



(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)



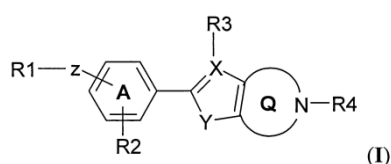
1-0026585

(51)⁷ C07D 487/04; C07D 491/04; C07D 513/04; C07D 495/04; C07D 498/04; C07D 471/04; C07D 491/048 (13) B

- (21) 1-2013-00446 (22) 08/07/2011
(86) PCT/EP2011/061586 08/07/2011 (87) WO/2012/004373 12/01/2012
(30) 61/362,784 09/07/2010 US; 10169107.9 09/07/2010 EP; 61/446,541 25/02/2011 US; 11156007.4 25/02/2011 EP
(45) 25/12/2020 393 (43) 25/06/2013 303A
(73) 1. ABBVIE B.V. (NL)
Wegalaan 9, NL-2132 JD Hoofddorp, the Netherlands
2. ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road North Chicago, IL 60064, USA
(72) SMID, Pieter (NL); IWEMA BAKKER, Wouter, I. (NL); COOLEN, Hein, K.A.C. (NL); SLIEDREGT, Leonardus, A.J.M. (NL); VAN DONGEN, Maria, J.P. (NL); DEN HARTOG, Jacobus, A.J. (NL); Adrian D. Hobson (US).
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG NGỪNG TỤ LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ S1P VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng ngưng tụ có công thức (I):



hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó hoặc một hoặc nhiều N-oxit của nó. Các hợp chất theo sáng chế có ái lực với thụ thể S1P và có thể được sử dụng để điều trị, làm thuyên giảm hoặc phòng bệnh và các tình trạng bệnh có liên quan đến (các) thụ thể S1P (bất kỳ) hoặc có liên quan đến việc điều biến hệ thống truyền tín hiệu S1P nội sinh qua thụ thể S1P bất kỳ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các hợp chất dị vòng ngưng tụ có ái lực với các thụ thể S1P và được phẩm chứa hợp chất này để điều trị, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa bệnh và tình trạng bệnh mà có liên quan đến thụ thể S1P bất kỳ hoặc có liên quan đến việc điều biến hệ thống truyền tín hiệu S1P nội sinh qua thụ thể S1P bất kỳ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sphingosin-1-phosphat (S1P) là một sphingolipit có hoạt tính sinh học tham gia vào nhiều đáp ứng tế bào, như tăng sinh, tạo khung tế bào và di chuyển, kết dính và kết hợp chặt chẽ, và tạo hình. S1P có thể gắn kết với các thành phần của họ gen biệt hóa tế bào màng trong (thụ thể EDG) của các thụ thể kết hợp protein G nằm trong màng huyết tương G. Đến nay, 5 thành phần trong họ này đã được xác định là các thụ thể S1P ở các loại tế bào khác nhau, S1P1 (EDG-1), S1P2 (EDG-5), S1P3 (EDG-3), S1P4 (EDG-6) và S1P5 (EDG-8). S1P có thể sắp xếp lại khung tế bào ở nhiều loại tế bào để điều hòa sự di chuyển của tế bào miễn dịch, hiện tượng nội cân bằng mạch và sự kết nối tế bào ở hệ thần kinh trung ương (central nervous system-CNS) và ở hệ cơ quan ngoại biên.

Đã biết rằng S1P được tiết ra bởi màng trong mạch và có trong máu với nồng độ khoảng 200-900 nanomol và được gắn kết với albumin và các protein huyết tương khác. Điều này khiến cho cả nguồn thụ thể trong dịch ngoại bào được ổn định và việc phân phối đến các thụ thể có ái lực cao trên bề mặt tế bào được hiệu quả. S1P gắn kết với năm thụ thể S1P1-5 với ái lực thấp ở mức nanomol. Ngoài ra, các tiểu cầu cũng chứa S1P và có thể được giải phóng tại chỗ để gây ra ví dụ như hiện tượng co mạch. Các thụ thể typ phụ S1P1, S1P2 và S1P3 được biểu hiện rộng rãi và là các thụ thể chiếm ưu thế trong hệ tim mạch. Hơn nữa, S1P1 cũng là thụ thể trên lympho bào. Các thụ thể S1P4 hầu như là chỉ có trong hệ tạo máu và hệ bạch huyết. S1P5 được biểu hiện chủ yếu (không phải duy nhất) trong hệ thần kinh trung ương. Sự biểu hiện của S1P5 dường như bị giới hạn ở tế bào thần kinh đệm ít gai ở chuột, các tế bào tạo myelin trong não, trong khi sự biểu hiện ở người và chuột ở mức độ tế bào hình sao và tế bào nội mô được phát hiện không chỉ trên tế bào thần kinh đệm ít gai.

