loãng, các tá dược, hoặc chất mang dược dụng thích hợp (trong bản mô tả này được dùng chung là chất mang dược dụng) được chọn thích hợp đối với dạng dùng thuốc được dự định, nghĩa là, viên nén, viên nang, cồn ngọt, sirô và các dạng tương tự dùng qua đường miệng, và phù hợp quy trình kỹ thuật dược thông thường.

Ví dụ, để dùng qua đường miệng dưới dạng viên nén hoặc viên nang, dược chất có thể được kết hợp với chất mang dùng qua đường miệng, không độc, dược dụng, tro như lactoza, tinh bột, sucroza, glucoza, metyl xenluloza, magie stearat, đicanxi phosphat, canxi sulfat, manitol, sorbitol và các chất tương tự; để dùng qua đường miệng ở dạng lỏng, các hợp phần thuốc dùng qua đường miệng có thể được kết hợp với chất mang dùng qua đường miệng, không độc, dược dụng tro bất kỳ như etanol, glyxerol, nước, và các chất tương tự. Ngoài ra, khi muốn hoặc nếu cần, cũng có thể đưa vào trong hỗn hợp chất kết dính, các chất bôi trơn, các chất phân rã, và các chất tạo màu thích hợp. Chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, chất làm ngọt ngũ cốc, gôm tự nhiên và tổng hợp như acaxia, tragacan, hoặc natri alginat, carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol, sáp, và

các chất tương tự. Các chất bôi trơn được sử dụng trong các dạng liều lượng này bao gồm natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, và các chất tương tự. Các chất gây rã bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, metyl xenluloza, aga, bentonit, gôm xanthan, và các chất tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng dưới dạng hệ phân phối liposom, như các hạt rỗng một tấm mỏng nhỏ, các hạt rỗng một tấm mỏng lớn, và các hạt rỗng nhiều tấm mỏng. Liposom có thể được tạo ra từ nhiều phospholipit, như cholesteol, stearylamin, hoặc phosphatidylcholin.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được liên hợp với polyme dễ tan như chất mang thuốc hướng đích được. Polyme này có thể bao gồm polyvinylpyrrolidon, pyran copolyme, polyhydroxypropylmetacrylamit-phenol, polyhydroxyetylaspartamitphenol, hoặc polyetylenoxit-polylysin được thế bằng các gốc palmitoyl. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được liên hợp với lớp polyme dễ bị vi sinh vật phá hủy hữu ích để kiểm soát được sự giải phóng thuốc, ví dụ, axit polylactic, axit polyglycolic, copolyme của axit polylactic và polyglycolic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polydihydropyran, polyxyanoaxylat, và copolyme khối liên kết ngang hoặc lưỡng tính của hydrogel.

Các dạng liều lượng (dược phẩm) thích hợp để dùng có thể chứa nằm trong khoảng từ 1 miligam đến 1000 miligam hoạt chất cho mỗi đơn vị liều lượng. Trong các dược phẩm này hoạt chất thường có mặt với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 95% khối lượng dựa trên cơ sở tổng khối lượng chế phẩm.

Viên nang gelatin có thể chứa hoạt chất và các chất mang dạng bột, như lactoza, tinh bột, dẫn xuất xenluloza, magie stearat, axit stearic, và các chất tương tự. Các chất pha loãng tương tự có thể được sử dụng để tạo ra viên nén ép. Cả viên nén và viên nang có thể được sản xuất thành sản phẩm giải phóng kéo dài để tạo ra sự giải phóng thuốc liên tục trong khoảng thời gian nhiều giờ. Viên nén ép có thể được bọc đường hoặc được bọc màng để che giấu vị không dễ chịu bất kỳ và bảo vệ viên nén tránh khỏi không khí, hoặc được bọc ruột để tan rã chọn lọc trong dải dạ dày-ruột.

Các dạng liều lượng lỏng để dùng qua đường miệng có thể chứa chất tạo màu và chất điều vị để làm tăng sự chấp nhận của người bệnh.

Nói chung, nước, dầu thích hợp, nước muối, nước dextroza (glucoza), và các dung dịch đường liên quan và glycol như propylen glycol hoặc polyetylen glycol là các chất mang thích hợp cho các dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa. Tốt hơn nếu, các dung dịch để dùng ngoài đường tiêu hóa chứa muối của hoạt chất tan trong nước, các chất ổn định thích hợp, và nếu cần, các chất đệm. Các chất chống oxy hóa như natri bisulfit, natri sulfit, hoặc axit ascorbic, riêng lẻ hoặc kết hợp, là các chất ổn định thích hợp. Cũng được sử dụng là axit xitric và các muối của nó và natri EDTA. Ngoài ra, các dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa có thể chứa các chất bảo quản, như benzalkoni clorua, metyl-hoặc propyl-paraben, và clobutanol.

Các chất mang được dùng thích hợp được mô tả trong *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, tài liệu tham khảo chuẩn trong lĩnh vực này.

Khi hợp chất theo sáng chế được kết hợp với các chất chống đông máu khác, ví dụ, liều lượng hằng ngày có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 miligam hợp chất theo sáng chế và nằm trong khoảng từ 1 đến 7,5 miligam chất chống đông máu thứ hai, cho mỗi kg thể trọng người bệnh. Đối với dạng liều lượng viên nén, hợp chất theo sáng chế thường có thể có mặt với hàm lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 miligam cho mỗi đơn vị liều lượng, và chất chống đông máu thứ hai với hàm lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 50 miligam cho mỗi đơn vị liều lượng.

Khi hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất kháng tiểu cầu, theo hướng dẫn chung, thông thường liều lượng hằng ngày có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25 miligam hợp chất theo sáng chế và nằm trong khoảng từ 50 đến 150 miligam chất kháng tiểu cầu, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 miligam hợp chất theo sáng chế và từ 1 đến 3 miligam chất kháng tiểu cầu chất, cho mỗi kg thể trọng người bệnh.

Khi hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chống đông máu, thông thường liều lượng hằng ngày có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 miligam hợp chất theo sáng chế, cho mỗi kg thể trọng người bệnh và, trong trường hợp chất chống đông máu, liều lượng thông thường của chất làm tan huyết khối khi được dùng một mình có thể giảm nằm trong khoảng từ 50 đến 80% khi được dùng với hợp chất theo sáng chế.

Cụ thể là khi được đề xuất ở dạng đơn vị liều lượng riêng lẻ, có khả năng tồn tại sự tương tác hóa học giữa các hoạt chất kết hợp. Vì lý do này, khi hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu thứ hai được kết hợp trong đơn vị liều lượng riêng lẻ chúng được bào chế sao cho mặc dù các hoạt chất được kết hợp trong đơn vị liều lượng riêng lẻ, sự tiếp xúc về vật lý giữa các hoạt chất được giảm đến mức tối thiểu (nghĩa là, được giảm). Ví dụ, một hoạt chất có thể được bao tan trong ruột. Bằng cách bao tan trong ruột một trong số các hoạt chất, có thể không những làm giảm đến mức tối thiểu sự tiếp xúc giữa các hoạt chất kết hợp, mà còn có thể kiểm soát được sự giải phóng của một trong số các hợp phần này trong dải dạ dày-ruột sao cho một trong số các hợp phần không được giải phóng trong dạ dày nhưng lại được giải phóng trong ruột. Một trong số các hoạt chất cũng có thể được bao bằng nguyên liệu tác động đến giải phóng kéo dài trong toàn bộ dải dạ dày-ruột và cũng tham gia làm giảm đến mức tối thiểu sự tiếp xúc vật lý giữa các hoạt chất kết hợp. Ngoài ra, hợp phần được giải phóng kéo dài có thể được bao tan trong ruột bổ sung sao cho sự giải phóng hợp phần này chỉ xảy ra trong ruột. Theo phương pháp khác nữa sẽ liên quan đến việc bào chế sản phẩm kết hợp trong đó một hợp phần được bao bằng polyme giải phóng kéo dài và/hoặc giải phóng tan trong ruột, và hợp phần khác cũng được bao bằng polyme như hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) có độ nhớt thấp hoặc các nguyên liệu thích hợp khác đã biết lĩnh vực kỹ thuật này, để tách tiếp hoạt chất. Lớp bao polyme dùng để tạo ra hàng rào cản bổ sung đối với sự tương tác với các hợp phần khác.

Các cách này cũng như các cách khác để giảm tối thiểu việc tiếp xúc giữa các hợp phần của các sản phẩm kết hợp theo sáng chế, xem liệu được dùng ở dạng liều đơn lẻ hay dùng ở dạng riêng rẽ nhưng cùng thời điểm theo cùng một cách, sẽ được hiểu một cách dễ dàng bởi các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ngay khi đọc bản mô tả này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm còn bao gồm ít nhất một chất trị liệu bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều chất mở kênh kali, chất phong bế kênh kali, chất phong bế kênh canxi, chất ức chế trao đổi natri hydro, chất chống loạn nhịp, chất chống xơ vữa động mạch, chất chống đông máu, chất chống nghẽn mạch, chất phân giải prothrombin, chất đối kháng fibrinogen, thuốc lợi tiểu, chất chống tăng huyết áp, chất ức chế ATPaza, chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit, chất ức chế phosphodiesteraza, chất chống đái tháo đường, chất kháng viêm, chất chống oxy hoá, chất điều biến tạo mạch, chất chống loãng xương, các phương pháp điều trị thay thế hormon, các chất điều biến thụ thể hormon, thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, chất chống béo phì, chống trầm cảm, chất chống hồi hộp, lo âu, chất chống tâm thần, chất chống tăng sinh, chất kháng u, chất chống loét và chất cho bệnh hồi lưu dạ dày-thực quản, chất hormon sinh trưởng và/hoặc chất kích thích bài tiết hormon sinh trưởng, chất đẳng hiệu tuyến giáp, chất chống lây nhiễm, chất kháng virus, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm, chất làm giảm cholesteryl/lipit và các phương pháp điều trị protein lipit, và các chất làm đẳng hiệu điều kiện tiên quyết thiếu máu cục bộ và/hoặc gây choáng cơ tim, hoặc kết hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm còn bao gồm các chất trị liệu bổ sung được chọn từ chất chống loạn nhịp, chất chống tăng huyết áp, chất chống đông, chất kháng tiểu cầu, chất ức chế trombin, chất làm tan cục nghẽn, chất phân giải fibrinogen, chất phong bế kênh canxi, chất phong bế kênh kali, chất làm giảm cholesteryl/lipit, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm còn bao gồm chất trị liệu khác được chọn từ warfarin, heparin không phân đoạn, heparin phân tử lượng nhỏ, pentasaccharit tổng hợp, hirudin, argatroban, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindac, indomethacin, mefenamate, dipyridamol, droxicam, diclofenac, sulfapyrazone, piroxicam, ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudin, chất hoạt hóa plasminogen ở mô, chất hoạt hóa plasminogen cải biến ở mô, anistreplaza, urokinaza, và streptokinaza, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm trong đó các chất trị liệu bổ sung là chất chống tăng huyết áp được chọn từ chất ức chế ACE, chất đối kháng thụ thể AT-1, chất đối kháng thụ thể beta-adrenalin, chất đối kháng thụ thể ETA, chất đối kháng thụ thể kép ETA/AT-1, chất ức chế renin (alliskerin) và chất ức chế vasopeptidaza, chất chống loạn nhịp được chọn từ chất ức chế IKur, chất chống đông máu được chọn từ chất ức chế trombin, chất hoạt hóa chống đông máu-III, chất hoạt hóa đồng yếu tố II heparin, chất ức chế yếu tố XIa khác, chất ức chế kallikrein huyết tương khác, chất đối kháng ức chế hoạt hóa plasminogen (PAI-1), chất ức chế phân giải fibrinogen có thể hoạt hóa trombin (TAFI), chất ức chế yếu tố VIIa, chất ức chế yếu tố IXa, và chất ức chế yếu tố Xa, hoặc chất kháng tiểu cầu được chọn từ chất phong bế GPIIb/IIIa, chất phong bế GP Ib/IX, chất đối kháng thụ thể hoạt hóa proteaza I (PAR-1), chất đối kháng thụ thể hoạt hóa proteaza 4 (PAR-4), chất ức chế phosphodiesteraza-III, chất đối kháng thụ thể P2Y₁, chất đối kháng thụ thể P2Y₁₂, chất đối kháng thụ thể thromboxan, chất ức chế xyclooxyza-1, và aspirin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm, trong đó chất trị liệu khác là chất chống tiểu cầu hoặc dạng kết hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm, trong đó chất trị liệu bổ sung là chất chống tiểu cầu clopidogrel.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. "Được dùng kết hợp" hoặc "trị liệu kết hợp" có nghĩa là hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được dùng đồng thời cho động vật có vú cần được điều trị. Khi được dùng kết hợp, mỗi thành phần có thể được dùng đồng thời hoặc lần lượt theo trình tự bất kỳ ở thời điểm khác nhau. Do vậy, mỗi thành phần có thể được dùng riêng biệt nhưng đủ gần về thời gian để thu được tác dụng điều trị mong muốn.

Các hợp chất có thể được dùng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc chống đông máu, chất chống trombin, chất chống

tiểu cầu, chất phân giải fibrinogen, chất chống tăng lipid huyết, chất chống tăng huyết áp, và chất chống thiếu máu cục bộ.

Các chất chống đông máu khác (hoặc chất ức chế đông máu) có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm warfarin, heparin (heparin không phân đoạn hoặc heparin phân tử thấp bất kỳ hiện đang có bán trên thị trường, ví dụ LOVANOXTM), pentasacarit tổng hợp, chất ức chế trombin tác động trực tiếp bao gồm hirudin và argatroban, cũng như các chất ức chế yếu tố VIIa, chất ức chế yếu tố IXa, chất ức chế yếu tố Xa khác (ví dụ, ArixtraTM, apixaban, rivaroxaban, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, và các chất ức chế được bộc lộ trong các Công bố đơn quốc tế số WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919, và WO 00/076970), chất ức chế yếu tố XIa, và các chất ức chế TAFI và PAI-1 hoạt hóa đã biết lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ chất kháng tiểu cầu (hoặc chất ức chế tiểu cầu), được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ chất ức chế chức năng tiểu cầu, ví dụ, bằng cách ức chế sự kết tụ, sự bám dính hoặc sự tiết hàm lượng hạt của các tiểu cầu. Các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuốc kháng viêm không steroid đã biết (NSAID) như acetaminophen, aspirin, codeine, diclofenac, droxicam, fentanyl, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, mefenamate, morphine, naproxen, phenacetin, piroxicam, sufentanyl, sulfinpyrazone, sulindac, và các muối được dùng hoặc tiền dược chất của chúng. Trong các NSAID, aspirin (axit axetylsalicylic hoặc ASA), và piroxicam được ưu tiên. Chất ức chế tiểu cầu khác thích hợp bao gồm chất đối kháng glycoprotein IIb/IIIa (ví dụ, tirofiban, eptifibatide, abciximab, và integrilin), chất đối kháng thromboxan-A₂-thụ thể (ví dụ, ifetroban), chất ức chế thromboxan-A-synthetaza, chất ức chế phosphodiesteraza-III (PDE-III) (ví dụ, dipyridamol, cilostazol), và các chất ức chế PDE-V (như sildenafil), chất đối kháng thụ thể hoạt hóa proteaza 1 (PAR1) (ví dụ, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 và SCH-205831), và các muối được dùng hoặc tiền dược chất của chúng.

Ví dụ khác về các chất kháng tiểu cầu được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, cùng với hoặc không cùng với aspirin là chất đối kháng thụ thể ADP (adenosin diphosphat), tốt hơn là chất đối kháng của thụ thể purin P₂Y₁ và P₂Y₁₂, tốt

hơn nữa là P₂Y₁₂. Chất đối kháng thụ thể P₂Y₁₂ được ưu tiên bao gồm clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor and cangerlor, và các muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng. Ticlopidine và clopidogrel cũng là các hợp chất được ưu tiên do đã biết chúng dễ chịu hơn aspirin trong dải dạ dày-ruột khi sử dụng. Còn tốt hơn nữa là clopidogrel.

Ví dụ ưu tiên là bộ ba kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế, aspirin, và chất chống tiểu cầu khác. Tốt hơn nếu, chất chống tiểu cầu là clopidogrel hoặc prasugrel, tốt hơn nữa là clopidogrel.

Thuật ngữ các chất ức chế trombin (hoặc các chất kháng trombin), được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các chất ức chế serin proteaza trombin. Bằng cách ức chế trombin, các quy trình qua trung gian trombin khác nhau, như sự hoạt hóa tiểu huyết cầu qua trung gian trombin (nghĩa là, ví dụ, bao gồm sự kết tụ các tiểu cầu, và/hoặc sự tiết hàm lượng hạt tiểu huyết cầu và/hoặc serotonin) và/hoặc sự tạo thành fibrin bị phá vỡ. Nhiều chất ức chế trombin là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và các chất ức chế này được dự định sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các chất ức chế như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dẫn xuất boroarginin, boropeptit, heparin, hirudin và argatroban, dabigatran, AZD-0837, và các chất ức chế được bộc lộ trong các Công bố đơn quốc tế số WO 98/37075 và WO 02/044145, và các muối được dụng và tiền được chất của chúng. Dẫn xuất boroarginin và boropeptit bao gồm N-axetyl và dẫn xuất peptit của axit boronic, như dẫn xuất của axit a-aminoboronic đầu tận C của lysin, ornithin, arginin, homoarginin và các chất tương tự isothiouroni tương ứng của chúng. Thuật ngữ hirudin, được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm các dẫn xuất thích hợp hoặc các chất tương tự của hirudin, trong bản mô tả này dùng để chỉ hirulog như disulfatohirudin.

Thuật ngữ chất chống đông máu (hoặc chất phân giải fibrinogen) (hoặc các chất chống đông máu hoặc các chất phân giải fibrinogen), được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ chất làm dung giải các cục máu đông (cục nghẽn). Các chất như vậy bao gồm chất hoạt hóa plasminogen ở mô (TPA, tự nhiên hoặc tái tổ hợp) và các dạng cải biến của chúng, anistreplaza, urokinaza, streptokinaza, tenecteplaza (TNK),

lanoteplaza (nPA), chất ức chế yếu tố VIIa, chất ức chế trombin, chất ức chế các yếu tố IXa, Xa, và XIa, chất ức chế PAI-I (tức là, các chất làm bất hoạt các chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen ở mô), chất ức chế TAFI hoạt hóa, chất ức chế alpha-2-antiplasmin, và phức hợp hoạt hóa streptokinaza plasminogen anisoylat hóa, bao gồm các muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng. Thuật ngữ anistreplaza, được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ phức hợp hoạt hóa streptokinaza plasminogen anisoylat hóa, như được mô tả, ví dụ, trong đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 028,489, được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Thuật ngữ urokinaza, được sử dụng trong bản mô tả này, được dự định để biểu thị cả urokinaza chuỗi đơn và chuỗi kép, urokinaza chuỗi đơn trong bản mô tả này cũng được dùng để chỉ prourokinaza.

Ví dụ về chất làm giảm cholesteol/lipit thích hợp và phương pháp điều trị profin lipit để sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm chất ức chế reductaza HMG-CoA (ví dụ, pravastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, và các statin khác), các chất điều biến hoạt tính thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) (ví dụ, các chất ức chế HOE-402, PCSK9), chất kìm hãm tiết axit mật (ví dụ, cholestyramin và colestipol), axit nicotinic hoặc dẫn xuất của nó (ví dụ, NIASPAN[®]), các chất điều biến GPR109B (thụ thể axit nicotinic), dẫn xuất axit fenofibric (ví dụ, gemfibrozil, clofibrat, fenofibrat và benzafibrat) và các chất điều biến alpha của thụ thể được tăng sinh-hoạt hóa peroxisome khác (PPAR), các chất điều biến PPARdelta (ví dụ, GW-501516), các chất điều biến PPARgamma (ví dụ, rosiglitazon), hợp chất có nhiều tính năng điều biến hoạt tính của các dạng kết hợp khác nhau của PPARalpha, PPARgamma và PPARdelta, probucol hoặc dẫn xuất của nó (ví dụ, AGI-1067), chất ức chế hấp thu cholesteol và/hoặc chất ức chế vận chuyển tương tự C1Niemann-Pick (ví dụ, ezetimibe), chất ức chế protein vận chuyển cholesteol este (ví dụ, CP-529414), chất ức chế squalen syntaza và/hoặc chất ức chế squalene epoxidaza hoặc hỗn hợp của chúng, axyl coenzym A: chất ức chế cholesteryl axyltransferaza (ACAT) 1, chất ức chế ACAT2, chất ức chế kép ACAT1/2, chất ức chế vận chuyển axit mật ruột hồi (hoặc chất ức chế vận chuyển axit mật phụ thuộc đồng thời natri ở đỉnh), chất ức chế protein vận chuyển microsomal triglycerit, các

chất điều biến thụ thể X ở gan (LXR), các chất điều biến LXR beta, các chất điều biến LXR kép alpha/beta, các chất điều biến FXR, axit béo omega 3 (ví dụ, 3-PUFA), các stanol thực vật và/hoặc các este của axit béo của stanol thực vật (ví dụ, sitostanol este được sử dụng trong macgarin BENECOL®), chất ức chế lipaza nội mô, và chất tương tự chức năng của HDL hoạt hóa quá trình vận chuyển ngược cholesteol (ví dụ, dẫn xuất apoAI hoặc chất tương tự apoAI peptit).

Các hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích làm các hợp chất chuẩn hoặc tham chiếu, ví dụ, các hợp chất chuẩn về chất lượng hoặc đối chứng, trong các phép thử hoặc các thử nghiệm liên quan đến sự ức chế trombin, yếu tố VIIa, IXa, Xa, XIa và/hoặc kallikrein huyết tương. Các hợp chất như vậy có thể được cung cấp ở dạng kit thương phẩm, ví dụ, để sử dụng trong tra cứu được liên quan đến trombin, yếu tố VIIa, IXa, Xa, XIa và/hoặc kallikrein huyết tương. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm hợp chất tham chiếu trong thử nghiệm để so sánh hoạt tính đã biết của nó với hợp chất có hoạt tính chưa biết. Người thực hiện thí nghiệm đảm bảo rằng thử nghiệm được thực hiện đúng và đưa ra cơ sở để so sánh, đặc biệt nếu hợp chất thử là dẫn xuất của hợp chất tham chiếu. Khi phát triển các thử nghiệm hoặc các protocol/quy trình mới, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để thử hiệu lực của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cũng được sử dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán liên quan đến kallikrein huyết tương, trombin, yếu tố VIIa, IXa, Xa, và/hoặc XIa. Ví dụ, sự có mặt của kallikrein huyết tương, trombin, yếu tố VIIa, IXa, Xa và/hoặc XIa trong mẫu chưa biết có thể được xác định bằng cách bổ sung cơ chất hình thành sắc tố liên quan, ví dụ, S2288 cho yếu tố XIa, vào một loạt các dung dịch chứa mẫu thử và tùy ý một trong số các hợp chất theo sáng chế. Nếu việc tạo ra pNA được quan sát trong các dung dịch chứa mẫu thử, nhưng không có mặt của hợp chất theo sáng chế, kết luận rằng có mặt yếu tố XIa.

Các hợp chất có khả năng cao và chọn lọc theo sáng chế, có các giá trị K_i nhỏ hơn hoặc bằng 0,001 ồM đối với proteaza đích và lớn hơn hoặc bằng 0,1 ồM đối với proteaza khác, có thể cũng được sử dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán liên quan tới

việc định lượng trombin, yếu tố VIIa, IXa, Xa, XIa, và/hoặc kallikrein huyết tương trong mẫu huyết thanh. Ví dụ, lượng yếu tố XIa trong mẫu huyết thanh có thể được xác định bằng cách chuẩn độ cẩn thận hoạt tính proteaza với sự có mặt của cơ chất tạo màu, S2366, với chất ức chế tiềm tàng và chọn lọc yếu tố XI theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vật phẩm. Trong bản mô tả này, vật phẩm được dự định sử dụng để bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bộ kit và bao gói. Vật phẩm theo sáng chế, bao gồm: (a) đồ chứa thứ nhất; (b) dược phẩm đặt trong đồ chứa thứ nhất, trong đó dược phẩm, bao gồm: chất trị liệu thứ nhất, bao gồm: hợp chất theo sáng chế hoặc dạng muối dược dụng của chúng; và, (c) tờ hướng dẫn sử dụng nêu rõ dược phẩm có thể được sử dụng để điều trị bệnh nghẽn mạch huyết khối (như được xác định trước đó). Theo phương án khác, tờ hướng dẫn sử dụng nêu rõ dược phẩm có thể được sử dụng kết hợp (như được xác định trước đó) với chất trị liệu thứ hai để điều trị bệnh nghẽn mạch huyết khối. Vật phẩm có thể còn bao gồm: (d) đồ chứa thứ hai, trong đó các hợp phần (a) và (b) được đặt trong đồ chứa thứ hai và hợp phần (c) nằm trong hoặc nằm ngoài đồ chứa thứ hai. Việc đặt trong đồ chứa thứ nhất và thứ hai có nghĩa là đồ chứa tương ứng chứa sản phẩm trong phạm vi của nó.

Đồ chứa thứ nhất là đồ đựng được sử dụng để chứa dược phẩm. Đồ chứa này có thể dùng cho quá trình sản xuất, bảo quản, vận chuyển, và/hoặc bán buôn/bán lẻ. Đồ chứa thứ nhất được dự định để bao hàm chai, lọ, lọ nhỏ, bình cầu, bơm tiêm, ống (ví dụ cho chế phẩm dạng kem), hoặc đồ chứa khác bất kỳ được sử dụng để sản xuất, chứa, cất giữ, hoặc phân phối sản phẩm dược.

Đồ chứa thứ hai là đồ chứa được sử dụng để chứa đồ chứa thứ nhất và, tùy ý, tờ hướng dẫn sử dụng. Ví dụ về đồ chứa thứ hai bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hộp (ví dụ, bìa cứng hoặc chất dẻo), thùng thưa, hộp các tông, túi (ví dụ, túi giấy hoặc túi nhựa dẻo), túi nhỏ, và bao tải. Tờ hướng dẫn sử dụng có thể được gắn vật lý bên ngoài đồ chứa thứ nhất bằng dây, keo hồ, ghim kẹp, hoặc các phương pháp gắn khác, hoặc nó có thể đặt trong đồ chứa thứ hai mà không cần phương tiện gắn vật lý bất kỳ vào đồ chứa thứ nhất. Theo cách khác, tờ hướng dẫn sử dụng được đặt bên ngoài đồ chứa thứ hai. Khi đặt bên ngoài đồ chứa thứ hai, tốt hơn nếu tờ hướng dẫn sử dụng

được gắn vật lý bằng dây, keo hồ, ghim kẹp, hoặc các phương pháp gắn khác. Theo cách khác, nó có thể nằm liền kề hoặc ngay bên ngoài đồ chứa thứ hai mà không cần phải gắn vật lý.

Tờ hướng dẫn sử dụng là nhãn, thẻ, vật để ghi, v.v. nêu thông tin liên quan đến được phẩm đặt trong đồ chứa thứ nhất. Thông tin được nêu sẽ thường được xác định bởi nhà chức trách điều hành khu vực mà tại đó vật phẩm được bán (ví dụ, the United States Food and Drug Administration). Tốt hơn nếu, tờ hướng dẫn sử dụng nêu cụ thể hướng dẫn sử dụng cho được phẩm đã được phê chuẩn. Tờ hướng dẫn sử dụng có thể được làm từ vật liệu bất kỳ mà cá nhân có thể đọc thông tin chứa trong đó hoặc trên đó. Tốt hơn nếu, tờ hướng dẫn sử dụng là nguyên liệu in được (ví dụ giấy, chất dẻo, bìa cứng, lá kim loại, giấy dính mặt sau hoặc chất dẻo, v.v.) trên đó thông tin mong muốn được thể hiện (ví dụ, được in hoặc được áp dụng).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các dấu hiệu khác của sáng chế sẽ được bộc lộ trong phần mô tả dưới đây của các phương án điển hình được đưa ra để minh họa cho sáng chế nhưng dự định không chỉ giới hạn ở các phương án này. Các Ví dụ dưới đây được điều chế, tách riêng và được mô tả đặc tính bằng cách sử dụng các phương pháp đã bộc lộ trong bản mô tả này.

VI. QUY TRÌNH TỔNG HỢP CHUNG BAO GỒM CÁC SƠ ĐỒ

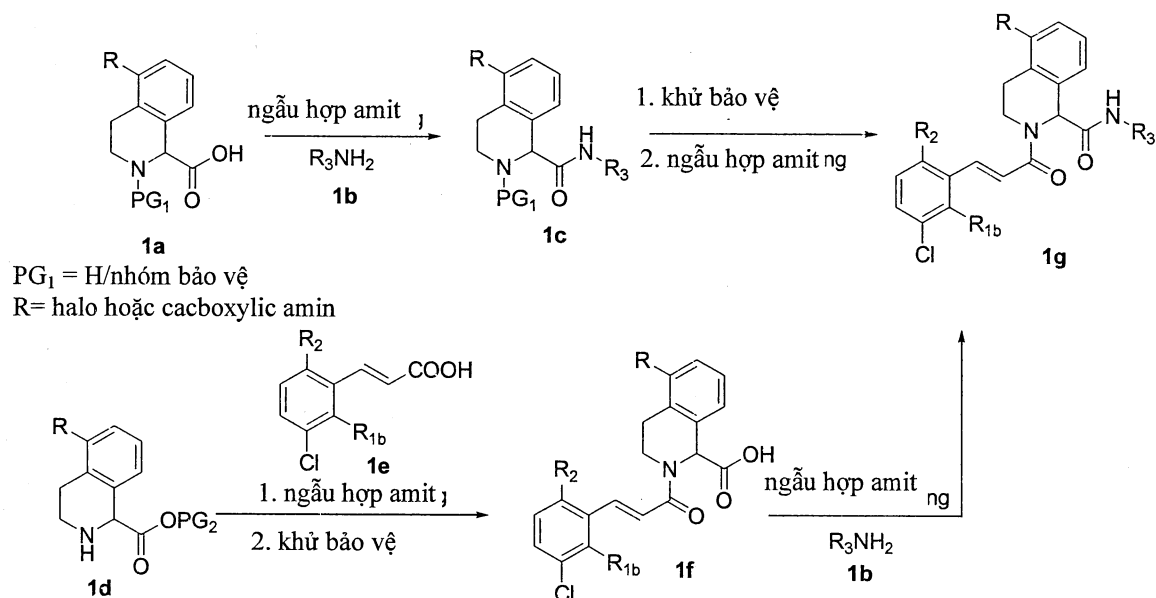
Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp đã biết bởi các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoá hữu cơ (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-7 (1981)). Các sơ đồ tổng hợp chung để điều chế các hợp chất theo sáng chế được mô tả dưới đây. Các sơ đồ này được minh họa và không nhằm hạn chế ở các kỹ thuật mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể sử dụng để điều chế các hợp chất đã nêu trong phần mô tả này. Các phương pháp khác nhau để điều chế hợp chất theo sáng chế là hiển nhiên đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ngoài ra, các bước khác nhau trong quy trình tổng hợp

có thể được tiến hành theo trình tự khác để thu được hợp chất hoặc các hợp chất mong muốn.

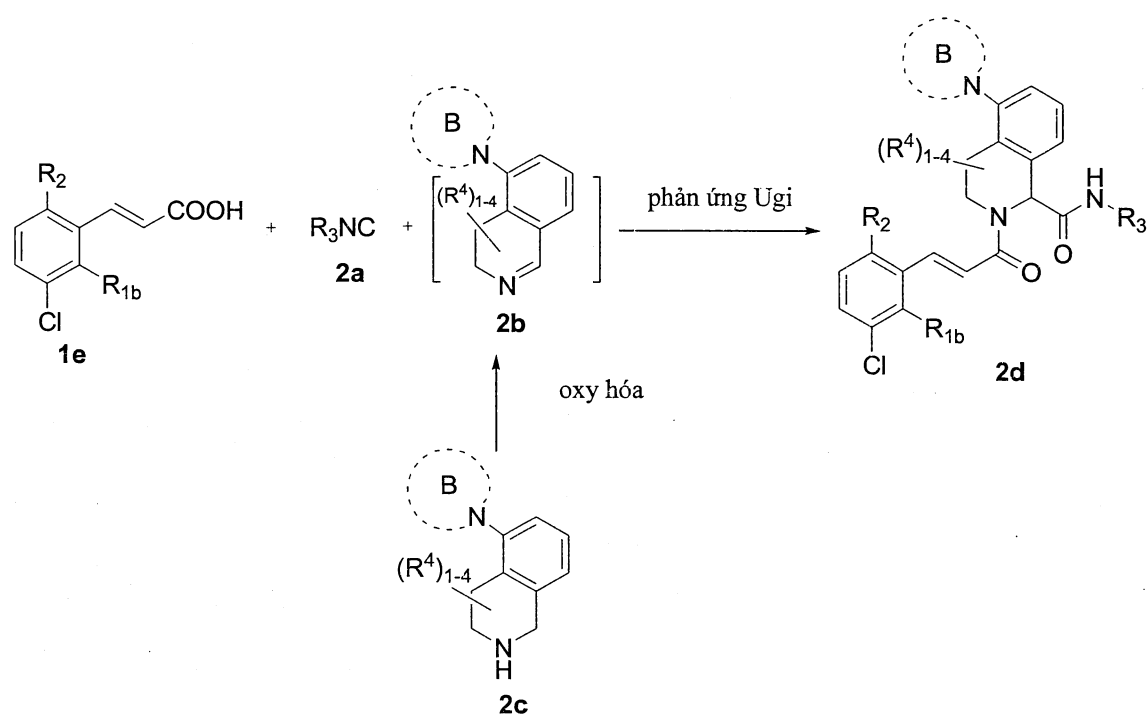
Ví dụ về hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng cách phương pháp được mô tả trong các sơ đồ chung được đưa ra trong các sản phẩm trung gian và phần Ví dụ nêu dưới đây. Ví dụ về các hợp chất thường được điều chế ở dạng hỗn hợp racemic. Quy trình điều chế các hợp chất làm ví dụ không đối xứng đồng nhất có thể được tiến hành bằng các kỹ thuật đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các hợp chất không đối xứng đồng nhất có thể được điều chế bằng cách tách các sản phẩm racemic bởi HPLC điều chế không đối xứng pha. Theo cách khác, các hợp chất làm ví dụ có thể được điều chế bằng cách phương pháp đã biết để tạo ra sản phẩm giàu chất đồng phân đối ảnh. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kết hợp các nhóm chức hỗ trợ không đối xứng thành các sản phẩm trung gian racemic nhằm kiểm soát tính chọn lọc không đối quang của các dạng biến đổi, để tạo ra các sản phẩm giàu chất đồng phân đối ảnh trong quá trình phân cắt nhóm hỗ trợ không đối xứng.

Sơ đồ 1 minh họa một số quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức (I). Amit 1c có thể được điều chế bằng cách ngẫu hợp amit có sẵn trên thị trường hoặc axit 1a dễ bị ảnh hưởng và anilin 1b dễ bị ảnh hưởng bằng cách sử dụng các phương pháp thường được sử dụng trong tài liệu: như T3P/bazơ, HOAt/EDC/bazơ và/hoặc POCl₃, pyridin. Việc khử bảo vệ nhóm bảo vệ PG₁ bằng cách sử dụng các điều kiện thích hợp đã biết bởi các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ, tiếp đó là ngẫu hợp với axit 1e có thể tạo ra hợp chất có công thức 1g. Theo cách khác, việc ngẫu hợp amin 1d với axit 1e sau khi khử bảo vệ có thể thu được axit 1f. Quá trình ngẫu hợp axit 1f với amin 1b trong các phương pháp ngẫu hợp peptit tiêu chuẩn có thể tạo ra hợp chất có công thức 1g. Việc tạo nhóm chức thích hợp của các sản phẩm trung gian dùng trong sáng chế này để điều chế hợp chất có công thức 1g có thể đạt được thông qua các phản ứng Suzuki, Buchwald, Ullman hoặc Mitsunobu hoặc các phản ứng đơn giản đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Sơ đồ 1:

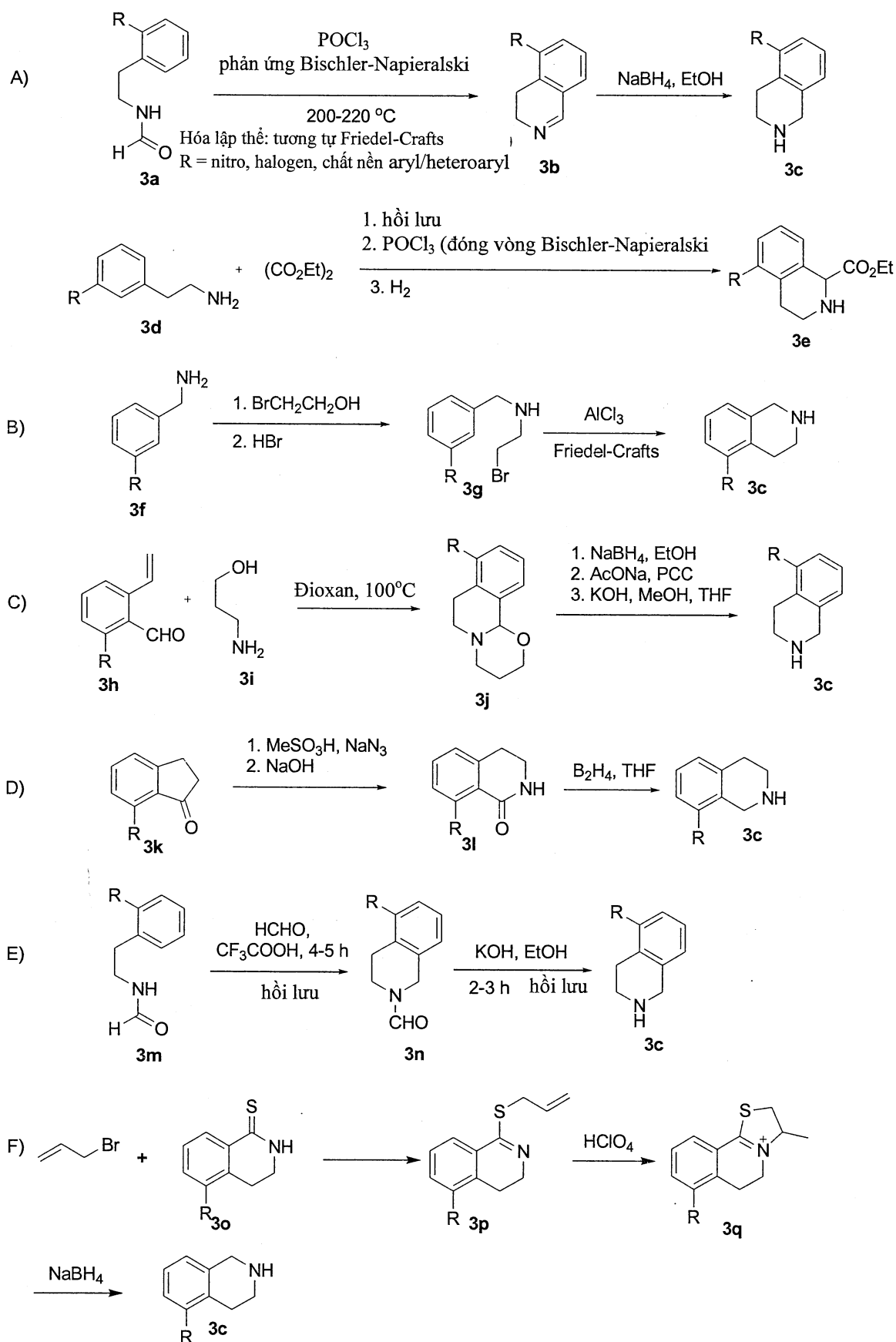


Sơ đồ 2 mô tả phương pháp khác để tạo ra hợp chất theo sáng chế. Phản ứng của axit 1e, isoxyanua 2a, và imin 2b có thể tạo ra sản phẩm Ugi 2d (Schuster, I. et al., Letters in Organic Chemistry, 4(2):102-108 (2007)). Việc oxy hóa chọn lọc tetrahydroisoquinolin 2c bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết như MnO₂ (Aoyama, T. et al., Synlett, 1:35-36 (1998)) có thể thu được imin 2b, tiếp đó imin này có thể được sử dụng thông qua ba quy trình ngẫu hợp Ugi thành phần như đã nêu trên. Các quy trình ngẫu hợp Ugi có thể được sử dụng rộng rãi với các sản phẩm trung gian có nguồn gốc từ imino khác trong sáng chế. Các thao tác khác của các sản phẩm có nguồn gốc Ugi có thể tạo ra hợp chất theo sáng chế.



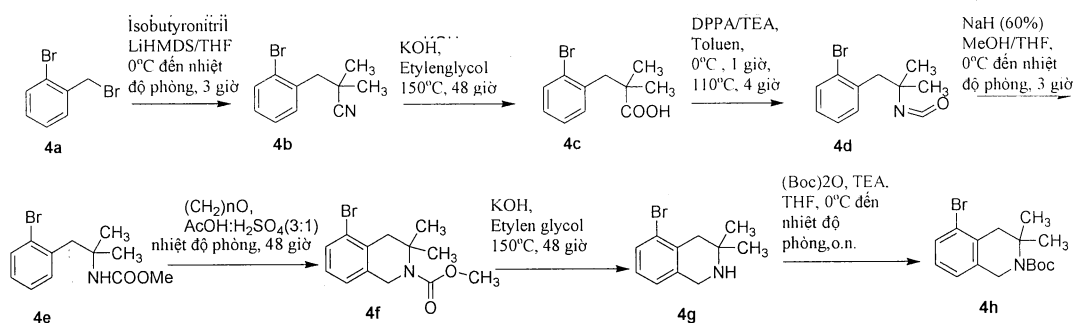
Sơ đồ 3 mô tả các phương pháp điều chế các hợp chất trung gian tetrahydroisoquinolin 3c và 3e. Phương pháp A sử dụng quy tắc đóng vòng Bischler-Napieralski để tạo ra các hợp chất như hợp chất trung gian 3c (Al-Hiari, Y. M. et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 42(4): 647-659 (2005)) hoặc 3e (Zalan, Z. et al., *Tetrahedron*, 62(12): 2883-2891 (2006)). Phương pháp B sử dụng phản ứng alkyl hóa Friedel-Crafts để tạo ra hợp chất như hợp chất trung gian 3c (Topsom, R. D. et al., *Journal of the Chemical Society [Section] D: Chemical Communications*, 15:799 (1971)). Theo cách khác, như được mô tả trong phương pháp C, quá trình đóng vòng hợp chất trung gian 3h và 3-aminopropanol (3i) có thể thu được hợp chất 3j. Tiến hành khử bằng NaBH₄, tiếp đó là oxy hoá PCC để thu được ̣-amino aldehyt, có thể được chuyển hoá thành hợp chất 3c trong các điều kiện bazơ (Umetsu, K.; Asao, N., *Tetrahedron Letters*, 49(17): 2722-2725 (2008)). Trong phương pháp D, lactam 3l có thể được tổng hợp từ keton 3k bằng cách chuyển vị Beckmann. Tiến hành khử hợp chất 3l có thể thu được các sản phẩm trung gian như hợp chất 3c (Vernier, J. et al., WO 2008024398 (2008)). Trong phương pháp E, dihydroisoquinolin carbaldehyt (3m) được chuyển hóa thành hợp chất 3c trong các điều kiện bazơ (Martin, S. et al., WO

2006134143 (2006)). Trong phương pháp F, dihydroisoquinolinthion được chuyển hóa thành hợp chất 3c, cho thion 3o phản ứng với brompropen, tiếp đó là phản ứng với axit pecloric và natri borohyđrua (Mohinder, B, et al., Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Medicinal Chemistry, 18B (4); 312-15 (1979)).



Quy trình điều chế các chất tương tự THQ được thể hiện trên Sơ đồ 4. Bromua 4a có thể được chuyển hoá thành nitril 4b trong các điều kiện lithi hóa. Quá trình thủy phân trong các điều kiện bazơ sẽ tạo ra axit 4c, có thể được chuyển hoá thành carbamoyl 4e thông qua quá trình chuyển vị Curtius. Sau đó, sự tạo thành hợp chất trung gian THQ 4f có thể được hoàn thành bằng cách phản ứng với paraformaldehyt trong hỗn hợp chứa axetic và axit sulfuric (Bigge, C.F. et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 3(1): 39-42 (1993)). Việc khử bảo vệ carbamoyl 4f sau khi bảo vệ bằng Boc_2O sẽ thu được hợp chất trung gian 4h, có thể được dùng cho phản ứng ngẫu hợp chéo Suzuki với boronat hoặc axit boronic thích hợp hoặc quy trình ngẫu hợp Stille đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Sơ đồ 4:



Quá trình tinh chế các sản phẩm trung gian và thành phẩm được tiến hành bằng cách sắc ký pha thông thường hoặc sắc ký pha đảo. Sắc ký pha thông thường được tiến hành bằng cách sử dụng pređược đóng kiện SiO_2 cartridges rửa giải bằng gradien hexan và EtOAc hoặc DCM và MeOH trừ khi có chỉ dẫn khác. HPLC điều chế pha đảo được tiến hành bằng cách sử dụng cột C_{18} rửa giải bằng gradien gồm dung môi A (90% nước, 10% MeOH , 0,1% TFA) và dung môi B (10% nước, 90% MeOH , 0,1% TFA , UV 220 nm) hoặc với gradien gồm dung môi A (90% nước, 10% ACN , 0,1% TFA , UV 220 nm) và dung môi B (10% nước, 90% ACN , 0,1% TFA , UV 220 nm) hoặc với gradien gồm dung môi A (98% nước, 2% ACN , 0,05% TFA) và dung môi B (98% ACN , 2% nước, 0,05% TFA , UV 220 nm).

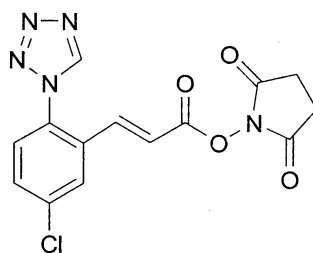
Trừ khi có chỉ dẫn khác, việc phân tích thành phẩm được tiến hành bằng HPLC phân tích pha đảo.

Phương pháp A: Phần lớn lượng chạy HPLC phân tích là: SunFire (4,6 x 150mm) (15 phút gradien - 95:5 H₂O/ACN đến 95:5ACN/H₂O-0,05% TFA).

Phương pháp B: Phần nhỏ lượng chạy HPLC phân tích là: Zorbax (4,6 x 75 mm) (8 phút gradien - 10:90 MeOH/H₂O đến 90:10 MeOH/H₂O, 0,2% H₃PO₄)

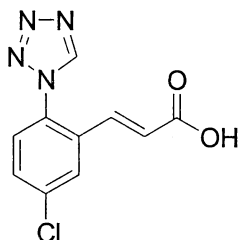
Phần lớn phổ khối được chạy bằng cách sử dụng Phenomenex Luna C18 (2 x 30mm) (2 phút gradien 90% H₂O/10% MeOH/0,1%TFA đến 90% MeOH/10% H₂O/0,1% TFA)

Hợp chất trung gian 1: (E)-2,5-đioxopyrrolidin-1-yl 3-(5-clo-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)-phenyl)acrylat



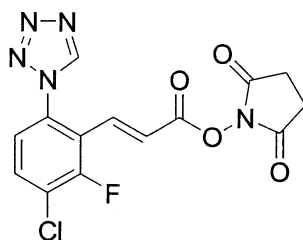
Quy trình tổng hợp được mô tả như quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 1 trong Công bố đơn quốc tế số WO 2009/114677 đã công bố ngày 17/09/09.

Hợp chất trung gian 2: axit (E)-3-(5-clo-2-tetrazol-1-yl-phenyl)-acrylic



Quy trình tổng hợp được mô tả như quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 1B trong Công bố đơn quốc tế số WO 2009/114677 đã công bố ngày 17/09/09.

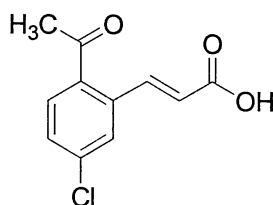
Hợp chất trung gian 3: 2,5-đioxo-pyrolidin-1-yl este của axit (E)-3-(3-clo-2-flo-6-tetrazol-1-yl-phenyl)-acrylic



Hợp chất trung gian 3A: axit (E)-3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acrylic: Quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 3A được mô tả như quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 7 trong Công bố đơn quốc tế số WO 2009/114677 đã công bố ngày 17/09/09.

Hợp chất trung gian 3: Bổ sung 1-hydroxypyrolidin-2,5-đion (0,471 g, 4,09mmol) và DIC (0,638mL, 4,09mmol) vào hỗn hợp hơi đục chứa hợp chất trung gian 3A (1,0 g, 3,72mmol) trong THF (18,70mL) và DMF (1,870mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và kết tủa trắng được tạo ra theo thời gian. Phần rắn được thu gom bằng cách lọc hút và được rửa bằng MeOH và H₂O. Sau đó, sản phẩm thô được làm khô trong không khí và cuối cùng được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian 3 (0,98 g, 72%), ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,06 (t, *J* = 8,12 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 16,23 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 16,51 Hz, 1H), 2,84 (s, 4 H)ppm. MS (ESI) *m/z*: 366,2 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 4: Axit (E)-3-(2-axetyl-5-clophenyl)acrylic

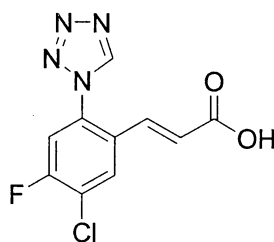


Hợp chất trung gian 4A: (E)-*tert*-butyl 3-(2-axetyl-5-clophenyl)acrylat: Bổ sung paladi trên cacbon (0,456 g, 0,428mmol) và paladi (II) axetat (0,096 g, 0,428mmol)

vào dung dịch đã loại khí chứa 1-(2-bromo-4-clophenyl)etanon (1,0 g, 4,28mmol), tributylamin (2,041mL, 8,57mmol), và *tert*-butyl acrylat (1,255mL, 8,57mmol) trong DMF (10mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 100°C. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần rắn được rửa bằng DMF và phần lọc được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng H₂O (2x), tiếp đó rửa bằng nước muối. Sau đó, sản phẩm thô được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô. Tinh chế bằng cách sắc ký pha thông thường để tạo ra hợp chất trung gian 4A (0,760 g, 63%), dưới dạng dầu màu nâu. MS (ESI) *m/z*: 225,0 (M-C₄H₈+H)⁺.

Hợp chất trung gian 4: Dung dịch chứa hợp chất trung gian 4A (0,048 g, 0,171mmol) trong 50% TFA/DCM (2mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra hợp chất trung gian 4 (0,038 g, 100%) ở dạng chất rắn màu vàng. Nguyên liệu được sử dụng để tiến hành ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) *m/z*: 225,1 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 5: Axit (E)-3-(5-clo-4-flo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acrylic



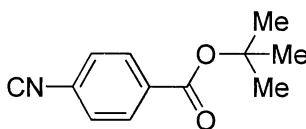
Hợp chất trung gian 5A: 4-clo-5-flo-2-iodoanilin: Bổ sung NaHCO₃ (21,6g, 0,25mmol) vào 4-clo-3-floanilin (25g, 0,17mmol) trong 250 ml H₂O. Sau khi làm nguội đến 0°C, iot (43,5g, 0,17mmol) được bổ sung. Sau 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, 10,8 g iot tiếp được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (4x250mL), các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng dung dịch natri thiosulfat (2x250mL) và nước muối (2x250mL) và được làm khô (Na₂SO₄). Tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra 47 g hợp chất trung gian 5A. MS (ESI) *m/z*: 145,2 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 5B: 1-(4-clo-5-flo-2-iodophenyl)-1*H*-tetrazol: Bỏ sung NaN₃ (33,76g, 51,9mmol) và trimetyl orthoformat (56,8mL, 51,9mmol) vào hợp chất trung gian 5A (47g, 17,3mmol) trong AcOH (470mL). Sau 30 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào H₂O bằng, các chất rắn được lọc bỏ và được rửa bằng ete dầu mỏ để tạo ra 49 g hợp chất trung gian 5B. MS (ESI) m/z: 324,8 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 5C: (E)-metyl 3-(5-clo-4-flo-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl-)acrylat: Dung dịch chứa hợp chất trung gian 5B (100g, 324,4mmol) trong ACN (1000mL) được loại khí bằng N₂. TEA (64mL) và metyl acrylat (60mL) được bổ sung và phản ứng được loại khí tiếp. Pd(OAc)₂ (8 g, 11,8mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 85°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần lắng cặn được pha loãng bằng H₂O. Lóp nước được chiết bằng EtOAc và các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng nước muối. Tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra 25 g hợp chất trung gian 5C. MS (ESI) m/z: 283,0 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 5: Axit (E)-3-(5-clo-4-flo-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl-)acrylic: Bỏ sung dung dịch NaOH 10% (25mL) vào hợp chất trung gian 5C (5g, 17,7mmol) trong MeOH (50mL) và THF (25mL). Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và phần lắng cặn được pha loãng bằng H₂O. Độ pH được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 2 đến 3 bằng dung dịch HCl 1,5N và phần rắn thu được được lọc và được rửa bằng ete dầu mỏ để tạo ra 2 g hợp chất trung gian 5. MS (ESI) m/z: 269,0 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 6: *tert*-Butyl 4-isoxyanobenzoat

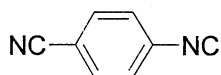


Hợp chất trung gian 6A: *tert*-Butyl 4-formamidobenzoat: *tert*-butyl 4-aminobenzoat (15,3g, 79mmol), DMAP (1,935 g, 15,84mmol), N-metylmorpholin (15,67mL, 143mmol) trong DCM (120mL) đã thu gom, sau khi làm nguội đến 0°C, bổ sung từ từ axit formic (9,11mL, 238mmol). Sau khi khuấy trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và sau đó được phân lớp bằng dung dịch HCl 1N (100mL) và EtOAc

(200mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (100mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (50mL) và được làm khô (MgSO_4). Sản phẩm mong muốn được thu gom dưới dạng sirô màu vàng (16 g).

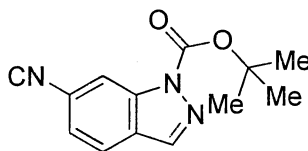
Hợp chất trung gian 6: Bổ sung TEA (33mL, 238mmol) vào hợp chất trung gian 6A trong THF (300mL) và sau khi làm nguội đến 0°C , POCl_3 (7,3mL, 79mmol) được bổ sung từ từ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 24 giờ, phản ứng được phân bố giữa EtOAc (200mL) và nước NaHCO_3 (100mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (100mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (50mL) và được làm khô (MgSO_4). Tinh chế bằng cách sắc ký pha thông thường để tạo ra 10,4 g (64,6%) hợp chất trung gian 6 dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 7,41 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 1,60 (s, 9 H)ppm.

Hợp chất trung gian 7: 4-Isoxyanobenzonitril



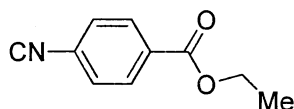
Hợp chất trung gian 7 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 6 từ 4-isoxianoanilin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 - 7,84 (m, 2 H) 7,51 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H)ppm.

Hợp chất trung gian 8: *tert*-Butyl 6-isoxyno-1*H*-indazol-1-carboxylat



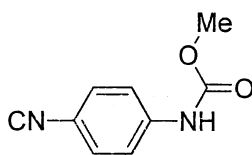
Hợp chất trung gian 8 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 6 từ *tert*-butyl 6-amino-1*H*-indazol-1-carboxylat. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, $J = 8,34$ Hz), 7,28 - 7,40 (1 H, m), 1,74 (9 H, s)ppm. MS (ESI) m/z : 144 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 9: Ethyl 4-isoxyanobenzoat



Hợp chất trung gian 9 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 6. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (t, $J = 7,20$ Hz, 3 H) 4,40 (q, $J = 7,24$ Hz, 2 H) 7,44 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H) 8,00 - 8,17 (m, 2 H) ppm. MS (ESI) m/z : 176 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 10: Metyl 4-isoxyanophenylcarbamate



Hợp chất trung gian 10A: 1- Boc-metyl 4-aminophenylcarbamate: Bổ sung metyl clorofomat (0,937mL, 12,10mmol) vào *tert*-butyl 4-aminophenylcarbamate (2,1 g, 10,08mmol) trong phễu chiết bằng DCM (75mL) và dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà (25mL). Sau khi lắc trong 10 phút, gel đặc màu hồng được tạo ra. Phần rắn được lọc bỏ và được làm khô. Lớp nước được chiết bằng DCM (50mL) và được làm khô (MgSO_4). Tất cả các chất rắn đã thu gom được kết hợp để tạo ra 2,6 g hợp chất trung gian 10A. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,32 (4 H, s), 3,73 (3 H, s), 1,53 (9 H, s) ppm.

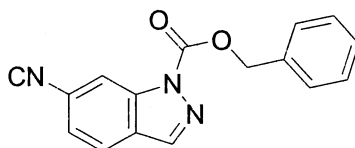
Hợp chất trung gian 10B: metyl 4-aminophenylcarbamate: Hợp chất trung gian 10A (2,6g, 9,77mmol) được khử bảo vệ bằng 30% TFA trong DCM (40mL). Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và phần lỏng còn lại được phân bố bằng EtOAc (75mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hoà (50mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20mL) và được làm khô (MgSO_4). Hợp chất trung gian 10B thô được dùng ở bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,86 (1 H, s), 7,56 (2 H, d, $J = 8,84$ Hz), 7,28 (2 H, d, $J = 8,84$ Hz), 6,90 (2 H, s), 3,68 (3 H, s) ppm.

Hợp chất trung gian 10C: metyl 4-formamidophenylcarbamate: Hợp chất trung gian 10B thô được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong etyl format trong vài ngày. Dung

môi được loại bỏ và phần lỏng còn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra 2,9 g hợp chất trung gian 10C dưới dạng dầu màu nâu. MS (ESI) m/z : 195,0 ($M+H$)⁺.

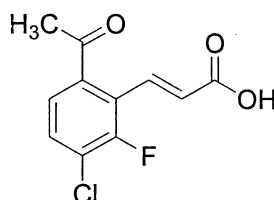
Hợp chất trung gian 10 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất trung gian 6 để tạo ra 0,31 g (17,8%) tan rắn. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 - 7,41 (2 H, m), 6,73 (1 H, br. s.), 3,82 (3 H, s)ppm.

Hợp chất trung gian 11: benzyl 6-isoxyno-1*H*-indazol-1-carboxylat:



Hợp chất trung gian 11 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất trung gian 6 và hợp chất trung gian 8 từ benzyl 6-amino-1*H*-indazol-1-carboxylat: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (1 H, s), 8,21 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, J = 8,34 Hz), 7,54 (2 H, d, J = 6,82 Hz), 7,30 - 7,47 (4 H, m), 5,56 (2 H, s)ppm. MS (ESI) m/z : 234 ($M+H-CO_2$)⁺.

Hợp chất trung gian 12: Axit (E)-3-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)acrylic:



Hợp chất trung gian 12A: Axit 2-bromo-4-clo-3-florobenzoic: Bổ sung từng giọt *n*-BuLi (132mL, 2,3 đương lượng, 2,5 M) vào dung dịch đã làm lạnh (-78°C) chứa DIEA (4,9mL, 48mmol) trong THF. Hỗn hợp này được khuấy ở -30°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng lại được làm nguội đến -78°C, và dung dịch chứa axit 4-clo-3-florobenzoic (25 g, 143mmol) trong THF được bổ sung trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C qua đêm. Ngày tiếp theo, dung dịch chứa 1,2-đibromo-1,1,2,2-tetracloetan (87 g, 267mmol) trong THF được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 2 giờ tiếp và sau đó để ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn

hợp phản ứng được làm nguội bằng H₂O, lớp hữu cơ được tách và lớp nước được rửa bằng Et₂O. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1,5 N và được chiết trong EtOAc (2 x 200mL), được làm khô qua khan Na₂SO₄, được lọc và cô để tạo ra hợp chất trung gian 12A (30 g, 83,3%). MS (ESI) m/z: 252,6 (M-H)⁺.

Hợp chất trung gian 12B: Diethyl 2-((2-bromo-4-clo-3-flophenyl) (hủyđroxy)-metylen)malonat: Bổ sung thionyl clorua (6,6mL, 88mmol) vào hỗn dịch chứa hợp chất trung gian 12A (14,6 g, 57mmol) trong DCM (200mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được sấy khô trong chân không để tạo ra clorit axit dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Bổ sung dung dịch chứa diethyl malonat (0,612 g, 3,82mmol) trong THF (5mL) vào hỗn dịch đã làm lạnh (0°C) chứa natri hydrua (3,66 g (60%), 91,5mmol) trong THF. Sau 10 phút, dung dịch chứa clorit axit (16,4 g, 60mmol) trong THF (160mL) được bổ sung từ từ. Sau khi bổ sung, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được xử lý bằng dung dịch HCl lạnh 1,2 M (0°C) (150mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 250mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, lọc, và cô để tạo ra hợp chất trung gian 12B (20 g, 87%) dưới dạng chất rắn. MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 12C: 1-(2-bromo-4-clo-3-flophenyl)etanon:

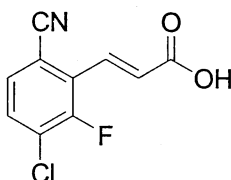
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 12B (18,6 g, 47mmol) trong AcOH (200mL), H₂O (150mL) và H₂SO₄ (2,0mL) được khuấy ở 110°C trong 4 giờ. Hầu hết dung môi được loại bỏ và phần lỏng còn lại được pha loãng bằng EtOAc (400mL), được rửa bằng H₂O (5 x 20mL), dung dịch NaHCO₃ bão hòa, dung dịch NaOH 1N, và nước muối. Dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất trung gian 12C (10 g, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn có nhiệt độ nóng chảy thấp. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ̢ 7,42 (q, J = 6,8, 6,4 Hz, 1 H), 7,24 (q, J = 6,4, 5,2 Hz, 1 H), 2,5 (s, 3H)ppm.

Hợp chất trung gian 12D: (E)-tert-Butyl 3-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)acrylat: Bổ sung Pd(OAc)₂ (8,9 g, 39,7mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 12C (50 g, 198mmol), tert-butyl acrylat (50,9 g, 397mmol) và TEA (55mL, 397mmol) trong

DMF (500mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc, và phần lọc được cô. Tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất trung gian 12D (30 g, 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI) m/z : 242,7 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 12: Dung dịch chứa hợp chất trung gian 12D (25 g, 84mmol) trong DCM (330mL) và TFA (330mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1,5 giờ, dung môi được cô để tạo ra hợp chất trung gian 12 (19,5 g, 97%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (bs, 1 H), 7,80-7,76 (m, 2 H), 7,62 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 6,30 (dd, J = 2,4, 2,0 Hz, 1 H), 2,6 (s, 3H)ppm. MS (ESI) m/z : 241 ($M-H$)⁺.

Hợp chất trung gian 13: Axit (E)-3-(3-clo-6-xyano-2-flophenyl)acrylic:



Hợp chất trung gian 13: 2-bromo-4-clo-3-flobenzamidit: Bổ sung thionyl clorua (14,7 g, 0,125 mol) tiếp đó là DMF (29,5 g, 0,5 mol) vào dung dịch chứa axit 2-bromo-4-clo-3-florobenzoic (20 g, 0,078 mol) trong DCM (200mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 0°C và khí NH₃ được sục vào cho tới khi đạt tới độ pH kiềm. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng H₂O và được chiết bằng DCM. Các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng H₂O, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô cuối cùng được tạo huyền phù trong ete dầu mỏ và được lọc để tạo ra 16,5 g hợp chất trung gian 13A. MS (ESI) m/z : 250,0 ($M+H$)⁺.

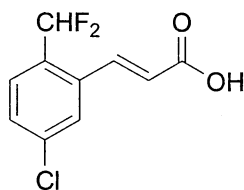
Hợp chất trung gian 13B: 2-bromo-4-clo-3-flobenzonitril: Bổ sung POCl₃ (100mL) và NaOH (5 g, 87mmol) vào hợp chất trung gian 13A (10 g, 39mmol) và phản ứng được gia nhiệt tới 110°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần lỏng

cặn được làm nguội bằng nước đá. Được chiết bằng EtOAc và các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 10%, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc, và cô để tạo ra 8,5 g hợp chất 13B. MS (ESI) m/z : 232,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian 13C: (E)-metyl 3-(3-clo-6-xyano-2-flophenyl)acrylat: Gom hợp chất trung gian 13B (7 g, 29,9mmol), tetrabutylamoni bromua (9,6 g, 29,9mmol), NaHCO_3 (6,2 g, 74,8mmol), metyl acrylat (5,2 g, 59,8mmol) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ trong DMF (50mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celite[®]. Tinh chế bằng cách sắc ký pha thông thường để tạo ra 3,5 g hợp chất trung gian 13C. MS (ESI) m/z : 257 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$)⁺.

Hợp chất trung gian 13: Bổ sung 1N LiOH (5mL, 5mmol) vào hợp chất trung gian 13C (0,5 g, 2,0mmol) trong THF (15mL) và MeOH (5mL). Sau 2 giờ, các dung môi bay hơi được loại ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp nước được axit hóa và được chiết bằng EtOAc và các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng H_2O , nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô để tạo ra 0,3 g hợp chất trung gian 13. MS (ESI) m/z : 226,2 ($\text{M}+2+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian 14: Axit (E)-3-(5-clo-2-(điflometyl)phenyl)acrylic



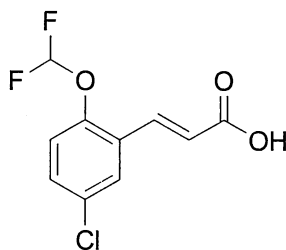
Hợp chất trung gian 14A: 2-bromo-4-clo-1-(điflometyl)benzen: Bổ sung DAST (0,903mL, 6,83mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 2-bromo-4-clobenzaldehyt (1 g, 4,56mmol) trong DCM (15mL). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô qua MgSO_4 ,

được lọc và cô để tạo ra hợp chất trung gian 14A (0,88 g, 80%) dưới dạng dầu trong suốt. MS (ESI) m/z : 261,2 ($M+Na$)⁺.

Hợp chất trung gian 14B: (E)-*tert*-Butyl 3-(5-clo-2-(điflometyl)phenyl) acrylat: Bổ sung *tert*-butyl acrylat (1,401 g, 10,93mmol), TEA (1,270mL, 9,11mmol) và Pd(OAc)₂ (0,082 g, 0,364mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 14A (0,88 g, 3,64mmol) trong DMF (10mL) được. Phản ứng được làm ấm đến 90°C. Sau 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc để loại bỏ phần rắn. Phần lọc được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng 1M HCl, dung dịch NaHCO₃ bão hoà, và nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô qua MgSO₄, được lọc và cô. Tinh chế bằng cách sắc ký pha thông thường để tạo ra hợp chất trung gian 14B (232 mg, 22%) dưới dạng dầu màu nâu. MS (ESI) m/z : 233,1($M-tBu$)⁺.

Hợp chất trung gian 14: Bổ sung TFA (2,0mL, 26,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 14B (232 mg, 0,804mmol) trong DCM (2,0mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện khí agon ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, dung môi được loại bỏ và phần cặn được sấy khô để tạo ra hợp chất trung gian 14 (191 mg, 100 %) dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (dt, J = 15,8, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,01 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 15,8 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) δ -111,67 (s, 2F)ppm. MS (ESI) m/z : 233,1($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 15: Axit (E)-3-(5-clo-2-(điflorometoxy)phenyl)acrylic:

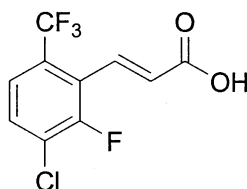


Hợp chất trung gian 15A: (E)-*tert*-Butyl 3-(5-clo-2-(điflorometoxy)phenyl) acrylat: Bổ sung *tert*-butyl 2-(đimethoxyphosphoryl)axetat (0,528mL, 2,66mmol) và 5-clo-2-(điflorometoxy)benzaldehyt (0,50 g, 2,420mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa kali

tert-butoxit (0,407 g, 3,63mmol) trong THF (10mL). Sau 4 giờ, dung dịch NH_4Cl được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, dung dịch NaHCO_3 bão hòa, và nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha thông thường để tạo ra hợp chất trung gian 15A ở dạng chất rắn màu trắng (550 mg, 74%). MS (ESI) m/z : 327,0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -81,11 (1 F, s)ppm.

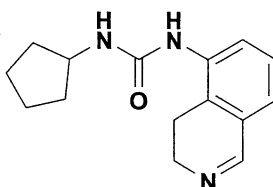
Hợp chất trung gian 15: Bổ sung TFA (2,0mL, 26,0mmol) vào dung dịch chứa (E)-*tert*-butyl 3-(5-clo-2-(điflorometoxy) phenyl)acrylat (458 mg, 1,503mmol) trong DCM (4mL). Sau 1 giờ, dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất trung gian 15 ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) m/z : 249,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian 16: Axit (E)-3-(3-clo-2-flo-6-(triflometyl)phenyl)acrylic



Hợp chất trung gian 16 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất trung gian 15, thay thế 3-clo-2-flo-6-(triflometyl)benzaldehyt cho 5-clo-2-(điflorometoxy)benzaldehyt, tiếp đó khử bảo vệ TFA. MS (ESI) m/z : 292 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (1 H, dd, J = 16,17, 2,02 Hz), 7,49 - 7,62 (2 H, m), 6,67 (1 H, dd, J = 16,30, 1,39 Hz)ppm.

Hợp chất trung gian 17: 1-xyclopentyl-3-(3,4-đihydroisoquinolin-5-yl)ure:

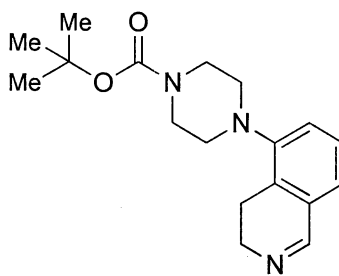


Hợp chất trung gian 17A: 1-Xyclopentyl-3-(isoquinolin-5-yl)ure: Bỏ sung DIEA (0,557mL, 3,19mmol) và isoxyanatocyclopentan (0,180mL, 1,595mmol) vào isoquinolin-5-amin (0,23 g, 1,595mmol) trong DCM (5mL). Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng H₂O (15mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 30mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (10mL) và được làm khô (MgSO₄). Chất rắn màu vàng không tinh khiết được thu gom và được dùng ở bước tiếp theo. MS (ESI) m/z: 256 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 17B: 1-Xyclopentyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)ure: Hợp chất trung gian 17A được hydro hóa ở 55 psi trong EtOH (25mL) với sự có mặt của PtO₂ (30 mg). Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và phân dịch lọc được cô để tạo ra 0,389 g hợp chất trung gian 17B dưới dạng chất rắn như dầu màu trắng. MS (ESI) m/z: 260,1 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 17: Hợp chất trung gian 17B được oxy hóa bằng MnO₂ (2,496 g, 28,7mmol) trong DCM (20mL). Sau 24 giờ, phản ứng được lọc qua Celite® và được cô để thu được 0,34 g (83%) chất rắn màu nâu. MS (ESI) m/z: 258,1 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 18: *tert*-butyl 4-(3,4-đihydroisoquinolin-5-yl)piperazin-1-carboxylat

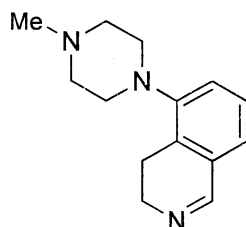


Hợp chất trung gian 18A: *tert*-butyl 4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)piperazin-1-carboxylat: Bỏ sung Boc₂O (0,539mL, 2,322mmol) trong dioxan (6mL) vào 5-(piperazin-1-yl)isoquinolin, HCl (0,58 g, 2,322mmol) và NaOH (5,11mL, 5,11mmol) trong dioxan (6mL), đã làm lạnh trong bể đá. Các chất hữu cơ được cất phần nhẹ và phản ứng được phân bố giữa H₂O (30mL) và EtOAc (100mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (15mL) và được làm khô (MgSO₄). Hợp chất được bảo

vệ bằng Boc đã thu gom dưới dạng dầu màu vàng (0,86 g), tiếp đó được hydro hóa ở 55 psi bằng PtO_2 trong EtOH. Sau đó, sản phẩm thô được lọc qua Celite® và được thu gom 0,73g (99%) sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI) m/z : 318,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian 18: Hợp chất trung gian 18A được khử và sau đó được oxy hóa theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất trung gian 17. MS (ESI) m/z : 316,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian 19: 5-(4-metylpiperazin-1-yl)-3,4-đihydroisoquinolin:

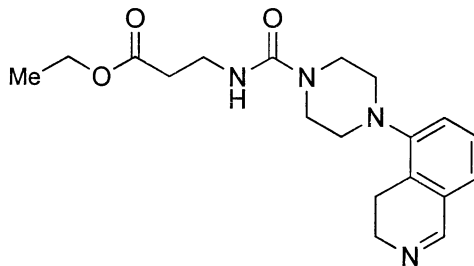


Hợp chất trung gian 19A: 5-(4-metylpiperazin-1-yl)isoquinolin: Bỏ sung natri metoxit (1,026mL, 4,48mmol) và paraformaldehyt (0,040 g, 1,332mmol) vào 5-(piperazin-1-yl) isoquinolin, HCl (0,28 g, 1,121mmol) trong MeOH (10mL). Sau 30 phút, natri borohyđrua (0,424 g, 11,21mmol) được bỏ sung vào hỗn hợp nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NaOH 1N (15mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 30mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (15mL) và được làm khô (MgSO_4) để tạo ra 0,267 g hợp chất trung gian 19A dưới dạng dầu màu vàng. MS (ESI) m/z : 228,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian 19: Hợp chất trung gian 19A được khử và sau đó được oxy hóa theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất trung gian 17. MS (ESI) m/z : 230,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian 20: Ethyl 3-(4-(3,4-đihydroisoquinolin-5-yl)piperazin-1-carboxamido) propanoat:

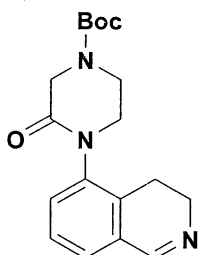
23541



Hợp chất trung gian 20A: Ethyl 3-(4-(isoquinolin-5-yl)piperazin-1-carboxamido)propanoat: Bổ sung DIEA (0,302mL, 1,730mmol) và ethyl 3-isoxyanatopropanoat (0,124 g, 0,865mmol) vào 5-(piperazin-1-yl)isoquinolin, HCl (0,216 g, 0,865mmol) trong DCM (5mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng H₂O (10mL) và được chiết bằng DCM (3 x 20mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (10mL) và được làm khô (MgSO₄) để tạo ra hợp chất trung gian 20A ở dạng chất rắn màu trắng (0,39 g). MS (ESI) m/z: 357,0 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 20: Hợp chất trung gian 20A được khử và sau đó được oxy hóa theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất trung gian 18. MS (ESI) m/z: 359,0 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 21: *tert*-butyl 4-(3,4-đihydroisoquinolin-5-yl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat:

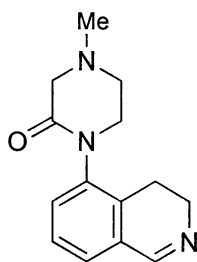


Hợp chất trung gian 21A: *tert*-Butyl 4-(isoquinolin-5-yl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat: Bổ sung DMSO (4mL), 1,10-phenanthroline (0,026 g, 0,144mmol) và K₂CO₃ (0,498 g, 3,60mmol) vào 5-bromisoquinolin (0,3 g, 1,442mmol) và *tert*-butyl 3-oxopiperazin-1-carboxylat (0,289 g, 1,442mmol). Hỗn hợp này được loại khí trong 10 phút và sau đó được bổ sung CuI (0,055 g, 0,288mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong ống kín trong bể dầu ở 130°C. Sau 24 giờ, phản ứng xảy ra không hoàn toàn.

Sau khi làm lạnh và loại khí bằng agon, CuI được bổ sung tiếp và tiếp tục gia nhiệt. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH_4OH loãng (15mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 30mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (15mL) và được làm khô (MgSO_4). Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha thông thường tiếp đó là HPLC. Sau khi phân bố giữa dung dịch NaHCO_3 bão hòa (15mL) và EtOAc (50mL), lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô (MgSO_4) để tạo ra 0,157 g (54%) hợp chất trung gian 21A ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) m/z: 328 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

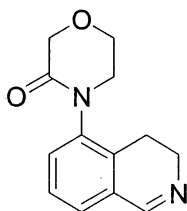
Hợp chất trung gian 21 được điều chế từ hợp chất trung gian 21A như được mô tả đối với hợp chất trung gian 18. MS (ESI) m/z: 330,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian 22: 1-(3,4-đihydroisoquinolin-5-yl)-4-metylpiperazin-2-on:



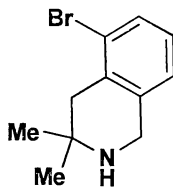
Hợp chất trung gian 22 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 21 thay thế 4-metylpiperazin-2-on cho *tert*-butyl 3-oxopiperazin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z: 244,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian 23: 4-(3,4-đihydroisoquinolin-5-yl)morpholin-3-on:



Hợp chất trung gian 23 được điều chế theo cùng cách như hợp chất trung gian 22 thay thế morpholin-3-on cho *tert*-butyl 3-oxopiperazin-1-carboxylat. MS (ESI) m/z: 231,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian 24: 5-bromo-3,3-đimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin:



Hợp chất trung gian 24A: 3-(2-bromophenyl)-2,2-đimetylpropannitril: Bổ sung LiHMDS (1,0 M trong THF) (80mL, 80mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa isobutyronitril (3,58 g, 52mmol) trong THF khô (30mL), được khuấy trong 20 phút, và bổ sung 1-bromo-2-(brommetyl)benzen (10 g, 40mmol) trong THF khô (70mL) vào dung dịch này. Sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH₄Cl bão hoà, được chiết bằng EtOAc (2 x), các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng H₂O, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô để tạo ra 9,5 g (99%) hợp chất trung gian 24A dưới dạng chất lỏng như rượu màu đỏ. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ở 7,57-7,60 (2 H, m), 7,30-7,34 (1 H, m), 7,12-7,17 (1 H, m), 3,08 (2 H, s), 1,4 (6 H, s)ppm.

Hợp chất trung gian 24B: Axit 3-(2-bromophenyl)-2,2-đimetylpropanoic: Bổ sung viên kali hydroxit (20 g, 359,24mmol) vào dung dịch chứa 24A (19 g, 79,83mmol) trong etylen glycol (100mL) và phản ứng được gia nhiệt ở 150°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, pha loãng bằng H₂O và lớp nước được rửa bằng EtOAc (2 x). Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1,5 N, được chiết bằng EtOAc (2 x) và các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng H₂O, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô. Sau đó, sản phẩm thô được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra 18,0 g, (87,8%) hợp chất trung gian 24B ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) m/z: 257 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 24C: 1-bromo-2-(2-isoxyanato-2-metylpropyl)benzen: Bổ sung từ từ TEA (4,7mL, 33,2mmol) và diphenylphosphoryl azit (9,17 g, 33,2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 24B (9,0 g, 35,0mmol) trong toluen (80mL) ở 0°C, được. Sau 45 phút ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được làm

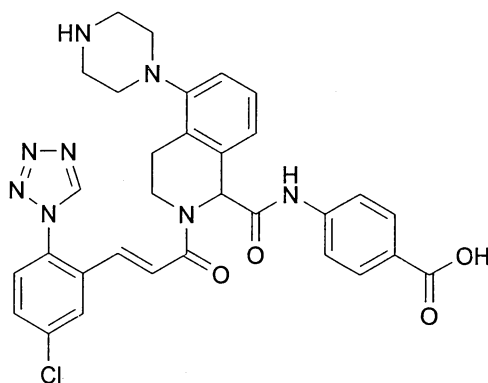
nguội bằng H₂O, và được chiết bằng EtOAc (2 x). Các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, H₂O, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô để tạo ra 8,0 g hợp chất trung gian 24C dưới dạng chất lỏng không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,59 (2 H, m), 7,30 (1 H, m), 7,14 (1 H, m), 3,03 (2 H, s), 1,41 (6 H, s)ppm.

Hợp chất trung gian 24D: Metyl 1-(2-bromophenyl)-2-metylpropan-2-ylcarbamate: Bổ sung MeOH (5,0mL, 157,5mmol) và bổ sung từ từ NaH (60% trong dầu) (3,8 g, 94,5mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất trung gian 24C (8,0 g, 31,5mmol) trong THF khô (80mL) ở 0°C. Sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước đá và được chiết bằng EtOAc hai lần. Các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng H₂O, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô để tạo ra hợp chất trung gian 24D (8,5 g, 94,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) m/z: 286,0 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 24E: Metyl 5-bromo-3,3-đimetyl-3,4-đihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat: Bổ sung từ từ paraformaldehyt (0,524 g, 17,5mmol) vào dung dịch chứa 24D (5,0 g, 17,5mmol) trong AcOH/H₂SO₄ (3:1; 15 + 5mL) ở 0°C. Sau 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng H₂O, được chiết bằng EtOAc (2 x). Các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, H₂O, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô để tạo ra 4,6 g hợp chất trung gian 24E dưới dạng chất lỏng màu nâu. MS (ESI) m/z: 300,0 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 24: 5-bromo-3,3-đimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin: Bổ sung 50% dung dịch nước KOH (23mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 24E (4,6 g) trong etylen glycol (50mL) và phản ứng được gia nhiệt ở 150°C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được pha loãng bằng H₂O, được chiết bằng EtOAc hai lần. Các chất hữu cơ đã gom được chiết bằng dung dịch HCl 1,5 N, lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 10%, được chiết bằng EtOAc hai lần và các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng H₂O, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô để tạo ra hợp chất trung gian 24 (1,5 g, 39,4%) dưới dạng chất lỏng màu nâu. MS (ESI) m/z: 242,2 (M+H)⁺.

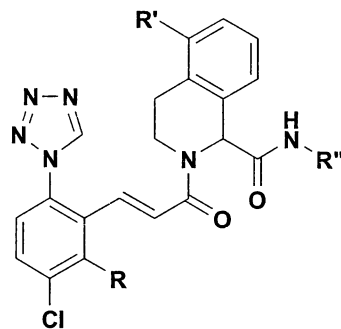
Ví dụ 1: Axit (E)-4-(2-(3-(5-clo-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, TFA



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 18 (0,1 g, 0,317mmol), hợp chất trung gian 6 (0,064 g, 0,317mmol) và hợp chất trung gian 2 (0,079 g, 0,317mmol) được gia nhiệt trong EtOH (3mL) tới nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô, tiếp đó là cho phản ứng với TFA/DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (0,018 g, 7,5 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,64 (1 H, br. S.), 10,68 (1 H, s), 9,79 (1 H, s), 8,60 (2 H, br. S.), 8,32 (1 H, d, $J = 2,02$ Hz), 7,75 - 7,89 (2 H, m), 7,63 - 7,71 (2 H, m), 7,60 (1 H, d, $J = 8,84$ Hz), 7,43 (1 H, d, $J = 15,41$ Hz), 7,32 (1 H, d, $J = 7,58$ Hz), 7,20 (1 H, t, $J = 7,83$ Hz), 6,97 (1 H, d, $J = 8,08$ Hz), 6,91 (1 H, d, $J = 15,41$ Hz), 5,72 (1 H, s), 4,23 (1 H, d, $J = 5,56$ Hz), 3,60 - 3,70 (1 H, m), 3,21 (4 H, br. S.), 2,85 - 3,11 (6 H, m)ppm. MS (ESI) m/z : 613,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC phân tích: RT = 5,54 phút.

Ví dụ trong bảng 2 dưới đây được điều chế bằng phản ứng Ugi như được mô tả trong Ví dụ 1, sử dụng hợp chất trung gian 1, hợp chất trung gian 2 hoặc hợp chất trung gian 3A; các sản phẩm trung gian imin tương ứng, được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất trung gian 18, từ các piperazin và 5-bromisoquinolin có sẵn trên thị trường; và các sản phẩm trung gian isoxyno benzoat thích hợp.

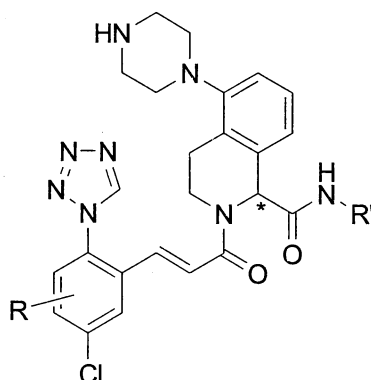
23541



Bảng 2

Ví dụ số	R	R'	R''	M+H	RT
2	H	Piperazin		587,0	5,54
3	F	Piperazin		631,0	5,62
4	F	Piperazin		660,1	5,40
5	F	Piperazin		605,1	6,06
6	F	Piperazin		612,1	5,88
7	F	Piperazin		687,2	7,08
8	F	Piperazin		587,3	5,93
9	F	Piperazin	6-indazol-1-CBz	761,2	6,63
10	F	Boc-piperazin	6-indazol-1- <i>t</i> Boc	827,1	12,14
11	F	Piperazin	6-indazol	627,2	5,51

Ví dụ trong bảng 3 dưới đây thu được từ việc tách HPLC không đối xứng của Ví dụ tương ứng, hoặc các sản phẩm trung gian của chúng tiếp đó là khử bảo vệ, trong bảng 2.



Bảng 3

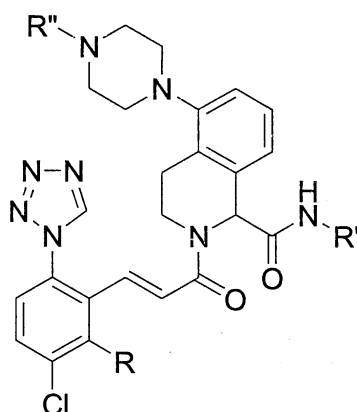
Ví dụ số	Đồng phân hóa học	R	R'	M+H	RT
12	chất đồng phân đối ảnh ^a R	2-F		631,1	5,16
13	chất đồng phân đối ảnh ^a S	2-F		631,1	5,16
14	chất đồng phân đối ảnh ^b S	4-F	6-indazol	627,1	5,75
15	chất đồng phân đối ảnh ^b R	4-F	6-indazol	627,1	5,70
16	chất đồng phân đối ảnh ^c R	4-F		631,0	5,30
17	chất đồng phân đối ảnh ^c S	4-F		630,9	5,27

a: Phương pháp HPLC không đối xứng: a: Chiralcel OJ-H, 250 X 21 mm ID, 5 µm sử dụng 25/25/50 MeOH-IPA-Heptan-0,1% DEA, tiếp đó 50/50 EtOH-IPA-0,1% DEA ở 18mL/phút.

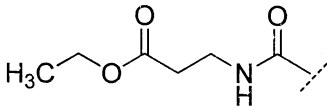
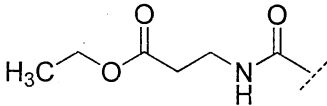
b: Chiralcel OD cột 5 cm x 50 cm và 20% Heptan/ 80% (1:1 EtOH/MeOH) ở 50mL/phút.

c: Chiralpak AS-H, 2 X 15 cm sử dụng 30% IPA-0,1% DEA/CO₂ (100 bar) ở 60mL/phút.

Ví dụ trong bảng 4 dưới đây được điều chế bằng phản ứng Ugi, như được thể hiện trong Ví dụ 1, sử dụng hợp chất trung gian imin tương ứng như các sản phẩm trung gian 18, 19 hoặc 20 hoặc imin được điều chế theo cách tương tự như hợp chất trung gian 20 bằng cách thay thế metyl clorofomat cho etyl 3-isoxyanatopropanoat. Các axit, sản phẩm trung gian 1, 2 hoặc 3A và isonitril, sản phẩm trung gian 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 1-flo-4-isoxyanobenzen có sẵn trên thị trường được sử dụng khi cần. Việc khử bảo vệ cuối *t*-butyl este hoặc carbamat bằng TFA/DCM tạo ra thành phẩm mong muốn như được mô tả trước đó.

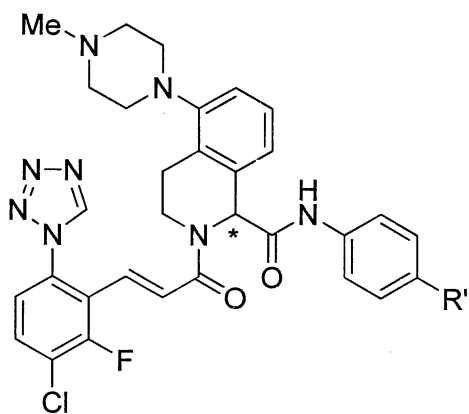


Bảng 4

Ví dụ số	R	R'	R''	M+H	RT
18	F	-4-PhCOOH	CH ₃	645,1	5,24
19	H	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃	656,1	5,8
20	F	-4-PhCN	CH ₃	626,2	5,10*
21	H	-4-PhCOOH		756,1	7,87
22	H	-4-PhCOOH	CH ₃ OOC-	671,1	8,49
23	H	-4-PhNHCOO CH ₃		785,1	8,20
24	F	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃ OOC-	660,1	5,43
25	F	-4-PhF	CH ₃ OOC-	663,4	9,50
26	F	-4-PhCN	CH ₃ OOC-	670,1	9,93
27	F	6-indazol	CH ₃	641,2	6,21

*phương pháp B

Ví dụ trong bảng 5 được thực hiện theo cách tương tự như Ví dụ 18 (Bảng 4) và được tách bằng HPLC không đối xứng.

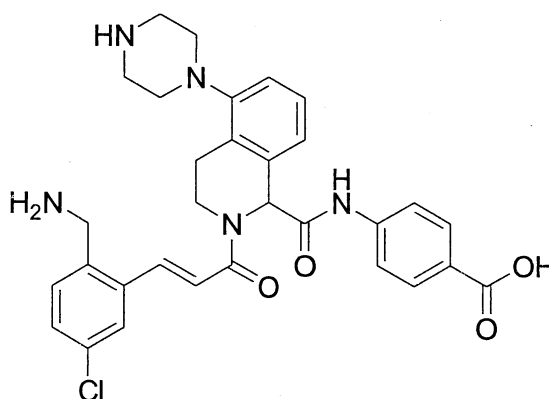


Ví dụ số	R'	Hóa lập thể	M+H	RT
28	COOEt	R-enantiomer ^a	673,3	6,47
29	COOEt	S-enantiomer ^a	673,3	6,46
30	COOH	R-enantiomer ^a	645,3	5,20
31	COOH	S-enantiomer ^a	645,3	5,20

a: Chiralpak IA SFC (250x21mm) sử dụng 40% EtOH-0,1% DEA/ 60% CO₂ ở 60mL/phút, 150 bar, 35°C.

Ví dụ 32:

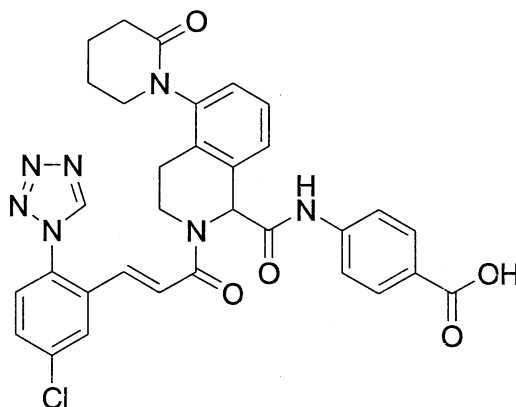
Axit (E)-4-(2-(3-(2-(Aminometyl)-5-clophenyl)acryloyl)-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối tri TFA:



Ví dụ 32 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 1, sử dụng hợp chất trung gian axit (E)-3-(2-((*tert*-butoxycarbonylamino)metyl)-5-clophenyl)acrylic trong phản ứng Ugi. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ở 7,98 (3 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,87 (1 H, d, *J* = 15,41 Hz), 7,69 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,48 - 7,58 (2 H, m), 7,29 - 7,45 (3 H, m), 7,16 (1 H, d, *J* = 7,83 Hz), 5,86 (1 H, s), 4,38 - 4,47 (1 H, m), 4,30 (2 H, s), 3,66 - 3,77 (1 H, m), 3,38 - 3,52 (4 H, m), 3,23 - 3,29 (4 H, m), 3,15 (2 H, d, *J* = 177 Hz)ppm. MS (ESI) *m/z*: 574,1 (M+H)⁺. HPLC phân tích: RT = 3,55 phút.

Ví dụ 33:

Axit (E)-4-(2-(3-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(2-oxopiperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic:



Hợp chất 33A: 1-(Isoquinolin-5-yl)piperidin-2-on: Bổ sung 5-bromopentanoyl clorua (0,223mL, 1,665mmol) tiếp đó là bổ sung THF (3mL) vào isoquinolin-5-amin (0,24 g, 1,665mmol) trong THF (5mL). Phản ứng được làm lạnh bằng bể đá và bổ sung 1M KOtBu trong THF (3,66mL, 3,66mmol) vào dung dịch nêu trên. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng H₂O (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 20mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (10mL) và được làm khô (MgSO₄) để tạo ra 0,4 g 33A dưới dạng chất rắn màu sẫm. MS (ESI) m/z: 227 (M+H)⁺.

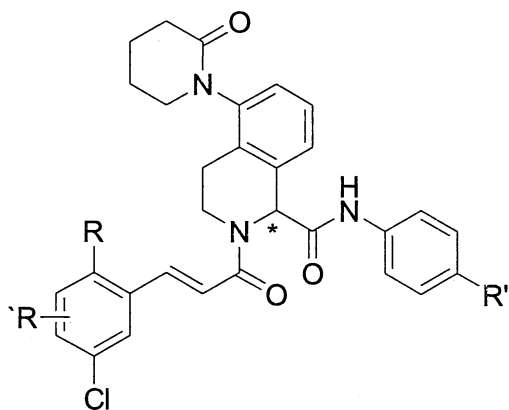
Hợp chất 33B: 1-(1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-5-yl)piperidin-2-on: Hợp chất 33A được hydro hóa ở 55 psi trong EtOH (20mL) với sự có mặt của PtO₂ (30 mg). Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và được cô để tạo ra 0,4 g dầu màu sẫm là sản phẩm mong muốn. MS (ESI) m/z: 231,3 (M+H)⁺.