Các chất điều biến thụ thể S1P là các hợp chất trong đó các tín hiệu (đối kháng) chủ vận ở một hoặc nhiều thụ thể S1P. Sáng chế đề xuất các chất điều biến của thụ thể S1P5, trong các chất chủ vận cụ thể, và tốt hơn là chất chủ vận với tính chọn lọc so với S1P1 và/hoặc thụ thể S1P3, về mặt hiệu quả điều hòa miễn dịch và/hoặc tác dụng tim mạch không mong muốn. Đã phát hiện ra rằng chất chủ vận S1P5 có thể được sử dụng để điều trị các bệnh về nhận thức, cụ thể chứng suy giảm nhận thức do tuổi.

Công bố đơn quốc tế số WO 2008/012010 mô tả hợp chất 6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin làm phối tử thụ thể H3 dùng để điều trị bệnh liên quan đến hệ thần kinh trung ương.

Tài liệu SU 1069387, Yutilov, Yu. M. et al. (Synthesis and antiviral activity of spinaceamine derivatives; & Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 23(1), 56-9 CODEN: KHFZAN; ISSN: 0023-1134, 1989; database CA, chemical abstracts service, Ohio, US) and Yutilov, Yu. M. et al. (Synthesis and biological activity of N-5-.beta.-hydroxyethylpinaceamine; & Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 23(2), 160-3 CODEN: KHFZAN; ISSN: 0023-1134, 1989; database CA, chemical abstracts service, Ohio, US) mô tả hợp chất 1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-etanol.

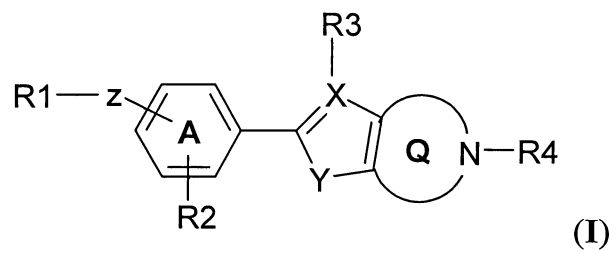
Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số mô tả các hợp chất sultam và sử dụng chúng làm các chất ức chế hoạt tính aggrecanaza để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh do thoái biến aggrecan gây ra.

Công bố đơn quốc tế số WO 2009/092764 mô tả hợp chất chứa nhóm xyclobutoxy làm các chất điều biến thụ thể H3 để điều trị các rối loạn liên quan đến hệ thần kinh trung ương.

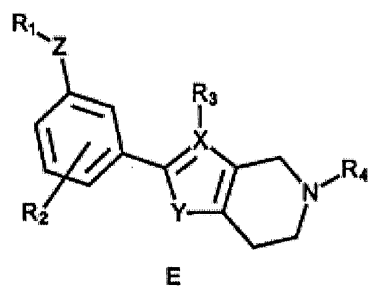
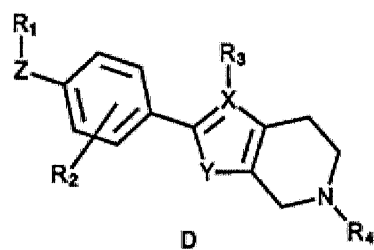
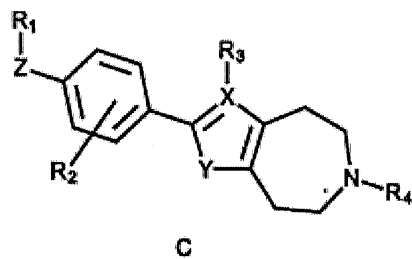
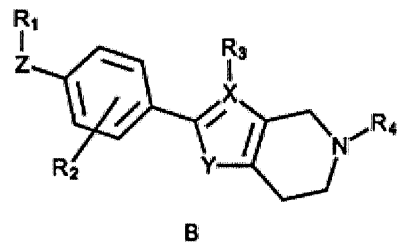
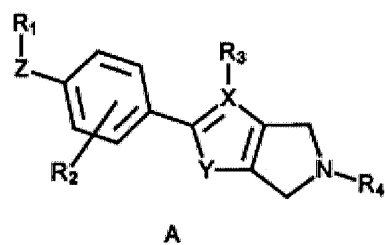
Mặc dù nghiên cứu phát triển các liệu pháp có thể sử dụng để điều trị chứng suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi và chứng mất trí đang được thực hiện, song nghiên cứu này vẫn chưa thu được các chất dự tuyển thành công. Do đó, vẫn cần các liệu pháp mới với các đặc tính mong muốn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất dị vòng ngưng tụ có công thức (I):



trong đó, công thức (I) được chọn từ các công thức A, B, C, D và E:



trong đó:

R1 được chọn từ:

xyano,

(2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi CN hoặc một hoặc nhiều nguyên tử flo,

(3-6C)xycloalkyl, (4-6C)xycloalkenyl hoặc nhóm (8-10C)bicyclic, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi halogen hoặc (1-4C)alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo,

phenyl, biphenyl, naphtyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (1-4C)alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, (1-4C)alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, amino, dimetylamino, và (3-6C)xycloalkyl tùy ý được thế bằng phenyl mà có thể được thế bởi (1-4C)alkyl hoặc halogen, và

phenyl được thế bởi phenoxy, benzyl, benzyloxy, phenyletyl hoặc nhóm dị vòng đơn vòng, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi (1-4C)alkyl,

Z là nhóm nối -W-(C_n-alkylen)-T- trong đó:

W được gắn với R1 và được chọn từ liên kết, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C(CF₃)=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-NH-, -NH-CO- và trans-xyclopropylen;

n là số nguyên có giá trị từ 0 đến 10; và

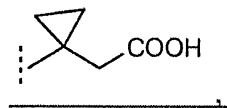
T được gắn với gốc phenylen và được chọn từ liên kết, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CO-, -C=C-, -C≡C-, và trans-xyclopropylen;

R2 là H hoặc một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, halogen, (1-4C)alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, hoặc (1-4C)alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

X được chọn từ C hoặc N; nếu X là C, thì R3 được chọn từ H và (1-4C)alkyl, nếu không thì R3 không có mặt;

Y được chọn từ NH, O, và S; và

R4 được chọn từ -(CH₂)₂-OH, -CH₂-COOH, -(CH₂)₂-COOH, -(CH₂)₃-COOH, -CH₂-CHCH₃-COOH, -CH₂-C-(CH₃)₂-COOH, -CHCH₃-CH₂-COOH, -CH₂-CF₂-COOH, -CO-CH₂-COOH,



1,3-xyclobutylen-COOH, $-(\text{CH}_2)_2\text{-PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OPO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OPO}_3\text{H}_2$, $-\text{CH}_2\text{-tetrazol-5-yl}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-tetrazol-5-yl}$ và $-(\text{CH}_2)_3\text{-tetrazol-5-yl}$;

hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của nó hoặc một hoặc nhiều N-oxit của nó thể hiện ái lực đối với thụ thể S1P. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế thể hiện ái lực chọn lọc đối với thụ thể S1P5 hơn so với thụ thể S1P1 và/hoặc S1P3.

Theo công bố đơn quốc tế số WO 2008/012010, một số các hợp chất được bộc lộ có cấu trúc hơi giống với các hợp chất theo sáng chế; tuy nhiên, chúng được mô tả là các phối tử của thụ thể histamin H3.

Các hợp chất theo sáng chế là chất điều biến của thụ thể S1P, cụ thể là thụ thể S1P5. Cụ thể hơn, các hợp chất theo sáng chế là chất chủ vận của thụ thể S1P5. Các hợp chất theo sáng chế hữu dụng để để điều trị, làm thuyên giảm và phòng các bệnh và tình trạng bệnh trong đó (các) thụ thể S1P – đặc biệt là S1P5 – là có vai trò hoặc trong đó có vai trò của sự điều biến hệ thống truyền tín hiệu S1P nội sinh thông qua thụ thể S1P bất kỳ. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, làm thuyên giảm và phòng ngừa các rối loạn CNS (hệ thần kinh trung ương), như rối loạn thoái hóa thần kinh, cụ thể -nhưng không giới hạn ở-rối loạn nhận thức (cụ thể chứng suy giảm nhận thức có liên quan đến tuổi) và các bệnh liên quan, bệnh Alzheimer, chứng mất trí (do mạch), bệnh Nieman's Pick, và suy giảm nhận thức trong tâm thần phân liệt, chứng hành vi do ám ảnh-xung cực cường bức, chứng trầm cảm nặng và bệnh tự kỷ, bệnh xơ cứng rải rác, đau, v.v.. Tốt hơn là, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để để điều trị, làm thuyên giảm và phòng các rối loạn nhận thức (cụ thể chứng suy giảm nhận thức có liên quan đến tuổi) và các bệnh liên quan.