Hợp chất 33C: 1-(3,4-đihydroisoquinolin-5-yl)piperidin-2-on: Hợp chất 33B (0,38 g, 1,650mmol) được oxy hóa bằng MnO₂ để tạo ra 0,36 g hợp chất 33C dưới dạng dầu màu sẫm. MS (ESI) m/z: 229,0 (M+H)⁺.

Hợp chất trong Ví dụ 33 được điều chế bằng phản ứng Ugi kết hợp hợp chất 33C với các sản phẩm trung gian 2 và 6 như trước đó đã mô tả ở ví dụ 1, tiếp đó là khử bảo vệ TFA. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,54 (1 H, s), 8,17 (1 H, t, *J* = 2,78 Hz), 7,90 -

8,03 (2 H, m), 7,61 - 7,73 (3 H, m), 7,56 - 7,60 (1 H, m), 7,52 (1 H, d, $J = 7,83$ Hz), 7,29 - 7,44 (2 H, m), 7,14 - 7,27 (2 H, m), 5,87 - 5,94 (1 H, m), 4,19 - 4,32 (1 H, m), 3,82 - 3,98 (1 H, m), 3,63 - 3,73 (1 H, m), 3,45 - 3,54 (1 H, m), 2,98 - 3,11 (1 H, m), 2,76 - 2,89 (1 H, m), 2,50 - 2,62 (2 H, m), 2,02 (4 H, br. s)ppm. MS (ESI) m/z : 626,0 $(M+H)^+$. HPLC phân tích: RT = 7,46 phút.

Hợp chất nêu ở Ví dụ trong bảng 6 dưới đây được điều chế bằng phản ứng Ugi như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng hợp chất trung gian 33C và các sản phẩm trung gian 1, 2, 3, 5 và 12 nếu thích hợp. Khử bảo vệ bằng TFA/DCM được tiến hành nếu cần. Các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ được phân lập bằng cách HPLC không đối xứng.



Bảng 6

Ví dụ số	Hóa lập thể	R	R'	R''	M+H	RT
34	Raxemic	tetrazol	2-F	COOH	644,1	7,50
35	chất đồng phân đối ảnh ^a S	tetrazol	2-F	COOH	644,1	7,62
36	chất đồng phân đối ảnh ^a R	tetrazol	2-F	COOH	644,1	7,69
37	chất đồng phân đối ảnh ^a S	tetrazol	2-F	COO ^t Bu	700,1	10,65
38	Raxemic	-COMe	2-F	COOH	618,0	8,10
39	chất đồng phân đối ảnh ^a R	-COMe	2-F	COOH	618,0	5,68
40	chất đồng phân đối ảnh ^a S	-COMe	2-F	COOH	618,0	5,68
41	chất đồng phân đối ảnh ^b R	tetrazol	4-F	COOH	643,9	7,75
42	chất đồng phân đối ảnh ^b S	tetrazol	4-F	COOH	643,9	7,76
43	Raxemic	tetrazol	2-F	COOEt	672,3	9,35
44	chất đồng phân đối ảnh ^c R	tetrazol	2-F	COOEt	672,3	9,02
45	chất đồng phân đối ảnh ^c S	tetrazol	2-F	COOEt	672,3	9,06

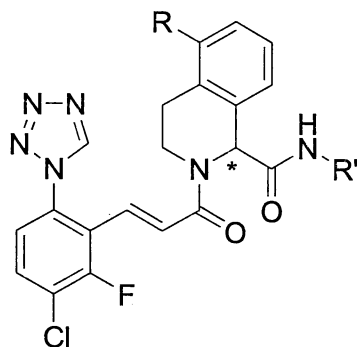
a: HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng Chiralcel OD 5x50 cm sử dụng 20% heptan và 80% (1:1MeOH/EtOH) ở 50mL/phút.

b: Chiralpak IA SFC, 150 X 30 mm sử dụng 55% EtOH-0,1% DEA/45% CO₂ ở 70mL/phút, 100 Bar, 35 °C.

c: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm 30 mm sử dụng 45% (4:1 IPA-EtOH-0,1%DEA+3% H₂O)/55% CO₂ ở 60mL/phút, 100 Bar, 35°C.

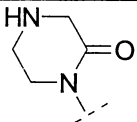
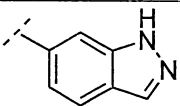
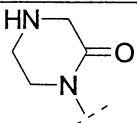
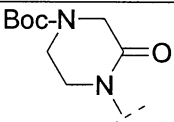
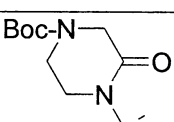
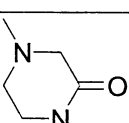
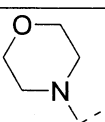
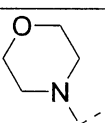
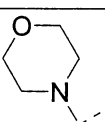
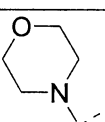
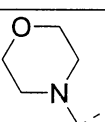
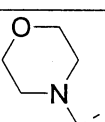
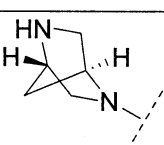
Ví dụ trong bảng 7 dưới đây được điều chế bằng phản ứng Ugi như được mô tả trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng các sản phẩm trung gian imin 19, 21, 22 hoặc 23 và các sản phẩm trung gian 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11 nếu thích hợp. Khử bảo vệ bằng TFA/DCM được tiến hành nếu cần. Các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được phân lập bằng cách HPLC không đối xứng ở hợp chất trung gian đã khử bảo vệ ở giai đoạn sau và sau đó, được khử bảo vệ tại vị trí được chỉ định.

23541



Bảng 7

Ví dụ số	Hóa lập thể	R	R'	M+H	RT
46	Raxemic		-4-PhCOOH	646,0	7,04
47	Raxemic			642,6	7,15
48	chất đồng phân đối ảnh ^a R		-4-PhCOOH	646,0	7,15
49	chất đồng phân đối ảnh ^a S		-4-PhCOOH	646,0	7,15
50	chất đồng phân đối ảnh ^a S		-4-PhCOOtBu	701,9	9,90
51	Raxemic		-4-PhCOOEt	674,0	8,61
52	Raxemic		-4-PhCOOH	779,1	8,76

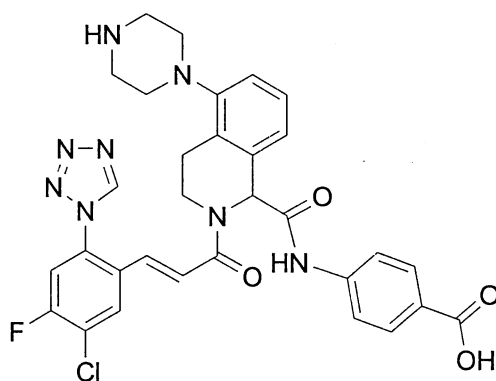
53	Raxemic			655,2	5,28
54	Raxemic		-4-PhCOOH	645,0	5,20
55	Raxemic		-4-PhCOOtBu	801,5	11,25
56	Raxemic		-4-PhCOOEt	773,5	10,3
57	Raxemic		-4-PhCOOtBu	715,3	6,82
58	Raxemic		-4- PhNHCOOCH ₃	661,0	9,33
59	Raxemic		-4-PhCOOtBu	688,3	10,8
60	Raxemic		4-PhCOOH	632,2	8,40
61	chất đồng phân đối ảnh ^b R		4-PhCOOH	632,3	8,44
62	chất đồng phân đối ảnh ^b S		4-PhCOOH	632,3	8,44
63	Raxemic		-4-PhCOOEt	660,3	10,6
64	Chất đồng phân không đối quang		4-PhCOOH	643,2	5,49

a: Chiralcel OD 5 x 50 cm sử dụng 20% Heptan/80% 1:1 EtOH/MeOH ở 50mL/phút.

b: Chiralpak 250x21mm, sử dụng AD-H sử dụng 45% (1:1EtOH-IPA-0,1%DEA)/55% CO₂ ở 60mL/phút, 100 bar, 35°C.

Ví dụ 65:

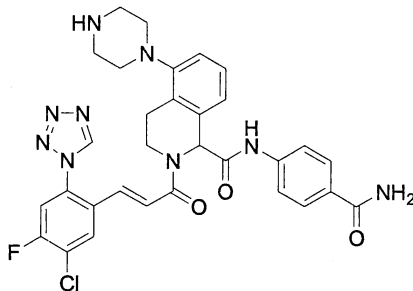
Axit (E)-4-(2-(3-(5-clo-4-flo-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối bis TFA



Ví dụ 65 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 1 thay thế hợp chất trung gian 5 cho hợp chất trung gian 2. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 10,22 - 10,48 (1 H, m), 9,37 - 9,51 (1 H, m), 8,11 - 8,28 (1 H, m), 7,75 - 7,96 (2 H, m), 7,45 - 7,66 (2 H, m), 7,15 - 7,34 (2 H, m), 6,97 - 7,18 (3 H, m), 5,63 - 5,75 (1 H, m), 4,09 - 4,32 (2 H, m), 3,48 - 3,61 (2 H, m), 3,24 - 3,43 (4 H, m), 2,97 - 3,19 (4 H, m)ppm. MS (ESI) m/z: 631 (M+H)⁺. HPLC phân tích: RT = 5,55 phút.

Ví dụ 66:

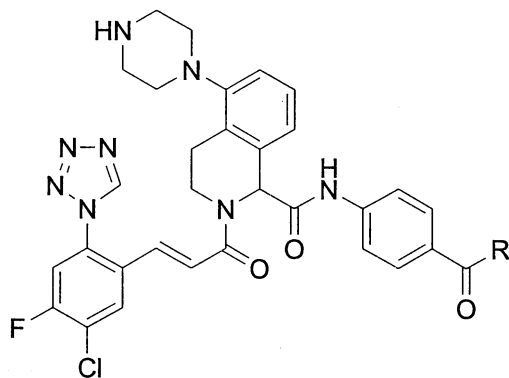
(E)-N-(4-carbamoylphenyl)-2-(3-(5-clo-4-flo-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamit, muối bis-TFA:



Hợp chất 66A: (E)-tert-butyl 4-(1-(4-carbamoylphenylcarbamoyl)-2-(3-(5-chloro-4-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)piperazine-1-carboxylat: Bổ sung amoni clorua (0,022 g, 0,410mmol), PyBOP (0,142 g, 0,274mmol) và DIEA (0,072mL, 0,410mmol) vào hợp chất 65 đã bảo vệ Boc (piperazin là Boc đã được bảo vệ) (0,2 g, 0,274mmol) trong DMF (2mL). Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa H₂O (15mL) và EtOAc (40mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng H₂O (2 x 10mL), 10% LiCl (10mL), nước muối (10mL) và được làm khô (MgSO₄). MS (ESI) m/z: 730,0 (M+H)⁺.

Ví dụ 66: Hợp chất 66A được khử bảo vệ bằng 30% TFA/DCM (10mL). Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng HPLC pha đảo và được đông khô để tạo ra 4,6 mg (1,8%) hợp chất của Ví dụ 66 dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 9,46 (1 H, s), 8,14 - 8,26 (1 H, m), 7,72 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,49 - 7,63 (4 H, m), 7,17 - 7,30 (2 H, m), 7,00 - 7,14 (2 H, m), 5,69 (1 H, s), 4,14 - 4,28 (1 H, m), 3,50 - 3,67 (1 H, m), 3,27 - 3,42 (4 H, m), 2,99 - 3,17 (6 H, m)ppm. MS (ESI) m/z: 630,0 (M+H)⁺. HPLC phân tích: RT = 5,26 phút.

Hợp chất nêu ở Ví dụ trong bảng 8 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 66 bằng cách sử dụng các amin thích hợp thay vào chỗ amoni clorua.



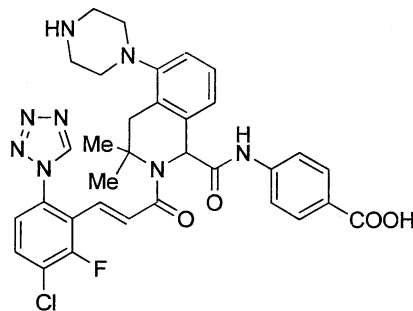
Bảng 8

Ví dụ số	R	M+H	RT
67	Xyclopropanamin	670,07	1,87*
68	2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)ethanamin	724,13	1,66*
69	Anilin	706,11	2,25*
70	N-(4-aminophenyl)axetamit	763,26	1,88*
71	Etyl	658,11	1,85*
72	N-(2-aminoetyl)axetamit	715,23	1,67*
73	3-aminopropanamit	701,14	1,64*
74	metyl 2-aminoaxetat	702,12	1,83*
75	3-metoxyanilin	736,20	2,30*
76	đimetylamin	658,1	5,52
77	Metylamin	643,9	5,38

* Cột sử dụng: Supelco Ascentis Express 4,6 x 50mm 2,7uM C18. Pha động: A = 5:95 Axetonitril:H₂O; B = 95:5 Axetritl:H₂O; Biến đổi = 0,05% TFA; Bước sóng: 220 nm. Các mẫu còn lại đã sử dụng phương pháp A.

Ví dụ 78:

Axit (E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-3,3-đimetyl-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối bis-TFA:



Hợp chất 78A: Benzyl 5-bromo-3,3-đimetyl-3,4-đihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat: Bổ sung 10% nước NaOH (5,4mL), tiếp đó là bổ sung từng giọt benzyl clorofomat (0,6mL, 4,12mmol) vào hợp chất trung gian 24 (900 mg, 3,75mmol) trong THF khô (9mL), ở 0°C. Sau 48 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng H₂O băng, được chiết bằng EtOAc (2 x), các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng H₂O, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô. Tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất 78A (0,6 g, 42,8%) dưới dạng chất lỏng màu trắng. MS (ESI) *m/z*: 347,0 (M+H)⁺.

Hợp chất 78B: Benzyl 5-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-3,3-đimetyl-3,4-đihydroisoquinolin-2(1*H*)-carboxylat: Bổ sung NaOtBu (215 mg, 2,24mmol), *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (358 mg, 1,92mmol), Pd₂(dba)₃ (3,6 mg, 0,004mmol) và BINAP (7,4 mg, 0,012mmol) vào hợp chất 78A (600 mg, 1,60mmol) trong toluen (5mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100 °C trong ống kín. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được làm nguội bằng H₂O, được chiết bằng EtOAc hai lần, các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng H₂O, nước muối, được làm khô qua khan Na₂SO₄, được lọc và cô. Tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất 78B (500 mg, 67%) dưới dạng chất lỏng màu xanh lá cây. MS (ESI) *m/z*: 480,4 (M+H)⁺.

Hợp chất 78C: *tert*-Butyl-4-(3,3-đimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)-piperazin-1-carboxylat: bổ sung 10% Pd/C (68 mg, 20 thể tích) vào hợp chất 78B (340 mg) trong EtOH (4mL) và phản ứng được hydro hóa trong điều kiện khí H₂ 14 psi. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và được rửa hai lần bằng MeOH. Các

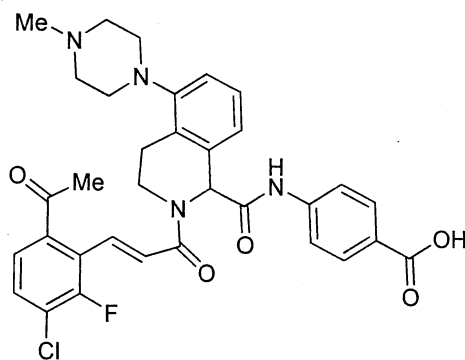
chất hữu cơ đã gom được làm bay hơi để tạo ra hợp chất 78C (170 mg, 69,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) m/z : 346,2 ($M+H$)⁺.

Hợp chất 78D: *tert*-Butyl-4-(3,3-đimetyl-3,4-đihydroisoquinolin-5-yl)piperazin-1-carboxylat: Bổ sung iot (281 mg, 2,21mmol) và NaOAc (60 mg, 0,73mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 78C (170 mg, 0,49mmol) trong EtOH (2mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 80°C. Sau 3 giờ, dung môi được làm bay hơi và phần lỏng còn lại được làm nguội bằng 10% dung dịch natri thiosulphat và được chiết hai lần bằng EtOAc và các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng H₂O. Lớp hữu cơ được chiết bằng 2mL dung dịch HCl 0,5 N và các lớp nước đã gom được bazơ hóa bằng dung dịch amoniac và được chiết hai lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ đã gom được rửa bằng H₂O, nước muối và được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô để tạo ra hợp chất 78D (90 mg, 53,2%). MS (ESI) m/z : 344,2 ($M+H$)⁺.

Hợp chất ở Ví dụ 78 được điều chế bằng phản ứng Ugi theo cách tương tự như Ví dụ 1 sử dụng hợp chất 78D, hợp chất trung gian 3, và hợp chất trung gian 6, tiếp đó là khử bảo vệ TFA và tinh chế HPLC. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,77 (1 H, s), 10,48 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,63 (2 H, bs), 7,88-7,97 (3 H, m), 7,66 (3 H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,29 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,07-7,11 (3,0 H, m), 5,74 (1 H, bs), 3,20- 3,23 (2 H, m), 3,06-3,10 (2 H, m), 2,94 (3 H, bs), 1,81 (3 H, s), 1,11 (3 H, s)ppm. LCMS m/z : 659,4 ($M+H$)⁺. HPLC phân tích: RT = 7,62 phút.

Ví dụ 79:

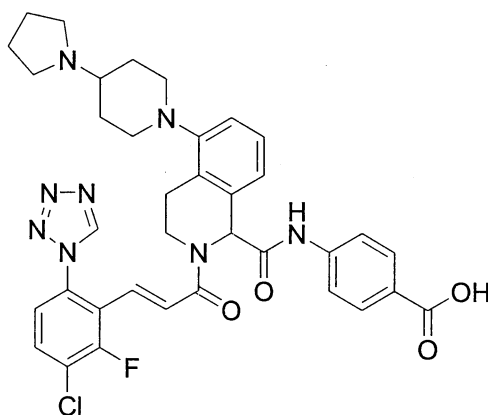
Axit (E)-4-(2-(3-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối bis-TFA



Hợp chất ở Ví dụ 79 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 19, hợp chất trung gian 6 và hợp chất trung gian 12, tiếp đó là khử bảo vệ TFA. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,83 (1 H, s), 9,51 - 9,65 (1 H, m), 7,88 (2 H, d, $J = 8,80$ Hz), 7,73 - 7,79 (1 H, m), 7,70 (2 H, d, $J = 8,80$ Hz), 7,56 (1 H, d, $J = 15,68$ Hz), 7,44 (1 H, d, $J = 7,70$ Hz), 7,28 (1 H, t, $J = 7,84$ Hz), 7,03 - 7,12 (2 H, m), 5,85 (1 H, s), 4,21 (1 H, ddd, $J = 12,04, 5,16, 4,81$ Hz), 3,59 - 3,67 (1 H, m), 3,47 - 3,56 (2 H, m), 3,18 - 3,31 (5 H, m), 3,09 - 3,17 (1 H, m), 2,99 - 3,05 (2 H, m), 2,85 - 2,93 (4 H, m), 2,59 (3 H, s) ppm. MS (ESI) m/z : 619 ($M+H$) $^+$. HPLC phân tích: RT = 5,0 phút.

Ví dụ 80:

Axit (E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối bis TFA

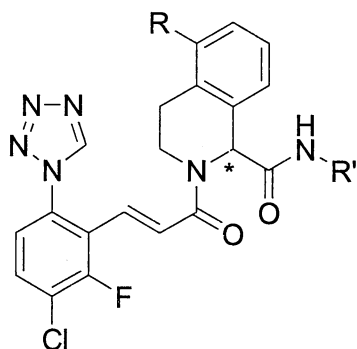


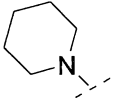
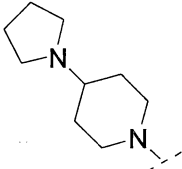
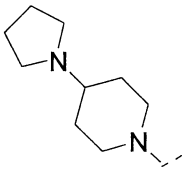
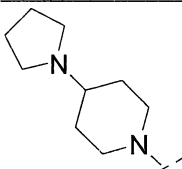
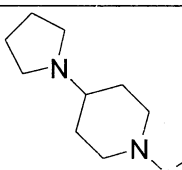
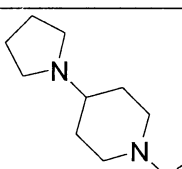
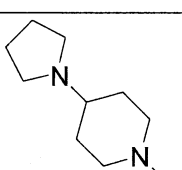
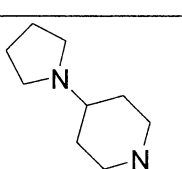
Hợp chất 80A: 5-(4-(Pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)isoquinolin: Bổ sung toluen (10mL) vào 5-bromisoquinolin (1 g, 4,81mmol), 4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin (1,112 g, 7,21mmol), và natri *tert*-butoxit (0,647 g, 6,73mmol), và hỗn hợp này được loại khí bằng agon. BINAP (0,090 g, 0,144mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,044 g, 0,048mmol) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt tới 130°C trong lò vi sóng trong 20 phút. Tinh chế bằng cách sắc ký pha thông thường để tạo ra 0,84g (62,7%) hợp chất 80A dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI) m/z : 282,1 ($M+H$) $^+$.

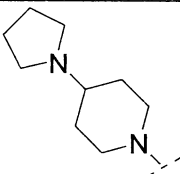
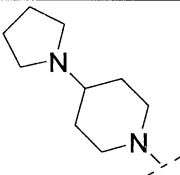
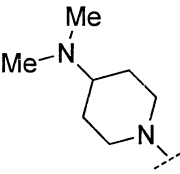
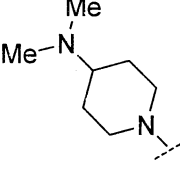
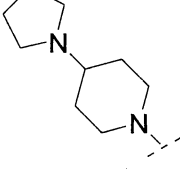
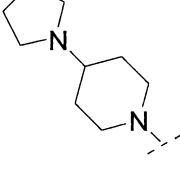
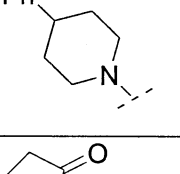
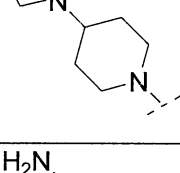
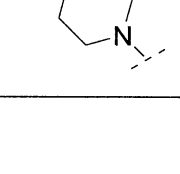
Hợp chất 80B: 5-(4-(Pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-3,4-dihydroisoquinolin: Hợp chất 80A được hydro hóa với sự có mặt của PtO_2 và sau đó được oxy hóa bằng MnO_2 để tạo ra 0,85g (62,8%) hợp chất 80B dưới dạng dầu màu vàng. MS (ESI) m/z : 284,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

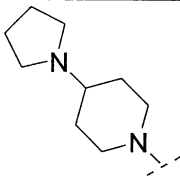
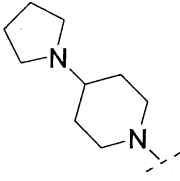
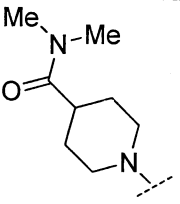
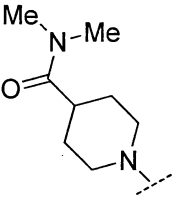
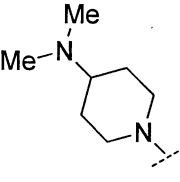
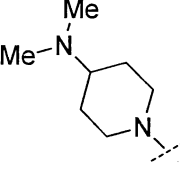
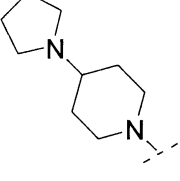
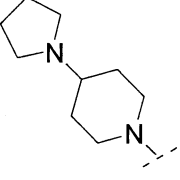
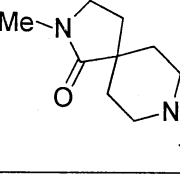
Hợp chất ở Ví dụ 80 được điều chế bằng phản ứng Ugi như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng 80B và các sản phẩm trung gian 3A và 6, tiếp đó là khử bảo vệ TFA. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,56 (1 H, s), 7,95 (2 H, d, $J = 8,59$ Hz), 7,72 - 7,85 (1 H, m), 7,64 (2 H, dd, $J = 8,72, 1,39$ Hz), 7,49 (1 H, dd, $J = 8,72, 1,39$ Hz), 7,23 - 7,42 (2 H, m), 7,14 - 7,23 (1 H, m), 7,07 (1 H, d, $J = 7,58$ Hz), 6,91 - 7,05 (1 H, m), 5,76 (1 H, s), 4,12 (1 H, ddd, $J = 11,75, 4,67, 4,55$ Hz), 3,72 (2 H, br. S.), 3,41 - 3,57 (1 H, m), 3,07 - 3,32 (7 H, m), 2,90 (1 H, t, $J = 11,24$ Hz), 2,57 - 2,71 (1 H, m), 2,14 - 2,38 (4 H, m), 1,83 - 2,11 (4 H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 699,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC phân tích: RT = 5,51 phút.

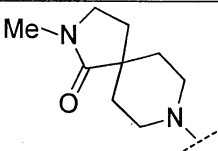
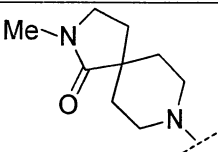
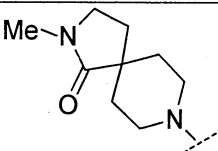
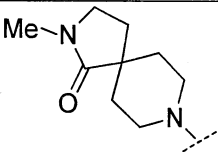
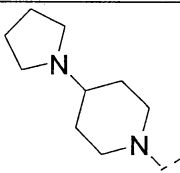
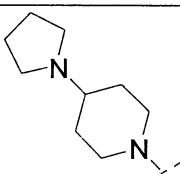
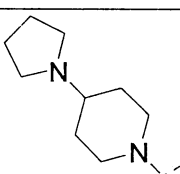
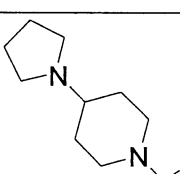
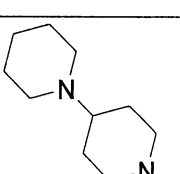
Hợp chất ở Ví dụ trong bảng 9 dưới đây được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ở Ví dụ 80 từ piperidin được thế và isonitril thích hợp (Các sản phẩm trung gian 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11 hoặc thương mại). Việc tách không đối xứng được tiến hành bằng cách sử dụng HPLC không đối xứng ở giai đoạn sau, các sản phẩm trung gian tiếp đó là khử bảo vệ và tinh chế tại vị trí được chỉ định.

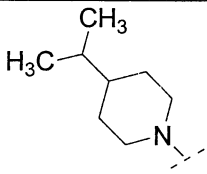
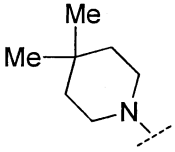
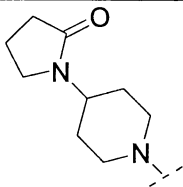
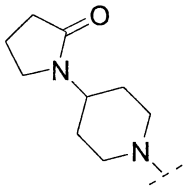
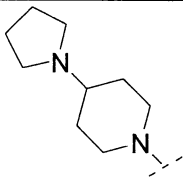
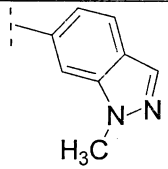
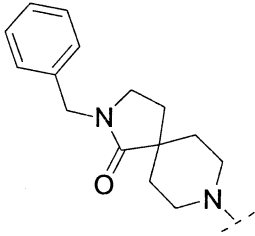
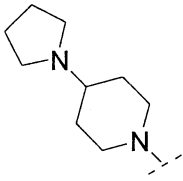
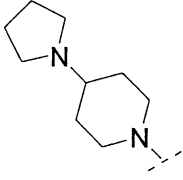


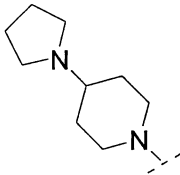
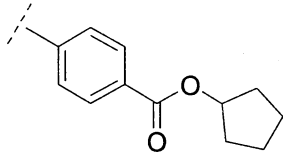
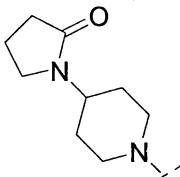
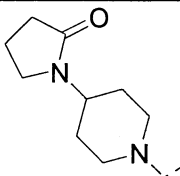
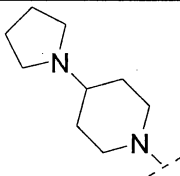
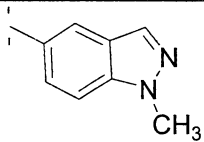
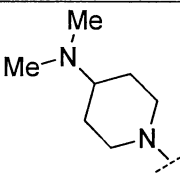
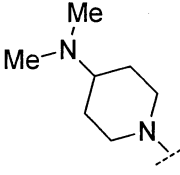
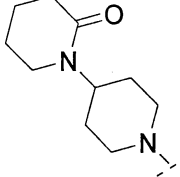
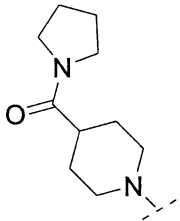
Ví dụ số	Hóa lập thể	R	R'	M+H	RT
81	Raxemic		-4-PhCOOH	630,3	7,46
82	Raxemic		-4-Ph-F	673,4	6,83
83	Raxemic		-4-PhCOOEt	727,4	6,70
84	Raxemic		-4-PhCOOtBu	755,4	8,73
85	Raxemic		4-PhCN	680,4	6,47
86	chất đồng phân đối ảnh ^a S		-4-Ph-F	673,5	6,69
87	chất đồng phân đối ảnh ^a S		-4-PhCOOH	699,4	5,90
88	chất đồng phân đối ảnh ^a R		-4-PhCOOH	699,4	5,91

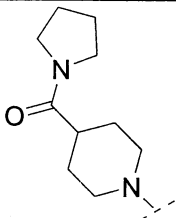
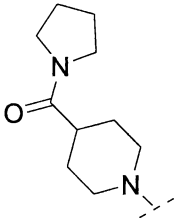
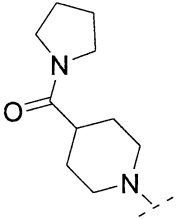
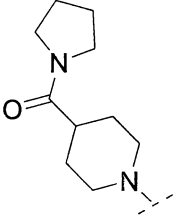
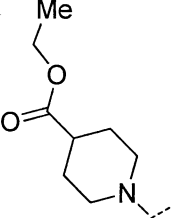
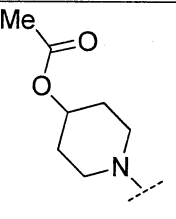
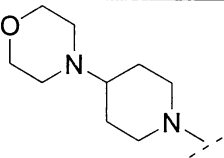
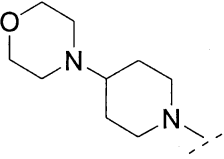
89	Raxemic		-4-PhNHCOOCH ₃	728,5	6,10
90	chất đồng phân đối ảnh ^a R		-4-Ph-F	673,5	6,85
91	Raxemic		-4-PhCOOtBu	729,5	7,28
92	Raxemic		-4-PhCOOH	673,5	5,65
93	chất đồng phân đối ảnh ^b R		-4-Ph-COOEt	727,6	6,88
94	chất đồng phân đối ảnh ^b S		-4-Ph-COOEt	727,6	6,85
95	Raxemic		-4-PhCOOH	706,3	9,61
96	Raxemic		-4-PhCOOH	713,3	7,45
97	Raxemic		-4-PhCOOH	645,4	5,19

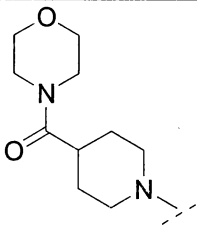
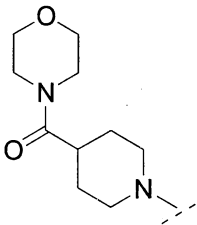
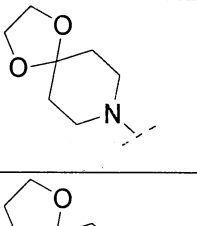
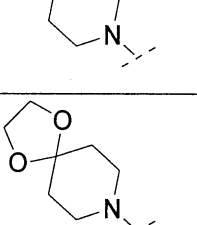
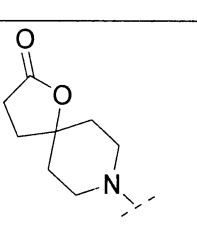
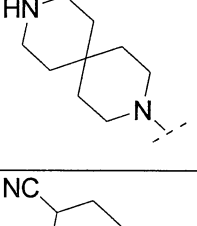
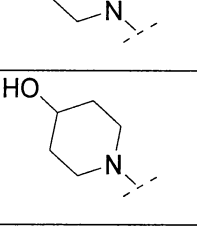
98	chất đồng phân đối ảnh ^c R		-4-PhNHCOOCH ₃	728,6	5,84
99	chất đồng phân đối ảnh ^c S		-4-PhNHCOOCH ₃	728,6	5,89
100	Raxemic		-4-PhCOOH	701,2	7,20
101	chất đồng phân đối ảnh ^h S		-4-PhCOOH	701,2	7,26
102	chất đồng phân đối ảnh ^a R		-4-PhCOOH	673,5	5,39
103	chất đồng phân đối ảnh ^a S		-4-PhCOOH	673,5	5,37
104	Raxemic		-4-Ph-Cl	689,5	6,94
105	Raxemic		-4-PhCOOnBu	755,6	7,65
106	Raxemic		-4-PhCOOH	713,5	7,02

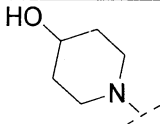
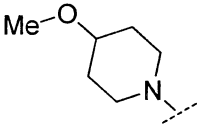
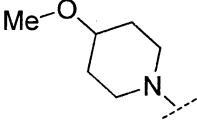
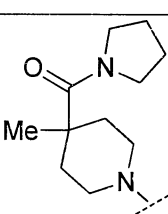
107	chất đồng phân đối ảnh ^e R		-4-PhCOOH	713,5	6,98
108	chất đồng phân đối ảnh ^e S		-4-PhCOOH	713,5	6,97
109	Raxemic		-4-PhCOOEt	741,6	8,45
110	chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOEt	741,3	9,20
111	chất đồng phân đối ảnh ^a R		-4-Ph-Cl	689,5	7,36
112	chất đồng phân đối ảnh ^a S		-4-Ph-Cl	689,5	6,95
113	chất đồng phân đối ảnh ^a R		-4-PhCOOnBu	755,6	8,03
114	chất đồng phân đối ảnh ^a S		-4-PhCOOnBu	755,7	8,05
115	Raxemic		-4-PhCOOH	713,5	6,70

116	Raxemic		-4-PhCOOH	672,5	9,62
117	Raxemic		4-PhCOOH	658,5	9,21
118	chất đồng phân đối ảnh ^c R		-4-PhCOOH	713,5	7,27
119	chất đồng phân đối ảnh ^c S		-4-PhCOOH	713,5	7,82
120	Raxemic			709,3	5,76
121	Raxemic		-4-PhCOOH	789,6	8,55
122	Raxemic		-4-PhCOOiPr	741,6	7,26
123	Raxemic		-4-PhCOOiBu	755,6	7,69

124	Raxemic			767,6	7,61
125	chất đồng phân đối ảnh ^d R		-4-Ph-COOEt	741,5	9,13
126	chất đồng phân đối ảnh ^d S		-4-Ph-COOEt	741,5	9,09
127	Raxemic			709,6	7,01
128	chất đồng phân đối ảnh ^e R		-4-PhCOOEt	701,5	7,45
129	chất đồng phân đối ảnh ^e S		-4-PhCOOEt	701,5	7,45
130	Raxemic		-4-PhCOOH	727,5	8,86
131	Raxemic		-4-PhCOOH	727,5	8,37

132	chất đồng phân đối ảnh ^f R		-4-PhCOOH	727,6	7,08
133	chất đồng phân đối ảnh ^f S		-4-PhCOOH	727,6	10,69?
134	Raxemic		-4-PhCOOEt	755,5	8,56
135	chất đồng phân đối ảnh ^f S		-4-PhCOOEt	755,3	9,3
136	Raxemic		-4-PhCOOH	702,0	13,02
137	Raxemic		-4-PhCOOH	688,3	10,47
138	Raxemic		-4-PhCOOH	715,3	6,19
139	chất đồng phân đối ảnh ^k S		-4-PhCOOH	715,4	6,20

140	Raxemic		-4-PhCOOH	743,3	6,75
141	chất đồng phân đối ảnh ^f S		-4-PhCOOH	743,3	7,24
142	Raxemic		-4-PhCOOH	688,4	10,36
143	chất đồng phân đối ảnh ^g S		-4-PhCOOH	688,2	9,33
144	chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOMe	702,3	2,18**
145	Raxemic		-4-PhCOOH	700,2	8,75
146	Raxemic		-4-PhCOOH	699,4	5,61
147	Raxemic		-4-PhCOOH	655,3	9,54
148	Raxemic		-4-PhCOOH	646,3	6,94

149	chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH	646,2	7,38
150	Raxemic		-4-PhCOOH	660,3	9,37
151	chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH	660,3	8,45
152	Raxemic		-4-PhCOOH	741,4	7,89

a: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm ID, 5àm, sử dụng 55/45 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0,1% DEA ở 60mL/phút, 150 bar BP, 40°C.

b: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm ID, 5àm, sử dụng 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0,1% DEA ở 90mL/phút, 150 bar BP, 40°C.

c: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm ID, 5àm, sử dụng 40/60 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0,1% DEA ở 60mL/phút, 125 bar BP, 40°C.

d: Chiralpak AD-H, 150 X 20 mm ID, 5àm, sử dụng 50/50 CO₂/IPA-0,1% DEA ở 55mL/phút, 150 bar BP, 35°C.

e: Chiralpak AS-H, 150 X 20 mm ID, 5àm, sử dụng 60/40 CO₂/MeOH-0,1% DEA ở 60mL/phút, 100 bar BP, 35°C.

f: Chiralpak AD-H, 250 X 30 mm ID, 5àm, sử dụng 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-0,1% DEA ở 100mL/phút, 150 bar BP, 40°C.

g: Chiralpak AD-H, 150 X 21 mm ID, 5àm, sử dụng 55/45 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0,1% DEA ở 45mL/phút, 150 bar BP, 40°C.

h: Chiralpak AD-H, 150 X 21 mm ID, 5àm, sử dụng 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0,1% DEA ở 50mL/phút, 150 bar BP, 50°C.

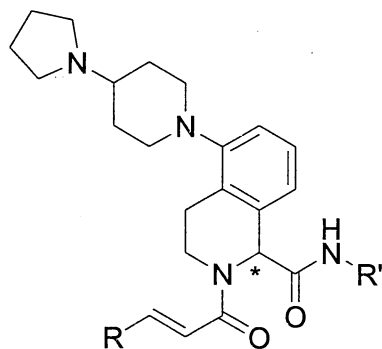
i: Chiralpak OD-H, 250 X 30 cm ID, 5àm, sử dụng 65/35 CO₂/EtOH-0,1%DIPA ở 90mL/phút, 150 bar BP, 45°C.

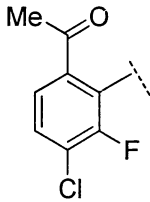
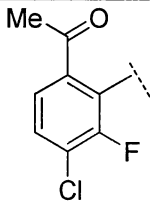
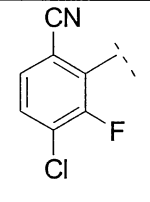
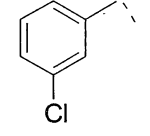
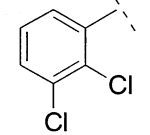
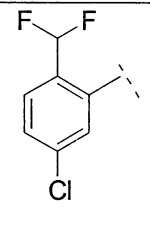
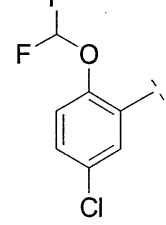
j: Chiralpak AD-H, 25 X 2 cm ID, 5àm, sử dụng 60/40 CO₂/IPA-20 mM NH₄OH ở 50mL/phút, 100 bar BP.

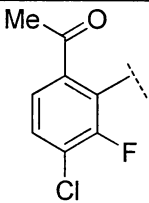
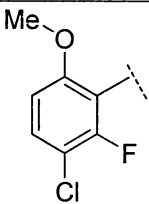
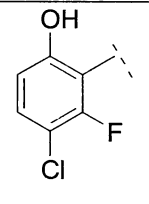
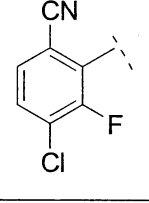
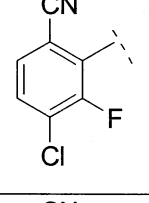
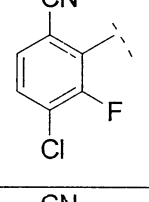
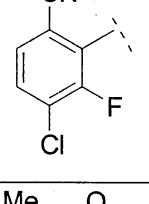
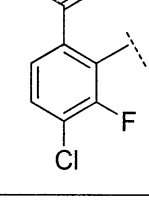
k: Chiralcel OJ-H, 25 X 2 cm ID, 5àm, sử dụng 70/30 CO₂/IPA-0,1% DEA ở 70mL/phút, 100 bar BP.

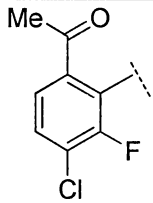
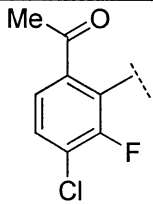
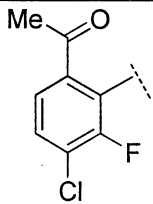
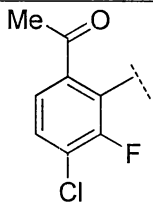
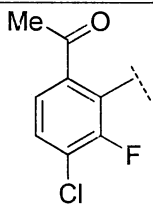
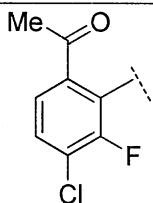
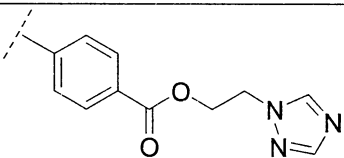
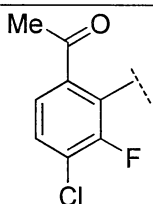
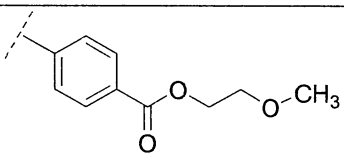
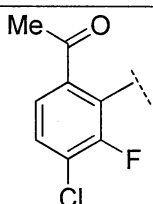
** LCMS thời gian lưu.

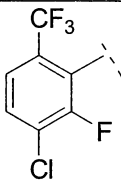
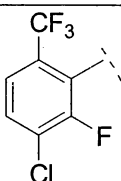
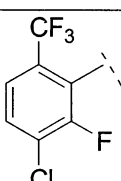
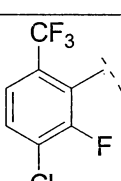
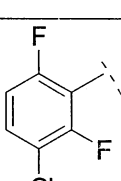
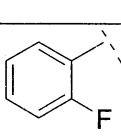
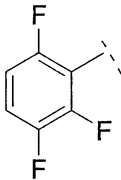
Hợp chất nêu ở Ví dụ trong bảng 10 dưới đây được điều chế theo cách tương tự như hợp chất ở Ví dụ 80 thay thế hợp chất trung gian 3A cho axit carboxylic thích hợp đã nêu và được tách bằng HPLC không đối xứng trên các sản phẩm trung gian ở giai đoạn sau, tiếp đó là khử bảo vệ và tinh chế tại vị trí được chỉ định.



Ví dụ	Hóa lập thể	R	R'	M+H	RT
153	Raxemic		-4-PhCOOtBu	729,4	7,76
154	Raxemic		-4-PhCOOH	673,5	6,07
155	Raxemic		-4-PhCOOH	656,5	6,18
156	Raxemic		-4-PhCOOH	613,4	6,31
157	Raxemic		-4-PhCOOH	647,5	7,45
158	Raxemic		-4-PhCOOH	663,5	6,39
159	Raxemic		-4-PhCOOH	679,6	6,47

160	Raxemic		-4-PhCOOEt	701,6	7,07
161	Raxemic		-4-PhCOOH	661,2	6,99
162	Raxemic		-4-PhCOOH	647,2	7,16
163	chất đồng phân đối ảnh ^a R		-4-PhCOOH	656,4	5,99
164	chất đồng phân đối ảnh ^a S		-4-PhCOOH	656,4	5,97
165	Raxemic		-4-PhCOOEt	684,5	9,90
166	chất đồng phân đối ảnh ^c S		-4-PhCOOEt	684,3	7,39
167	chất đồng phân đối ảnh ^a R		-4-PhCOOH	673,4	5,83

168	chất đồng phân đối ảnh ^a S		-4-PhCOOH	673,4	5,82
169	chất đồng phân đối ảnh ^a R		-4-PhCOOEt	701,4	7,05
170	chất đồng phân đối ảnh ^a S		-4-PhCOOEt	701,4	7,06
171	chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOBzl	763,2	6,72*
172	chất đồng phân đối ảnh S		-4- PhCOOCH ₂ CON(CH ₃) ₂	758,2	6,74
173	chất đồng phân đối ảnh S			768,2	6,53
174	chất đồng phân đối ảnh S			731,2	7,59
175	Raxemic		-4-PhCOOCH ₃	687,1	7,53

176	Raxemic		-4-PhCOOH	699,5	8,26
177	chất đồng phân đối ảnh ^b S		-4-PhCOOEt	727,5	9,14
178	chất đồng phân đối ảnh ^b S		-4-PhCOOH	699,5	6,81
179	chất đồng phân đối ảnh ^b R		-4-PhCOOH	699,5	6,84
180	Raxemic		-4-PhCOOH	649,5	7,86
181	Raxemic		-4-PhCOOH	597,5	6,08
182	Raxemic		-4-PhCOOH	633,5	6,87

a: Chiralpak AD-H, 250 X 21 cm ID, 5àm, sử dụng 50/50 CO₂/EtOH-IPA-0,1% DEA ở 60mL/phút, 125 bar BP, 40 °C.

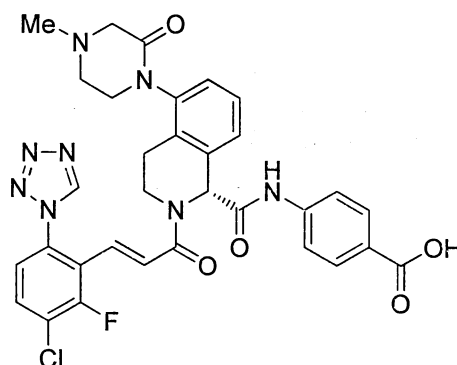
b: Chiralpak AD-H, 250 X 21 cm ID, 5àm, sử dụng 60/40 CO₂/EtOH-IPA-0,1% DEA ở 45mL/phút, 150 bar BP, 50 °C.

c: Chiralcel OD-H, 250 X 30 mm ID, 5µm, sử dụng 55/45 CO₂/EtOH-IPA-0,1% DEA ở 85mL/phút, 100 bar BP, 40 °C.