Theo một phương án của sáng chế, các hợp chất có công thức (I) trong đó:

R1 được chọn từ:

(3-6C)xycloalkyl hoặc nhóm (8-10C)bixyclic tùy ý được thế bằng halogen, (1-4C)alkyl, và

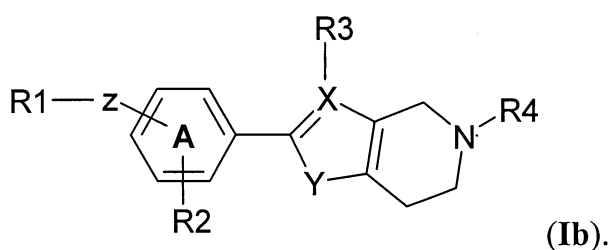
phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, triflometyl và triflometoxy;

W được chọn từ một liên kết, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C≡C-, và trans-xyclopropylen; và

n là số nguyên có giá trị từ 0 đến 4; và tốt hơn là, n được chọn từ 0, 1 và 2; và

R₂ là H hoặc một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (1-4C)alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo hoặc (1-4C)alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo; và trong đó định nghĩa về các nhóm/ký hiệu khác như được nêu trên.

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc (Ib):



Các nhóm R₄ ưu tiên được chọn từ -(CH₂)₂-COOH, -(CH₂)₃-COOH, -CH₂-CHCH₃-COOH, -CH₂-C(CH₃)₂-COOH, -CHCH₃-CH₂-COOH, -CH₂-CF₂-COOH. Nhóm R₄ được ưu tiên hơn là -(CH₂)₂-COOH, -CHCH₃-CH₂-COOH, -CH₂-CHCH₃-COOH và 1,3-xyclobutylen-COOH. Được ưu tiên đặc biệt là -CH₂-CHCH₃-COOH.

Theo một phương án được ưu tiên khác, các hợp chất có công thức (I) trong đó Y là O.

Hơn nữa, theo một phương án của sáng chế, X là N.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, R₁ là indanyl tùy ý được thế bằng halogen, (1-4C)alkyl, hoặc được ưu tiên hơn R₁ là phenyl tùy ý được thế, trong đó phần tử thế tùy ý được chọn từ phần tử thế bất kỳ được nêu trên, nhưng cụ thể phần tử thế tùy ý là một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano,

(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, triflometyl và triflometoxy. Theo các phương án được ưu tiên hơn, R1 là 4Cl-phenyl hoặc 4CF₃-phenyl.

Theo một phương án của sáng chế, R2 là H hoặc một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ metyl, metoxy, clo hoặc flo. Theo phương án được ưu tiên, R2 là H hoặc R2 là một metyl, một metoxy, một nguyên tử clo, một nguyên tử flo, hoặc một hoặc hai nguyên tử flo.

Theo các phương án của sáng chế, trong đó X là CR₃, tốt hơn là R3 là H hoặc metyl và cụ thể, R3 là H.

Hơn nữa, theo một phương án của sáng chế, Z là nhóm liên kết -W-(CH₂)_n-T-, nó được chọn từ liên kết, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NH-, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CCH₃-O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S-, -S-CH₂-, -CH₂-SO₂-, -SO₂-CH₂-, -CH₂-NH-, -NH-CH₂-, và trans-xyclopropylen. Theo phương án được ưu tiên, Z là -O-, -CH₂-O- hoặc trans-xyclopropylen. Cụ thể, Z là -CH₂-O-.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 Phần trăm thay đổi của chuột đực C57BL/6J già và non trong mê cung chữ T với tá dược lỏng (nhóm đối chứng) hoặc hợp chất theo sáng chế (liều mg/kg; qua đường miệng)

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ halogen để chỉ flo, clo, brom, hoặc iot. Các halogen được ưu tiên là flo và clo, và cụ thể clo.

Thuật ngữ (1-4C)alkyl có nghĩa là nhóm alkyl phân nhánh hoặc không phân nhánh có 1-4 nguyên tử carbon, ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl. Nhóm alkyl được ưu tiên là metyl.

Thuật ngữ (1-4C)alkoxy có nghĩa là nhóm alkoxy có 1-4 nguyên tử carbon, trong đó gốc alkyl như được xác định trên đây. Nhóm alkoxy được ưu tiên là metoxy.

Các thuật ngữ (1-4C)alkylen và (C_n-alkylen) có nghĩa là nhóm alkylen phân nhánh hoặc không phân nhánh có 1-4 hoặc n nguyên tử carbon, tương ứng, ví dụ metylen, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂-, -CHCH₃CH₂-, và nhóm tương tự. Trong định nghĩa về

R4 là (1-4C)alkylen-R5, một hoặc nhiều nguyên tử carbon trong nhóm alkylen có thể (trong số các nhóm khác) độc lập được thế bởi $(\text{CH}_2)_2$ để tạo ra gốc xyclopropyl có ý

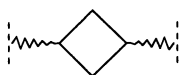


Thuật ngữ (2-4C)alkynyl có nghĩa là nhóm alkynyl phân nhánh hoặc không phân nhánh có 2-4 nguyên tử carbon, trong đó liên kết ba có thể có mặt ở các vị trí khác nhau trong nhóm này, ví dụ ethynyl, propargyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, v.v..

Thuật ngữ (3-6C)xycloalkyl có nghĩa là nhóm alkyl vòng có 3-6 nguyên tử carbon, do đó có thể là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Được ưu tiên là xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ (4-6C)xycloalkenyl có nghĩa là nhóm alkenyl vòng có 4-6 nguyên tử carbon và bao gồm một hoặc hai liên kết đôi, ví dụ xyclohexenyl.

Thuật ngữ (3-6C)xycloalkylen có nghĩa nhóm alkyl vòng có hai điểm gắn kết. Tốt hơn là 1,3-xyclobutylen, có cấu trúc



Thuật ngữ nhóm (8-10C)hai vòng có nghĩa là một hệ vòng ngưng tụ có hai nhóm được chọn từ cấu trúc vòng thơm và không thơm có chung 8-10 nguyên tử carbon, ví dụ nhóm indan.

Đối với phần tử thế, thuật ngữ "độc lập" có nghĩa là phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau trong cùng một phân tử.

Các hợp chất theo sáng chế có thể thích hợp được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và như được minh họa trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối và do đó có thể tạo ra hỗn hợp raxemat và raxemic, chất đồng phân đối ảnh đơn, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân không đối quang riêng lẻ. Tâm bất đối khác có thể có mặt tùy thuộc vào bản chất của các phần tử thế khác nhau trên phân tử.

Mỗi tâm bất đối như vậy sẽ độc lập tạo ra hai đồng phân quang học và dự tính là tất cả các đồng phân quang học và các chất đồng phân không đối quang có thể có trong hỗn hợp và là hợp chất tinh khiết hoặc tinh khiết một phần là nằm trong phạm vi của sáng chế. Sáng chế được hiểu là bao gồm tất cả các dạng đồng phân như vậy của các hợp chất này. Các quy trình tổng hợp độc lập của các chất đồng phân không đối quang hoặc các quy trình tách sắc ký đồ của chúng có thể có được như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách biến đổi thích hợp các phương pháp được bộc lộ ở đây. Hóa học lập thể tuyệt đối của chúng có thể được xác định bởi tinh thể học tia X của các sản phẩm tinh thể hoặc các chất trung gian tinh thể mà chúng được tạo dẫn xuất, nếu cần, với chất phản ứng chứa tâm bất đối có cấu hình tuyệt đối đã biết. Nếu muốn, hỗn hợp raxemic của các hợp chất có thể được tách sao cho từng chất đồng phân đối ảnh được phân tách. Việc phân tách có thể được tiến hành bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như kết hợp hỗn hợp raxemic của các hợp chất với hợp chất tinh khiết đối ảnh để tạo ra hỗn hợp đồng phân không đối quang, sau đó tách từng chất đồng phân không đối quang bằng các phương pháp chuẩn, như kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký.

Các hợp chất có thể tồn tại dưới dạng chất đa hình và vì thế được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, các hợp chất có thể tạo thành các solvat với nước (tức là, hydrat) hoặc các dung môi hữu cơ thông thường, và các solvat như vậy cũng được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất có công thức (I) được đánh dấu đồng vị hoặc muối dược dụng của nó, bao gồm các hợp chất có công thức (I) được đánh dấu đồng vị có thể phát hiện bằng PET hoặc SPECT, cũng nằm trong phạm vi sáng chế. Phương pháp này cũng áp dụng cho các hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng [^{13}C]-, [^{14}C]-, [^3H]-, [^{18}F]-, [^{125}I]- hoặc các nguyên tử giàu đồng vị khác, thích hợp để gắn kết thụ thể hoặc các nghiên cứu chuyển hóa.