• *Phương pháp B

Ví dụ 183:

Axit (R,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối TFA

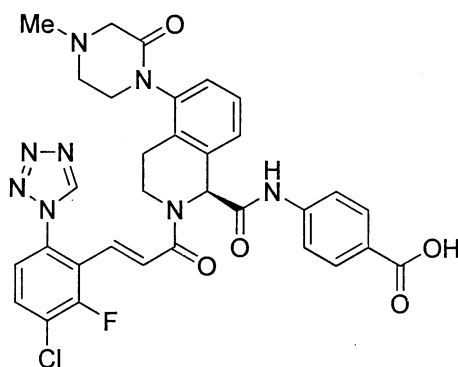


Ví dụ 57 (Bảng 7): (E)-*tert*-butyl 4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoat: Hợp chất trung gian 3A (0,320 g, 1,192mmol) và hợp chất trung gian 22 (0,29 g, 1,192mmol) được kết hợp vào lọ nhỏ trong EtOH (5mL) và sau 10 phút, hợp chất trung gian 6 (0,315 g, 1,550mmol) trong EtOH (3mL) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt ở 55°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần lỏng cạn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel, tiếp đó là HPLC pha đảo và được đông khô để tạo ra 0,339g (32,6%) hợp chất ở Ví dụ 57 (Bảng 7) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 9,44 (1 H, s), 7,74 - 7,84 (2 H, m), 7,62 - 7,73 (1 H, m), 7,43 - 7,58 (3 H, m), 7,37 (1 H, dd, J = 8,72, 1,64 Hz), 7,31 (1 H, td, J = 7,83, 2,78 Hz), 7,19 (1 H, t, J = 6,82 Hz), 6,98 - 7,11 (1 H, m), 6,79 - 6,94 (1 H, m), 5,80 (1 H, s), 3,94 - 4,20 (3 H, m), 3,84 - 3,95 (1 H, m), 3,62 - 3,80 (3 H, m), 3,53 - 3,64 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 2,92 - 2,96 (1 H, m), 2,61 - 2,77 (1 H, m), 1,47 (9 H, d, J = 2,02 Hz)ppm. MS (ESI) m/z : 715,3. HPLC phân tích: RT = 6,82 phút.

Hợp chất ở Ví dụ 183 được điều chế từ hợp chất Ví dụ 57 (Bảng 7) và được tách làm pic phân giải đầu tiên sau khi tách HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng Chiralpak AD-H, 250 X 30 mm, 5 μ m, sử dụng 60/40 CO₂/1:1 EtOH-IPA-0,1% DEA ở 90mL/phút, 150 bar BP, 35°C tiếp đó là khử bảo vệ bằng TFA/DCM và tinh chế HPLC để tạo ra 96,8 mg (25,8%) chất màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 9,44 (1 H, s), 7,78 - 7,95 (2 H, m), 7,69 (1 H, td, J =8,08, 2,53 Hz), 7,44 - 7,60 (3 H, m), 7,27 - 7,41 (2 H, m), 7,15 - 7,25 (1 H, m), 6,98 - 7,11 (1 H, m), 6,77 - 6,98 (1 H, m), 5,78 - 5,88 (1 H, m), 3,83 - 4,19 (4 H, m), 3,64 - 3,80 (3 H, m), 3,54 - 3,64 (1 H, m), 3,03 (3 H, s), 2,93 - 3,00 (1 H, m), 2,63 - 2,78 (1 H, m)ppm MS (ESI) m/z : 659,3 (M+H)⁺. HPLC phân tích: RT = 4,90 phút.

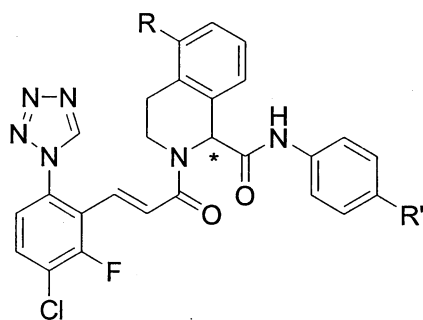
Ví dụ 184:

Axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flu-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối TFA



Hợp chất ở Ví dụ 184 được phân lập là chất đồng phân đối ảnh phân giải lần thứ hai từ hợp chất ở Ví dụ 57 (Bảng 7) và được khử bảo vệ và tinh chế như được mô tả trong Ví dụ 183 để tạo ra 104 mg (27,7%) chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 9,45 (1 H, s), 7,79 - 7,92 (2 H, m), 7,64 - 7,74 (1 H, m), 7,44 - 7,62 (3 H, m), 7,27 - 7,43 (2 H, m), 7,15 - 7,24 (1 H, m), 6,97 - 7,12 (1 H, m), 6,72 - 6,90 (1 H, m), 5,77 - 5,88 (1 H, m), 3,82 - 4,17 (4 H, m), 3,53 - 3,82 (4 H, m), 2,99 - 3,03 (1 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,60 - 2,77 (1 H, m)ppm. MS (ESI) m/z : 659,3 (M+H)⁺. HPLC phân tích: RT = 4,94 phút.

Các hợp chất liệt kê trong bảng 11 dưới đây được tách sau khi tách HPLC không đối xứng của các raxemic thích hợp liệt kê ở Ví dụ.



Bảng 11

Ví dụ số	Ví dụ số Raxemic	Hóa lập thể	R	R'	M+H	RT
185	63	chất đồng phân đối ảnh ^a S		- COOEt	660,4	10,13
186	63	chất đồng phân đối ảnh ^a R		- COOEt	660,4	10,14
187	54	chất đồng phân đối ảnh ^b R		-COOH	645,3	4,85
188	54	chất đồng phân đối ảnh ^b S		-COOH	645,3	4,87
189	56	chất đồng phân đối ảnh ^c R		- COOEt	672,3	5,80
190	56	chất đồng phân đối ảnh ^c S		- COOEt	672,3	5,77

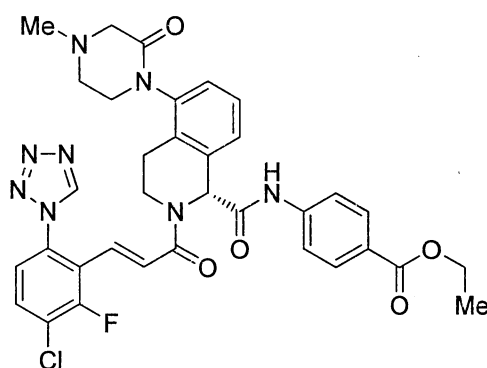
a: Chiralpak IA, 250 X 30 mm, 5μm, sử dụng 60/40 CO₂/1:1EtOH-IPA-0,1% DEA ở 90mL/phút, 150 bar BP, 35°C.

b: Chiralpak IA, 250 X 21 mm, 5àm, sử dụng 55/45 to 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN ở 40mL/phút, 150 bar BP, 35°C.

c: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm, 5àm, sử dụng 55/45 to 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN ở 40mL/phút, 150 bar BP, 35°C

Ví dụ 191:

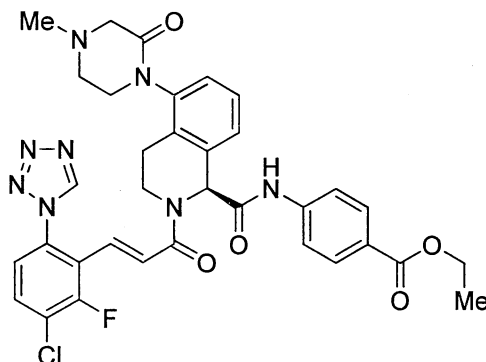
(R,E)-Etyl 4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxo-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoat, muối TFA



Hợp chất ở Ví dụ 191 được điều chế như hợp chất ở Ví dụ 189 (Bảng 11) bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 22, hợp chất trung gian 9 và hợp chất trung gian 3A để tạo ra 84,4mg (43%) pic thứ nhất sau khi tách HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng Chiralpak IA, 250 X 30 mm, 5àm, sử dụng 60/40 CO₂/1:1 EtOH-IPA-0,1% DEA ở 100mL/phút, 150 bar BP, 40°C. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 9,50 (1 H, s), 7,85 - 7,96 (2 H, m), 7,72 - 7,77 (1 H, m), 7,61 (2 H, dd, *J* = 8,79, 6,05 Hz), 7,48 - 7,56 (1 H, m), 7,44 (1 H, d, *J* = 8,79 Hz), 7,35 (1 H, td, *J* = 7,83, 3,02 Hz), 7,16 - 7,27 (1 H, m), 7,05 - 7,14 (1 H, m), 6,94 - 7,05 (1 H, m), 5,84 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 4,22 - 4,33 (2 H, m), 4,09 (1 H, s), 3,51 - 3,82 (2 H, m), 3,43 (2 H, br. S.), 2,94 - 3,07 (4 H, m), 2,70 - 2,81 (1 H, m), 2,55 (3 H, br. S.), 1,25 (3 H, t, *J* = 7,42 Hz) ppm. MS (ESI) *m/z*: 687,3 (M+H)⁺. HPLC phân tích: RT = 5,91 phút.

Ví dụ 192:

(S,E)-Etyl 4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxo-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoat, muối TFA

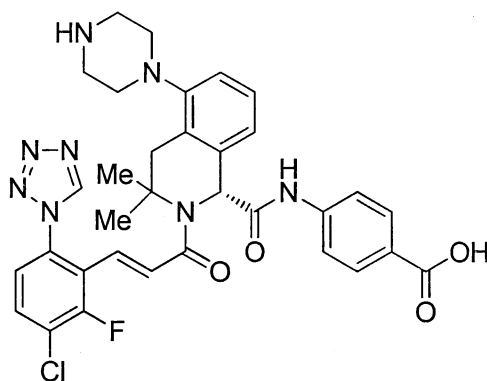


Hợp chất ở Ví dụ 192 được điều chế như hợp chất trong Ví dụ 190 (Bảng 11) bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 22, hợp chất trung gian 9 và hợp chất trung gian 3A để tạo ra 84,4mg (43%) dưới dạng pic thứ hai sau khi tách HPLC không đối xứng sử dụng Chiralpak IA, 250 X 30 mm, 5àm, sử dụng 60/40 CO₂/1:1 EtOH-IPA-0,1% DEA ở 100mL/phút, 150 bar BP, 40°C. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 9,54 (1 H, s), 7,90 - 7,99 (2 H, m), 7,74 - 7,82 (1 H, m), 7,61 - 7,70 (2 H, m), 7,56 (1 H, dd, J = 19,24, 7,70 Hz), 7,47 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 7,38 (1 H, td, J = 7,70, 3,85 Hz), 7,24 (1 H, t, J = 6,87 Hz), 6,98 - 7,16 (2 H, m), 5,88 (1 H, d, J = 8,24 Hz), 4,26 - 4,38 (2 H, m), 4,06 - 4,16 (1 H, m), 3,60 - 3,81 (3 H, m), 3,47 - 3,58 (1 H, m), 3,02 - 3,16 (2 H, m), 2,83 - 2,95 (2 H, m), 2,75 - 2,85 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 1,36 (3 H, t, J = 7,15 Hz) ppm. MS (ESI) m/z : 687,3 (M+H)⁺. HPLC phân tích: RT = 5,90 phút.

Ví dụ 193:

Axit (R,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-3,3-đimetyl-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối bis-TFA.

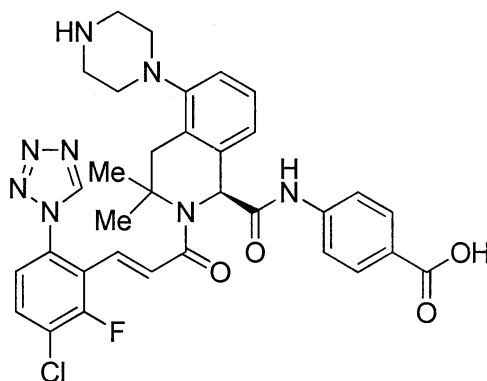
23541



Hợp chất ở Ví dụ 193 được điều chế từ hợp chất trung gian *tert*-butyl este ở Ví dụ 78 bằng cách tách HPLC không đối xứng nhờ sử dụng Chiralpak IA (250 x 4,6) mm rửa giải bằng hexan:EtOH (50:50) và 0,2% DEA ở 1mL/phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,77 (1 H, s), 10,48 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,67 (2 H, q), 7,95 (2 H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,88 (1 H, bs), 7,64 (3 H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,53 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,29 (1 H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,07-7,11 (3,0 H, m), 5,74 (1 H, bs), 3,23 (2 H, q), 3,08 (2 H, t, $J = 12,4$ Hz), 2,91-2,95 (3 H, m), 1,81 (3 H, s), 1,11 (3 H, s)ppm. MS (ESI) m/z : 659,2 ($M+H$) $^+$. HPLC phân tích: RT = 11,26 phút.

Ví dụ 194:

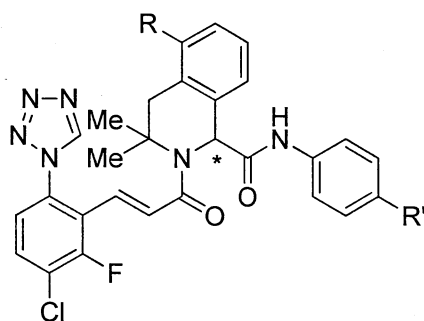
Axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-3,3-đimetyl-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối bis-TFA



Hợp chất ở Ví dụ 194 được điều chế từ hợp chất trung gian *tert*-butyl este ở Ví dụ 78 bằng cách tách HPLC không đối xứng nhờ sử dụng Chiralpak IA (250 x 4,6) mm rửa giải bằng hexan:EtOH (50:50) và 0,2% DEA ở 1mL/phút. ^1H NMR (400

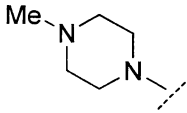
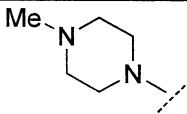
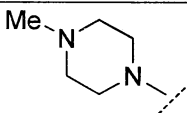
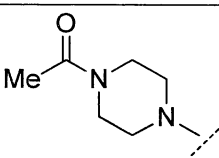
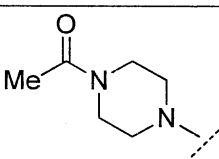
MHz, DMSO- d_6) δ 12,77 (1 H, s), 10,51 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,68 (2 H, bs), 7,95 (2 H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,88 (1 H, bs), 7,65 (3 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,52 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,29 (1 H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,09 (3 H, t, $J = 9,2$ Hz), 6,82 (1 H, bs), 5,79 (1 H, bs), 3,15-3,35 (2 H, m), 3,10-2,80 (5 H, m), 1,80 (3 H, s), 1,10 (3 H, s). MS (ESI) m/z : 659,2 ($M+H$) $^+$. HPLC phân tích: RT = 11,28 phút.

Các hợp chất liệt kê trong bảng 12 dưới đây được tách sau khi tách HPLC không đối xứng raxemic thích hợp liệt kê ở Ví dụ.



Bảng 12

Ví dụ số	Hóa lập thể	R	R'	M+H	RT
195	chất đồng phân đối ảnh ^a S		-COOH	658,2	2,093
196	chất đồng phân đối ảnh ^a R		-COOH	658,2	2,094
197	chất đồng phân đối ảnh ^b S		- COOEt	688,2	2,141
198	chất đồng phân đối ảnh ^b R		- COOEt	688,2	2,142
199	chất đồng phân đối ảnh ^c S		-COOH	660,2	1,974
200	chất đồng phân đối ảnh ^c R		-COOH	660,2	1,973

201	chất đồng phân đối ảnh ^d S		-COOH	673,2	1,515
202	chất đồng phân đối ảnh ^d R		-COOH	673,2	1,509
203	chất đồng phân đối ảnh ^d S		- COOEt	701,2	1,746
204	chất đồng phân đối ảnh ^d S		-COOH	701,2	1,859
205	chất đồng phân đối ảnh ^d R		-COOH	701,2	1,858

1.a: Chiralpak AD-H, 250 X 30 mm, 5àm, sử dụng 40/60 CO₂/1:1EtOH-IPA-0,1% DEA ở 90,0mL/phút, 150 bar BP, 35°C.

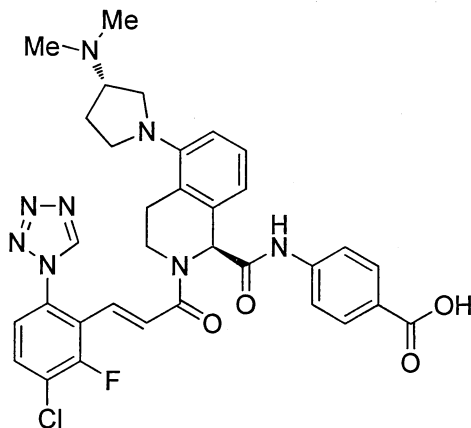
2.b: Chiralpak IA, 250 X 30 mm, 5àm, sử dụng 60/40 CO₂/1:1EtOH-IPA-0,1% DEA ở 90,0mL/phút, 150 bar BP, 35°C.

3.c: Chiralpak IA, 250 X 21 mm, 5àm, sử dụng 55/45 đến 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN ở 40,0mL/phút, 150 bar BP, 35 °C.

4.d: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm, 5àm, sử dụng 55/45 đến 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN ở 40,0mL/phút, 150 bar BP, 3 °C

Ví dụ 206:

Axit 4-((S)-2-((E)-3-(3-clo-2-flo-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-((S)-3-(đimetyluramino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối bis-TFA

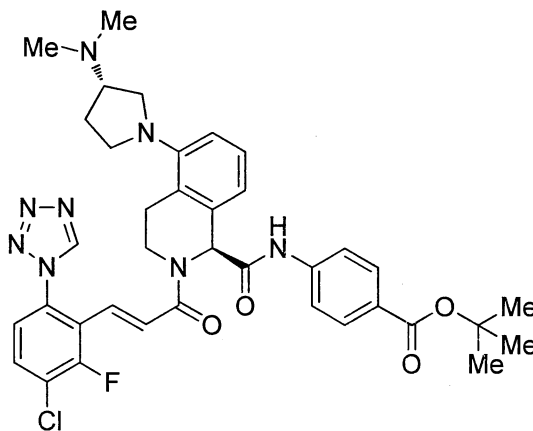


Hợp chất 206A: (S)-1-(3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin: Bổ sung toluen đã loại khí (10mL) vào 5-bromisoquinolin (0,60 g, 2,88mmol), (S)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin (0,428 g, 3,75mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,053 g, 0,058mmol), BINAP (0,072 g, 0,115mmol), và natri *tert*-butoxit (0,39 g, 4,04mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt tới 85°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc, và cô. Hợp chất trung gian này được khử và sau đó, được oxy hóa như được mô tả trong Ví dụ 1 để tạo ra hợp chất 206A (577 mg, 82%).

Ví dụ 206: Hợp chất 206A (0,25 g, 1,03mmol), hợp chất trung gian 3A (0,28 g, 1,03mmol), và hợp chất trung gian 6 (0,23 g, 1,13mmol) được kết hợp trong phản ứng Ugi như được mô tả trong Ví dụ 1 và sau đó, được khử bảo vệ bằng TFA. Tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất ở Ví dụ 206 là chất đồng phân thứ nhất trong số hai chất đồng phân không đối quang. Hợp chất thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt sau đông khô. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,97 (1 H, t, $J = 8,12$ Hz), 7,87 (2 H, d, $J = 8,80$ Hz), 7,68 (3 H, d, $J = 8,80$ Hz), 7,30 (1 H, d, $J = 7,70$ Hz), 7,22 (1 H, t, $J = 7,84$ Hz), 7,03 - 7,09 (1 H, m), 6,93 - 7,02 (2 H, m), 5,75 (1 H, s), 3,94 - 4,10 (1 H, m), 3,20 - 3,55 (9 H, m), 2,79 - 3,06 (5 H, m), 2,27 - 2,40 (1 H, m), 2,06 - 2,21 (1 H, m)ppm. MS (ESI) m/z : 659,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC phân tích: RT = 4,53 phút.

Ví dụ 207:

tert-butyl 4-((S)-2-((E)-3-(3-clo-2-flo-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-((S)-3-(đimetylaminopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoat, muối bis TFA:

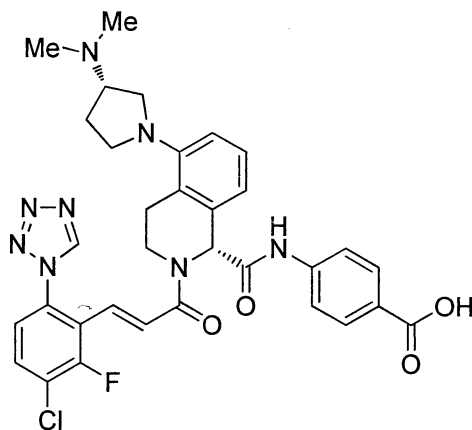


Ví dụ 207: Hợp chất 206A (0,25 g, 1,03mmol), hợp chất trung gian 3A (0,28 g, 1,03mmol), và hợp chất trung gian 6 (0,23 g, 1,13mmol) được kết hợp trong phản ứng Ugi như được mô tả trong Ví dụ 1. Tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất Ví dụ 207. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 7,96 (1 H, t, *J* = 8,25 Hz), 7,82 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 7,67 (3 H, d, *J* = 9,08 Hz), 7,29 (1 H, d, *J* = 7,43 Hz), 7,17 - 7,25 (1 H, m), 6,87 - 7,08 (3 H, m), 5,75 (1 H, s), 3,92 - 4,07 (2 H, m), 3,23 - 3,54 (4 H, m), 2,80 - 3,05 (9 H, m), 2,26 - 2,37 (1 H, m), 2,09 - 2,19 (1 H, m), 1,50 - 1,55 (9 H, m)ppm. MS (ESI) *m/z*: 715,5 (*M*+*H*)⁺. HPLC phân tích: RT = 8,68 phút.

Ví dụ 208:

Axit 4-((R)-2-((E)-3-(3-clo-2-flo-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-((S)-3-(đimetylaminopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối bis-TFA

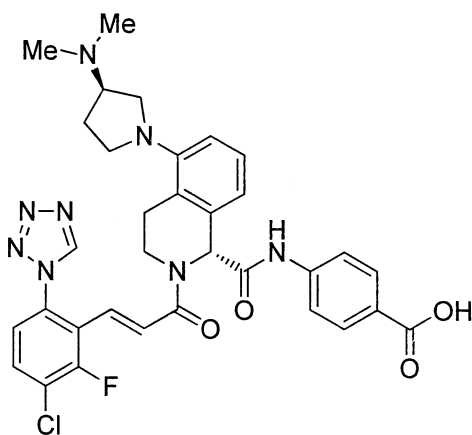
23541



Hợp chất ở Ví dụ 208 thu được là chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai trong quá trình tổng hợp và tinh chế hợp chất ở Ví dụ 206. Hợp chất thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt sau đông khô. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,73 (1 H, br. S.), 10,75 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,97 (1 H, t, $J = 8,12$ Hz), 7,81 - 7,93 (2 H, m), 7,63 - 7,72 (2 H, m), 7,31 (1 H, d, $J = 7,70$ Hz), 7,21 (1 H, t, $J = 7,84$ Hz), 7,03 - 7,12 (1 H, m), 6,91 - 7,00 (2 H, m), 5,72 (1 H, s), 4,03 - 4,19 (1 H, m), 3,86 - 3,98 (1 H, m), 3,37 - 3,49 (3 H, m), 3,07 - 3,30 (5 H, m), 2,81 - 2,92 (7 H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 659,3 ($M+H$) $^+$. HPLC phân tích: RT = 4,64 phút.

Ví dụ 209:

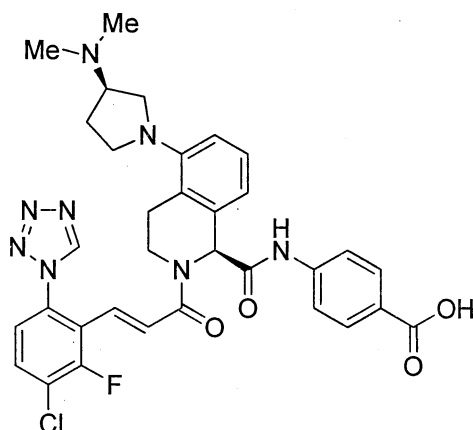
Axit 4-((R)-2-((E)-3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-((R)-3-(đimetyluramino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối bis TFA



Hợp chất ở Ví dụ 209 được điều chế theo cách tương tự như ở Ví dụ 206 thay (R)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin bằng (S)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin trong phản ứng Buchwald. Hợp chất là chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất trong quá trình tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,74 (1 H, br. S.), 10,78 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,97 (1 H, t, $J = 8,12$ Hz), 7,87 (1 H, d, $J = 8,80$ Hz), 7,67 (1 H, d, $J = 8,80$ Hz), 7,30 (1 H, d, $J = 7,43$ Hz), 7,21 (1 H, t, $J = 7,84$ Hz), 7,03 - 7,09 (1 H, m), 6,94 - 7,01 (2 H, m), 5,75 (1 H, s), 3,90 - 4,18 (2 H, m), 3,40 - 3,56 (3 H, m), 3,19 - 3,33 (5 H, m), 2,80 - 2,98 (7 H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 659,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC phân tích: RT = 4,57 phút.

Ví dụ 210:

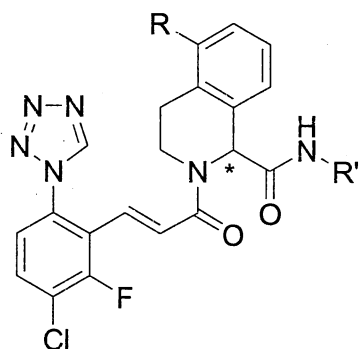
Axit 4-((S)-2-((E)-3-(3-clo-2-flu-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-((R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic, muối bis-TFA



Hợp chất ở Ví dụ 210 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 206 thay thế (R)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin bằng (S)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin trong phản ứng Buchwald. Hợp chất là chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai trong quá trình tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 7,96 (1 H, t, $J = 8,12$ Hz), 7,83 - 7,88 (2 H, m), 7,63 - 7,70 (3 H, m), 7,27 - 7,34 (1 H, m), 7,17 - 7,23 (1 H, m), 7,02 - 7,10 (1 H, m), 6,90 - 7,01 (2 H, m), 5,71 (1 H, s), 4,07 - 4,20 (1 H, m), 3,84 - 3,98 (1 H, m), 3,35 - 3,44 (3 H, m), 3,09

- 3,29 (5 H, m), 2,79 - 2,92 (7 H, m)ppm. MS (ESI) m/z: 659,3 (M+H)⁺. HPLC phân tích: RT = 4,64 phút.

Các hợp chất nêu ở Ví dụ trong bảng 13 dưới đây được điều chế bằng phản ứng Ugi như được mô tả trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng các sản phẩm trung gian imin và axit carboxylic thích hợp (Các sản phẩm trung gian 3A, 12, hoặc 16). Tiến hành khử bảo vệ bằng TFA/DCM nếu cần. Các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được phân lập bằng cách HPLC không đối xứng ở hợp chất trung gian đã khử bảo vệ ở giai đoạn sau và sau đó, được khử bảo vệ tại vị trí được chỉ định.



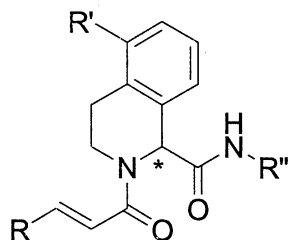
Bảng 13

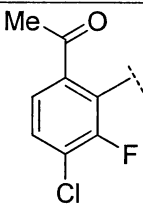
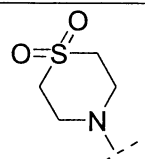
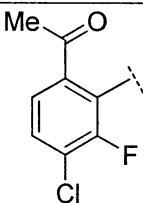
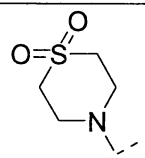
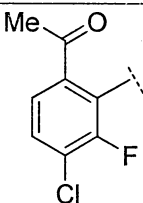
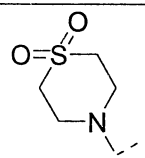
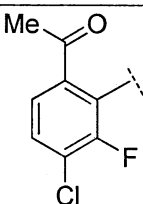
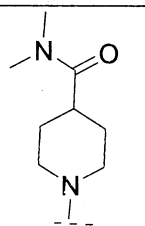
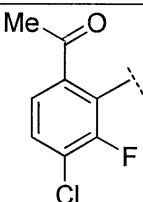
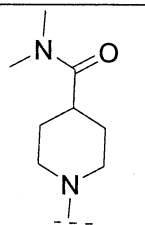
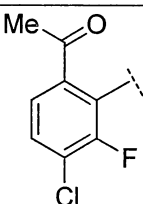
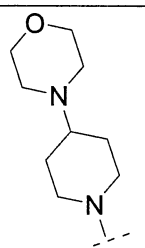
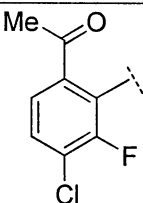
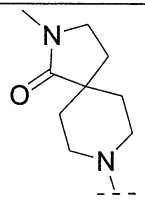
Ví dụ số	Hóa lập thể	R	R'	M+H	RT
211	Raxemic		-4-PhCOOH	648,3	9,53
212	chất đồng phân đối ảnh ^a S		-4-PhCOOH	648,2	10,61
213	Raxemic		-4-PhCOOH	680,4	11,28
214	chất đồng phân đối ảnh ^b S		-4-PhCOOH	680,4	7,80

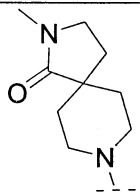
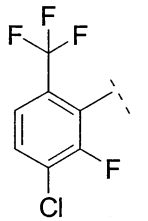
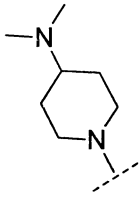
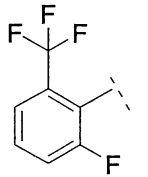
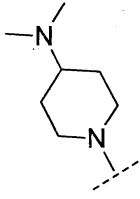
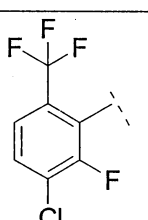
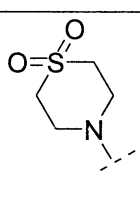
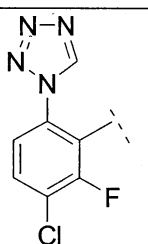
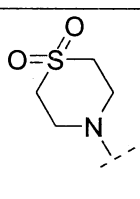
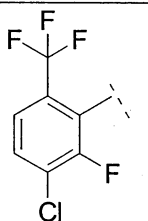
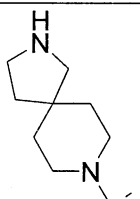
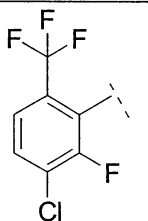
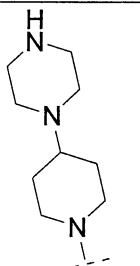
a: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm ID, 45% (1:1EtOH-IPA-0,1%DEA)/55% CO₂ ở 45mL/phút, 120 bar, 45°C.

b: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm ID, 45% (1:1EtOH-IPA-0,1%DEA)/55% CO₂ ở 60mL/phút, 100 bar, 35°C.

Hợp chất nêu ở Ví dụ trong bảng 14 dưới đây được điều chế bằng phản ứng Ugi như được mô tả trong Ví dụ 18 bằng cách sử dụng các sản phẩm trung gian imin thích hợp. Tiến hành khử bảo vệ bằng TFA/DCM nếu cần. Các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được phân lập bằng cách HPLC không đối xứng ở hợp chất trung gian đã khử bảo vệ ở giai đoạn sau và sau đó, được khử bảo vệ tại vị trí được chỉ định.



Ví dụ số	Hóa lập thể	R	R'	R''	M+H	RT
215	Raxemic			-4- PhCOOH	655,4	8,19
216	chất đồng phân đối ảnh ^a R			-4- PhCOOH	654,3	9,43
217	chất đồng phân đối ảnh ^a S			-4- PhCOOH	654,3	8,19
218	Raxemic			-4- PhCOOH	675,3	7,97
219	chất đồng phân đối ảnh ^b S			-4- PhCOOH	675,3	8,31
220	Raxemic			-4- PhCOOH	689,3	7,15
221	chất đồng phân đối ảnh ^c R			-4- PhCOOH	687,5	8,50

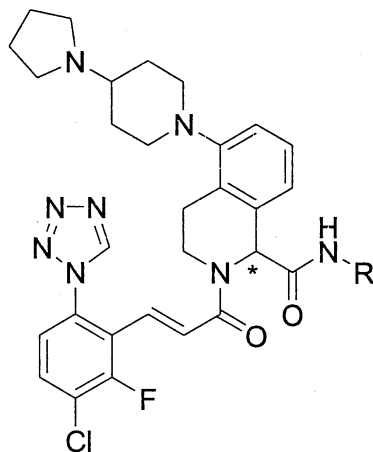
222	chất đồng phân đối ảnh ^c S			-4- PhCOOH	687,3	10,88
223	Raxemic			-4- PhCOOH	673,5	6,67
224	Raxemic			-4- PhCOOH	639,5	6,33
225	Raxemic			-4- PhCOOH	680,4	10,55
226	Raxemic			-4- PhCOOEt	708,4	10,51
227	Raxemic			-4- PhCOOH	685,4	6,92
228	Raxemic			-4- PhCOOH	714,3	9,77

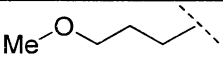
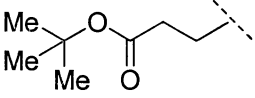
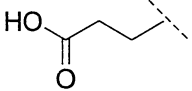
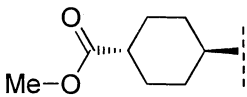
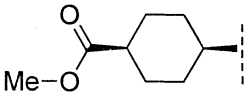
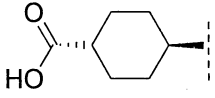
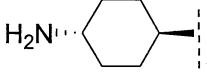
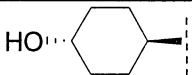
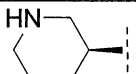
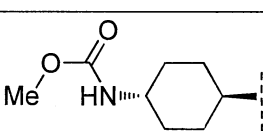
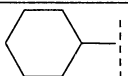
a: Chiralpak IA-H, 150 x 21 cm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0,1% DEA)/55% CO₂ ở 70mL/phút, 100 bar, 35°C.

b: Chiralcel OD-H, 2 x 20 cm ID, 30% MeOH-0,1% DEA)/70% CO₂ ở 70mL/phút, 100 bar, 35°C.

c: Chiralpak AD-H, 250 x 21 cm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0,1% DEA)/55% CO₂ ở 60mL/phút, 150 bar, 35 °C.

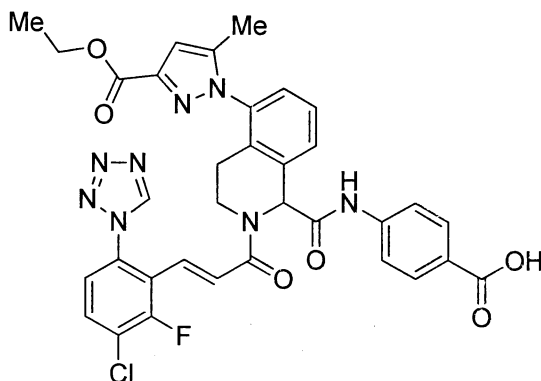
Hợp chất nêu ở Ví dụ trong bảng 15 dưới đây được điều chế bằng phản ứng Ugi như được mô tả trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng các sản phẩm trung gian nitril thích hợp. Tiến hành khử bảo vệ bằng TFA/DCM nếu cần. Các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được phân lập bằng cách HPLC không đối xứng ở hợp chất trung gian đã khử bảo vệ ở giai đoạn sau và sau đó, được khử bảo vệ tại vị trí được chỉ định.



Ví dụ số	Hóa lập thể	R	M+H	RT
229	Raxemic		651,5	5,71
230	Raxemic		707,6	6,69
231	Raxemic		651,5	5,54
232	Raxemic		719,6	6,38
233	Raxemic		719,4	6,13
234	Raxemic		705,4	5,34
235	Raxemic		676,4	4,41
236	Raxemic		677,6	5,32
237	Raxemic		662,5	4,27
238	Raxemic		734,6	6,70
239	Raxemic		661,5	6,45
240	Raxemic		621,4	4,64

Ví dụ 241:

Axit (E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(3-(etoxycarbonyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic:



Hợp chất 241A: Dung dịch chứa isoquinolin-5-amin (1,442 g, 10mmol) trong H₂O (10mL) chứa dung dịch HCl đậm đặc (3,0mL, 36,5mmol) ở 0°C được cho phản ứng từng giọt với dung dịch chứa natri nitrit (0,759 g, 11,00mmol) trong H₂O (3mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ tiếp ở 0°C, các hợp chất được chuyển sang phễu khác và được bổ sung từng giọt vào dung dịch đã khuấy mạnh chứa tin(II) clorua dihydrat (5,64 g, 25,00mmol) trong dung dịch HCl đậm đặc (25mL) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, độ pH được điều chỉnh đến 7-8 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 10 N đồng thời làm lạnh trong bể đá. Hỗn hợp này được chiết bằng CHCl₃/MeOH (9:1). Phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên MgSO₄, được lọc và cô để tạo ra chất rắn màu nâu nhạt. Ethyl 2,4-đioxovalerat (1,582 g, 10,00mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hydrazin trong EtOH và được gia nhiệt ở 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô. Phần lỏng còn lại được hòa tan trong EtOAc (75mL) và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, H₂O, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột. Sản phẩm mong muốn được phân lập dưới dạng chất rắn màu nâu. MS(ESI) *m/z*: 282,0 (M+H)⁺.

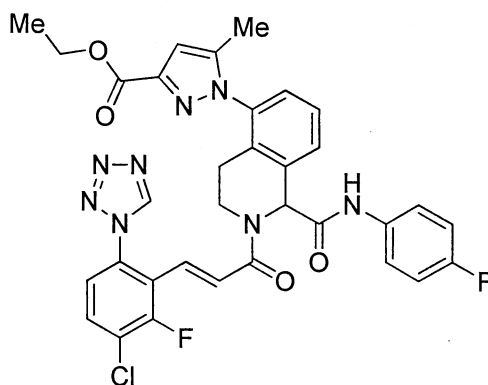
Hợp chất 241B: Chất xúc tác Adam (0,061 g, 0,267mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 241A (1,5 g, 5,33mmol) trong EtOH (50mL) và được khuấy trong điều kiện khí hydro (55 psi) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút Celite®, bánh lọc được rửa bằng EtOH, và dịch lọc đã gom lại được cô. Phần lỏng còn lại

được hòa tan trong DCM (50mL), cho phản ứng với MnO_2 (8,34 g, 96mmol), và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút Celite[®] và bánh lọc được rửa bằng DCM/MeOH (9:1). Dịch lọc đã gom lại được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn. MS(ESI) m/z : 284,1($\text{M}+\text{H}$)⁺

Hợp chất 241C: Hợp chất 241B (0,150 g, 0,529mmol) được hòa tan trong EtOH (10mL), cho phản ứng với hợp chất trung gian 3A (0,142 g, 0,529mmol) và hợp chất trung gian 6 (0,108 g, 0,529mmol) và được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng dung dịch K_3PO_4 1,5M, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô. *t*-butyl este được chuyển hóa thành axit carboxylic tương ứng bằng cách cho phản ứng với 50% TFA/DCM trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng HPLC pha đảo. ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,00 - 7,80 (m, 4H), 7,75 - 7,62 (m, 3H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,77 - 3,59 (m, 1H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)ppm. MS(ESI) m/z : 699,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ HPLC phân tích: RT = 9,10 phút

Ví dụ 242:

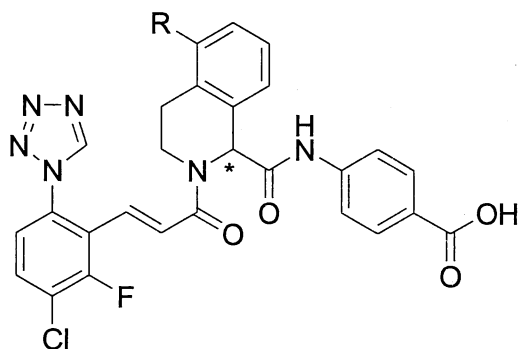
(E)-Etyl 1-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-1-(4-flophenyl-carbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat:

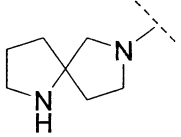
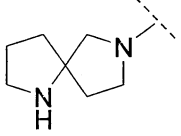
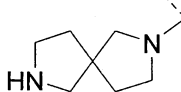
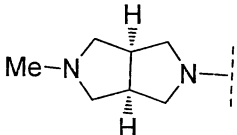
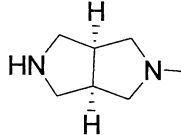
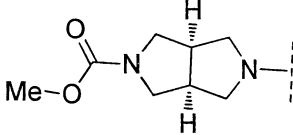
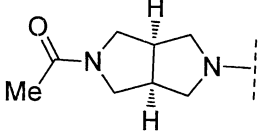
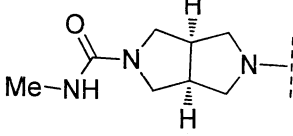
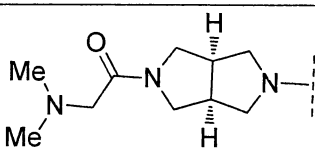
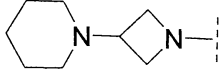


Hợp chất 241B (0,150 g, 0,529mmol) được hòa tan trong EtOH (10mL), cho phản ứng với hợp chất trung gian 3A (0,142 g, 0,529mmol) và 1-flo-4-isoxyanobenzen

(0,064 g, 0,529mmol) và được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng dung dịch K_3PO_4 1,5 M, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,63 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 7,94 (1 H, t, $J = 8,08$ Hz), 7,81 (1 H, d, $J = 7,83$ Hz), 7,56 - 7,70 (3 H, m), 7,49 (1 H, t, $J = 7,83$ Hz), 7,35 - 7,42 (1 H, m), 7,04 - 7,22 (3 H, m), 6,91 - 7,02 (1 H, m), 6,78 (1 H, s), 5,93 (1 H, s), 4,28 (2 H, q, $J = 7,07$ Hz), 4,00 - 4,11 (1 H, m), 3,62 - 3,75 (1 H, m), 2,64 - 2,78 (1 H, m), 2,29 - 2,41 (1 H, m), 2,11 (2 H, s), 1,29 (3 H, t, $J = 7,07$ Hz) ppm. MS (ESI) m/z : 673,1(M+H) $^+$ HPLC phân tích: RT = 10,54 phút.

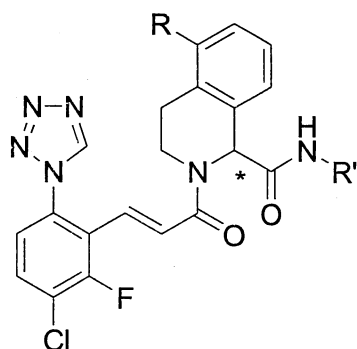
Hợp chất nêu ở Ví dụ trong bảng 16 dưới đây được điều chế bằng phản ứng Ugi như được mô tả trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng thích hợp các sản phẩm trung gian. Quá trình khử bảo vệ bằng TFA/DCM được tiến hành nếu cần. Các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được phân lập bằng cách HPLC không đối xứng ở hợp chất trung gian đã khử bảo vệ ở giai đoạn sau và sau đó, được khử bảo vệ tại vị trí được chỉ định.



Ví dụ số	Hóa lập thể	R	M+H	RT
243	Chất đồng phân không đối quang		671,5	9,04
244	Chất đồng phân không đối quang		671,5	9,12
245	Chất đồng phân không đối quang		671,2	5,3*
246	Chất đồng phân không đối quang		671,5	5,97
247	Chất đồng phân không đối quang		657,1	6,62
248	Chất đồng phân không đối quang		715,4	9,72
249	Chất đồng phân không đối quang		699,4	8,25
250	Chất đồng phân không đối quang		714,4	7,90
251	Chất đồng phân không đối quang		742,4	5,87
252	Raxemat		685,2	4,98*

*Phương pháp B

Hợp chất nêu ở Ví dụ trong bảng 17 dưới đây được điều chế bằng phản ứng Ugi như được mô tả trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng thích hợp các sản phẩm trung gian. Khử bảo vệ bằng TFA/DCM được tiến hành nếu cần. Các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được phân lập bằng cách HPLC không đối xứng ở hợp chất trung gian đã khử bảo vệ ở giai đoạn sau và sau đó, được khử bảo vệ tại vị trí được chỉ định.

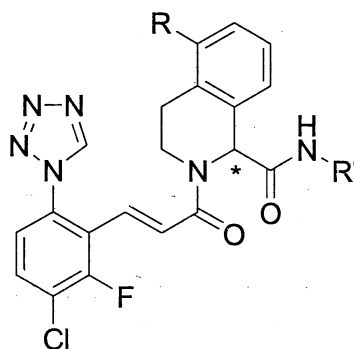


Bảng 17

Ví dụ số	Hóa lập thể	R	R'	M+H	RT
253	chất đồng phân đối ảnh ^a S		4-PhCOOEt	699,3	7,79
254	chất đồng phân đối ảnh ^a S		4-PhCOOH	671,3	6,64
255	Raxemic			706,3	9,37

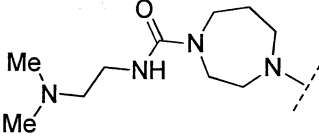
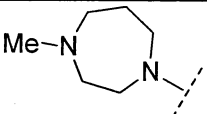
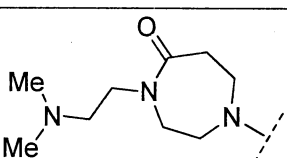
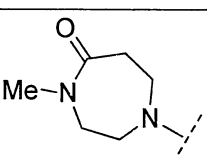
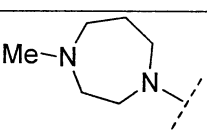
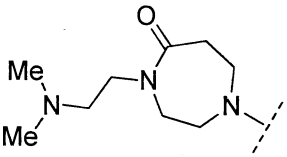
a: Kromasil xelulocoat, 250 x 4,6 mm ID, 40% (MeOH-0,1% DEA)/60% CO₂ ở 45mL/phút, 100 bar, 40°C.

Hợp chất nêu ở Ví dụ trong bảng 18 dưới đây được điều chế bằng phản ứng Ugi như được mô tả trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng các sản phẩm trung gian thích hợp. Quá trình khử bảo vệ bằng TFA/DCM được tiến hành nếu cần. Các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được phân lập bằng cách HPLC không đối xứng ở hợp chất trung gian đã khử bảo vệ ở giai đoạn sau và sau đó, được khử bảo vệ tại vị trí được chỉ định.



Bảng 18

Ví dụ số	Hóa lập thể	R	R'	M+H	RT
256	Raxemic		4-PhCOOH	645, 2	5,42
257	Raxemic		4- PhCOOtBu	801, 4	13,15
258	Raxemic		4-PhCOOH	644, 3	7,82
259	Raxemic		4-PhCOOH	702, 3	8,14
260	Chất đồng phân đối ảnh S ^a		4-PhCOOH	645, 2	5,02*

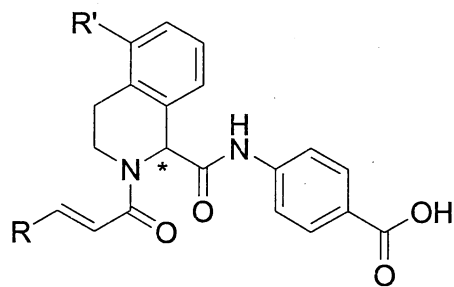
261	Raxemic		4-PhCOOH	759, 3	5,46*
262	Raxemic		4-PhCOOH	659, 2	4,90*
263	Raxemic		4-PhCOOH	730, 3	5,06*
264	Raxemic		4-PhCOOH	673, 3	8,36
265	Chất đồng phân đối ảnh S		4-PhCOOH	659, 2	6,75
266	chất đồng phân đối ảnh S		4-PhCOOH	730, 4	6,33

a: Chiralpak AD-H, 150 x 21 mm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0,1% DEA)/55% CO₂ ở 45mL/phút, 150 bar, 40°C.