Thuật ngữ "muối dược dụng" để chỉ các muối, trong phạm vi y học, thích hợp dùng để tiếp xúc với mô của người và động vật bậc thấp mà không gây ra độc tính quá mức, sự kích ứng, đáp ứng dị ứng, và đáp ứng tương tự, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ phù hợp. Các muối dược dụng đã được biết trong lĩnh vực này. Chúng có thể được điều chế *in situ* khi tách và tinh chế các hợp chất theo sáng chế, hoặc điều chế

riêng biệt bằng cách cho phản ứng với các bazơ hoặc axit được dụng không độc, bao gồm bazơ hữu cơ hoặc vô cơ và axit vô cơ và hữu cơ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Liều chính xác và chế độ dùng của các hợp chất này và chế phẩm chứa nó sẽ phụ thuộc vào hoạt tính sinh học của hợp chất này, độ tuổi, trọng lượng và giới tính của bệnh nhân, nhu cầu của từng đối tượng dùng thuốc cụ thể, mức độ đau hoặc nhu cầu và chỉ định của bác sĩ. Nói chung, việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa đòi hỏi các liều thấp hơn so với các phương pháp sử dụng khác phụ thuộc vào hấp thu hơn. Tuy nhiên, các liều dành cho người tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 – 10mg trên kg trọng lượng cơ thể. Nói chung, các liều qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa sẽ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,000mg tổng cộng các hoạt chất mỗi ngày.

Kết hợp với các tá dược được dụng, ví dụ như được mô tả trong tài liệu tham khảo chuẩn “Remington, The Science and Practice of Pharmacy” (21st edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, xem cụ thể Phần 5: Bào chế dược phẩm) các hợp chất có thể được nén thành các liều đơn vị rắn, như viên tròn hoặc viên nén, hoặc được xử lý thành các viên nang hoặc thuốc đạn. Bằng các chất lỏng được dụng, các hợp chất cũng có thể được sử dụng ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương.

Để bào chế các liều đơn vị, ví dụ viên nén, việc sử dụng các tá dược thông thường như chất độn, chất tạo màu, chất kết dính polyme và các chất tương tự, được dự tính đưa vào. Thông thường, có thể sử dụng tá dược được dụng bất kỳ không gây ảnh hưởng đến chức năng của hoạt chất.

Các chất mang thích hợp với các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ví dụ lactoza, tinh bột, các dẫn xuất xenluloza và các chất tương tự, hoặc hỗn hợp của nó, sử dụng với lượng thích hợp. Các hợp chất để sử dụng trong tĩnh mạch ví dụ có thể là các dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế trong dung dịch đệm đẳng trương vô trùng. Khi cần thiết, các dược phẩm dùng qua đường tĩnh mạch có thể bao gồm ví dụ các tác nhân hòa tan, tác nhân ổn định và/hoặc chất gây tê tại chỗ để làm giảm đau tại vị trí tiêm.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo công thức theo đường dùng bất kỳ và chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế và muối được dụng của nó, với thành phần, tá dược, chất mang, chất phụ gia hoặc chất dẫn thích hợp để bào chế.

Thuật ngữ "thích hợp với dược phẩm" có nghĩa là chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược phải tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không có hại cho người dùng.

Theo một phương án của sáng chế, gói dược phẩm hoặc kit dược đề xuất bao gồm một hoặc nhiều vật chứa đựng một hoặc nhiều dược phẩm theo sáng chế. Đi kèm với các vật chứa này có thể là các vật liệu dạng viết khác như hướng dẫn sử dụng, hoặc thông báo ở dạng được kê đơn bởi cơ quan quản lý sản xuất, sử dụng hoặc bán các sản phẩm thuốc, giấy tờ thể hiện sự thông qua của cơ quan quản lý sản xuất, sử dụng, hoặc bán để sử dụng cho người hoặc thú y.

Trừ khi được quy định theo cách khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học sử dụng ở đây có ý nghĩa như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Mặc dù có thể sử dụng phương pháp và các nguyên liệu tương tự như được mô tả trong đây trong thực hành hoặc thử nghiệm theo sáng chế, song các phương pháp và nguyên liệu thích hợp sẽ được mô tả trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được bao gồm nhằm minh họa chi tiết hơn sáng chế.

1. Phương pháp phân tích

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR và ^{13}C NMR, APT) được xác định trong dung môi chỉ thị bằng thiết bị Bruker ARX 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) ở 300 K, trừ khi được chỉ định theo cách khác. Thí nghiệm ^{19}F NMR và ^{13}C NMR được tiến hành trên máy quang phổ Varian Inova 500 hoạt động ở 11,74 T (499,9MHz đối với ^1H ; 125,7MHz đối với ^{13}C ; 50,7Mhz, 470,4 MHz đối với ^{19}F) sử dụng cảm biến 5mm SW. Phổ này được xác định trong clorofom được đơteri hóa hoặc DCM thu được từ Cambridge Isotope Laboratories Ltd. Độ chuyển dịch hóa học (δ) được thể hiện bằng đơn vị là ppm giảm so với tetrametylsilan (^1H , ^{13}C) hoặc CCl_3F (^{19}F). Hằng số liên kết J được thể hiện bằng đơn vị là Hz. Hình dáng đỉnh trong phổ NMR được ký hiệu bằng các ký hiệu 'q' (bốn vạch), 'dq' (hai lần bốn vạch), 't' (ba vạch), 'dt' (hai lần ba vạch), 'd' (vạch kép), 'dd' (hai vạch kép), 's' (vạch đơn), 'bs' (bs) và 'm' (nhiều vạch). Các tín hiệu NH và OH được xác định sau khi trộn mẫu với một giọt D_2O .

Sắc ký nhanh để chỉ phương pháp tinh chế bằng dung môi chỉ thị và silica gel (hoặc Acros: 0,030-0,075 mm hoặc silica gel 60 Merck: 0,040-0,063 mm).

Sắc ký cột được tiến hành trên silica gel 60 (0,063-0,200mm, Merck).

Các phản ứng được kiểm tra bằng cách sử dụng sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography-TLC) trên các tấm nhựa được phủ silic oxit (silica gel 60 được bao trước F254 của hãng Merck) với dung môi chỉ thị. Các vết được nhìn thấy bằng mắt thường nhờ ánh sáng UV (254nm) hoặc I_2 .

Điểm nóng chảy được ghi lại trên thiết bị đo điểm nóng chảy Büchi B-545.

Sắc ký lỏng-Đo phổ khối (LC-MS):

- Phương pháp A.

Hệ LC-MS bao gồm bơm Waters cỡ 1525 μ . Bơm này được nối với máy lấy mẫu tự động Waters 2777.

Phương pháp LC là:

Bước	Tổng thời gian	Dòng (ul/phút)	A(%)	B(%)
0	0,2	1600	90	10
1	2,5	1600	0	100
2	2,8	1600	0	100
3	2,9	1600	90	10
4	3,10	1600	90	10
5	3,11	500	90	10

A= 100% nước với HCOOH 0,2%

B= 100% ACN với HCOOH 0,2%

Máy lấy mẫu tự động có chu kỳ tiêm 10ul; thể tích tiêm là 10 μ l. Máy lấy mẫu tự động được nối với cột Waters Sunfire C18 30*4,6mm với các hạt 2,5 μ m. Cột này được ổn định nhiệt ở nhiệt độ phòng +/- 23°C.

Cột này được nối với thiết bị Waters 2996 PDA. Bước sóng được quét nằm trong khoảng từ 240 đến 320nm. Độ phân giải là 1,2nm và tỷ lệ lấy mẫu là 20 Hz. Sau PDA, dòng được chia theo tỷ lệ 1:1 và được nối với Waters 2424 ELSD.

ELSD có các thông số sau:

Áp suất khí: 40 psi

Tốc độ dữ liệu 20 điểm/giây

Tốc độ tăng 500

Hằng số thời gian 0,2 giây

Làm lạnh kiểu khí dung

Ống trượt 50°C

Các mẫu cũng được đo bằng máy dò khối lượng Waters ZQ

Máy đo phổ khối có các thông số sau:

Khoảng quét: 117-900 Amu

Độ phân cực: dương

Định dạng dữ liệu: trọng tâm

Thời gian mỗi lần quét: 0,500 giây

Thời gian giữa các lần quét: 0,05 giây

Mao dẫn 2,5 kV

Côn 25 V

Bộ chiết 2 V

Ống kính RF 0,5 V

Nhiệt độ nguồn 125°C

Nhiệt độ khử solvat 400°C

Tốc độ khí qua cột 100 L/giờ

Tốc độ khí khử solvat 800 L/giờ

Độ phân giải LM 1 15

Độ phân giải HM 1 15

Năng lượng ion 0,5

Bộ nhân 500 V

Hệ thống hoàn chỉnh được điều khiển bởi Masslynx 4.1.

- Phương pháp B

Hệ thống LC-MS bao gồm 2 bơm cỡ micro Perkin Elmer mã số 200. Các bơm này được nối với nhau bằng thiết bị trộn chữ T cỡ 50 ul. Thiết bị trộn được nối với máy lấy mẫu tự động Gilson 215.