• *Phương pháp B

Hợp chất nêu ở Ví dụ trong bảng 19 dưới đây được điều chế bằng phản ứng Ugi như được mô tả trong Ví dụ 206 bằng cách sử dụng các sản phẩm trung gian thích hợp. Quá trình khử bảo vệ bằng TFA/DCM được tiến hành nếu cần. Các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được phân lập bằng cách HPLC không đối xứng ở hợp chất trung gian đã khử bảo vệ ở giai đoạn sau và sau đó, được khử bảo vệ tại vị trí được chỉ định.

23541



Bảng 19

Ví dụ số	Hóa lập thể	R	R'	M+H	RT
267	Chất đồng phân đối ảnh ^a S			691,3	5,86
268	Chất đồng phân đối ảnh ^b S			660,2	6,68
269	Raxemic			678,2	8,44
270	Chất đồng phân đối ảnh ^a S			648,2	9,91

a: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0,1% DEA)/55% CO₂ at 65mL/phút, 150 bar, 45°C.

b: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm ID, 40% (1:1 EtOH-IPA-0,1% DEA)/60% CO₂ at 65mL/phút, 150 bar, 45°C.

VII. DẠNG ĐA HÌNH

Các hợp chất theo sáng chế có thể có mặt dưới dạng chất đa hình. Trong bản mô tả, “chất đa hình” dùng để chỉ dạng kết tinh có thành phần hóa học giống nhưng khác nhau về sự sắp xếp không gian của các phân tử, và/hoặc ion tạo ra tinh thể. Sáng chế đề cập tới dạng kết tinh iử dụng được dụng. Thuật ngữ “được dụng” trong bản mô tả dùng để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều, nằm trong phạm vi đánh giá của các người có hiểu biết trung bình y học, là thích hợp để tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không gây độc tính, kích ứng, dị ứng quá mức, hoặc các biến chứng nghiêm trọng khác tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro thích hợp.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế về cơ bản là dạng tinh khiết. Thuật ngữ “về cơ bản là tinh khiết”, trong bản mô tả có nghĩa là hợp chất có độ tinh khiết lớn hơn khoảng 90% bao gồm lớn hơn 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, và 99% khối lượng, và cũng bao gồm bằng khoảng 100% khối lượng hợp chất, tính theo khối lượng hợp chất. Nguyên liệu còn lại bao gồm các dạng hợp chất khác, và/hoặc các tạp chất phản ứng và/hoặc tạp chất xử lý tạo ra từ quá trình điều chế nó. Ví dụ, dạng kết tinh của hợp chất có thể được coi về cơ bản là tinh khiết ở chỗ nó có độ tinh khiết lớn hơn 90% khối lượng, như được xác định bằng các cách đã biết tại thời điểm này và thường được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này, trong đó các nguyên liệu còn lại nhỏ hơn 10% khối lượng nguyên liệu bao gồm các dạng khác của hợp chất và/hoặc tạp chất phản ứng và/hoặc tạp chất xử lý.

Mẫu của các dạng kết tinh có thể được tạo ra tính đồng nhất pha về cơ bản là tinh khiết, cho thấy sự có mặt của lượng vượt trội của một dạng kết tinh và tùy ý các lượng nhỏ của một hoặc nhiều dạng kết tinh khác. Sự có mặt của nhiều hơn một dạng kết tinh trong mẫu có thể được xác định bằng kỹ thuật như bột nhiễu xạ tia X (PXRD) hoặc quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (SSNMR). Ví dụ, sự có mặt của các pic phụ trong quá trình so sánh mẫu PXRD đo được bằng thực nghiệm với mẫu PXRD mô phỏng có thể chỉ ra nhiều hơn một dạng kết tinh trong mẫu. PXRD mô phỏng có thể được tính toán từ dữ liệu tia X của một tinh thể. Xem Smith, D.K., “*A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns*,” Lawrence Radiation

Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, April 1963. Nhận thấy rằng tốt hơn nếu, dạng kết tinh về cơ bản là có tính đồng nhất pha tinh khiết nhỏ hơn 10%, tốt hơn là nhỏ hơn 5%, và tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2% tổng diện tích pic trong mẫu PXRD đo được bằng thực nghiệm có nguồn gốc từ các pic phụ không có mẫu XRPD mô phỏng. Tốt nhất nếu dạng kết tinh có tính đồng nhất pha về cơ bản là tinh khiết là nhỏ hơn 1% tổng diện tích pic trong mẫu PXRD đo được bằng thực nghiệm có nguồn gốc từ các pic phụ không có mặt từ mẫu PXRD mô phỏng.

Các dạng kết tinh có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp bao gồm, ví dụ, kết tinh hoặc tái kết tinh từ dung môi thích hợp, thăng hoa, nuôi tinh thể từ vật liệu nóng chảy, chuyển hóa ở trạng thái rắn từ một pha khác, kết tinh từ chất lỏng siêu tới hạn, và phun tia. Các kỹ thuật để kết tinh hoặc tái kết tinh dạng kết tinh từ hỗn hợp dung môi bao gồm, ví dụ, làm bay hơi dung môi, giảm nhiệt độ của hỗn hợp dung môi, cấy mầm tinh thể vào hỗn hợp dung môi siêu bão hòa của phân tử và/hoặc muối, đông khô hỗn hợp dung môi, và bổ sung kháng dung môi (đối dung môi) vào hỗn hợp dung môi. Các kỹ thuật kết tinh hiệu suất cao có thể được dùng để điều chế các dạng kết tinh bao gồm dạng đa hình.

Tinh thể thuốc, bao gồm dạng đa hình, phương pháp bào chế, và mô tả đặc điểm của tinh thể thuốc được đề cập trong *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, và J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

Đối với kỹ thuật kết tinh sử dụng dung môi, thì việc lựa chọn dung môi hoặc các dung môi thường phụ thuộc vào một hoặc nhiều yếu tố, như độ tan của hợp chất, kỹ thuật kết tinh, và áp suất bay hơi của dung môi. Có thể kết hợp các dung môi, ví dụ, đầu tiên hợp chất có thể được hòa tan trong dung môi để tạo ra dung dịch, tiếp theo là bổ sung kháng dung môi để làm giảm độ tan của hợp chất trong dung dịch và giúp cho sự hình thành tinh thể. Kháng dung môi là dung môi trong đó hợp chất có độ tan thấp. Các dung môi thích hợp để điều chế tinh thể bao gồm dung môi phân cực và không phân cực.

Theo một phương pháp để điều chế tinh thể, hợp chất được tạo hỗn dịch và/hoặc khuấy trong dung môi thích hợp để tạo ra huyền phù đặc, có thể được làm nóng để thúc đẩy sự hòa tan. Thuật ngữ “huyền phù đặc” trong bản mô tả có nghĩa là dung dịch bão hòa chứa hợp chất và dung môi ở nhiệt độ nhất định. Các dung môi thích hợp về mặt này bao gồm, ví dụ, dung môi phân cực không proton, và dung môi phân cực proton, và dung môi không phân cực, và hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều dung môi này.

Các dung môi phân cực không proton thích hợp bao gồm, ví dụ, điclorometan (CH_2Cl_2 hoặc DCM), tetrahydrofuran (THF), axeton, metyl etyl keton (MEK), dimethylformamit (DMF), dimethylaxetamit (DMAC), 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (DMI), N-metylpyrrolidinon (NMP), formamit, N-metylaxetamit, N-metylformamit, axetonitril (ACN hoặc MeCN), dimethylsulfoxit (DMSO), propionitril, etyl format, metyl axetat (MeOAc), etyl axetat (EtOAc), isopropyl axetat (IpOAc), butyl axetat (BuOAc), t-butyl axetat, hexacloaxeton, đioxan, sulfolan, N,N-dimetylpropionamit, nitrometan, nitrobenzen và hexametylphosphoramit.

Các dung môi phân cực proton thích hợp bao gồm, ví dụ, các rượu và glycol, như H_2O , metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, isopropanol (IPA), 1-butanol (1-BuOH), 2-butanol (2-BuOH), rượu i-butylic, rượu t-butylic, 2-nitroetanol, 2-floetanol, 2,2,2-trifloetanol, etylen glycol, 2-metoxyetanol, 2-etoxyetanol, dietylen glycol, 1-, 2-, hoặc 3-pentanol, rượu neo-pentylic, rượu t-pentylic, dietylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monoetyl ete, xyclohexanol, rượu benzylic, phenol, glyxerol và metyl t-butyl ete (MTBE).

Tốt hơn nếu các dung môi bao gồm, ví dụ, axeton, H_2O , CH_2Cl_2 , metanol, etanol, MEK, IPA, và EtOAc.

Các dung môi thích hợp khác để điều chế huyền phù đặc, ngoài các dung môi được lấy làm ví dụ nêu trên, là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, dựa trên bản mô tả này.

Tinh thể mầm có thể được bổ sung vào hỗn hợp kết tinh bất kỳ để thúc đẩy sự kết tinh. Sẽ hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, sự tạo mầm có thể được dùng để điều khiển sự lớn lên của một dạng đa hình cụ thể hoặc để điều khiển sự phân bố kích thước tiểu phân của sản phẩm kết tinh. Do đó, việc tính toán lượng mầm cần thiết phụ thuộc vào kích thước của mầm có sẵn và kích thước tiểu phân trung bình cần thiết của sản phẩm như đã mô tả trong, ví dụ, “Programmed Cooling of Batch Crystallizers,” J.W. Mullin và J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 369-377. Nói chung, mầm có kích thước nhỏ là cần thiết để điều khiển một cách có hiệu quả sự lớn lên của tinh thể trong lô sản xuất. Mầm có kích thước nhỏ có thể được tạo ra bằng cách rây, nghiền, hoặc micro hóa các tinh thể lớn, hoặc bằng cách kết tinh micro dung dịch. Việc thực hiện phải cẩn thận sao cho việc nghiền hoặc micro hóa tinh thể không gây ra sự thay đổi bất kỳ về dạng kết tinh của dạng kết tinh mong muốn (nghĩa là, thay đổi thành dạng vô định hình hoặc thành một dạng đa hình khác).

Hỗn hợp kết tinh đã làm mát có thể được lọc trong chân không, và chất rắn phân lập được có thể được rửa bằng dung môi thích hợp, như dung môi tái kết tinh lạnh, và được làm khô dưới luồng khí nitơ để tạo dạng kết tinh mong muốn. Chất rắn phân lập có thể được phân tích bằng quang phổ hoặc kỹ thuật phân tích thích hợp, như cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn, phân tích nhiệt quét vi sai, nhiễu xạ tia X trên mẫu bột, hoặc các kỹ thuật tương tự, để đảm bảo hình thành dạng kết tinh mong muốn của sản phẩm. Dạng kết tinh thu được thường được sản xuất với hiệu suất phân lập lớn hơn 70% khối lượng, tốt hơn là hiệu suất phân lập lớn hơn 90% khối lượng, tính theo khối lượng hợp chất ban đầu dùng trong quy trình kết tinh. Sản phẩm có thể được nghiền đồng thời hoặc cho qua rây lưới để tách cục vón, nếu cần.

Dạng kết tinh có thể được điều chế trực tiếp từ môi trường phản ứng của bước quy trình cuối đối với quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế. Điều này có thể đạt được bằng cách, ví dụ, sử dụng dung môi hoặc hỗn hợp dung môi trong bước quy trình cuối cùng mà hợp chất có thể được kết tinh. Theo cách khác, dạng kết tinh có thể thu được bằng cách cất hoặc các kỹ thuật bổ sung dung môi. Dung môi thích hợp nhằm mục đích này bao gồm dung môi bất kỳ trong số các dung môi đã nêu trên, kể cả dung môi phân cực proton như rượu, và dung môi phân cực không proton như keton.

Theo hướng dẫn chung, hỗn hợp phản ứng có thể được lọc để loại bỏ các tạp chất, muối vô cơ không mong muốn bất kỳ và các chất khác, tiếp đó là rửa bằng dung môi phản ứng hoặc dung môi kết tinh. Dung dịch thu được có thể được cô để loại bỏ dung môi dư hoặc các loại khí. Nếu sử dụng quy trình chung cất, lượng sản phẩm chung cất tối đa đã thu gom có thể thay đổi, tùy thuộc vào yếu tố quy trình bao gồm, ví dụ, cỡ lọ, dung tích khuấy, và các yếu tố tương tự, theo hướng dẫn chung, dung dịch phản ứng có thể được chưng cất đến {phân đoạn (1/10)} thể tích ban đầu trước khi tiến hành thay dung môi. Phản ứng có thể được lấy mẫu và thử nghiệm để xác định mức độ phản ứng và sản phẩm % khối lượng theo kỹ thuật quy trình chuẩn. Nếu muốn, dung môi phản ứng khác có thể được bổ sung hoặc được loại bỏ để tối ưu hóa nồng độ phản ứng. Tốt hơn nếu, nồng độ cuối cùng được điều chỉnh đến khoảng 50% khối lượng mà tại thời điểm đó huyền phù đặc thường được tạo ra.

Có thể thích hợp hơn nếu bổ sung các dung môi trực tiếp vào bình phản ứng mà không chưng cất hỗn hợp phản ứng. Các dung môi được ưu tiên cho mục đích này là các dung môi có thể tham gia một cách cơ bản vào mạng tinh thể như đã nêu trong phần trao đổi dung môi ở trên. Mặc dù nồng độ cuối có thể thay đổi tùy thuộc vào độ tinh khiết mong muốn, bước thu hồi và yếu tố tương tự, nồng độ cuối của hợp chất (I) trong dung dịch tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4% đến 7%. Hỗn hợp phản ứng có thể được khuấy sau khi bổ sung dung môi và được làm ấm đồng thời. Ví dụ, hỗn hợp phản ứng có thể được khuấy trong khoảng 1 giờ đồng thời làm ấm đến khoảng 70°C. Dung dịch phản ứng tốt hơn là được lọc nóng và được rửa bằng dung môi phản ứng, dung môi bổ sung hoặc hỗn hợp của chúng. Mảnh tinh thể có thể được bổ sung vào dung dịch kết tinh bất kỳ để khởi đầu kết tinh.

Các dạng khác nhau được nêu trong bản mô tả có thể được phân biệt với một dạng khác bằng cách sử dụng các kỹ thuật phân tích khác nhau mà người có hiểu biết trung bình trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết. Cụ thể, các kỹ thuật này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (solid state nuclear magnetic resonance - SSNMR), nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (X-ray powder diffraction - XRPD), phép đo nhiệt lượng bằng phương pháp quét vi phân

(differential scanning calorimetry - DSC), và/hoặc phương pháp phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA).

Người có hiểu biết trung bình trung bình trong lĩnh vực này có thể nhận ra rằng có thể thu được phổ nhiễu xạ tia X với một sai số phép đo tùy thuộc vào các điều kiện đo được sử dụng. Cụ thể, thường biết rằng cường độ trong phổ nhiễu xạ tia X có thể dao động tùy thuộc vào các điều kiện đo được sử dụng. Cũng cần phải hiểu thêm rằng cường độ tương đối cũng có thể thay đổi tùy thuộc vào các điều kiện thí nghiệm và, vì vậy, cần phải tính đến khoảng cường độ chính xác. Ngoài ra, sai số phép đo của góc nhiễu xạ đối với phổ nhiễu xạ tia X thông thường thường là khoảng 5% hoặc thấp hơn, và mức độ sai số phép đo như vậy cần phải được tính đến khi nói đến góc nhiễu xạ nói trên. Kết quả là, cần phải hiểu rằng dạng tinh thể theo sáng chế không chỉ giới hạn ở dạng tinh thể tạo ra phổ nhiễu xạ tia X hoàn toàn giống với phổ nhiễu xạ tia X được mô tả trong các hình vẽ kèm theo nêu trong bản mô tả. Dạng tinh thể bất kỳ có phổ nhiễu xạ tia X về cơ bản giống với phổ được mô tả trong các hình vẽ kèm theo thuộc phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trung bình trong lĩnh vực sẽ có khả năng xác định được tính đồng nhất thực sự của phổ nhiễu xạ tia X.

Các dạng kết tinh hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành dược phẩm và/hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dùng hợp chất tinh thể, riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác, bao gồm các chất có thể có tác dụng điều trị các rối loạn đã nêu trong phần mô tả này.

Các dạng kết tinh của hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa chúng có thể có tác dụng ức chế yếu tố XIa. Do đó, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn nghẽn mạch huyết khối ở động vật có vú (tức là các rối loạn liên quan tới yếu tố XIa). Nói chung, rối loạn nghẽn mạch huyết khối bệnh lưu thông máu gây ra bởi cục máu (tức là bệnh liên quan tới sự tạo thành fibrin, hoạt hóa tiểu cầu, và/hoặc tập kết tiểu cầu). Thuật ngữ “rối loạn nghẽn mạch huyết khối” trong bản mô tả bao gồm rối loạn nghẽn mạch huyết khối tim mạch, rối loạn nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch tim, và rối loạn nghẽn mạch huyết khối trong buồng tim. Thuật

ngữ "rối loạn nghẽn mạch huyết khối" trong bản mô tả cũng bao gồm các rối loạn cụ thể được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm họng không ổn định hoặc khác hội chứng động mạch vành cấp tính, chứng rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim đầu tiên hoặc tái phát, tử vong đột ngột do thiếu máu cục bộ, cơn thiếu máu cục bộ tạm thời, bệnh đột quỵ, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh nghẽn động mạch ngoại biên, chứng huyết khối tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tĩnh mạch huyết khối, tắc động mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, tắc mạch não, tắc mạch thận, tắc mạch phổi, và chứng huyết khối gây ra do (a) van nhân tạo hoặc bộ phận cấy ghép khác, (b) ống thông đặt trong cơ thể, (c) stent, (d) nối tắt tim phổi, (e) thẩm tách máu, hoặc (f) các phương pháp khác trong đó máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo làm tiến triển chứng huyết khối. Cần lưu ý rằng chứng huyết khối bao gồm sự bít kín (ví dụ, sau khi nối tắt) và tái bít kín (ví dụ, trong hoặc sau khi tạo hình trong lòng mạch vành qua da). Rối loạn nghẽn mạch huyết khối có thể tạo ra từ các điều kiện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh xơ vữa động mạch, phẫu thuật hoặc biến chứng do phẫu thuật, nằm bất động trong thời gian dài, rung nhĩ, bẩm sinh chứng ưu huyết khối, ung thư, bệnh đái tháo đường, ảnh hưởng của việc dùng thuốc hoặc hormon, và các biến chứng của việc mang thai. Cho rằng tác dụng của chống đông máu của hợp chất theo sáng chế là do ức chế yếu tố XIa hoặc trombin.

Tốt hơn nếu, các phương pháp bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu được dùng của tinh thể mới theo sáng chế, tốt hơn là kết hợp với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược được dùng. Tỷ lệ tương đối của hoạt chất và chất mang và/hoặc tá dược có thể được xác định, ví dụ, bởi độ tan và bản chất hóa học của nguyên liệu, đường dùng thuốc đã chọn và thực hành bào chế thuốc tiêu chuẩn.

Các dạng kết tinh của hợp chất có thể được dùng cho bệnh nhân ở dạng liều lượng dùng qua đường miệng như viên nén, viên nang (mỗi loại trong chúng bao gồm chế phẩm giải phóng theo thời gian hoặc giải phóng kéo dài), viên tròn, bột, hạt, cón ngọt, cón thuốc, hỗn dịch, sirô, và nhũ tương. Chúng cũng có thể được dùng trong tĩnh mạch (liều lớn hoặc tiêm truyền), trong màng bụng, tiêm dưới da, hoặc tiêm bắp, tất cả các dạng liều lượng sử dụng này là đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực dược phẩm. Chúng có thể được dùng một mình, nhưng nhìn chung sẽ được dùng với chất

mang được dùng được chọn dựa trên đường dùng được lựa chọn và thực hành bào chế thuốc tiêu chuẩn.

Tuy nhiên, chế độ liều đối với dạng tinh thể của hợp chất sẽ thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố đã biết, như đặc tính dược động học của hợp chất cụ thể và cách dùng và đường dùng của nó; loài, tuổi tác, giới tính, sức khỏe, tình trạng bệnh, và thể trọng của cơ thể nhận; bản chất và mức độ của các triệu chứng; phương pháp điều trị đồng thời; tần suất điều trị; đường dùng, chức năng thận và gan của bệnh nhân, và tác dụng mong muốn. Các bác sỹ điều trị hoặc bác sỹ thú y có thể xác định và quy định lượng hữu hiệu của thuốc cần để phòng ngừa, chống lại, hoặc ngăn chặn tiến trình rối loạn nghẽn mạch huyết khối. Rõ ràng là, một số dạng liều đơn vị có thể được cho dùng ở cùng một thời điểm. Liều dùng của dạng tinh thể của hợp chất thích hợp nhất để phòng ngừa hoặc điều trị có thể thay đổi theo dạng dùng, dạng tinh thể cụ thể của hợp chất được lựa chọn và đặc tính sinh lý của mỗi bệnh nhân tham gia điều trị. Nhìn chung, liều lượng nhỏ có thể được dùng lúc đầu và, nếu cần, tăng dần bằng cách thêm những lượng nhỏ cho đến khi đạt được tác dụng mong muốn trong trường hợp này.

Theo hướng dẫn chung, ở người lớn, liều dùng thích hợp có thể nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000mg/kg thể trọng, và tất cả các khoảng kết hợp và các khoảng kết hợp phụ và các liều dùng cụ thể trong đó. Liều dùng được ưu tiên có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg thể trọng mỗi ngày bằng cách xông, tốt hơn là từ 0,1 đến 70, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 20mg/kg thể trọng mỗi ngày khi dùng thuốc qua đường miệng, và từ 0,01 đến 50, tốt hơn là từ 0,01 đến 10mg/kg thể trọng mỗi ngày khi dùng trong tĩnh mạch. Trong mỗi trường hợp cụ thể, liều dùng có thể được xác định phù hợp với các yếu tố khác nhau đối với mỗi đối tượng cần điều trị, như tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung và các đặc tính khác có thể ảnh hưởng đến tính hữu hiệu của sản phẩm. Dạng tinh thể của hợp chất có thể được dùng ở dạng liều dùng hằng ngày duy nhất, hoặc liều dùng hằng ngày tổng có thể được dùng ở dạng phân liều thành hai, ba, hoặc bốn lần mỗi ngày.

Để dùng thuốc qua đường miệng ở dạng rắn như viên nén hoặc viên nang, dạng tinh thể của hợp chất có thể được kết hợp với chất mang trơ không độc, được dùng,

như lactoza, tinh bột, sucroza, glucoza, metylxenluloza, magie stearat, đicanxi phosphat, canxi sulfat, manitol, sorbitol và các chất tương tự.

Tốt hơn là, ngoài hoạt chất ra, dạng liều rắn có thể chứa một số thành phần phụ trợ, trong bản mô tả này còn được gọi là "tá dược". Các tá dược này không kể những chất khác, bao gồm chất pha loãng, chất kết dính, chất làm trơn, chất gây trượt và chất làm phân rã. Chất tạo màu cũng có thể được kết hợp vào. "Chất pha loãng", được sử dụng trong bản mô tả này, là các chất tạo khối với hỗn hợp để làm cho viên nén có kích thước thực tế để nén. Ví dụ về chất pha loãng là lactoza và xenluloza. "Chất kết dính", được sử dụng trong bản mô tả này, là những chất được sử dụng để tạo ra đặc tính gắn kết đối với nguyên liệu dạng bột để giúp cho viên nén vẫn nguyên vẹn sau khi nén, cũng như cải thiện đặc tính chảy tự do của bột. Ví dụ về chất kết dính điển hình là lactoza, tinh bột và các đường khác. "Chất làm trơn", được sử dụng trong bản mô tả này, có một số chức năng bao gồm ngăn ngừa sự bám dính của viên nén vào thiết bị nén và cải thiện dòng chảy của hạt trước khi nén hoặc bao nang. Chất làm trơn trong hầu hết các trường hợp là nguyên liệu kỵ nước. Tuy nhiên, việc sử dụng quá mức chất làm trơn là không mong muốn, do nó có thể tạo hỗn hợp với khả năng phân rã được chất giảm và/hoặc khả năng hòa tan được chất chậm. "Chất gây trượt", được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các chất có thể cải thiện đặc tính dòng chảy của nguyên liệu dạng hạt. Ví dụ về chất gây trượt bao gồm bột talc và silic đioxit thể keo. "Chất làm phân rã", được sử dụng trong bản mô tả này, là những chất hoặc hỗn hợp gồm các chất được bổ sung vào chế phẩm để tạo điều kiện làm vụn hoặc làm phân rã dạng liều rắn sau khi sử dụng. Các nguyên liệu có thể đóng vai trò làm chất phân rã bao gồm tinh bột, đất sét, xenluloza, algin, gôm và polyme liên kết ngang. Nhóm chất phân rã được đề cập đến như là "chất siêu phân rã" thường được sử dụng với lượng nhỏ trong dạng liều rắn, thường từ 1% đến 10% khối lượng so với tổng khối lượng đơn vị liều. Croscarmelloza, crospovidon và natri tinh bột glycolat tương ứng là ví dụ về xenluloza liên kết ngang, polyme liên kết ngang và tinh bột liên kết ngang. Natri tinh bột glycolat nở từ 7 đến 10 lần trong ít hơn 30 giây làm cho các hạt chứa nó phân rã hữu hiệu.

Chất làm phân rã được sử dụng trong sáng chế tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm tinh bột đã cải biến, croscarmelloza natri, carboximetylxenluloza canxi và crospovidon. Chất làm phân rã được ưu tiên hơn trong sáng chế là tinh bột đã cải biến như natri tinh bột glycolat.

Các chất mang được ưu tiên bao gồm viên nang hoặc viên nén chứa dạng liều được phẩm rắn nêu trong bản mô tả. Dạng viên nang hoặc viên nén được ưu tiên thường chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu dạng tinh thể của hợp chất và một hoặc nhiều chất phân rã với lượng lớn hơn 10% khối lượng so với tổng khối lượng của các thành phần trong viên nang hoặc tổng khối lượng của viên nén.

Chế phẩm viên nang được ưu tiên có thể chứa dạng tinh thể của hợp chất (I) với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 1000mg tính trên mỗi viên nang. Chế phẩm viên nén được ưu tiên chứa dạng tinh thể của hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 800mg tính trên mỗi viên nén. Chế phẩm được ưu tiên hơn chứa từ 50 đến 200mg tính trên mỗi viên nang hoặc viên nén. Tốt hơn là, dạng liều được phẩm viên nang hoặc viên nén chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của dạng tinh thể; chất hoạt động bề mặt; chất làm phân rã; chất kết dính; chất làm trơn; và tùy ý tá được được dụng bổ trợ như chất pha loãng, chất gây trượt và các chất tương tự; trong đó chất làm phân rã được chọn từ tinh bột đã cải biến; croscarmelloza natri, carboximetylxenluloza canxi và crospovidon.

Để dùng thuốc qua đường miệng ở dạng lỏng, dạng tinh thể của hợp chất có thể được kết hợp với chất mang trợ dùng qua đường miệng, không độc được dụng như ethanol, glyxerol, nước và các chất tương tự. Hỗn hợp lỏng có thể chứa chất tạo ngọt khiến cho chế phẩm này là dễ chấp nhận hơn. Chất tạo ngọt có thể được chọn từ đường như sucroza, manitol, sorbitol, xylitol, lactoza, v.v.. hoặc chất thay thế đường như xyclamat, sacarin, aspartam, v.v.. Khi chất thay thế đường được chọn làm chất tạo ngọt, lượng chất này được dùng trong chế phẩm theo sáng chế về cơ bản sẽ nhỏ hơn so với khi đường được sử dụng. Tính đến điều này, lượng chất tạo ngọt có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% khối lượng, và tất cả các khoảng kết hợp và các khoảng kết

hợp phụ và các lượng cụ thể trong đó. Lượng ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,5 đến 30% khối lượng.

Chất tạo ngọt được ưu tiên hơn là đường và đặc biệt là sucroza. Nhận thấy rằng cỡ hạt của sucroza dạng bột được sử dụng có ảnh hưởng đáng kể đến hình dạng vật lý của hỗn hợp cuối cùng và khả năng chấp nhận sau cùng về mặt vị của nó. Cỡ hạt được ưu tiên của hợp phần sucroza khi được sử dụng nằm trong khoảng từ 200 đến nhỏ hơn 325 theo cơ rây tiêu chuẩn của Mỹ, và tất cả các khoảng kết hợp và khoảng kết hợp phụ và cỡ hạt cụ thể trong đó.

Dung dịch tiêm vô trùng có thể được điều chế bằng cách kết hợp dạng tinh thể của hợp chất với lượng cần thiết, trong dung môi thích hợp, với nhiều thành phần khác được liệt kê trong bản mô tả, nếu cần, sau đó được lọc vô trùng. Thông thường, thể phân tán có thể được điều chế bằng cách kết hợp hoạt chất vô trùng vào tá dược vô trùng chứa môi trường phân tán và các thành phần cần thiết khác bất kỳ. Trong trường hợp bột vô trùng dùng để điều chế dung dịch tiêm vô trùng, phương pháp điều chế được ưu tiên có thể bao gồm kỹ thuật sấy chân không và làm đông khô có thể tạo ra bột hoạt chất, thêm vào thành phần bổ trợ mong muốn bất kỳ từ dung dịch chứa nó được lọc vô trùng trước đó.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ biết rõ được rằng, khi được trang bị các kiến thức của bản mô tả hiện thời, khi được hòa tan, hợp chất tinh thể mất cấu trúc tinh thể của nó, và do vậy được coi như là dung dịch chứa hợp chất. Tuy nhiên, tất cả các dạng theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế chế phẩm lỏng trong đó hợp chất có thể được hòa tan hoặc được tạo hỗn dịch chẳng hạn. Ngoài ra, dạng tinh thể của hợp có thể được kết hợp vào chế phẩm rắn.

Chế phẩm lỏng cũng có thể chứa các hợp phần khác thường được dùng trong bào chế dược phẩm. Ví dụ về các hợp phần này là lexitin. Nó được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế ở dạng chất nhũ hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% khối lượng, và tất cả các khoảng kết hợp và các khoảng kết hợp phụ và những lượng cụ thể trong đó. Tốt hơn là, chất nhũ hóa có thể được dùng với lượng nằm trong

khoảng từ 0,1 đến 0,5% khối lượng. Một ví dụ khác về các hợp phần có thể được sử dụng là chất bảo quản kháng khuẩn, như axit benzoic hoặc paraben; chất tạo huyền phù, như silic đioxit thể keo; chất chống oxy hoá; thuốc gây mê tại chỗ dùng qua đường miệng; chất tạo hương; và chất tạo màu.

Việc lựa chọn các hợp phần tối ưu như vậy và lượng của chúng để dùng trong chế phẩm theo sáng chế đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rõ và sẽ trở nên rõ ràng hơn từ phần ví dụ thực hiện được đưa ra dưới đây.

Các dạng kết tinh hợp chất cũng có thể được liên hợp với polyme tan như chất mang dùng trong dược phẩm hướng đích. Các polymer như vậy có thể bao gồm polyvinylpyrrolidin pyran copolyme, polyhydroxypropylmetacrylamit-phenol, polyhydroxyetyl-aspartamitphenol hoặc polyetylen oxit-polylysin được thể bằng các gốc palmitolyl. Hơn nữa, hợp chất tinh thể có thể được liên hợp với loại polyme dễ bị phá huỷ sinh học có thể sử dụng để đạt được khả năng giải phóng có kiểm soát của thuốc, ví dụ, axit polylactic, axit polyglycolic, copolyme của axit polylactic và axit polyglycolic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polyđihydropyran, polyxyanoacrylat và copolyme khối liên kết ngang hoặc lỏng tính của hydrogel.

Viên nang gelatin của dạng tinh thể của hợp chất có thể chứa hợp chất tinh thể và hỗn hợp lỏng hoặc rắn nêu trong bản mô tả. Viên nang gelatin cũng có thể chứa các chất mang dạng bột như lactoza, tinh bột, dẫn xuất xenluloza, magie stearat, axit stearic và các chất tương tự. Chất pha loãng tương tự có thể được dùng để tạo ra viên nén. Cả viên nén và viên nang có thể được sản xuất ở dạng sản phẩm giải phóng kéo dài để tạo ra khả năng giải phóng liên tục thuốc trong khoảng thời gian vài giờ. Viên nén có thể được bao đường hoặc được bao phim để giấu đi vị không mong muốn bất kỳ và để bảo vệ viên nén khỏi không khí hoặc được bao bằng cách chất tan trong ruột để phân rã chọn lọc trong đường dạ dày-ruột non.

Nhìn chung, nước, dầu thích hợp, nước muối, dung dịch nước dextroza (glucoza), và các dung dịch đường liên quan và glycol, như propylen glycol hoặc polyetylen

glycol là các chất mang thích hợp đối với các dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa. Các dung dịch để dùng làm dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa được điều chế bằng cách hoà tan hợp chất tinh thể trong chất mang và, nếu cần, bổ sung các chất đệm. Chất chống oxy hoá như natri bisulfit, natri sulfit, hoặc axit ascorbic dùng riêng rẽ hoặc kết hợp, là các chất làm ổn định thích hợp. Axit xitric và muối của nó và natri EDTA cũng có thể được sử dụng. Các dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa cũng có thể chứa chất bảo quản, như benzalkoni clorua, metyl- hoặc propyl-paraben và clobutanol.

Các chất mang được dùng thích hợp được mô tả trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., toàn bộ phần mô tả của nó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Dạng liều được phẩm thông dụng để sử dụng các hợp chất theo sáng chế có thể được minh họa dưới đây:

Viên nang

Một số lượng lớn viên nang đơn vị có thể được điều chế bằng cách nhồi mỗi viên nang gelatin cứng hai mảnh tiêu chuẩn với 100mg hoạt chất dạng bột (nghĩa là, chất ức chế yếu tố XIa), 150mg lactoza, 50mg xenluloza, và 6mg magie stearat.

Viên nang gelatin mềm

Hỗn hợp gồm hoạt chất trong dầu có thể tiêu hóa được như dầu đậu nành, dầu hạt bông hoặc dầu ôliu có thể được điều chế và được tiêm bằng bơm thể tích vào trong gelatin để tạo ra viên nang gelatin mềm chứa 100mg hoạt chất. Sau đó, viên nang này cần được rửa và làm khô.

Viên nén

Một số lượng lớn viên nén có thể được bào chế theo các quy trình thông thường sao cho đơn vị liều lượng này là 100mg hoạt chất, 0,2mg silic đioxit thể keo, 5mg magie stearat, 275mg vi tinh thể xenluloza, 11mg tinh bột và 98,8mg lactoza. Lớp bao thích hợp có thể được dùng để làm tăng tính dễ chịu hoặc làm chậm sự hấp phụ.

Hỗn dịch

Hỗn dịch trong nước có thể được điều chế để dùng qua đường miệng sao cho mỗi thể tích 5mL chứa 25mg hoạt chất đã được nghiền mịn, 200mg natri carboximetyl-xenluloza, 5mg natri benzoat, 1,0g dung dịch sorbitol, theo Dược điển Mỹ, và 0,025mg vanilin.

Thuốc tiêm

Hỗn hợp dùng ngoài đường tiêu hóa thích hợp để dùng bằng cách tiêm có thể được điều chế bằng cách khuấy 1,5% khối lượng hoạt chất trong dung dịch chứa 10% propylen glycol trong nước theo thể tích. Dung dịch này được vô trùng bằng các kỹ thuật thường được sử dụng.

Dạng phun xịt dùng cho mũi

Dung dịch nước được điều chế sao cho mỗi 1ml chứa 10mg hoạt chất, 1,8mg methylparaben, 0,2mg propylparaben và 10mg methylxenluloza. Dung dịch này được nạp vào trong các ống thuốc dung tích 1ml.

Dạng xông dùng cho phổi

Hỗn hợp đồng nhất gồm hoạt chất trong polysorbat 80 được điều chế sao cho nồng độ cuối của hoạt chất là 10mg trong mỗi đồ chứa và nồng độ cuối của polysorbat 80 trong đồ chứa này sẽ là 1% khối lượng. Hỗn hợp này được nạp vào trong mỗi bình, các van được uốn phía trên bình và lượng diclotetrafloetan cần thiết được bổ sung trong điều kiện có áp suất.

Dạng tinh thể được ưu tiên của hợp chất có thể đóng vai trò làm hợp phần (a) theo sáng chế và độc lập có thể là dạng liều lượng bất kỳ, như các dạng nêu trên, và cũng có thể được dùng trong các hỗn hợp khác nhau, như đã mô tả ở trên. Trong phần mô tả dưới đây, hợp phần (b) được hiểu là dùng để chỉ một hoặc nhiều chất như nêu trong bản mô tả thích hợp để điều trị kết hợp.

Do vậy, các dạng kết tinh của hợp chất có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc cùng với các chất chẩn đoán khác, chất chống đông máu, chất hủy tiểu cầu, phân hủy fibrin, chống huyết khối, và/hoặc các chất tiền phân hủy fibrin. Ví dụ, việc dùng bổ trợ chất ức chế yếu tố XIa với heparin tiêu chuẩn, heparin khối lượng phân tử thấp, các chất ức chế trombin trực tiếp (nghĩa là hirudin), aspirin, chất đối kháng thụ thể fibrinogen, streptokinaza, urokinaza và/hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô có thể làm cho hiệu quả hoặc tính hữu hiệu chống huyết khối hoặc tan huyết khối gia tăng. Các tinh thể nêu trong bản mô tả có thể được dùng để điều trị các biến chứng do chứng huyết khối gây ra ở nhiều loại động vật, như động vật linh trưởng, bao gồm người, cừu, ngựa, gia súc, lợn, chó, chuột cống và chuột nhắt. Việc ức chế yếu tố XIa có thể có tác dụng không chỉ trong điều trị chống đông máu ở các cá thể bị tình trạng huyết khối, mà còn có tác dụng khi cần phải ức chế sự đông máu, như để ngăn ngừa sự đông tụ của máu nguyên chất được bảo quản và để ngăn ngừa sự đông tụ trong các mẫu sinh học khác dùng cho thử nghiệm hoặc lưu giữ. Vì vậy, chất ức chế yếu tố Xia bất kỳ, bao gồm dạng tinh thể của hợp chất như nêu trong bản mô tả, có thể được bổ sung hoặc cho tiếp xúc với môi trường bất kỳ chứa hoặc bị nghi ngờ là chứa yếu tố XIa và trong đó mong muốn là nó có thể ức chế sự đông tụ máu.

Dạng tinh thể của hợp chất có thể được sử dụng cùng với chất chống tăng huyết áp bất kỳ hoặc cholesterol hoặc chất điều tiết lipit, hoặc đồng thời trong điều trị tái phát hẹp van tim, xơ vữa động mạch hoặc huyết áp cao. Một số ví dụ về các chất có thể được sử dụng cùng với dạng mới của hợp chất theo sáng chế trong điều trị huyết áp cao bao gồm, ví dụ, các hợp chất thuộc các loại sau: chất phong bế beta, chất ức chế ACE, chất chặn kênh canxi và chất đối kháng thụ thể alpha. Một số ví dụ về các chất có thể được sử dụng cùng với hợp chất theo sáng chế trong điều trị mức cholesterol cao hoặc mức lipit không theo quy định bao gồm các hợp chất được biết đến như các chất ức chế HMGCoA reductaza, hoặc các hợp chất thuộc loại chất xơ.

Do vậy, các hợp phần (a) và (b) theo sáng chế có thể được kết hợp với nhau, trong đơn vị liều duy nhất (nghĩa là, được kết hợp cùng nhau trong một viên nang, viên nén, bột, hoặc chất lỏng, v.v.) ở dạng sản phẩm kết hợp. Khi hợp phần (a) và (b) không được kết hợp cùng nhau trong đơn vị liều duy nhất, thì hợp phần (a) có thể được dùng

cùng lúc với hợp phần (b) hoặc dùng theo thứ tự bất kỳ; ví dụ, hợp phần (a) theo sáng chế có thể được dùng trước tiên, sau đó dùng hợp phần (b), hoặc chúng có thể được dùng theo thứ tự ngược lại. Nếu hợp phần (b) chứa nhiều hơn một chất, các chất này có thể được dùng cùng nhau hoặc dùng theo thứ tự bất kỳ. Khi không được dùng cùng lúc, tốt hơn là việc sử dụng hợp phần (a) và (b) xảy ra cách nhau ít nhất một giờ. Tốt hơn là, đường dùng của hợp phần (a) và (b) là dùng qua đường miệng. Mặc dù việc sử dụng hợp phần (a) và hợp phần (b) qua cùng một đường dùng hoặc cùng một dạng liều là được ưu tiên (nghĩa là, ví dụ, đều dùng qua đường miệng), nếu cần, mỗi hợp phần này có thể được dùng theo các đường dùng hoặc các dạng liều khác nhau (nghĩa là, ví dụ, một hợp phần của sản phẩm kết hợp có thể được dùng qua đường miệng, và một hợp phần khác có thể được dùng trong tĩnh mạch) hoặc các dạng liều lượng.

Kit dược phẩm có thể có tác dụng điều trị các rối loạn khác nhau, và bao gồm lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của dược phẩm chứa dạng mới của hợp chất trong một hoặc nhiều đồ chứa vô trùng, cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Kit này có thể còn chứa các thành phần của kit dược phẩm thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết rõ khi dựa trên bản mô tả sáng chế hiện thời. Việc vô trùng đồ chứa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp vô trùng thông thường mà các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết.

Ví dụ 271:

Điều chế các dạng tinh thể đơn H.5-1 và HCl:SA-1

271A: Xác định tinh thể đơn tia X của các dạng H.5-1 và HCl:SA-1

Dữ liệu tia X của tinh thể đơn được thu gom trên nhiễu xạ kế Bruker AXS APEX II với máy phát MicroStarH bằng cách sử dụng chất bức xạ Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Việc lập mối liên hệ và xử lý dữ liệu về cường độ tia X được thực hiện bằng bộ phần mềm APEX2 (Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, USA). Cấu trúc này được hòa tan bằng các phương pháp trực tiếp và được tinh chế dựa trên sự phản xạ quan sát được bằng cách sử dụng gói tinh thể SHELXTL (Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, USA). Các thông số nguyên tử thu được (tọa độ và các yếu tố nhiệt độ)

được tinh chế nhờ bình phong tối thiểu ma trận đầy đủ. Hàm số được giảm thiểu trong quá trình tinh chế là $\Sigma_w(|F_o| - |F_c|)^2$. R là $\Sigma ||F| - |F||/\Sigma |F_o|$ trong khi $R_w = [\Sigma_w(|F_o| - |F_c|)^2/\Sigma_w |F_o|^2]^{1/2}$ trong đó w là hàm trọng số thích hợp dựa trên sai số về cường độ quan sát được. Ảnh xạ sai phân Fourier được khảo sát ở tất cả các giai đoạn của quá trình tinh chế. Tất cả các nguyên tử không phải hydro được tinh chế bằng các thông số dịch chuyển nhiệt độ bất đẳng hướng. Nguyên tử hydro được tính toán từ hình dạng lý tưởng với chiều dài liên kết và góc tiêu chuẩn và được tinh chế bằng cách sử dụng mô hình cưỡi ngựa.

271B: điều chế dạng tinh thể đơn H.5-1

Dạng tinh thể H.5-1 (bán hydrat) được điều chế bằng cách bổ sung 3 mg axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxo-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic vào 0,7mL dung dịch chứa ethyl axetat và metanol (tỷ lệ 1:1). Tinh thể hình lăng trụ màu vàng thu được sau một ngày làm bay hơi chậm dung dịch ở nhiệt độ trong phòng.

Dữ liệu cấu trúc tinh thể:

Thông số ô mạng:

$$a = 13,6547(3) \text{ \AA}$$

$$b = 18,7590(3) \text{ \AA}$$

$$c = 24,7370(5) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

$$\text{Thể tích} = 6336,3(2) \text{ \AA}^3$$

Hệ tinh thể: Hệ tà phương

Nhóm không gian: I2(1)2(1)2(1)

Phân tử/ô không đối xứng: 1

Tỷ trọng (được tính toán) = 1,401 Mg/m³

Xác định dạng kết tinh ở nhiệt độ bằng khoảng 23°C.

Bảng 20. Tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số dịch chuyển đẳng hướng tương đương ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) cho hợp chất (I) H.5-1.

x	y	z	U(eq)*
Cl(1) 1142(1)	8638(1)	1383(1)	89(1)
F(1) 1133(2)	7271(1)	862(1)	67(1)
O(1) 1102(2)	5533(1)	-724(1)	52(1)
O(2) -779(1)	4373(1)	15(1)	48(1)
O(3) -4534(2)	4606(1)	-1807(1)	62(1)
O(4) -3952(2)	3964(2)	-2477(1)	109(1)
O(5) 3532(2)	3748(1)	1408(1)	63(1)
N(1) 1127(2)	8164(1)	-968(1)	56(1)
N(2) 1654(2)	7703(2)	-1270(1)	73(1)
N(3) 1416(3)	7825(2)	-1768(2)	91(1)
N(4) 759(3)	8363(2)	-1810(1)	97(1)
N(5) 1100(2)	5019(1)	102(1)	35(1)
N(6) -311(2)	4095(1)	-837(1)	46(1)
N(7) 2057(2)	3304(1)	1616(1)	43(1)
N(8) 2218(2)	3810(1)	2664(1)	57(1)
C(1) 1203(2)	8493(2)	699(1)	57(1)
C(2) 1257(2)	9049(2)	342(2)	59(1)
C(3) 1267(2)	8920(2)	-203(2)	54(1)
C(4) 1218(2)	8232(2)	-398(1)	46(1)
C(5) 1210(2)	7639(1)	-54(1)	41(1)
C(6) 1193(2)	7804(2)	496(1)	49(1)
C(7) 593(3)	8565(2)	-1310(2)	81(1)
C(8) 1150(2)	6900(1)	-250(1)	42(1)
C(9) 1279(2)	6305(1)	22(1)	45(1)
C(10) 1151(2)	5598(1)	-230(1)	38(1)
C(11) 947(2)	4321(1)	-154(1)	33(1)
C(12) 1229(2)	3707(1)	214(1)	36(1)
C(13) 1543(2)	3812(1)	746(1)	35(1)
C(14) 1604(2)	4554(1)	977(1)	38(1)
C(15) 912(2)	5043(1)	686(1)	39(1)
C(16) 1171(2)	3021(1)	5(1)	50(1)

C(17) 1412(2)	2438(2)	321(1)	59(1)
C(18) 1711(2)	2537(2)	845(1)	55(1)
C(19) 1785(2)	3214(1)	1053(1)	41(1)
C(20) -134(2)	4263(1)	-318(1)	35(1)
C(21) -1221(2)	4098(2)	-1108(1)	42(1)
C(22) -1223(3)	3919(2)	-1650(1)	76(1)
C(23) -2072(3)	3948(2)	-1947(1)	78(1)
C(24) -2943(2)	4163(2)	-1711(1)	47(1)
C(25) -2940(2)	4313(1)	-1170(1)	40(1)
C(26) -2096(2)	4271(1)	-864(1)	42(1)
C(27) -3846(3)	4228(2)	-2041(1)	57(1)
C(28) 2912(2)	3605(2)	1747(1)	45(1)
C(29) 3099(2)	3770(2)	2335(1)	56(1)
C(30) 1304(2)	3112(2)	2016(1)	59(1)
C(31) 1666(3)	3151(2)	2584(1)	67(1)
C(32) 2477(4)	3923(2)	3236(1)	90(1)
O(1S) 1006(2)	5000	2500	50(1)

* $U(eq)$ được xác định bằng một phần ba vết của phép co U^H trực giao.

271C: Điều chế dạng tinh thể đơn HCl:SA-1

Dạng tinh thể HCl:SA-1(muối mono-HCl được solvat hóa) được điều chế bằng cách bổ sung 2 mg hợp chất (I) vào 0,7mL dung dịch chứa metanol, 2-butanon và butyl axetat (tỷ lệ 2:1:1). Tinh thể hình lăng trụ màu vàng thu được sau một ngày làm bay hơi chậm dung dịch ở nhiệt độ trong phòng.

Dữ liệu cấu trúc tinh thể:

Thông số ô mạng:

$$a = 8,3746(2) \text{ \AA}$$

$$b = 20,2236(5) \text{ \AA}$$

$$c = 21,3099(6) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

Thể tích = 3609,14(16) Å³

Hệ tinh thể: Hệ tà phương

Nhóm không gian: P2(1)2(1)2(1)

Phân tử/ô không đối xứng: 1

Tỷ trọng (được tính toán) = 1,368 Mg/m³

trong đó xác định dạng kết tinh ở nhiệt độ bằng khoảng 23°C.

Bảng 21. Tọa độ nguyên tử (x 10⁴) và thông số dịch chuyển đẳng hướng tương đương (Å²x 10³) cho hợp chất (I) HCl:SA-1

x	y	z	U(eq)*
Cl(2) 4183(3)	7590(1)	7388(1)	73(1)
C(1) 5350(8)	5357(3)	-5(3)	58(2)
C(2) 5189(9)	5113(3)	606(3)	62(2)
C(3) 6122(9)	4563(3)	743(3)	62(2)
C(4) 7131(8)	4259(3)	322(4)	63(2)
C(5) 7186(9)	4508(4)	-278(4)	71(2)
C(6) 6312(9)	5055(4)	-435(3)	72(2)
C(7) 3624(12)	6026(4)	-680(4)	87(2)
C(8) 4120(11)	5408(4)	1083(3)	76(2)
C(9) 3311(10)	5137(4)	1500(4)	78(2)
C(10) 2308(8)	5511(3)	1938(3)	57(2)
C(11) 481(11)	4538(3)	1991(4)	79(2)
C(12) -331(9)	4186(3)	2541(4)	71(2)
C(13) -1725(8)	4599(3)	2754(3)	56(2)
C(14) -1568(8)	5294(3)	2755(3)	51(2)
C(15) 41(8)	5604(3)	2612(3)	50(2)
C(16) -3161(9)	4326(3)	2946(3)	59(2)
C(17) -4444(9)	4719(4)	3106(3)	69(2)
C(18) -4286(9)	5400(4)	3088(4)	70(2)
C(19) -2842(8)	5689(3)	2911(3)	60(2)
C(20) 938(8)	5679(3)	3244(3)	54(2)
C(21) 971(8)	6440(3)	4151(3)	53(2)
C(22) 2064(8)	6122(3)	4526(3)	61(2)
C(23) 2282(8)	6336(4)	5147(3)	62(2)

23541

C(24) 1416(8)	6856(3)	5378(3)	54(2)	
C(25) 315(9)	7169(3)	4999(3)	64(2)	
C(26) 103(9)	6969(3)	4387(3)	62(2)	
C(27) 1629(9)	7122(4)	6032(3)	67(2)	
C(28) -4232(14)	3275(4)	2493(4)	101(3)	
C(29) -3869(13)	2532(4)	2464(4)	96(3)	
C(30) -2699(9)	2550(3)	3483(3)	66(2)	
C(31) -2625(9)	3285(3)	3458(3)	60(2)	
C(32) -5588(10)	2286(4)	3384(5)	102(3)	
Cl(1) 8255(3)	3595(1)	563(1)	95(1)	
F(1) 6062(6)	4310(2)	1340(2)	93(1)	
N(1) 4510(8)	5920(3)	-180(3)	71(2)	
N(2) 4579(11)	6492(3)	148(3)	96(2)	
N(3) 3701(14)	6911(4)	-149(5)	123(3)	
N(4) 3089(12)	6638(4)	-679(4)	116(3)	
N(5) 1037(7)	5207(2)	2179(2)	58(1)	
N(6) 645(7)	6263(2)	3524(2)	58(1)	
N(7) -3312(7)	3606(2)	2977(3)	60(1)	
N(8) -3972(7)	2250(3)	3097(3)	68(2)	
O(1) 2620(6)	6081(2)	2096(2)	70(1)	
O(2) 1744(6)	5235(2)	3465(2)	63(1)	
O(3) 971(7)	7602(3)	6233(2)	91(2)	
O(4) 2705(7)	6777(2)	6357(2)	81(2)	
O(5) -1867(7)	3575(2)	3864(3)	80(2)	
O(1S) 8222(7)	5981(2)	1227(2)	70(1)	
O(2S) 489(6)	5435(3)	69(3)	103(2)	
O(3SB)	9450(30)	6486(13)	631(17)	126(8)
O(3SA)	9170(30)	6463(11)	1022(13)	136(7)
O(3SC)	9560(30)	6237(13)	140(14)	137(8)

* $U(eq)$ được xác định bằng một phần ba vết bằng phép co U^{ij} trực giao.

Ví dụ 272:

272A: Điều chế dạng HCl:SA-1

Trong lò phản ứng, 415 g hợp chất (I) khô thô được hòa tan trong 9,0 kg dung dịch chứa Etanol tiêu chuẩn 200 và nước tinh khiết (70:30). Mẻ này được gia nhiệt tới 66°C và được lọc nhanh vào lò phản ứng khác. 708 g dung dịch etanol/nước được sử dụng để rửa lò phản ứng thứ nhất và được chuyển qua thiết bị lọc để vào lò phản ứng chứa hỗn hợp dung dịch. Nhiệt độ của mẻ này được giảm xuống 50°C và 2,24 g hợp chất (I) được bổ sung một phần. Sau 30 phút, mẻ này được làm nguội đến 0°C trong 4 giờ và để hóa già ở nhiệt độ này trong 60 phút. Nhiệt độ của mẻ này tiếp đó được tăng lên 50°C trong 2 giờ và giữ nhiệt độ trong 30 phút nữa. Nhiệt độ của mẻ này lại được giảm tiếp xuống 0°C trong 4 giờ và 2,9 L etanol tiêu chuẩn 200 được bổ sung vào mẻ này. Huyền phù đặc được lọc ở 0°C và bánh lọc ẩm được rửa hai lần bằng 0,9 L etanol tiêu chuẩn 200. Bánh lọc ẩm được làm khô trong tủ sấy chân không ở 40°C trong thời gian tối thiểu 12 giờ và cho tới khi hàm lượng etanol <6,6% khối lượng. Tinh thể thu được được dùng để PXRD (GADDS-NB), PXRD lai (từ chất tương tự đẳng cấu trúc), các phân tích DSC và TGA và kết quả được thể hiện trong các Fig.1, 4, và 7.

Dữ liệu PXRD thu được bằng cách sử dụng Bruker C2 GADDS. Chất bức xạ là Cu K α (40 KV, 40mA). Khoảng cách mẫu-bộ dò bằng 15 cm. Các mẫu bột được đặt vào các ống mao quản thủy tinh bịt kín có đường kính 1mm hoặc nhỏ hơn; ống mao quản được quay trong quá trình thu thập dữ liệu. Dữ liệu được thu gom xấp xỉ trong $2 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ với thời gian tiếp xúc mẫu ít nhất 1000 giây. Cung nhiễu xạ hai chiều thu được được tính tích phân để tạo ra phổ PXRD 1 chiều truyền thống với cỡ bước bằng 0,05 độ 2 θ nằm trong khoảng từ 2 đến 35 độ 2 θ .

Phổ nhiễu xạ bột tia X “lai” mô phỏng được tạo ra như được mô tả trong tài liệu: (Yin. S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M. và Gougoutas, J. Z., *American Pharmaceutical Review*, 2003, 6,2, 80). Các thông số ô ở nhiệt độ trong phòng thu được bằng cách tiến hành tinh chế ô nhờ sử dụng chương trình CellRefine.xls. Đầu vào cho chương trình bao gồm vị trí 2-teta gồm khoảng 10 phản xạ, thu được từ phổ nhiễu xạ bột ở nhiệt độ phòng thử nghiệm; chỉ số Miller tương ứng, *hkl*, được đưa ra dựa trên dữ liệu tinh thể đơn đã thu gom đối với chất tương tự đẳng cấu trúc. Cấu trúc tinh thể đối với phân tử quan tâm được tạo ra trong quy trình hai bước: (1) bằng cách

thay thế phân tử tương tự trong cấu trúc tinh thể tương tự thử nghiệm bằng phân tử quan tâm. Bước này cố định hướng và vị trí của phân tử quan tâm trong ô đơn vị của hợp chất tương tự; (2) Chèn phân tử quan tâm vào ô ở nhiệt độ trong phòng thu được từ PXRD thử nghiệm của phân tử quan tâm, như được nêu trên. Trong bước này, các phân tử được chèn vào theo cách giữ nguyên kích cỡ và hình dạng phân tử và vị trí của các phân tử đối với nguồn gốc của ô đơn vị, nhưng cho phép khoảng cách bên trong tới để mở rộng/thu nhỏ ô đơn vị. PXRD mới (lai) được tính toán (bằng chương trình phần mềm, Alex hoặc LatticeView) dựa trên cấu trúc tinh thể đã tạo ra như được nêu trên.

DSC (đĩa cân mở)

Các thử nghiệm DSC được thực hiện trên TA INSTRUMENTSđ model Q2000, Q1000 hoặc 2920. Mẫu (khoảng 2-10 mg) được cân trong đĩa cân bằng nhôm và được ghi chính xác đến chữ số hàng trăm của một miligam, và được đưa đi DSC. Thiết bị được thổi khí nitơ ở 50ml/phút. Dữ liệu được thu thập ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 300°C ở tốc độ gia nhiệt 10°C/phút. Đồ thị được lập với các pic thu nhiệt đi xuống.

TGA (đĩa cân mở)

Các thử nghiệm TGA được thực hiện trên TA INSTRUMENTSđ model Q5000, Q500 hoặc 2950. The mẫu (khoảng 4-30 mg) được đặt trong đĩa cân bằng platin đã được cân bì trước đó. Khối lượng của mẫu được đo một cách chính xác và được ghi đến chữ số hàng ngàn của miligam bằng thiết bị này. Lò nung được thổi bằng khí nitơ ở 100ml/phút. Dữ liệu được thu trong khoảng nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến 300°C ở tốc độ gia nhiệt 10°C/phút.

Ví dụ 273:

273A: Điều chế dạng H.5-1

60 g hợp chất (I) khô thô được hòa tan trong 240mL etanol tiêu chuẩn 200 (4mL/g) ở nhiệt độ trong phòng. Một phần 13,25mL triethylamin (1,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được hóa già trong thời gian tối thiểu 3 giờ. Dung dịch được làm nguội đến 0°C và ở nhiệt độ này trong thời gian tối thiểu 30 phút. Huyền phù đặc được lọc và các chất rắn được rửa bằng 30mL etanol tiêu chuẩn 200 (0,5mL/g). Bánh lọc ẩm được hòa tan trong 600mL nước tinh khiết (10mL/g) và được khuấy trong thời gian tối thiểu 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù đặc được lọc và các chất rắn được rửa bằng 120mL nước tinh khiết (2mL/g) và tiếp đó là 180mL nước tinh khiết (3mL/g). Bánh lọc ẩm được làm khô ở 45°C trong chân không trong thời gian tối thiểu 12 giờ. Tinh thể thu được được đem phân tích tiếp và các kết quả được thể hiện trong các Fig.2, 6, và 9.

Ví dụ 274:

274A: Điều chế dạng P13

Huyền phù đặc chứa 6,8 g hợp chất thu được ở Ví dụ 271 trong 33mL metanol (4,9mL/g) và 102mL điclotetan (15mL/g) được gia nhiệt tới 40°C và để thành dung dịch đồng nhất. Quá trình chưng cất trong không khí với việc bổ sung thể tích điclotetan không đổi (136mL) được tiến hành trong một giờ tiếp theo với nhiệt độ mẻ được duy trì ở 40 °C. Mẻ được làm nguội xuống 15°C, và dung môi được đổi từ dung dịch điclotetan/metanol sang etyl axetat ở thể tích không đổi dưới áp suất giảm (150 mmHg). Nhiệt độ của mẻ này được tăng lên 37°C, 400mL etyl axetat được sử dụng để hoàn thành việc trao đổi dung môi với 136mL etyl axetat còn lại trong lò phản ứng. Mẻ được làm nguội xuống 20°C và được già hóa trong 12 giờ. Huyền phù đặc được lọc và bánh lọc ẩm thu được được sấy khô ở 50°C dưới áp suất giảm trong 6 giờ. Nguyên liệu khô được đem đi PXRD, chụp cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (SSNMR) và các kết quả được thể hiện trong các Fig.3, 5, 8, 10, và 11.

Thử nghiệm quay góc từ phân cực ngang cacbon (Carbon cross polarization magic angle spinning - CPMAS) trạng thái rắn NMR được tiến hành trên thiết bị Bruker AV III vận hành ở tần suất proton 400,1 MHz. Các mẫu rắn được quay ở 13

KHz ở rôto 4 mm ZrO₂. Thời tiếp xúc là 3 mili giây và dốc thoải theo kênh proton nằm trong khoảng từ 50 đến 100%.(A.E. Bennett et al, *J. Chem. Phys.*,1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, *J. Magn. Reson. A.*, 1994, 110, 219-227). Khoảng trễ nghỉ được duy trì ở 20 giây. Quá trình tách proton được áp dụng bằng cách sử dụng trình tự TPPM với xung nhịp 4 micro giây (chiều rộng dải không đáng kể 62,5KHz). Chiều rộng quét phổ bằng 300ppm, ở tâm bằng 100ppm. 4096 điểm dữ liệu thu được và điểm 0 được nạp vào 8192 trước khi làm mịn bằng cách mở rộng dòng 20 Hz. 2096 điểm phân hủy cảm ứng tự do thường được bổ sung đồng thời. Phổ được chuyển gián tiếp vào TMS bằng cách sử dụng axit 3-metylglutaric (D. Barich, E. Gorman, M. Zell, and E. Munson, *Solid State Nuc. Mag. Res.*, 2006, 30, 125-129). Khoảng 70 mg mẫu được sử dụng cho mỗi thử nghiệm.

Thử nghiệm quay từ flo (fluorine magic angle spinning - MAS) tình trạng rắn và quay góc từ phân cực ngang (CPMAS) tình trạng rắn NMR được tiến hành trên thiết bị Bruker AV III vận hành ở tần suất proton 400,1 MHz. Các mẫu rắn được quay ở 11, 12 và 13 KHz trong rôtoi 4 mm ZrO₂. Dữ liệu đã thu thập ở 13KHz được báo cáo. Khoảng trễ nghỉ được duy trì ở 30 giây đối với thử nghiệm MAS và 5 giây đối với thử nghiệm CPMAS. Quá trình tách proton được áp dụng cho thử nghiệm CPMAS bằng cách sử dụng trình tự TPPM với xung nhịp 4 micro giây (chiều rộng dải không đáng kể 62,5KHz). Chiều rộng quét phổ bằng 500ppm, ở tâm bằng -100ppm. 4096 điểm dữ liệu thu được và điểm 0 được nạp vào 8192 trước khi làm mịn bằng cách mở rộng dòng 20 Hz. 256 điểm hủy cảm ứng tự do được bổ sung đồng thời. Phổ được đưa gián tiếp vào CCl₃F bằng cách sử dụng PTFE (ở -122ppm).

Các dạng kết tinh khác của axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic và các solvat của nó được điều chế và vị trí đỉnh đặc trưng của chúng được lập bảng trong bảng 22. Dữ liệu ô đơn vị và các tính chất khác đối với các Ví dụ này được lập bảng trong các bảng 23-25. Thông số ô đơn vị thu được từ phân tích tinh thể tia X của tinh thể đơn. Việc liệt kê chi tiết các ô đơn vị có thể được tìm thấy trong Chương 3 của Stout & Jensen, "*X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*", (MacMillian, 1968).

Bảng 22. Vị trí đỉnh nhiễu xạ đặc trưng ($2\theta \pm 0,1$) ở nhiệt độ trong phòng RT, dựa trên phổ chất lượng cao thu được bằng nhiễu xạ kế (CuK α) với mao quản quay ở góc 2θ đã định cỡ bằng tiêu chuẩn thích hợp NIST khác.

HCl:SA-1	Bazơ tự do H.5-1	Bazơ tự do P13
6,0	5,9	8,4
8,3	7,2	8,9
8,7	12,0	12,7
12,3	15,7	17,9
16,2	17,2	
16,7	18,9	
17,5	20,3	
19,9	24,2	
20,4	26,1	

Bảng 23. Các thông số ô của tinh thể đơn (đầu vào) và dạng lai (đã tinh chế) của dạng HCl: SA-1

Thông số ô	Đầu vào	Đã tinh chế
a (Å)	8,3746	8,2562
b(Å)	20,2236	20,2918
c(Å)	21,3099	21,2423
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
Thể tích (Å ³)	3609,14	3558,77

Bảng 24. Dịch chuyển hóa học cacbon (để chỉ TMS bên ngoài) của P13

Số (ppm)

1	23,8
2	24,8
3	41,1
4	43,0
5	45,1
6	45,9
7	48,5
8	49,0
9	51,0
10	52,4
11	56,8
12	57,6
13	58,6
14	61,7
15	118,1
16	121,7
17	122,0
18	122,5
19	123,0
20	124,2
21	126,1
22	127,1

23	127,9
24	129,0
25	129,9
26	130,5
27	130,6
28	131,8
29	132,6
30	133,3
31	135,0
32	139,9
33	140,4
34	143,6
35	146,1
36	147,3
37	156,6
38	157,9
39	159,2
40	160,4
41	165,7
42	166,3
43	168,7
44	169,7
45	171,4

Bảng 25. Dịch chuyển hóa học F-19 (để chỉ CCl₃F bên ngoài) của P13

Số (ppm)

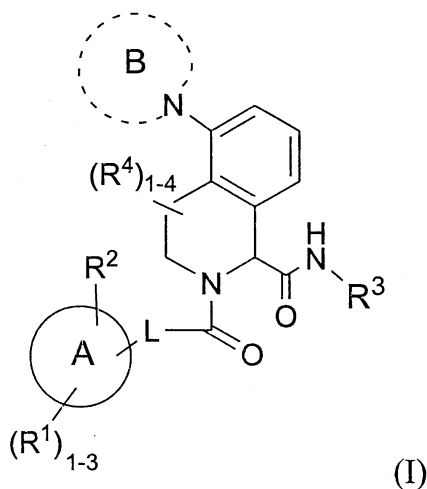
1 -109,8

2 -106,3

Nhiều cải biến và biến đổi của sáng chế có thể được thực hiện dựa trên phần mô tả nêu trên. Từ đó, cần hiểu rằng chúng nằm trong phạm vi của phần yêu cầu bảo hộ dưới đây, sáng chế có thể được thực hiện theo cách khác so với cách đã nêu cụ thể trong bản mô tả.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất theo công thức (I):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng của chúng, trong đó:

nhân A là vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon;

nhân B là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm gồm N, NR⁶, O, và S(O)_p; tùy ý, nhân B tạo ra vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro với dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm NR⁶, O, và S(O)_p; nhân B, bao gồm vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R⁵;

L được chọn từ nhóm gồm: -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, -C≡C-, -CHR¹⁰NH-, NHCHR¹⁰-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂-, và -CH₂NH-;

R¹, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, OH, SH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, COC₁₋₄ alkyl, CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CH₂NH₂, -CONH₂, -

CONH(C₁₋₄ alkyl), -NHCO(C₁₋₄ alkyl), -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), và -SO₂NH₂, và -C(=NH)NH₂;

R² được chọn từ nhóm gồm: H, halo, CN, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, CO(C₁₋₄ alkyl), CONH₂, CO₂H, CH₂NH₂, và dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh bao gồm nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^c, O, và S(O)_p, trong đó dị vòng này được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm R^{2a};

R^{2a}, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C₁₋₄ alkyl, -CH₂OH, C₁₋₄ alkoxy, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), CO(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂OC₁₋₄alkyl, -CH₂NH₂-, CONH(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ alkyl), và -SO₂N(C₁₋₄ alkyl)₂;

R³ được chọn từ nhóm gồm: C₁₋₆ alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{3a}, (CH₂)_n-(vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon được thế bằng từ 0 đến 3 nhóm R^{3a}) hoặc -(CH₂)_n-(dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NR⁷, O, và S(O)_p); trong đó dị vòng này được thế bằng từ 0 đến 3 nhóm R^{3a};

R^{3a}, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: =O, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, C₁₋₄ alkoxy, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), CONH₂, CONH(C₁₋₆ alkyl), CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH-C₁₋₄ alkylen-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONHCO₂C₁₋₄ alkyl, -CONH-C₁₋₄ alkylen-NHCO(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylen-CONH₂, -NHCOC₁₋₄ alkyl, -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), -C₁₋₄ alkylen-NHCO₂C₁₋₄ alkyl, R^f, CONHR^f, và -CO₂R^f;

R⁴, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo và C₁₋₄ alkyl;

R⁵, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, =O, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ alkyl)₂, NO₂, C₁₋₄ alkoxy, -OCO(C₁₋₄ alkyl), -O-C₁₋₄ alkylen-O(C₁₋₄ alkyl), -O-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-O(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CON(C₁₋₄ alkyl)-C₁₋₄ alkylen-O(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -NR⁹COC₁₋₄ alkyl, -NR⁹CO₂C₁₋₄ alkyl, -NR⁹CONH(C₁₋₄ alkyl), -NR⁹CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-CO₂C₁₋₄ alkyl, -NR⁹-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -OR⁸, -O-C₁₋₄ alkylen-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸, và -NR⁹CONR⁹R⁸;

R⁶ được chọn từ nhóm gồm: H, C₁₋₄ alkyl, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -CO-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -(CH₂)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-O(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ alkylen-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, và -CONR⁹R⁸;

R⁷, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, C₁₋₄ alkyl, COC₁₋₄ alkyl, CO₂(C₁₋₄ alkyl), CO₂Bn, -CONH-C₁₋₄ alkylen-CO₂C₁₋₄ alkyl, phenyl, benzyl, và -CO₂-C₁₋₄ alkylen-aryl;

R⁸, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: -(CH₂)_n-(vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon được thế bằng từ 0 đến 3 nhóm R^e) và -(CH₂)_n-(đị vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NR^d, O, và S(O)_p); trong đó vòng cacbon và đị vòng này tùy ý được thế bằng =O;

R⁹, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H và C₁₋₄alkyl;

R^{10} , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, OH, và C_{1-4} alkyl;

R^c , độc lập mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, C_{1-4} alkyl, COC_{1-4} alkyl, CO_2C_{1-4} alkyl, và CO_2Bn ;

R^d , độc lập mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, C_{1-4} alkyl, $CO(C_{1-4}$ alkyl), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-CONH-C_{1-4}$ alkylen- CO_2C_{1-4} alkyl, CO_2Bn , R^f , và $CONHR^f$;

R^e , độc lập mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: $=O$, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $CO(C_{1-4}$ alkyl), $CO(C_{1-4}$ haloalkyl), $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkyl), $-CONHPh$, $-CON(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkylen- $O(C_{1-4}$ alkyl), $-CONH-C_{1-4}$ alkylen- $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkylen- $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkyl), R^f , COR^f , CO_2R^f và $CONHR^f$;

R^f , độc lập mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n$ -phenyl, và $-(CH_2)_n$ -(dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NR^c , O, và $S(O)_p$); trong đó mỗi gốc trong vòng được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm R_g ;

R_g , độc lập mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: $=O$, halo, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, và $NHCO(C_{1-4}$ alkyl);

n, mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

p, mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, và 2.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng của chúng, trong đó:

nhân A là vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon;

nhân B là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm gồm N, NR^6 , O, và S(O)_p ; tùy ý, nhân B tạo ra vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro với dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm NR^6 , O, và S(O)_p ; nhân B, bao gồm vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^5 ;

L được chọn từ nhóm gồm: liên kết, $-\text{CHR}^{10}\text{CHR}^{10}-$, $-\text{CR}^{10}=\text{CR}^{10}-$, và $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R^1 , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C_{1-2} alkyl, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ alkyl), CN, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, và $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$;

R^2 độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ alkyl), và dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh bao gồm nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NH, $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alkyl), O, và S(O)_p , trong đó dị vòng này được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{2a} ;

R^{2a} , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl, CO_2H , $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkyl), $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$, và $-\text{CH}_2\text{NH}_2$;

R^3 được chọn từ nhóm gồm: C_{1-6} alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{3a} , vòng cacbon C_{3-10} được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{3a} , và dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NR^7 , O, và S(O)_p ; trong đó dị vòng này được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{3a} ;

R^{3a} , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, -CN, -NH₂, -NH(C_{1-4} alkyl), -N(C_{1-4} alkyl)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(C_{1-4} alkyl), -CO₂- C_{1-4} alkylen-O(C_{1-4} alkyl), -CO₂- C_{1-4} alkylen-N(C_{1-4} alkyl)₂, -CONH₂, -CONH(C_{1-6} alkyl), -CON(C_{1-4} alkyl)₂, -CONH- C_{1-4} alkylen-CO₂(C_{1-4} alkyl), -CONHCO₂ C_{1-4} alkyl, -CONH- C_{1-4} alkylen-NHCO(C_{1-4} alkyl), -CONH- C_{1-4} alkylen-CONH₂, -NHCOC C_{1-4} alkyl, -NHCO₂(C_{1-4} alkyl), R^f , -CONHR^f, và -CO₂R^f;

R^4 , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, và C_{1-4} alkyl;

R^5 , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, =O, halo, C_{1-4} alkyl, OH, CN, NH₂, -N(C_{1-4} alkyl)₂, NO₂, C_{1-4} alkoxy, -OCO(C_{1-4} alkyl), -O- C_{1-4} alkylen-O(C_{1-4} alkyl), -O- C_{1-4} alkylen-N(C_{1-4} alkyl)₂, -CO₂H, -CO₂(C_{1-4} alkyl), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(C_{1-4} alkyl), -CONR⁹- C_{1-4} alkylen-O(C_{1-4} alkyl), -CON(C_{1-4} alkyl)₂, -CONR⁹- C_{1-4} alkylen-N(C_{1-4} alkyl)₂, -CON(C_{1-4} alkyl)- C_{1-4} alkylen-O(C_{1-4} alkyl), -CONR⁹- C_{1-4} alkylen-CO₂(C_{1-4} alkyl), -NR⁹COC C_{1-4} alkyl, -NR⁹CO₂ C_{1-4} alkyl, -NR⁹CONH(C_{1-4} alkyl), -NR⁹CONR⁹- C_{1-4} alkylen-CO₂ C_{1-4} alkyl, -NR⁹- C_{1-4} alkylen-N(C_{1-4} alkyl)₂, R^8 , -OR⁸, -O- C_{1-4} alkylen-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸, và -NR⁹CON R⁹R⁸;

R^6 được chọn từ nhóm gồm: H, C_{1-4} alkyl, -CO₂(C_{1-4} alkyl), -CO(C_{1-4} alkyl), -CONH₂, -CO- C_{1-4} alkylen-N(C_{1-4} alkyl)₂, -(CH₂)₂N(C_{1-4} alkyl)₂, -CONR⁹(C_{1-4} alkyl), -CONR⁹- C_{1-4} alkylen-O(C_{1-4} alkyl), -CONR⁹- C_{1-4} alkylen-N(C_{1-4} alkyl)₂, -CONR⁹- C_{1-4} alkylen-CO₂(C_{1-4} alkyl), -CON(C_{1-4} alkyl)₂, R^8 , -COR⁸, -CO₂R⁸, và -CONR⁹R⁸;

R^7 , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, C_{1-4} alkyl, $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), và $-CO_2-C_{1-4}$ alkylen-aryl;

R^8 , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: $-(CH_2)_n$ - (vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon) và $-(CH_2)_n$ - (dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NH, $N(C_{1-4}$ alkyl), O, và $S(O)_p$); trong đó vòng cacbon và dị vòng này tùy ý được thế bằng $=O$;

R^9 , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H và C_{1-4} alkyl;

R^{10} , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H và F;

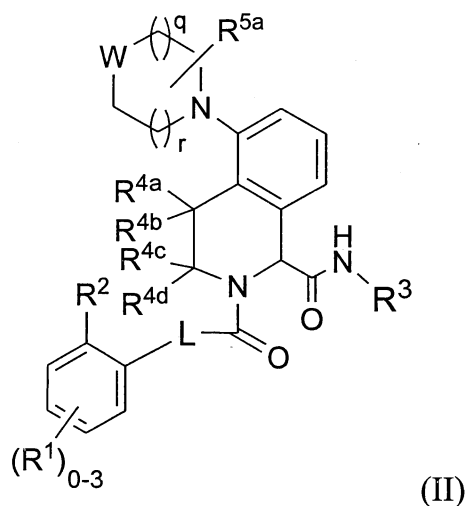
R^f , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n$ -phenyl, và $-(CH_2)_n$ - (dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh); trong đó mỗi góc trong vòng được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm R_g ;

R_g , độc lập mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: $=O$, halo, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, và $NHCO(C_{1-4}$ alkyl);

n , mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

p , mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, và 2.

3. Hợp chất theo điểm 2 có công thức (II):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng của chúng, trong đó:

W được chọn từ nhóm gồm $\text{CR}^{5b}\text{R}^{5c}$, O, $\text{S}(\text{O})_p$, và NR^6 ;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , và R^{4d} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, F, và C_{1-4} alkyl;

R^{5a} được chọn từ nhóm gồm: H và =O;

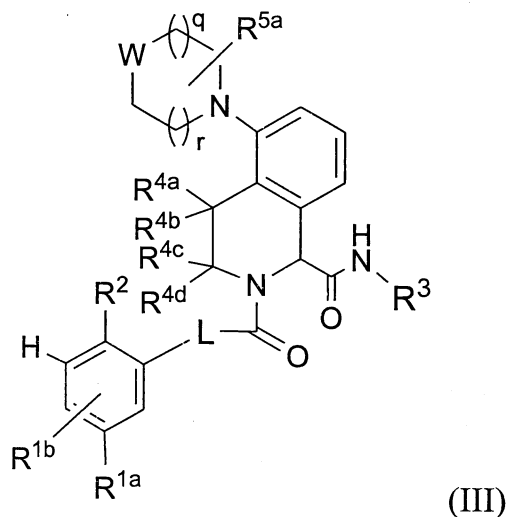
R^{5b} và R^{5c} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl, OH, CN, NH_2 , $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, C_{1-4} alkoxy, $-\text{OCO}-\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4} \text{ alkylen}-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4} \text{ alkylen}-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^9(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, R^8 , $-\text{OR}^8$, $-\text{COR}^8$, và $-\text{CO}_2\text{R}^8$;

tùy ý, R^{5b} và R^{5c} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra nhân dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NR^6 , O, và $\text{S}(\text{O})_p$; trong đó dị vòng này không được thể hoặc được thể bằng =O.

q, mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, và 2; và

r, mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, và 2.

4. Hợp chất theo điểm 3 có công thức (III):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng của chúng, trong đó:

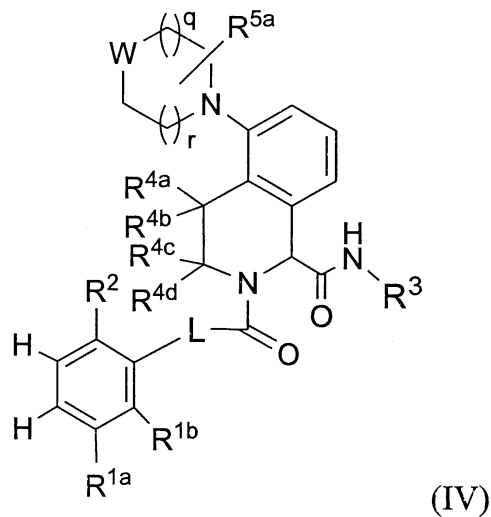
R^{1a} được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C_{1-2} alkyl, và metoxy;

R^{1b} được chọn từ nhóm gồm: H và halo;

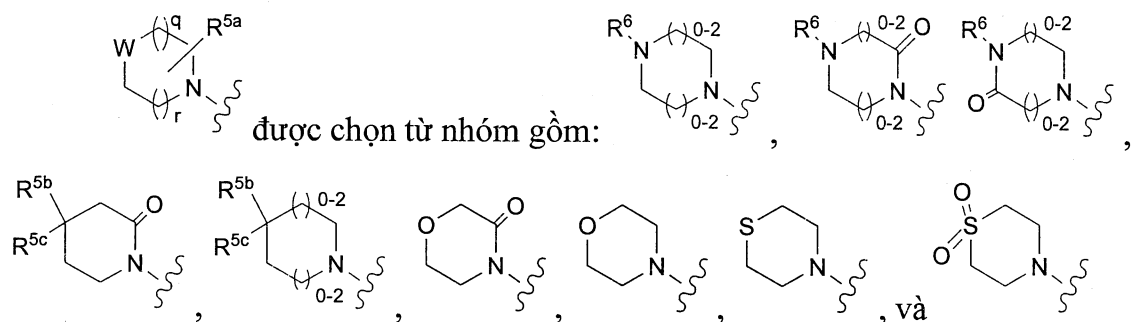
R^2 độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, F, CN, OH, C_{1-4} alkoxy, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-OCHF_2$, $-CO(C_{1-4}$ alkyl), $-CONH_2$, $-COOH$, triazol được thế bằng nhóm R^{2a} , và tetrazol được thế bằng nhóm R^{2a} ;

R^3 được chọn từ nhóm gồm: phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} , C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} , dị vòng được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} ; trong đó dị vòng này được chọn từ nhóm gồm: piperidinyl, pyridyl, indolyl, và indazolyl.

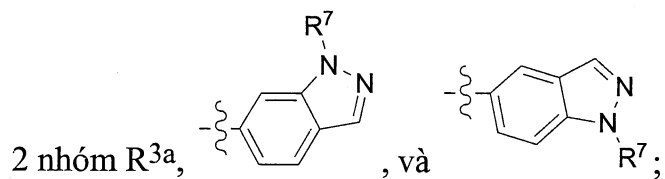
5. Hợp chất theo điểm 4 có công thức (IV):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng của chúng, trong đó:

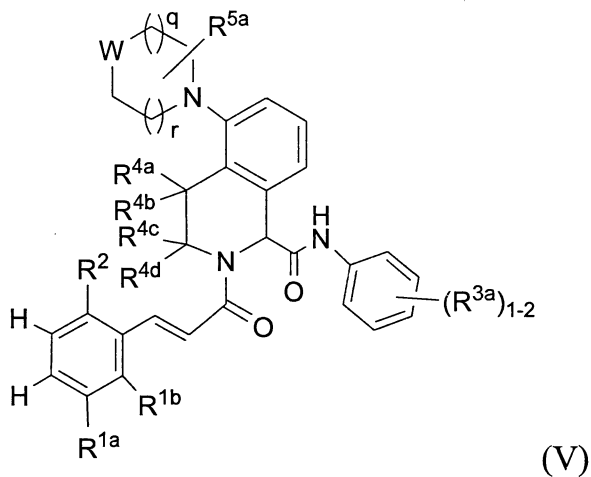


R^3 được chọn từ nhóm gồm: phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} , pyridyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} , C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng từ 1 đến



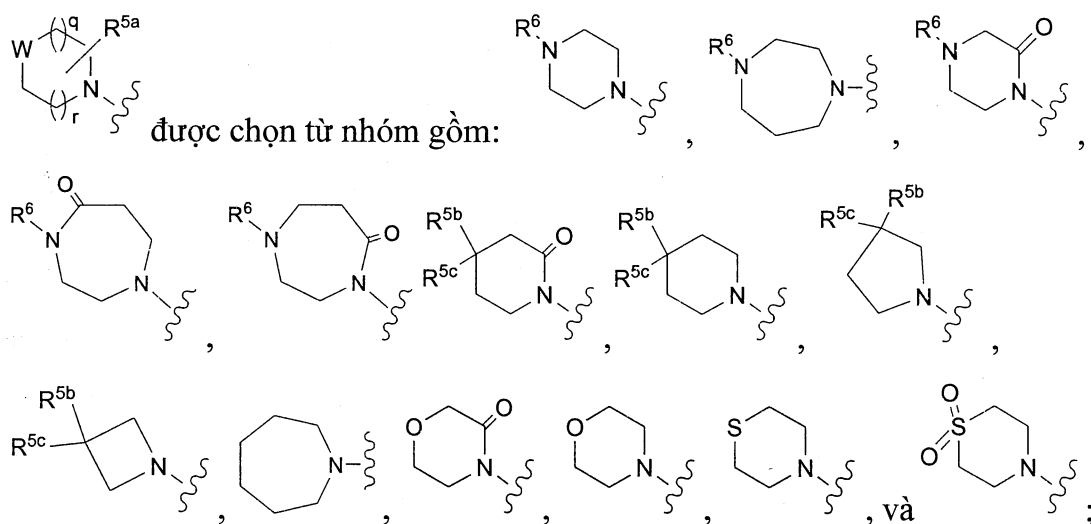
R^7 được chọn từ nhóm gồm: H và C_{1-4} alkyl.

6. Hợp chất theo điểm 5 có công thức (V):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dung của chúng, trong đó:

R³ được chọn từ nhóm gồm: phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a} và pyridyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a};



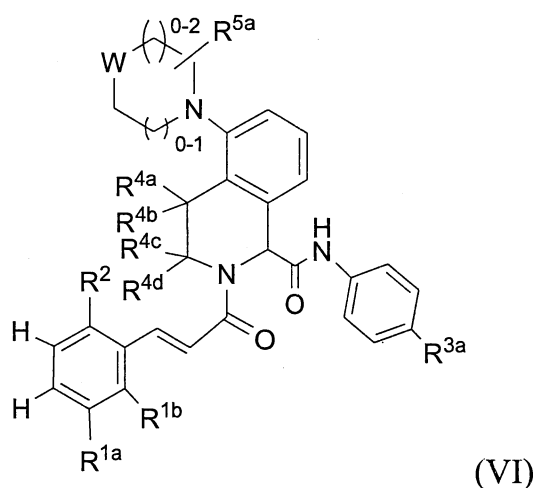
R^{3a}, mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, C₁₋₄ alkoxy, CN, NH₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(CH₂)₁₋₂CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH₂, CONH(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂; -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), R⁸, -CONHR⁸, và -CO₂R⁸

R^{5b} và R^{5c} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, C_{1-4} alkyl, OH, CN, NH_2 , - $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, C_{1-4} alkoxy, -OCO- C_{1-4} alkyl, -CO $_2$ H, -CO $_2$ (C_{1-4} alkyl), -CONH $_2$, -CONR ^{9} (C_{1-4} alkyl), -CON(C_{1-4} alkyl) $_2$, R^8 , -OR ^{8} , -COR ^{8} , và -CO $_2$ R ^{8} ;

tùy ý, R^{5b} và R^{5c} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo ra nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm N, NR ^{6} , O, và S(O) $_p$; trong đó dị vòng này không được thể hoặc được thể bằng =O; và

R^6 được chọn từ nhóm gồm: H, C_{1-4} alkyl, -CO $_2$ (C_{1-4} alkyl), -CO(C_{1-4} alkyl), -CO- C_{1-4} alkylen-N(C_{1-4} alkyl) $_2$, -CONH $_2$, -(CH $_2$) $_2$ N(C_{1-4} alkyl) $_2$, -CONH(C_{1-4} alkyl), -CONH- C_{1-4} alkylen-O(C_{1-4} alkyl), -CONH- C_{1-4} alkylen-N(C_{1-4} alkyl) $_2$, -CONH- C_{1-4} alkylen-CO $_2$ (C_{1-4} alkyl), -CONH(C_{1-4} alkyl), -CON(C_{1-4} alkyl) $_2$, R^8 , -COR ^{8} , và -CO $_2$ R ^{8} .

7. Hợp chất theo điểm 6 có công thức (VI):

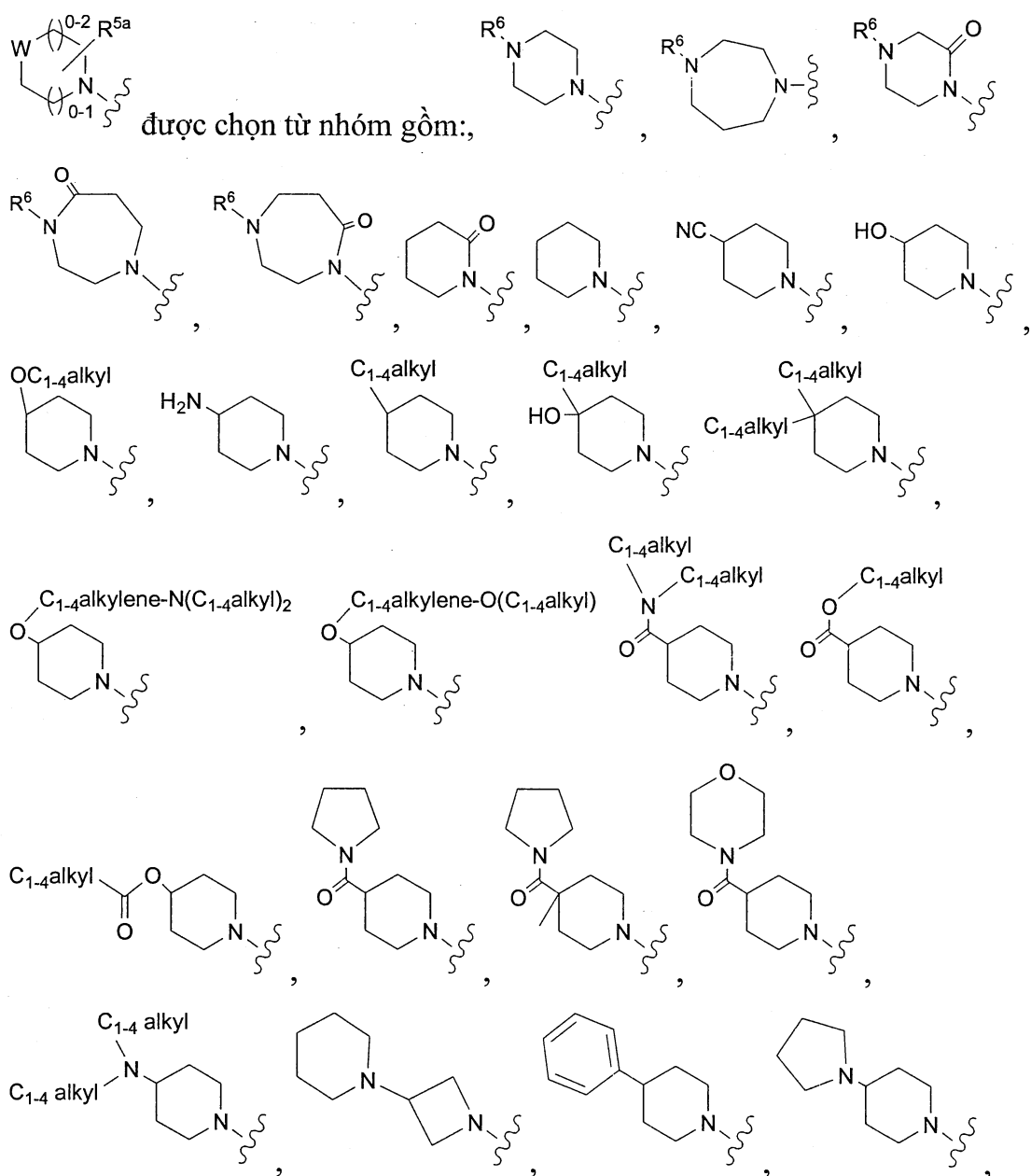


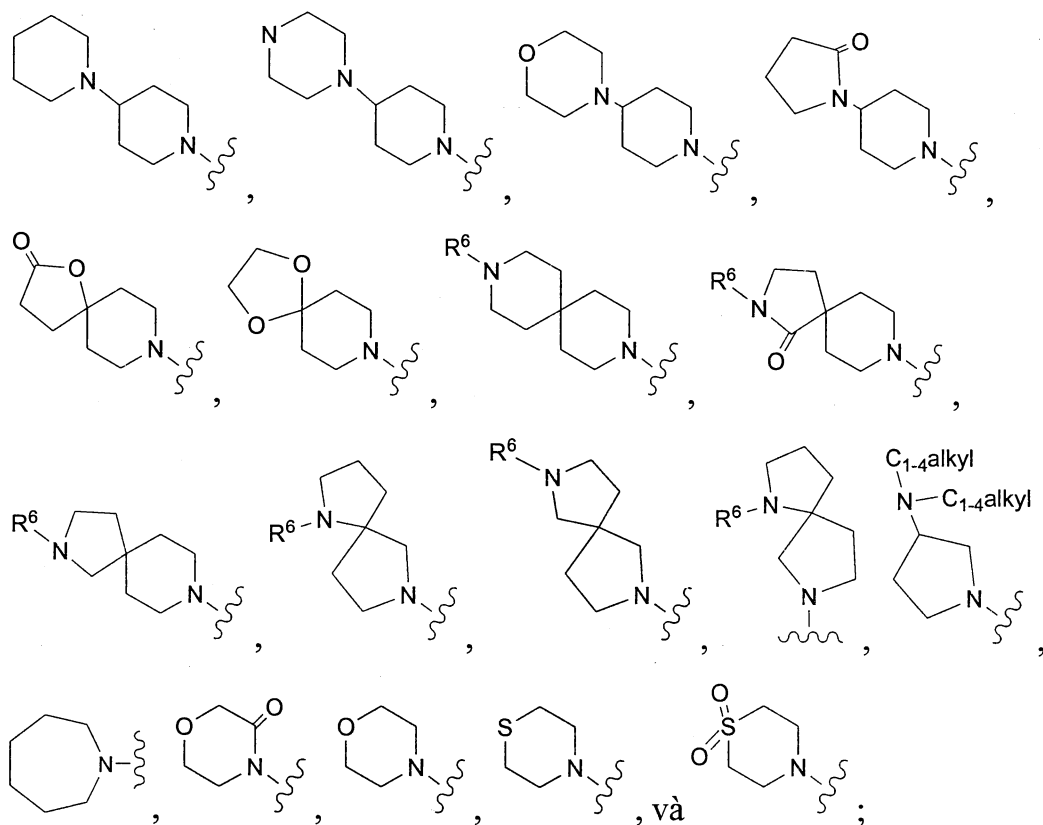
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn hợp, muối được dụng của chúng, trong đó:

R^{1b} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H và F;

R^{3a} được chọn từ nhóm gồm: H, halo, CN, CO_2H , $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{3-6} \text{ xycloalkyl})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{Ph}$, và $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{triazol}$.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó:

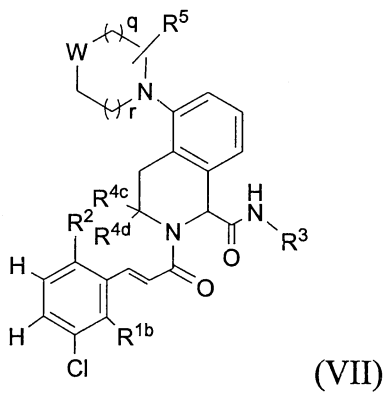




R^{3a} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, F, Cl, CN, CO_2H , $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CO}_2(i\text{-Pr})$, $-\text{CO}_2(t\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(n\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(i\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{Me})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{3-6} \text{ xycloalkyl})$, và $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{-triazol}$; và

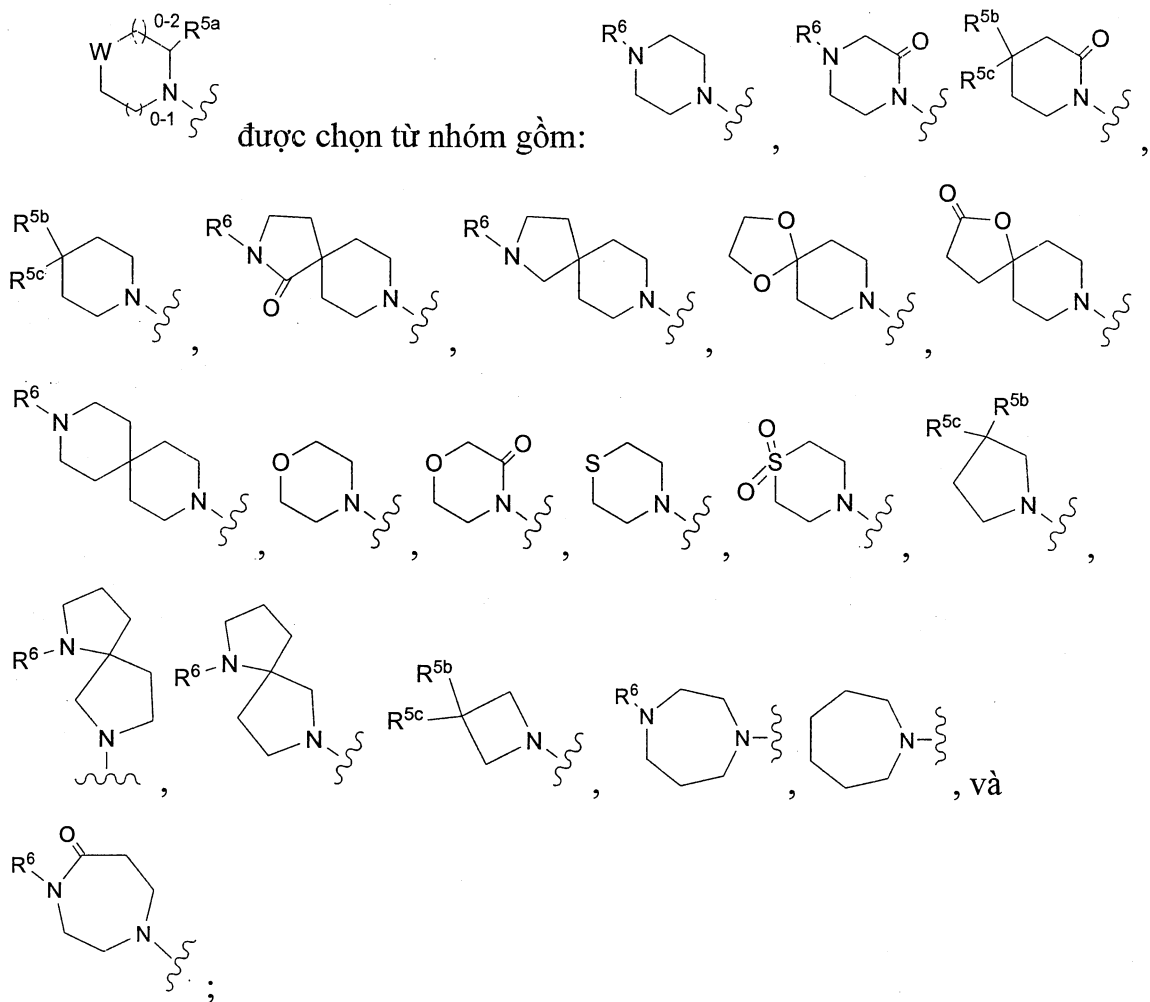
R^6 được chọn từ nhóm gồm: H, $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4} \text{ alkylen}-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4} \text{ alkylen}-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4} \text{ alkylen}-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, và $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4} \text{ alkylen}-\text{Ph}$.

9. Hợp chất theo điểm 3 có công thức (VII):



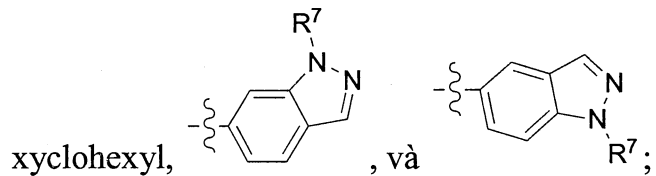
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối dược dụng của chúng, trong đó:

R^{1b} được chọn từ nhóm gồm: H và F;



R² được chọn từ nhóm gồm: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, và tetrazol;

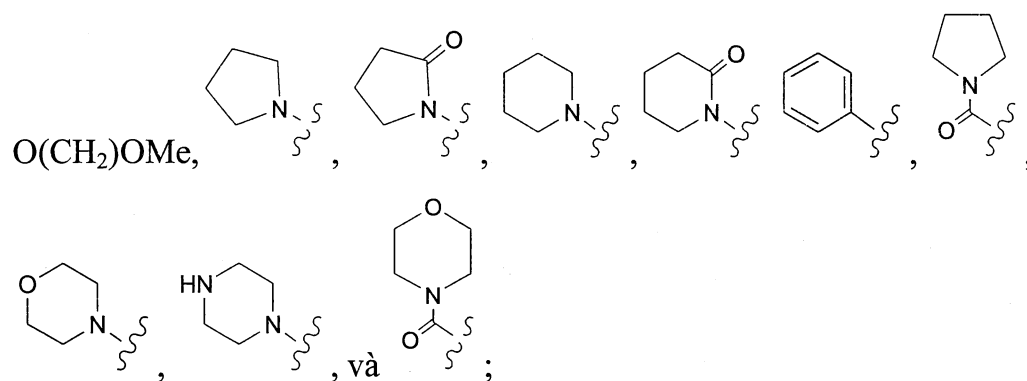
R³ được chọn từ nhóm gồm: phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{3a},



R^{3a} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), -CO₂(CH₂)₂OMe, -CO₂CH₂CON(Me)₂, -NHCO₂Me, -CO₂(CH₂)₂-triazol, và -CO₂(xyclopentyl);

R^{4c} và R^{4d} độc lập được chọn từ nhóm gồm: H và Me;

R^{5b} và R^{5c} are, độc lập được chọn từ nhóm gồm: H, F, Me, Et, *i*-propyl, CN, OH, -OMe, -CO₂Me, -CO₂Et, -CON(Me)₂, NH₂, -N(Me)₂, -O(CH₂)N(Me)₂, -



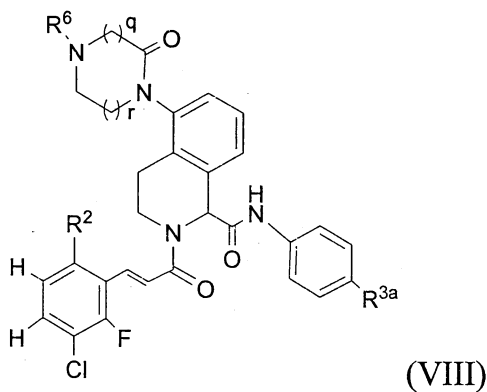
R⁶ được chọn từ nhóm gồm: H, Me, -CO₂Me, -CO₂(*t*-butyl), -COMe, -CONHMe, -CONH(CH₂)₂CO₂Et, CONH(CH₂)₂N(Me)₂, -CO₂CH₂Ph, -(CH₂)₂N(Me)₂, và -CH₂Ph;

R⁷ được chọn từ nhóm gồm: H và Me;

q, mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, và 2; và

r, mỗi khi có mặt, được chọn từ 0, 1, và 2.

10. Hợp chất theo điểm 9 có công thức (VIII):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng của chúng, trong đó:

R² được chọn từ nhóm gồm: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, và tetrazol;

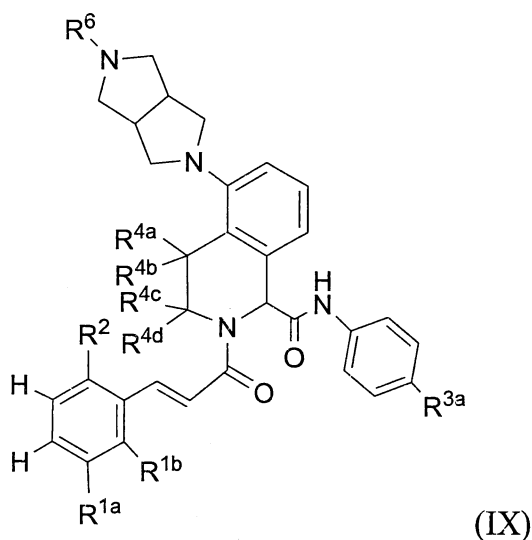
R^{3a} được chọn từ nhóm gồm: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), - và NHCO₂Me;

R⁶ được chọn từ nhóm gồm: H, Me, -CO₂Me, -CO₂(*t*-butyl), -COMe, và -CONHMe;

q bằng 1 hoặc 2; và

r bằng 1 hoặc 2.

11. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (IX):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng của chúng, trong đó:

R^{1a} được chọn từ nhóm gồm: H, Cl, C_{1-2} alkyl, và metoxy;

R^{1b} được chọn từ nhóm gồm: H và F;

R^6 được chọn từ nhóm gồm: H, C_{1-4} alkyl, $-\text{CO}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CO_2H , $-\text{CO}_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, và $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$; và

R^{3a} được chọn từ nhóm gồm: H, F, Cl, CN, CO_2H , $-\text{CO}_2\text{Et}$, và $-\text{CO}_2(t\text{-Bu})$.

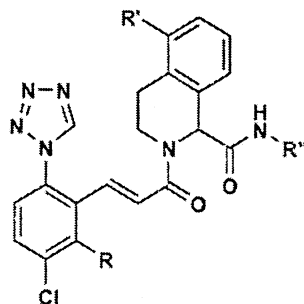
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

nhân B là heteroaryl hoặc dị vòng được liên kết cầu, mỗi vòng này chứa nguyên tử cacbon và từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm gồm N, NH, O, và $\text{S}(\text{O})_p$, và mỗi nhóm được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^5 ;

R^2 được chọn từ nhóm gồm: H, F, CN, $-\text{CO}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, OH, $-\text{O}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, triazol, và tetrazol, trong đó triazol và tetrazol này được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm R^{2a} ; và

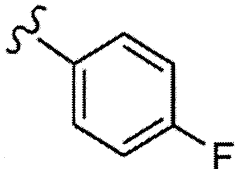
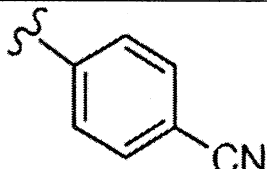
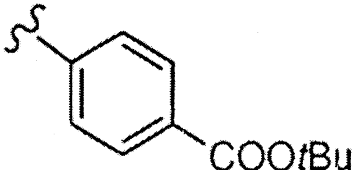
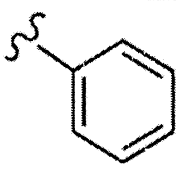
R^5 , mỗi khi có mặt, được chọn từ nhóm gồm: H, =O, halo, C_{1-4} alkyl, OH, CN, NH_2 , $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, C_{1-4} alkoxy, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONH_2$, $-CONR^9(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CON(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, R^8 , và $-COR^8$.

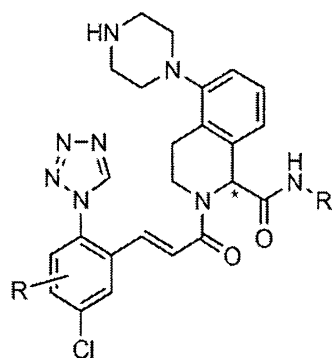
13. Hợp chất theo điểm 1 hoặc chất đồng phân lập thể, tautome, muối hoặc solvat được dựng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:



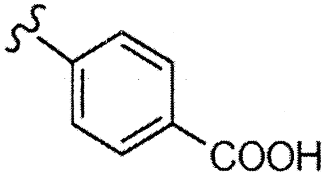
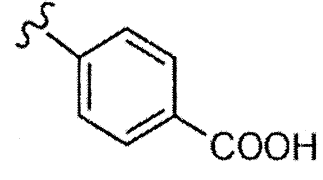
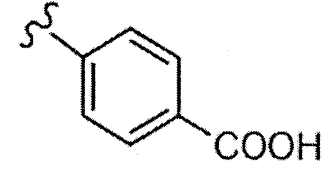
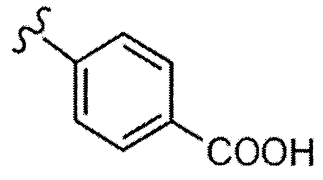
trong đó, R, R' và R'' là:

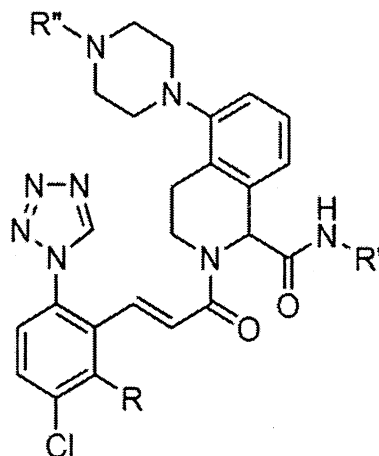
R	R'	R''
H	Piperazin	
F	Piperazin	
F	Piperazin	

F	Piperazin	
F	Piperazin	
F	Piperazin	
F	Piperazin	
F	Piperazin	6-imidazol-1-CBz
F	Boc-Piperazin	6-imidazol-1-fBoc
F	Piperazin	6-imidazol



trong đó, R và R' là:

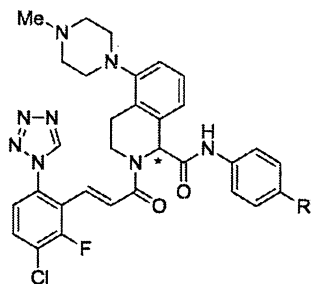
Hóa học lập thể	R	R'
Chất đồng phân đối ảnh R	2-F	
Chất đồng phân đối ảnh S	2-F	
Chất đồng phân đối ảnh S	4-F	6-imidazol
Chất đồng phân đối ảnh R	4-F	6-imidazol
Chất đồng phân đối ảnh R	4-F	
Chất đồng phân đối ảnh S	4-F	



trong đó, R, R' và R'' là:

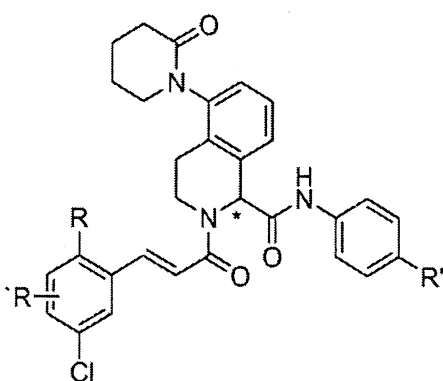
R	R'	R''
F	-4-PhCOOH	CH ₃
H	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃
F	-4-PhCN	CH ₃
H	-4PhCOOH	
H	-4PhCOOH	CH ₃ OOC-
H	-4PhNHCOO CH ₃	
F	-4PhNHCOO CH ₃	CH ₃ OOC-
F	-4-PhF	CH ₃ OOC-
F	-4-PhCN	CH ₃ OOC-
F	6-imidazol	CH ₃

23541



trong đó, R' là:

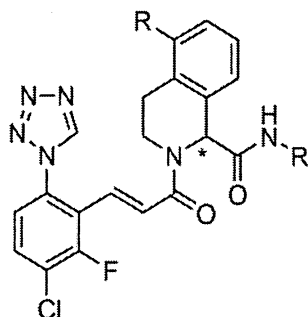
R'	Hóa học lập thể
COOEt	Chất đồng phân đối ảnh R
COOEt	Chất đồng phân đối ảnh S
COOH	Chất đồng phân đối ảnh R
COOH	Chất đồng phân đối ảnh S



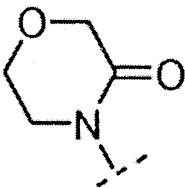
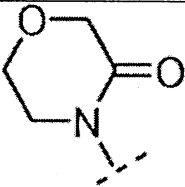
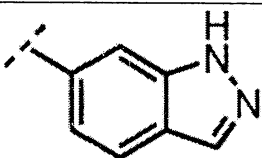
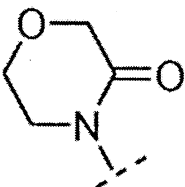
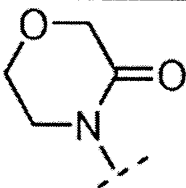
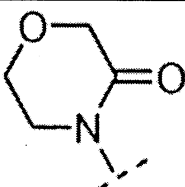
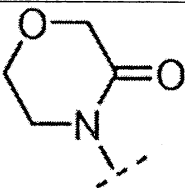
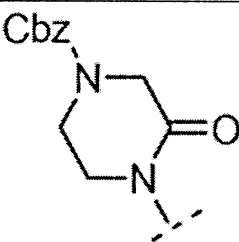
trong đó, R, R' và R'' là:

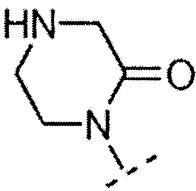
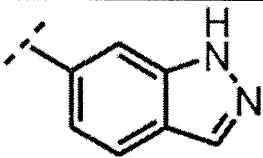
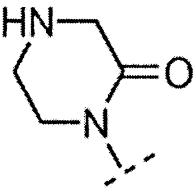
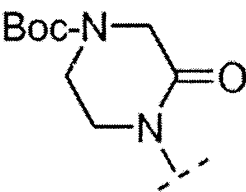
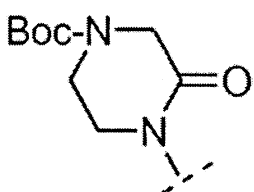
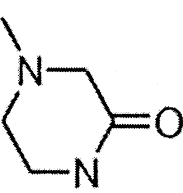
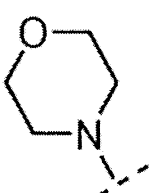
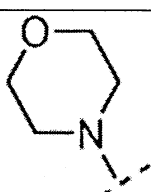
Hóa học lập thể	R	R'	R''
-----------------	---	----	-----

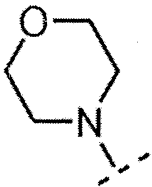
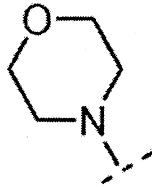
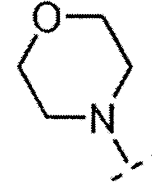
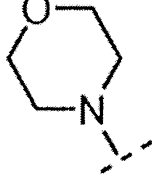
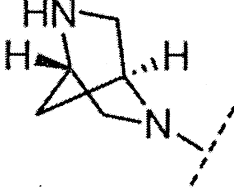
Raxemic	tetrazol	2-F	COOH
Chất đồng phân đối ảnh S	tetrazol	2-F	COOH
Chất đồng phân đối ảnh R	tetrazol	2-F	COOH
Chất đồng phân đối ảnh S	tetrazol	2-F	COOtBu
Raxemic	-COMe	2-F	COOH
Chất đồng phân đối ảnh R	-COMe	2-F	COOH
Chất đồng phân đối ảnh S	-COMe	2-F	COOH
Chất đồng phân đối ảnh R	tetrazol	2-F	COOH
Chất đồng phân đối ảnh S	tetrazol	2-F	COOH
Raxemic	tetrazol	2-F	COOEt
Chất đồng phân đối ảnh R	tetrazol	2-F	COOEt
Chất đồng phân đối ảnh S	tetrazol	2-F	COOEt

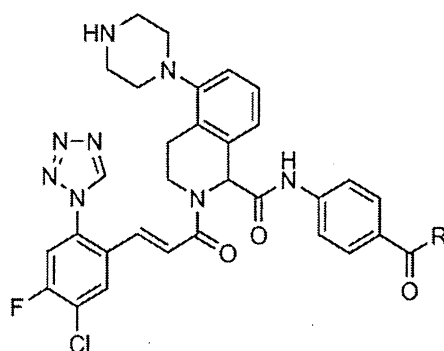


trong đó, R và R' là:

Hóa học lập thể	R	R'
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH _t Bu
Raxemic		-4-PhCOOEt
Raxemic		-4-PhCOOH

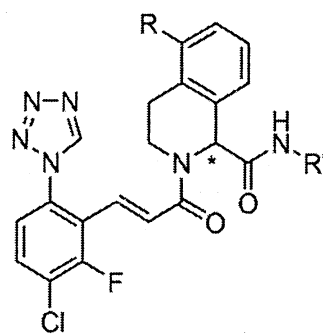
Raxemic		
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOtBu
Raxemic		-4-PhCOOEt
Raxemic		-4-PhCOOtBu
Raxemic		-4-PhNHCOOCH ₃
Raxemic		-4-PhCOOtBu

Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOEt
Chất đồng phân không đối quang		-4-PhCOOH

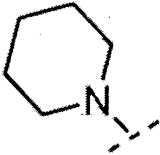
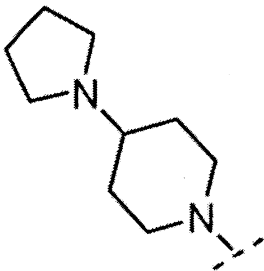
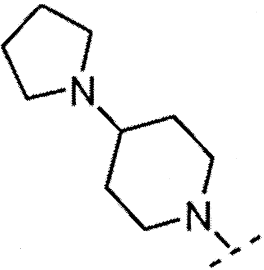
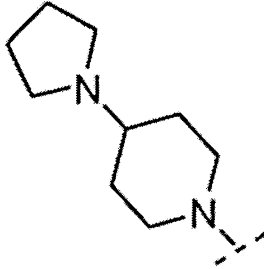
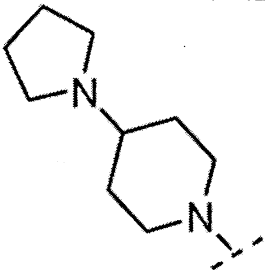


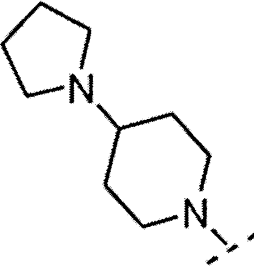
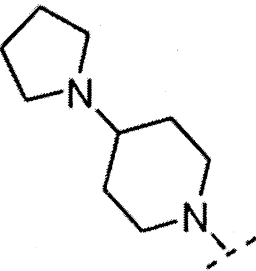
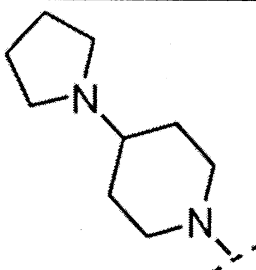
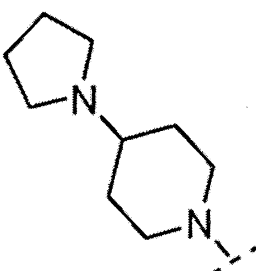
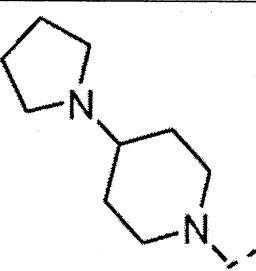
trong đó, R được chọn từ:

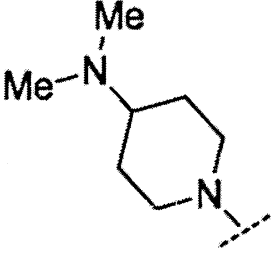
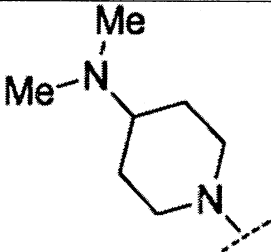
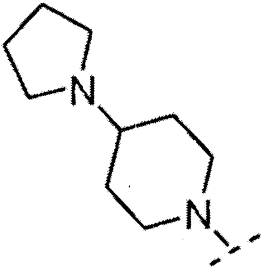
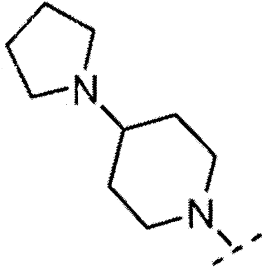
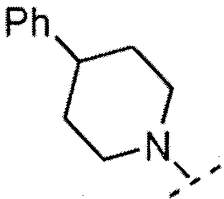
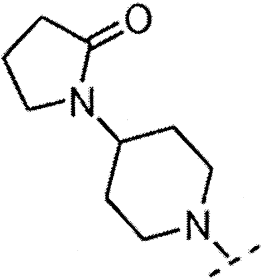
R
Xyclopropanamin
2-(1H-imidazol-4-yl)etanamin
Anilin
N-(4-aminophenyl)axetamit
Etyl
N-(2-aminoethyl)axetamit
3-aminopropanamit
Metyl 2-amioaxetat
Dimetylamin
metylamin

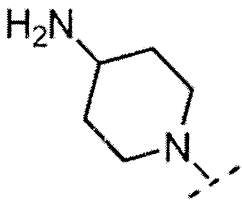
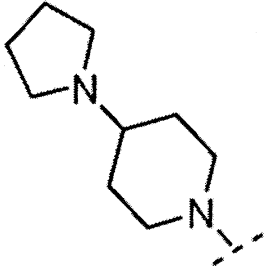
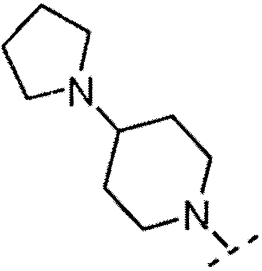
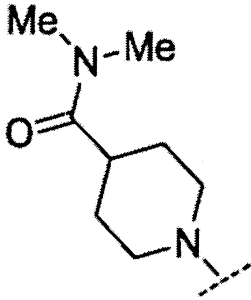
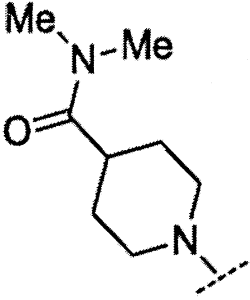
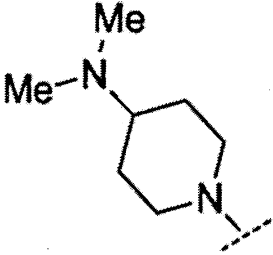


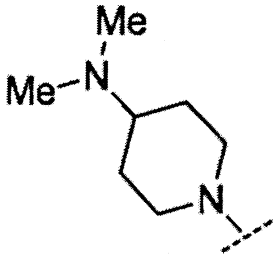
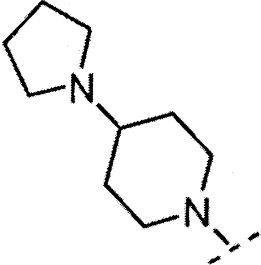
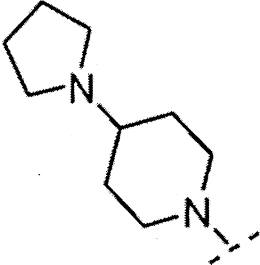
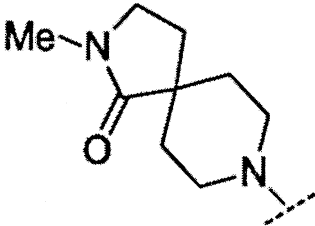
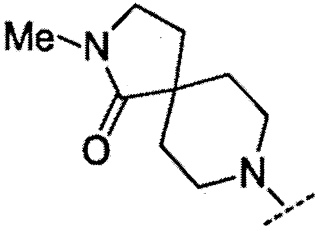
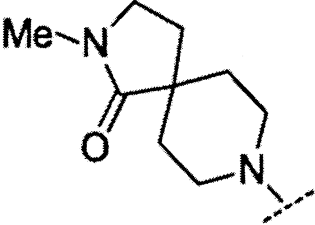
trong đó, R và R' là:

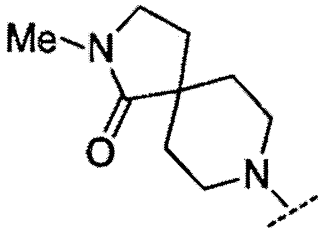
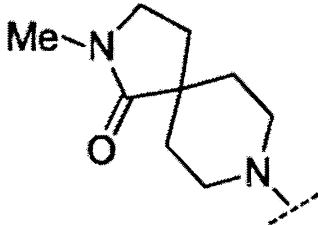
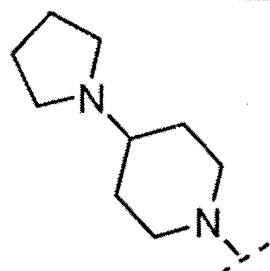
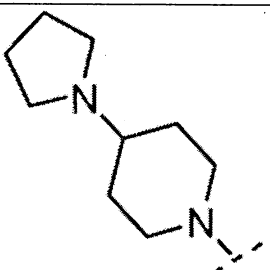
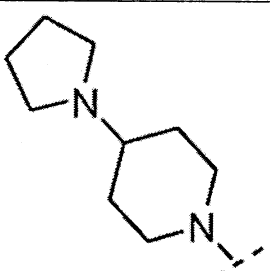
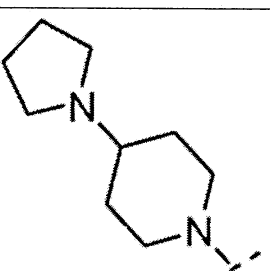
Hóa học lập thể	R	R'
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-Ph-F
Raxemic		-4-PhCOOEt
Raxemic		-4-PhCOOtBu
Raxemic		-4-PhCN

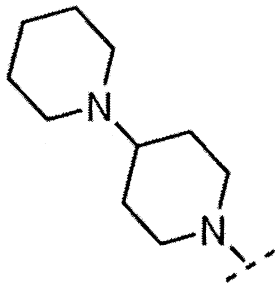
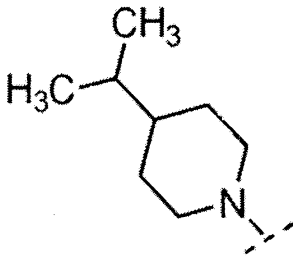
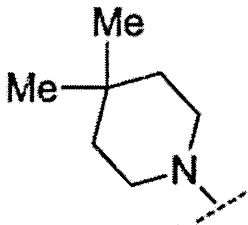
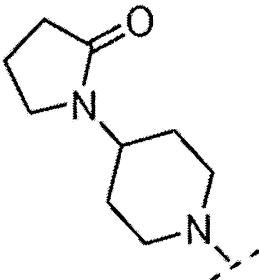
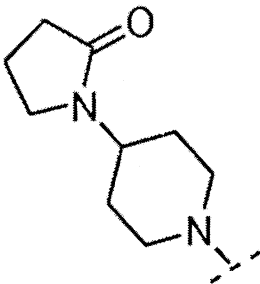
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-Ph-F
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhNHCOOCH ₃
Chất đồng phân đối ảnh R		4-Ph-F

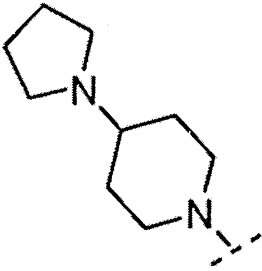
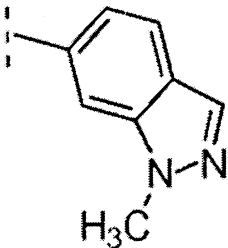
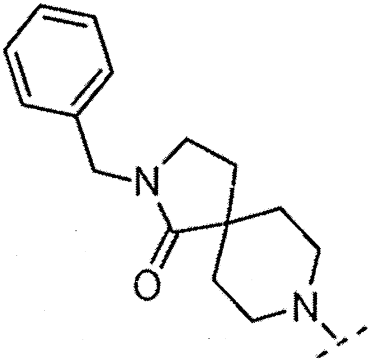
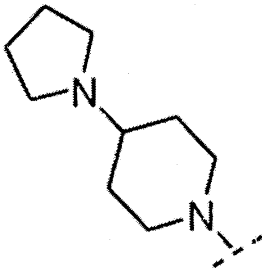
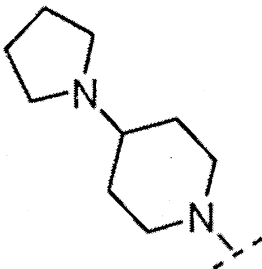
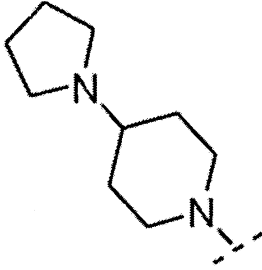
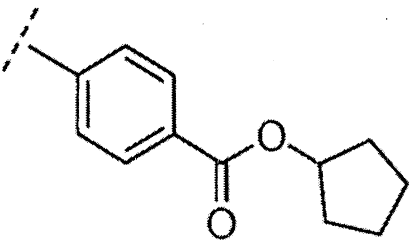
Raxemic		-4-PhCOOtBu
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-Ph-COOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-Ph-COOEt
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH

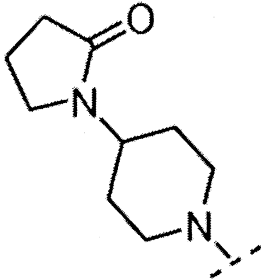
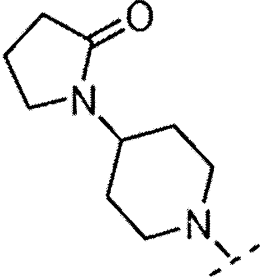
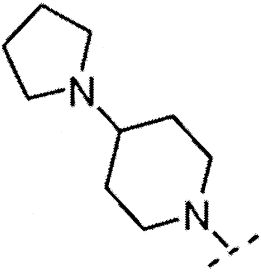
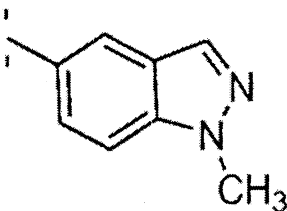
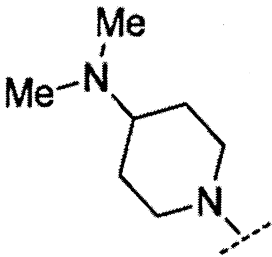
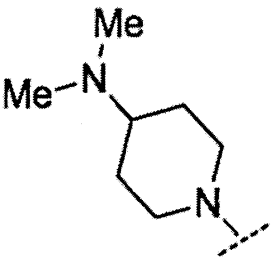
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhNHCOOCH ₃
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhNHCOOCH ₃
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOH

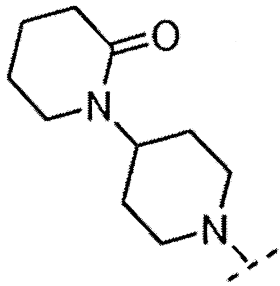
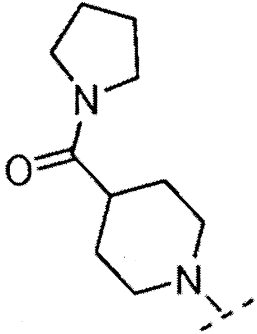
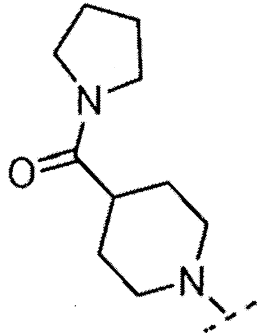
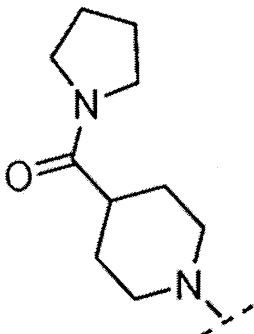
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-Ph-Cl
Raxemic		-4-PhCOOtBu
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH

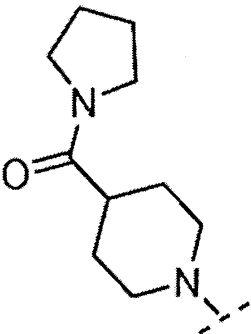
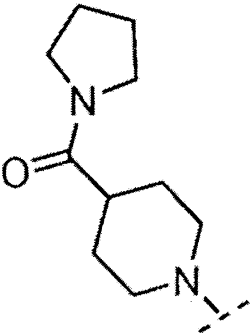
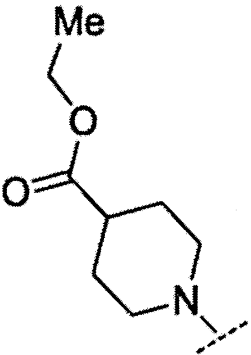
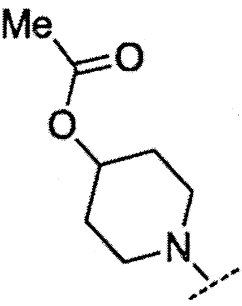
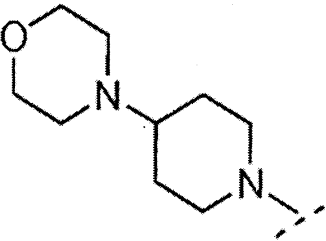
Raxemic		-4-Ph-COOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-Ph-COOEt
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-Ph-Cl
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-Ph-Cl
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOtBu
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOtBu

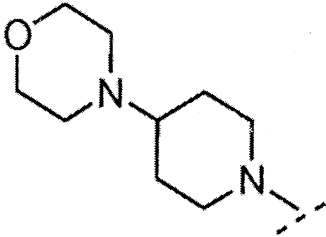
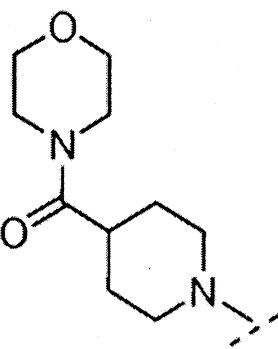
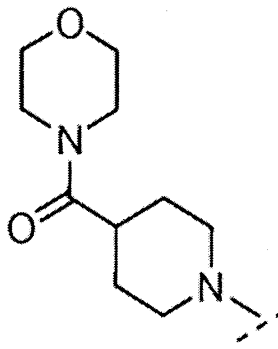
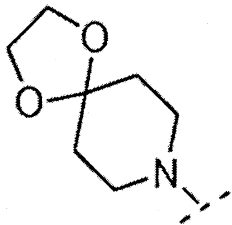
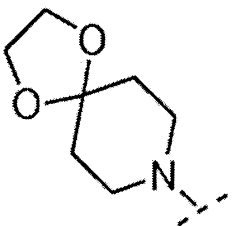
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH

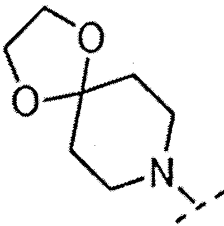
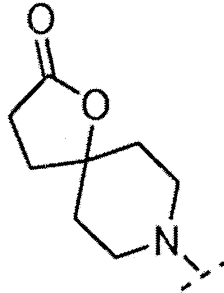
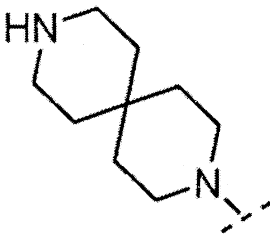
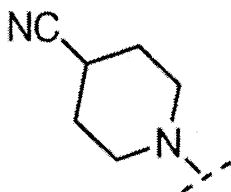
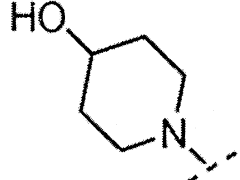
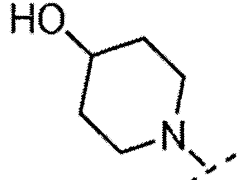
Raxemic		
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOiPr
Raxemic		-4-PhCOOtBu
Raxemic		

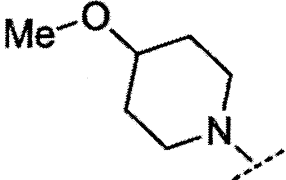
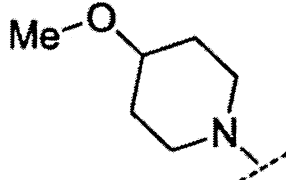
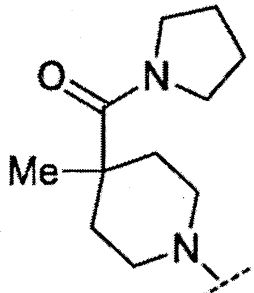
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOEt
Raxemic		
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOEt

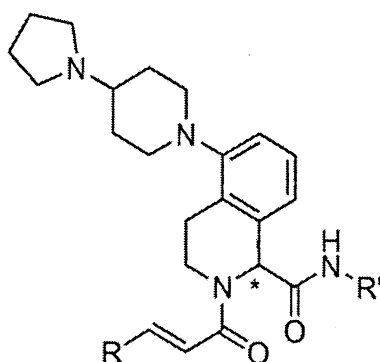
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH

Raxemic		-4-PhCOOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOEt
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH

Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH

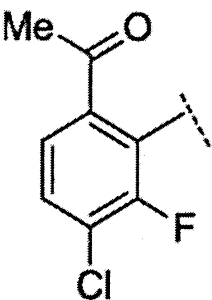
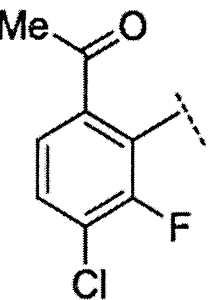
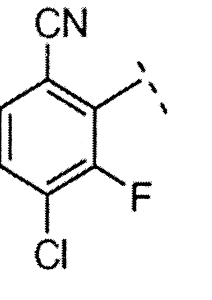
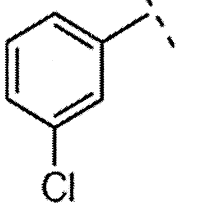
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH

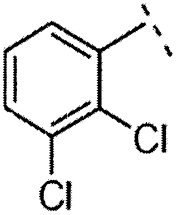
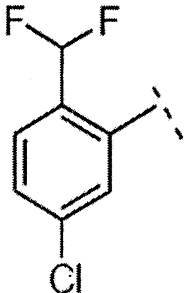
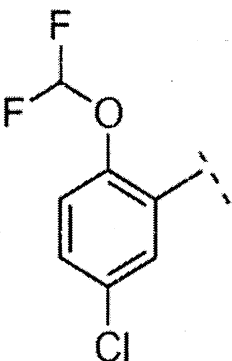
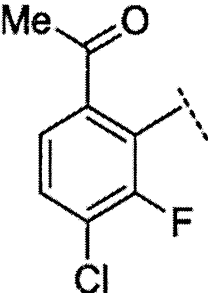
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH

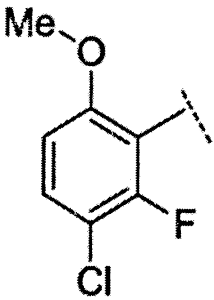
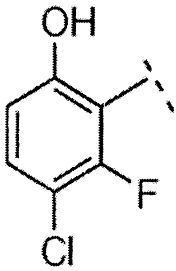
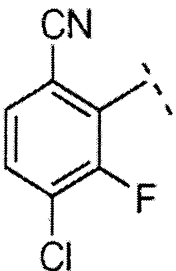
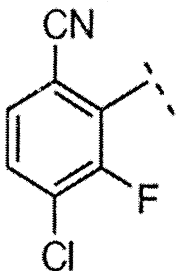


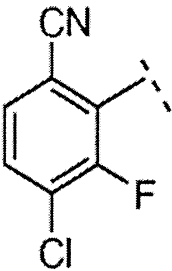
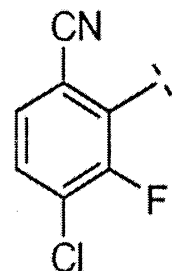
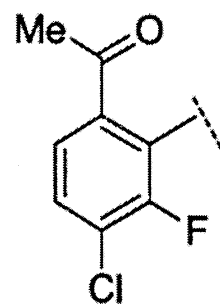
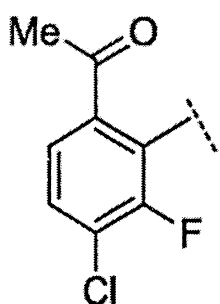
trong đó, R và R' là:

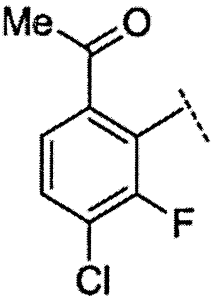
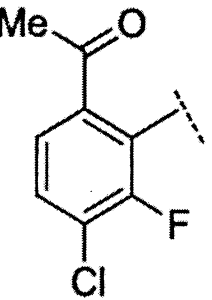
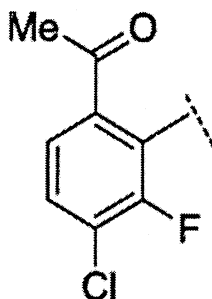
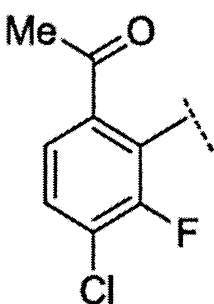
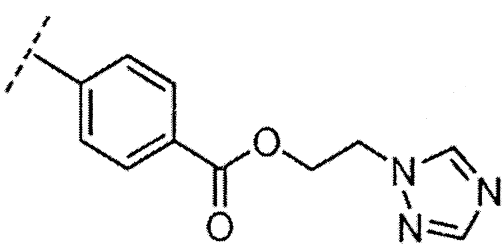
Hóa học lập thể	R	R'
-----------------	---	----

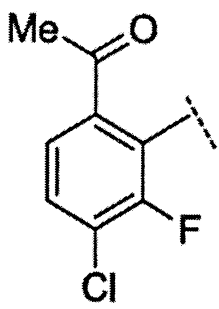
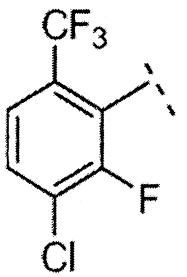
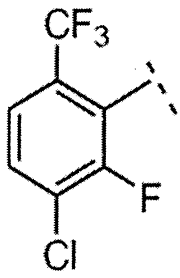
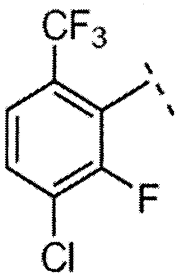
Raxemic		-4-PhCOOtBu
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH

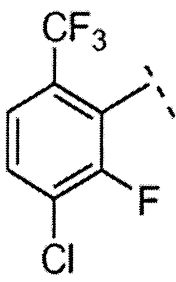
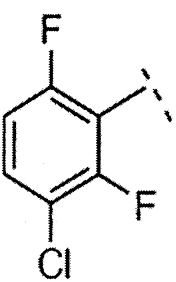
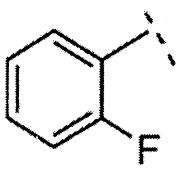
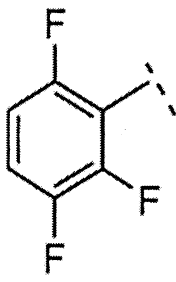
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOEt

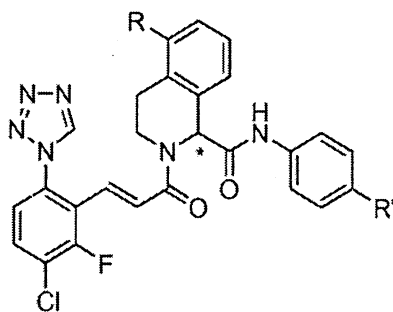
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH

Raxemic		-4-PhCOOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOEt
Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH

Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOBzl
Chất đồng phân đối ảnh S		

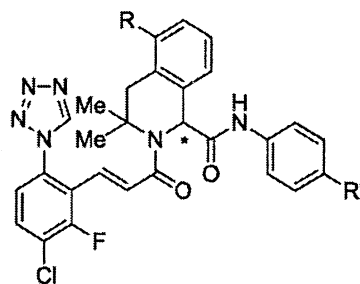
Raxemic		-4-PhCOOCH ₃
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH

Chất đồng phân đối ảnh R		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH



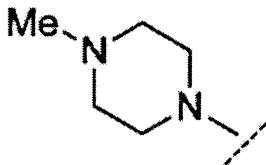
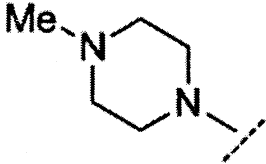
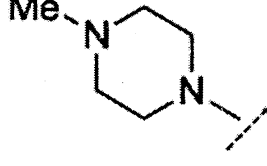
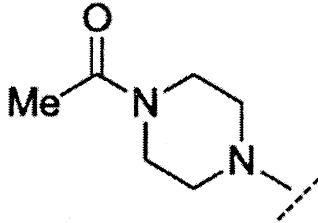
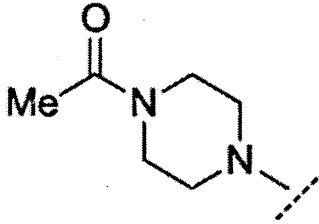
trong đó, R và R' là:

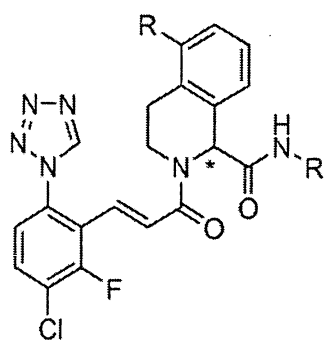
Hóa học lập thể	R	R'
Chất đồng phân đối ảnh S		-COOEt
Chất đồng phân đối ảnh R		-COOEt
Chất đồng phân đối ảnh R		-COOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-COOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-COOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		-COOEt



trong đó, R và R' là:

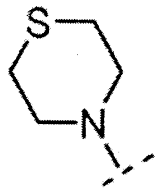
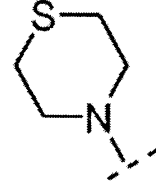
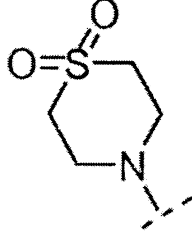
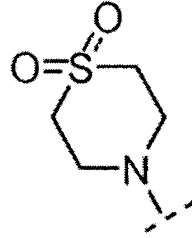
Hóa học lập thể	R	R'
Chất đồng phân đối ảnh S		-COOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-COOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-COOEt
Chất đồng phân đối ảnh R		-COOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		-COOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-COOH

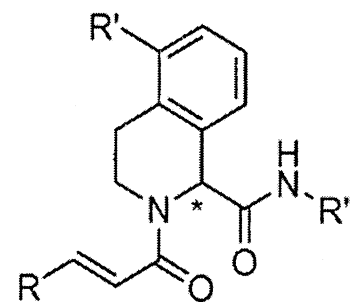
Chất đồng phân đối ảnh S		-COOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-COOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-COOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		-COOH
Chất đồng phân đối ảnh R		-COOH



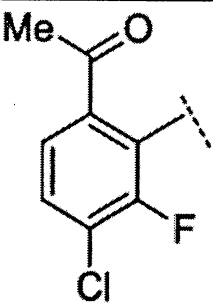
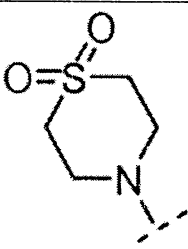
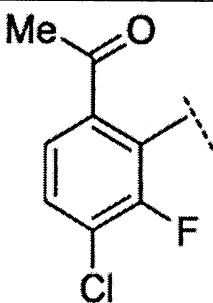
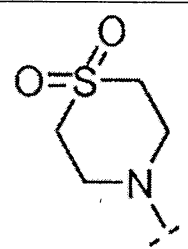
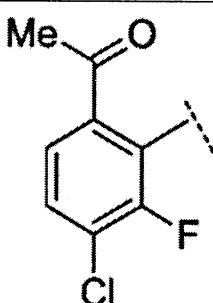
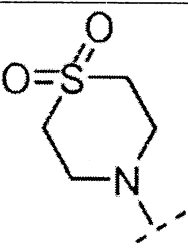
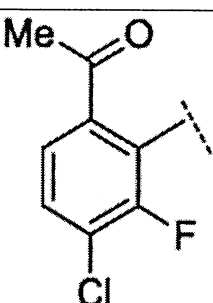
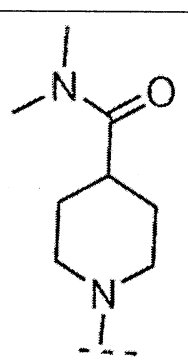
trong đó, R và R' là:

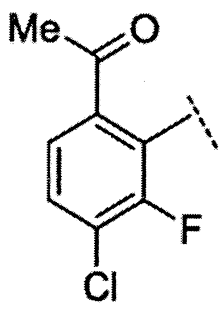
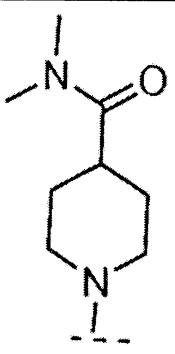
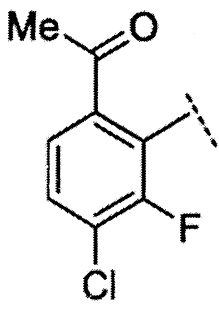
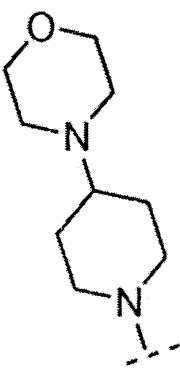
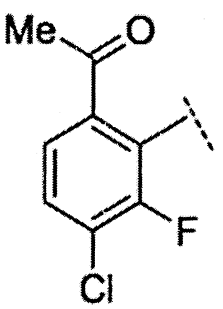
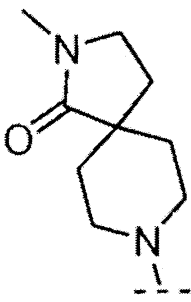
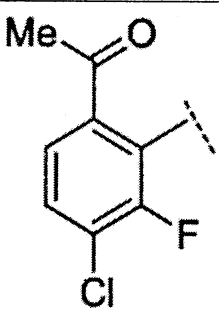
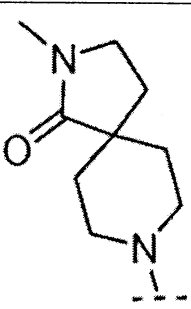
Hóa học lập thể	R	R'
-----------------	---	----

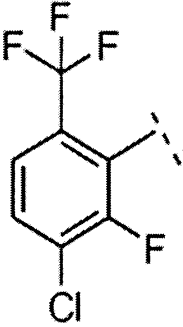
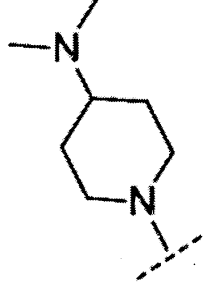
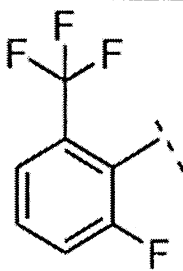
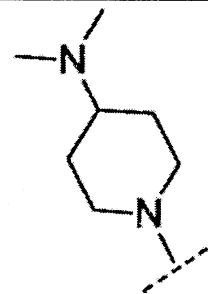
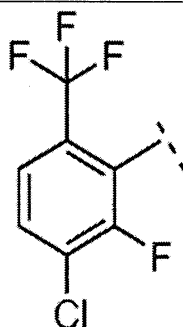
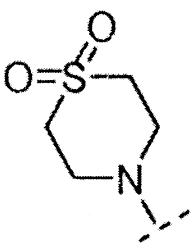
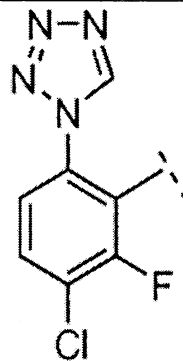
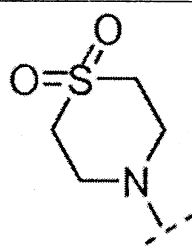
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH
Raxemic		-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		-4-PhCOOH



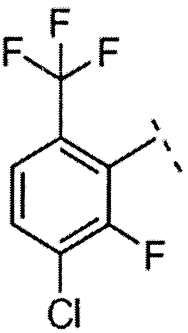
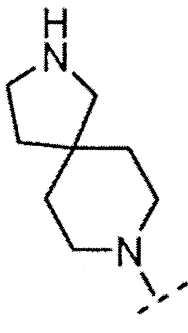
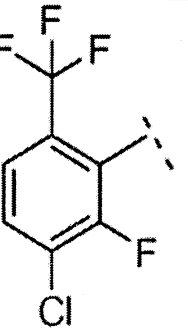
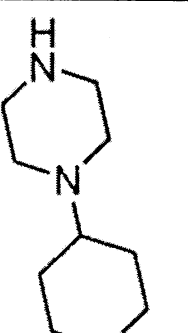
trong đó, R, R' và R'' là:

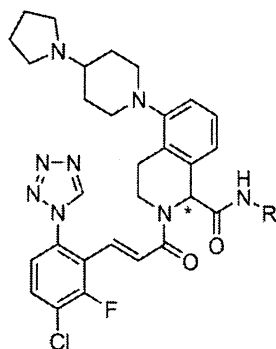
Hóa học lập thể	R	R'	R''
Raxemic			-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh R			-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S			-4-PhCOOH
Raxemic			-4-PhCOOH

Chất đồng phân đối ảnh S			-4-PhCOOH
Raxemic			-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh R			-4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S			-4-PhCOOH

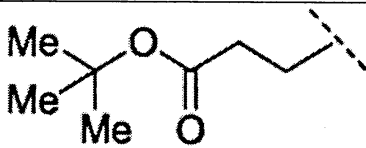
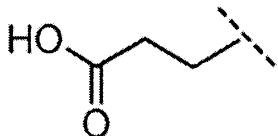
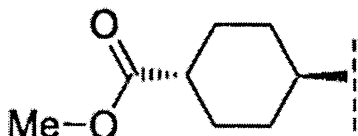
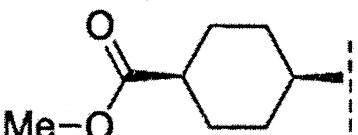
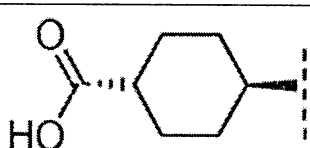
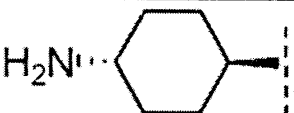
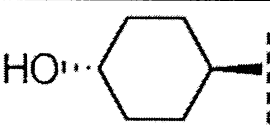
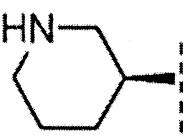
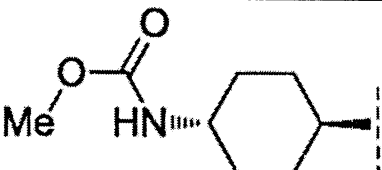
Raxemic			-4-PhCOOH
Raxemic			-4-PhCOOH
Raxemic			-4-PhCOOH
Raxemic			-4-PhCOOEt

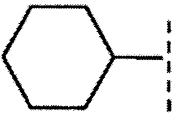
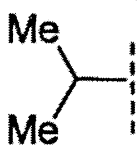
23541

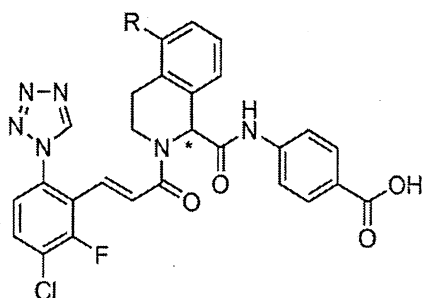
Raxemic			-4-PhCOOH
Raxemic			-4-PhCOOH



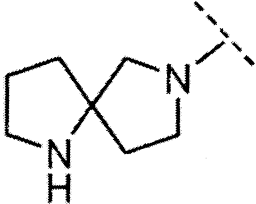
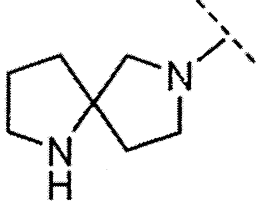
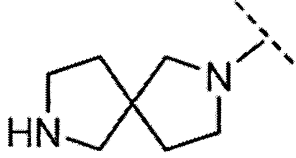
trong đó, R được chọn từ:

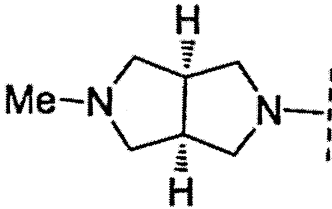
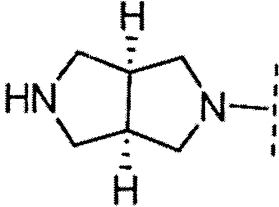
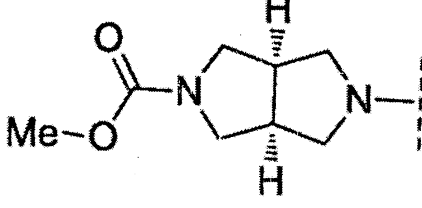
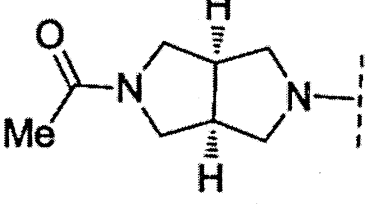
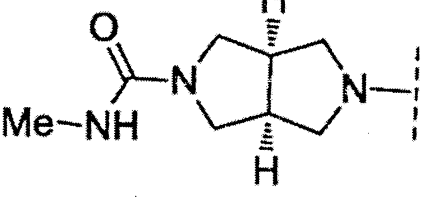
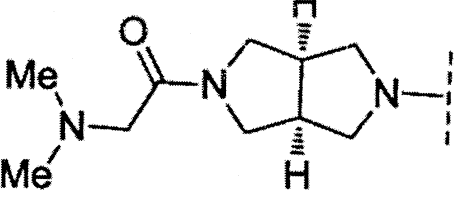
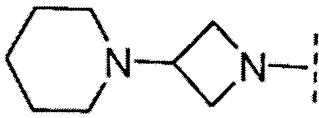
Hóa học lập thể	R
Raxemic	
Raxemic	
Raxemic	
Raxemic	
Raxemic	
Raxemic	
Raxemic	
Raxemic	
Raxemic	
Raxemic	

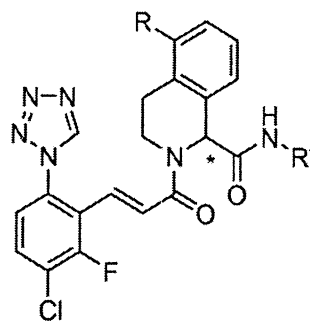
Raxemic	
Raxemic	



trong đó, R được chọn từ:

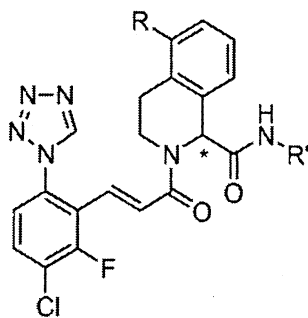
Hóa học lập thể	R
Chất đồng phân không đối quang	
Chất đồng phân không đối quang	
Chất đồng phân không đối quang	

Chất đồng phân không đối quang	
Chất đồng phân không đối quang	
Chất đồng phân không đối quang	
Chất đồng phân không đối quang	
Chất đồng phân không đối quang	
Chất đồng phân không đối quang	
Raxemat	



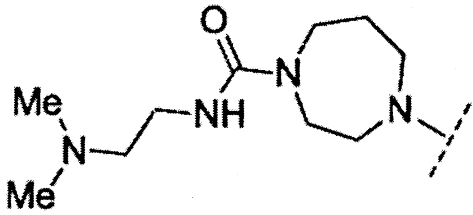
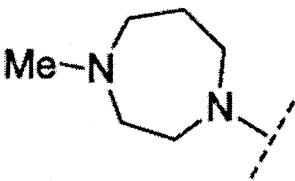
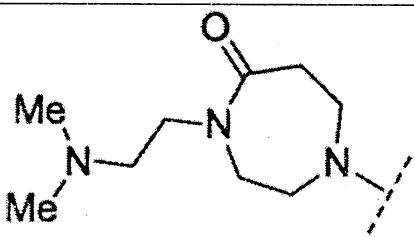
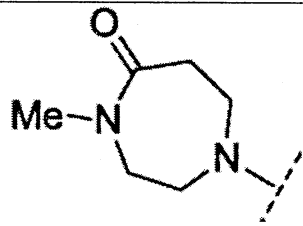
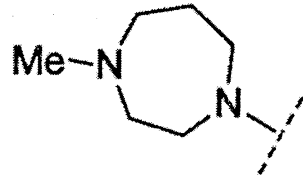
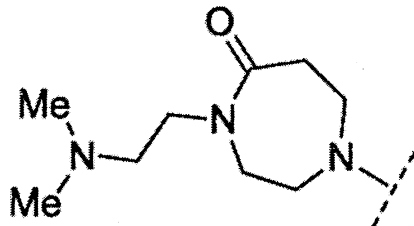
trong đó, R và R' là:

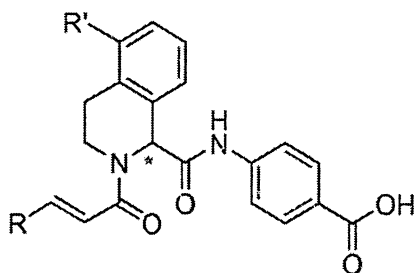
Hóa học lập thể	R	R'
Chất đồng phân đối ảnh S		4-PhCOOEt
Chất đồng phân đối ảnh S		4-PhCOOH
Raxemic		



trong đó, R và R' là:

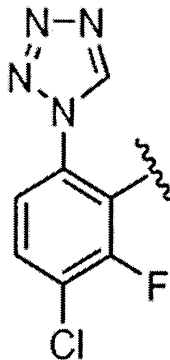
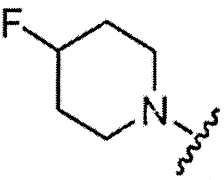
Hóa học lập thể	R	R'
Raxemic		4-PhCOOH
Raxemic		4-PhCOOtBu
Raxemic		4-PhCOOH
Raxemic		4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		4-PhCOOH

Raxemic		4-PhCOOH
Raxemic		4-PhCOOH
Raxemic		4-PhCOOH
Raxemic		4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		4-PhCOOH
Chất đồng phân đối ảnh S		4-PhCOOH



trong đó, R và R' là:

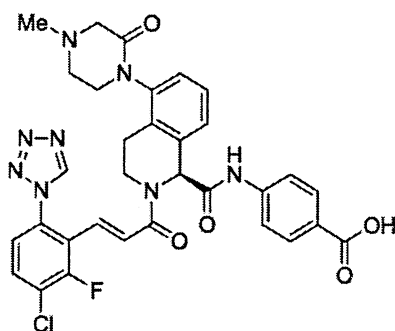
Hóa học lập thể	R	R'
Chất đồng phân đối ảnh S		
Chất đồng phân đối ảnh S		
Raxemic		

Chất đồng phân đối ảnh S		
-----------------------------	---	--

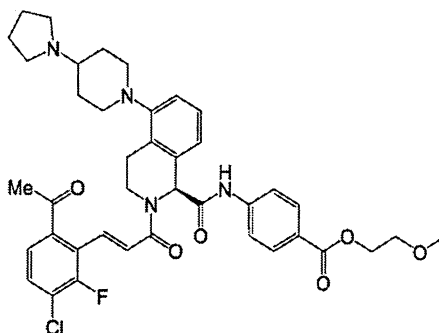
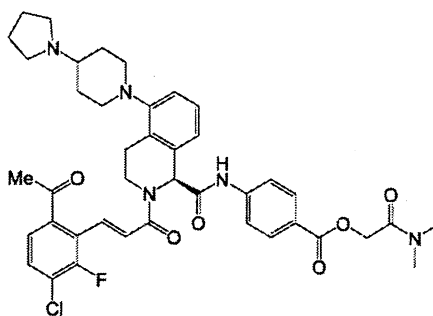
axit (E)-4-(2-(3-(5-clo-2-(1H -tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(piperazin-1-yl) -
 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic;
 axit (E)-4-(2-(3-(2-(aminometyl)-5-clophenyl)acryloyl)-5-(piperazin-1-yl) -
 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic;
 axit (E)-4-(2-(3-(5-clo-2-(1H- tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(2-oxopiperidin -1-
 yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic;
 axit (E)-4-(2-(3-(5-clo-4-flo-2-(1H -tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5 -(piperazin-1-
 yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic;
 (E)-N-(4-carbamoylphenyl)-2-(3-(5-clo-4-flo-2-(1H -tetrazol-1 -
 yl)phenyl)acryloyl)-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamit;
 axit (E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H -tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-3,3 -dimetyl-5-
 (piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic;
 axit (E)-4-(2-(3-(6-axetyl-3-clo-2-flophenyl)acryloyl)-5-(4-metyl-piperazin -1-yl)-
 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic;
 axit (E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H -tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4 -
 (pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-
 carboxamido)benzoic;
 axit (R,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4 -metyl-2-
 oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic;
 axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4 -metyl-2-
 oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic;
 (R,E)-etyl 4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H -tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5 -(4-metyl-

2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoat;
 (S,E)-etyl 4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H- tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5 -(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoat;
 axit (R,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H- tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-3,3 -dimetyl-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic;
 axit (S,E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H- tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-3,3 -dimetyl-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoic;
 axit 4-((S)-2-((E)-3-(3-clo-2-flo-6-(1H- tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5 -((S)-3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1 -carboxamido)benzoic;
 tert -butyl 4-((S)-2-((E)-3-(3-clo-2-flo-6-(1H- tetrazol-1 -yl)phenyl)acryloyl)-5-((S)-3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4 -tetrahydroisoquinolin-1-carboxamido)benzoat;
 axit 4-((R)-2-((E)-3-(3-clo-2-flo-6-(1H -tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5 -((S)-3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1 -carboxamido)benzoic;
 axit 4-((R)-2-((E)-3-(3-clo-2-flo-6-(1H -tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5 -((R)-3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1 -carboxamido)benzoic;
 axit 4-((S)-2-((E)-3-(3-clo-2-flo-6-(1H -tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5 -((R)-3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1 -carboxamido)benzoic;
 axit (E)-4-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H -tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(3 - (etoxycarbonyl)-5-metyl-1H -pyrazol-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1 -carboxamido)benzoic; và
 (E)-etyl 1-(2-(3-(3-clo-2-flo-6-(1H -tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-1 -(4-flophenylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)-5-metyl-1H -pyrazol -3 -carboxylat.

14. Hợp chất theo điểm 13 hoặc chất đồng phân lập thể, tautome, muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



15. Hợp chất được chọn từ:



16. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-15.

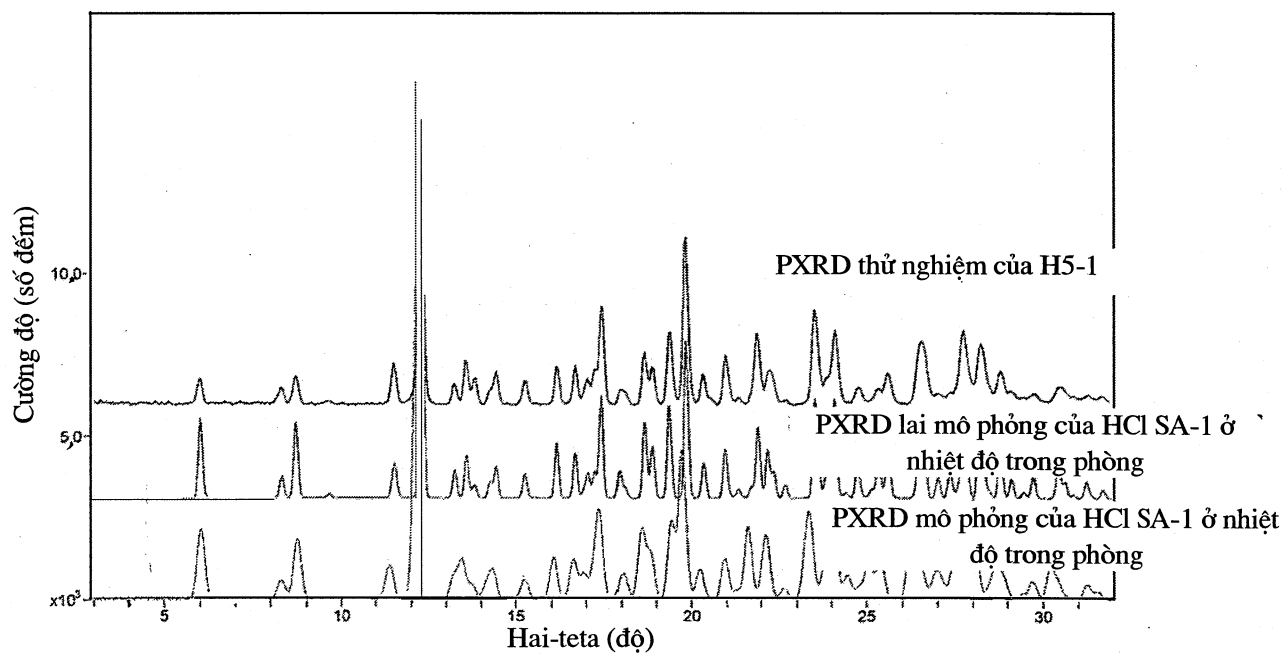


FIG.1

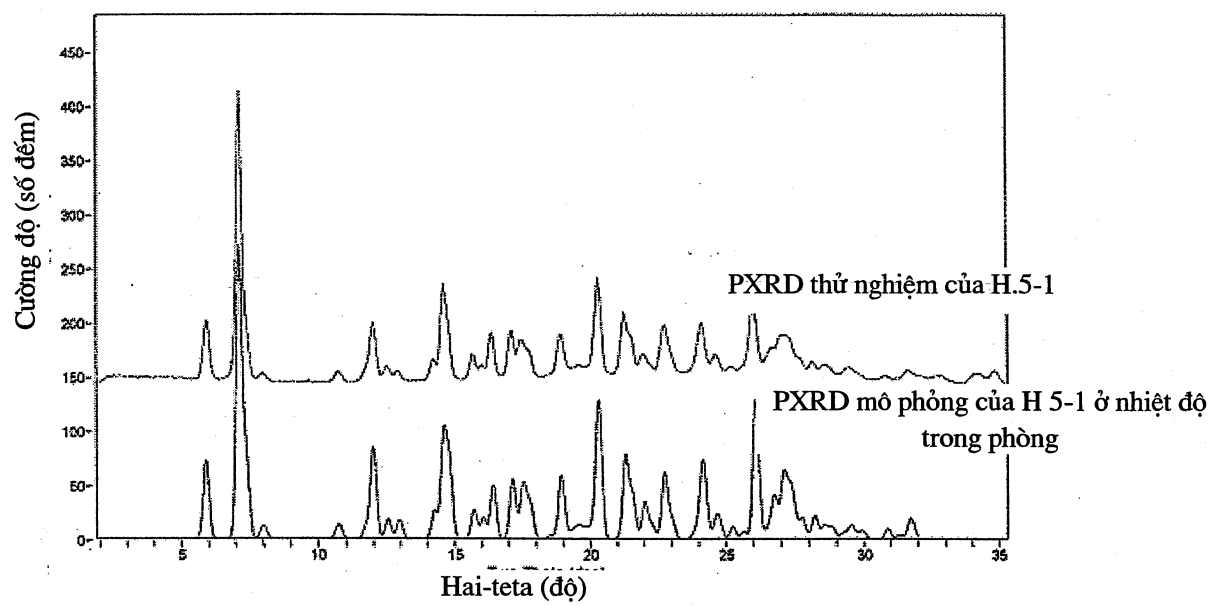


FIG.2

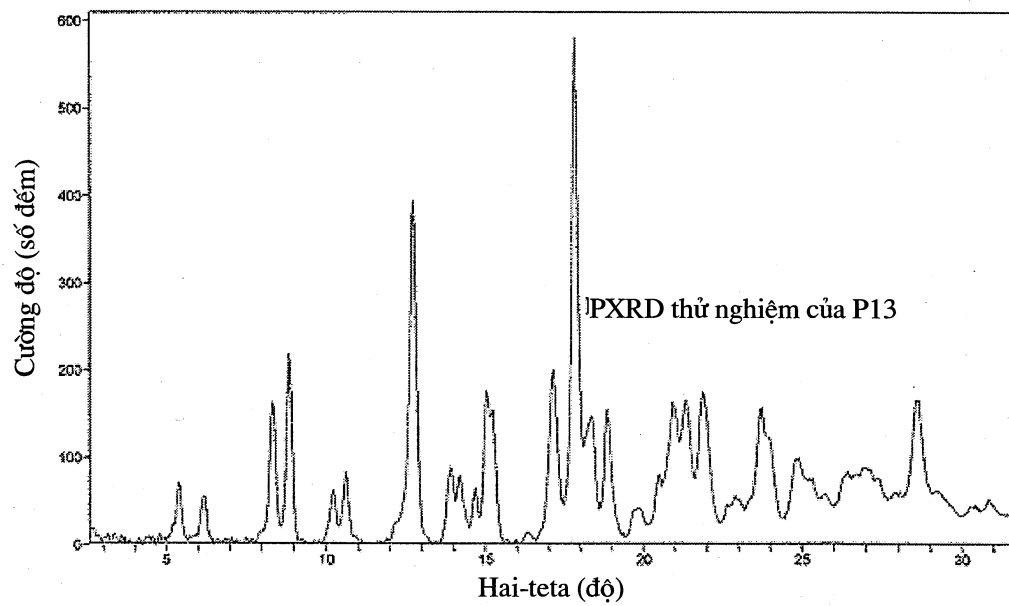


FIG.3

FIG. 4

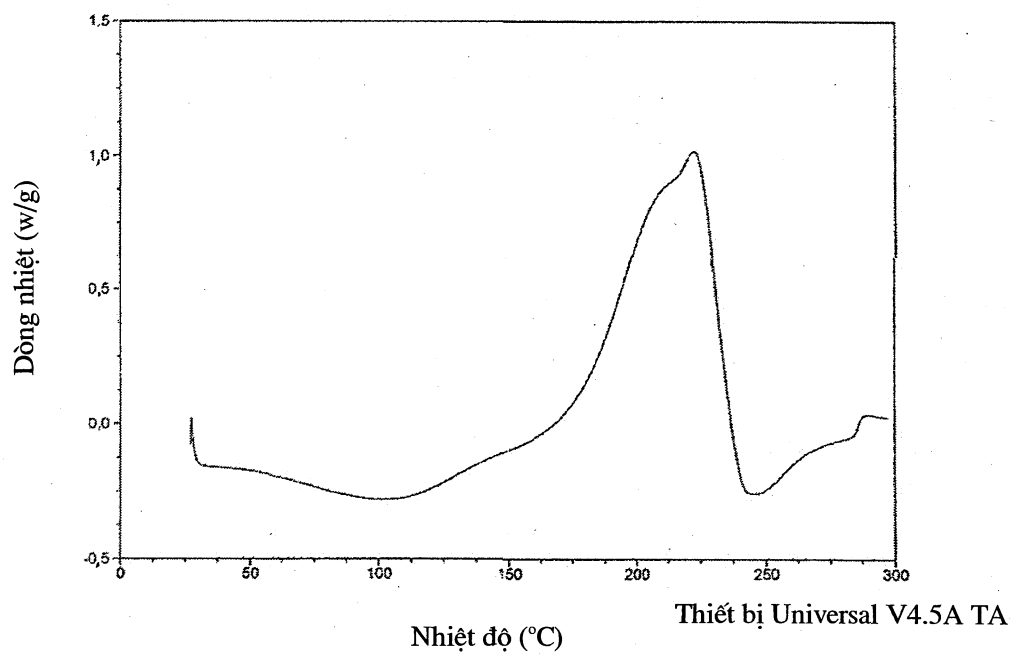


FIG.5

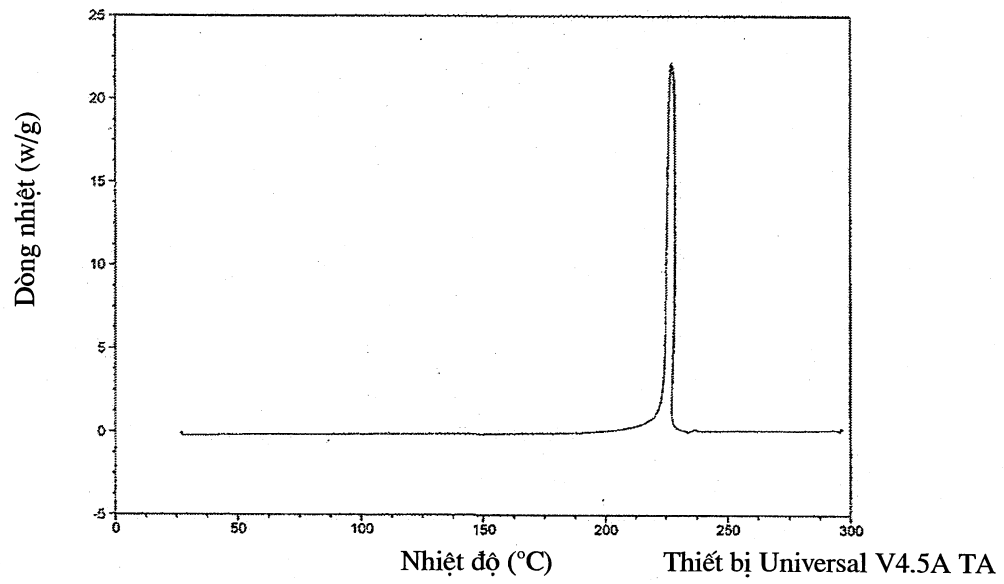
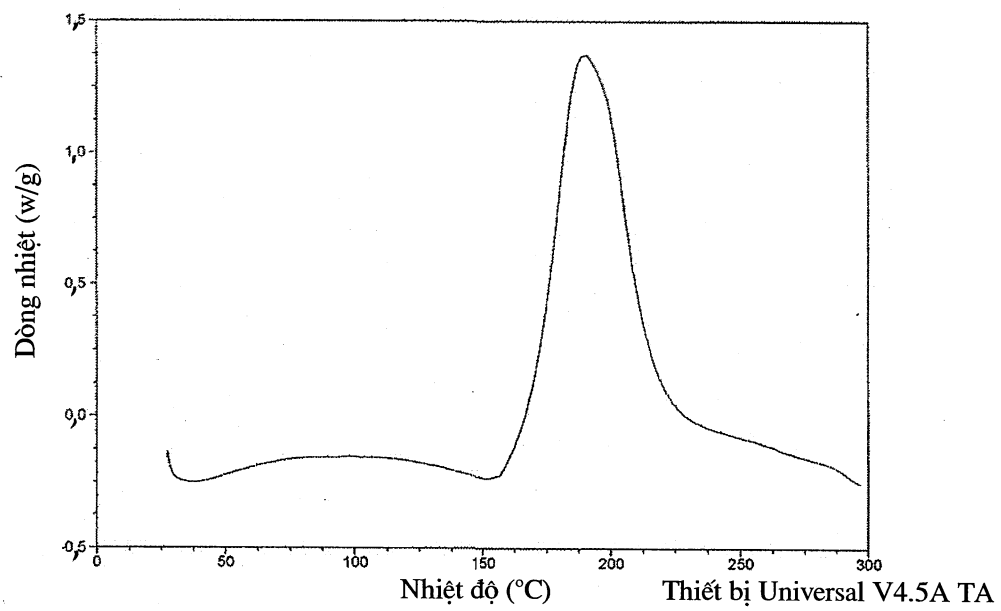


FIG.6



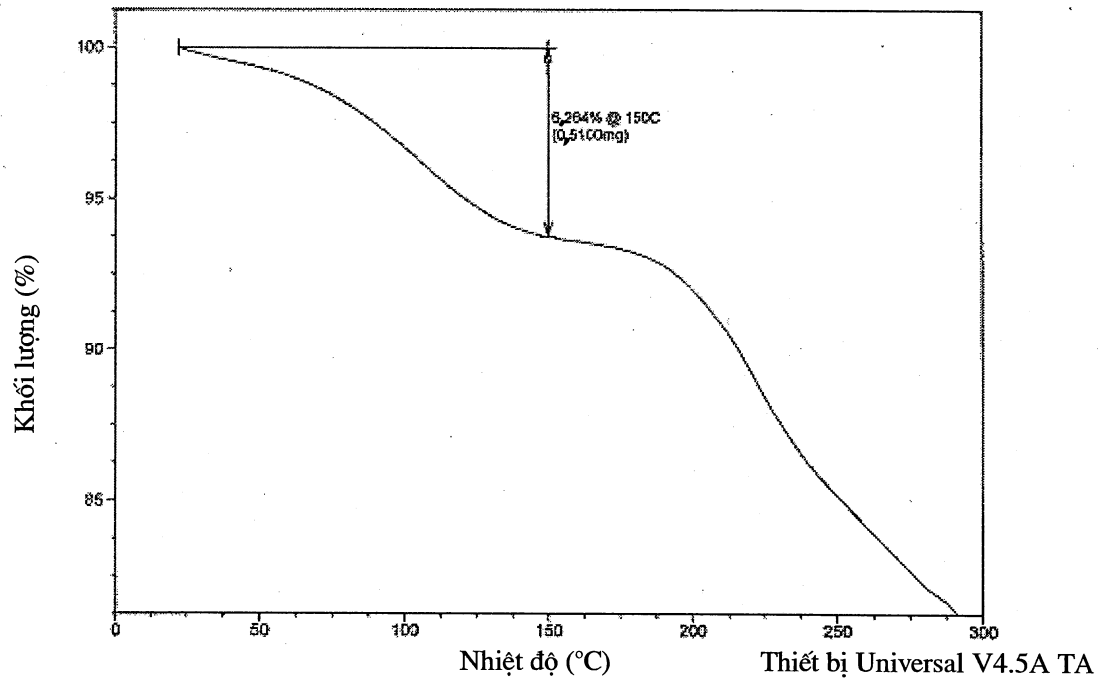


FIG.7

FIG. 8

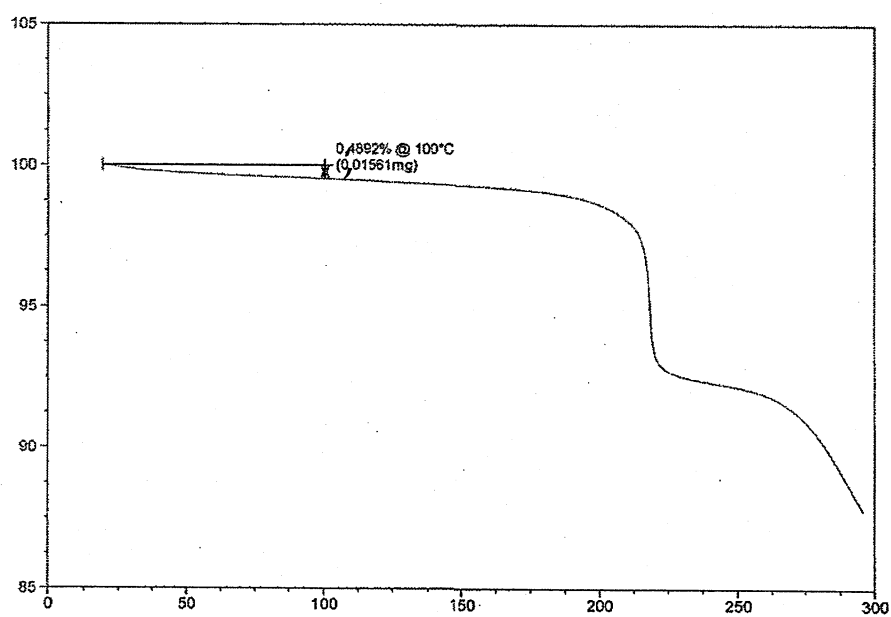


FIG. 9

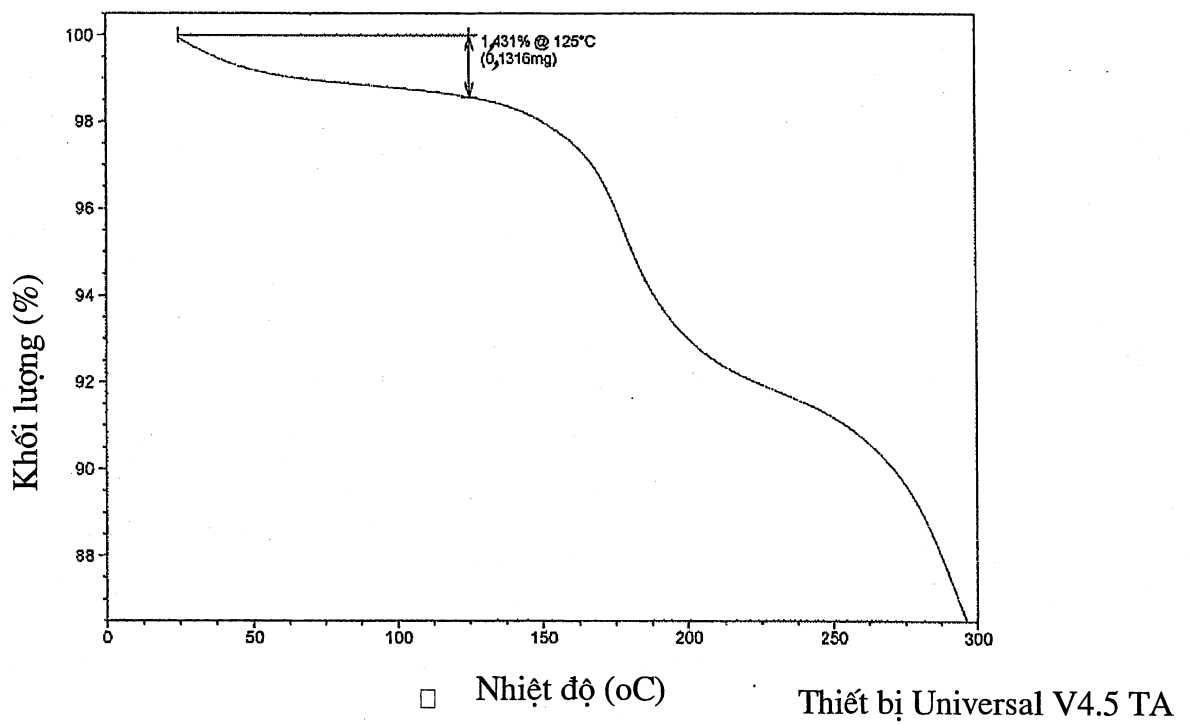


FIG. 10

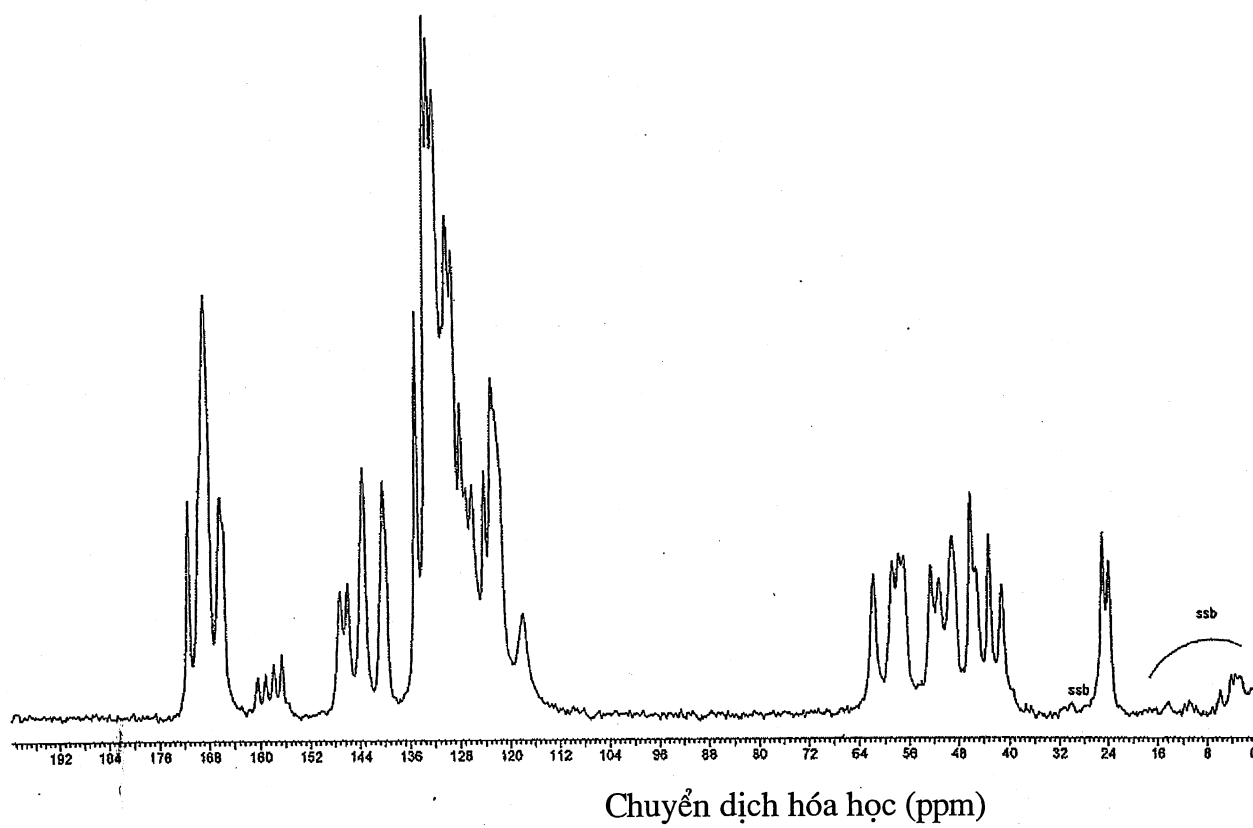


FIG. 11