Phương pháp LC:

Bước	Tổng thời gian	Dòng (ul/phút)	A (%)	B (%)
0	0	1800	95	5
1	1,8	1800	0	100
2	2,6	1800	0	100
3	2,8	1800	95	5
4	3,0	1800	95	5

A= 100% nước với HCOOH 0,1%

B= 100% Axetonitril với HCOOH 0,1%

Máy lấy mẫu tự động có chu kỳ tiêm 2ul. Máy lấy mẫu tự động được nối với cột Waters Sunfire C18 4,6x30mm với các hạt 2,5µm. Cột này được ổn định nhiệt trong buồng sấy cột Perkin Elmer mã số 200 ở 23°C. Cột được nối với máy đo Perkin

Elmer 785 UV/VIS với dòng tế bào 2,7ul. Bước sóng được đặt ở 254nm. Máy đo UV được nối với máy đo phổ khối Sciex API 150EX. Máy đo phổ khối có các thông số sau:

Khoảng quét: 100-900 Amu

Độ phân cực: dương

Kiểu quét: profil

Độ phân giải Q1: UNIT

Cỡ bước: 0,10 amu

Thời gian mỗi lần quét: 0,500 giây

NEB: 10

CUR: 10

IS: 5200

TEM: 325

DF: 30

FP: 225

EP: 10

Đầu dò tán xạ ánh sáng được nối với Sciex API 150. Đầu dò tán xạ ánh sáng là Polyme Labs PL-ELS 2100 hoạt động ở 70°C và áp suất 1,7 bar N₂.

Hệ thống hoàn chỉnh được điều khiển bởi máy tính Dell Precision GX370 hoạt động trong Windows 2000.

Thời gian lưu ghi chép được trong Bảng 1 (R_t) là đối với đỉnh trong sắc ký đồ dòng ion tổng (TIC -Total Ion Current) chỉ ra khối lượng đối với $[M+H]^+$ nằm trong độ chính xác 0,5amu của MW chính xác được tính toán và có đỉnh đi kèm trong sắc ký tán xạ ánh sáng bốc hơi (ELS -Evaporative Light Scattering) với diện tích tương đối % (độ tinh khiết) >85%.

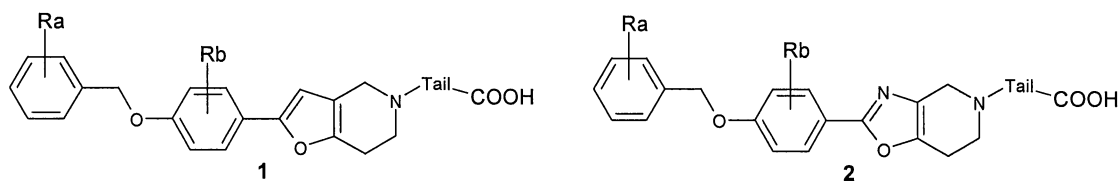
2. Các thuật ngữ viết tắt

ACE-Cl	1-cloetyl clorofomat
9-BBN	9-borabixyclo[3.3.1]nonan dime
CHCl_3	Clorofom
CH_2Cl_2	Diclometan
CH_3CN	Axetonitril
CuBr_2	Đồng (II) bromua
DBU	1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylat
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyletylamin
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	Dimetyl sulfoxit
Et_3N	Trietylamin
Et_2O	Dietyl ete
EtOH	Etanol
EtOAc	Etyl axetat
HCl	Hydroclorua
K_2CO_3	Kali cacbonat
KHCO_3	Kali bicarbonat
KI	Kali iodua
KOH	Kali hydroxit
KOtBu	Kali <i>tert</i> -butoxit

MeOH	Metanol
NaBH ₄	Natri borohydrua
NaHCO ₃	Natri bicacbonat
NaI	Natri iodua
NaOH	Natri hydroxit
NaOtBu	Natri <i>tert</i> -butoxit
Na ₂ SO ₄	Natri sulfat
NBS	<i>N</i> -bromsuccinimit
iPr ₂ O	Diisopropyl ete
RT	Nhiệt độ phòng
SiO ₂	Silica gel
TFA	axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
TMSCl	Clotrimetylsilan
TMSOTf	Trimetylsilyl triflometansulfonat

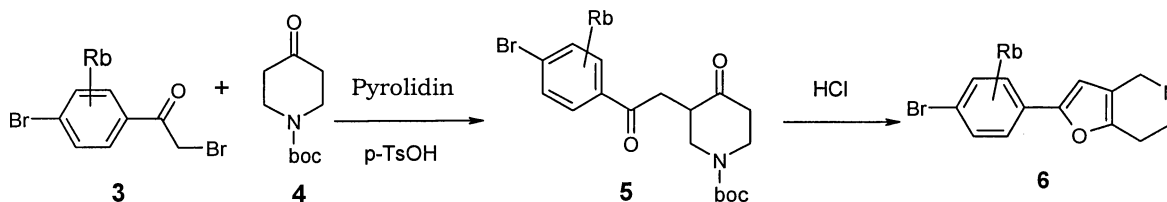
3. Tổng quát về các quy trình tổng hợp

Quy trình tổng hợp thích hợp cho các hợp chất được yêu cầu bảo hộ được mô tả sau đây.



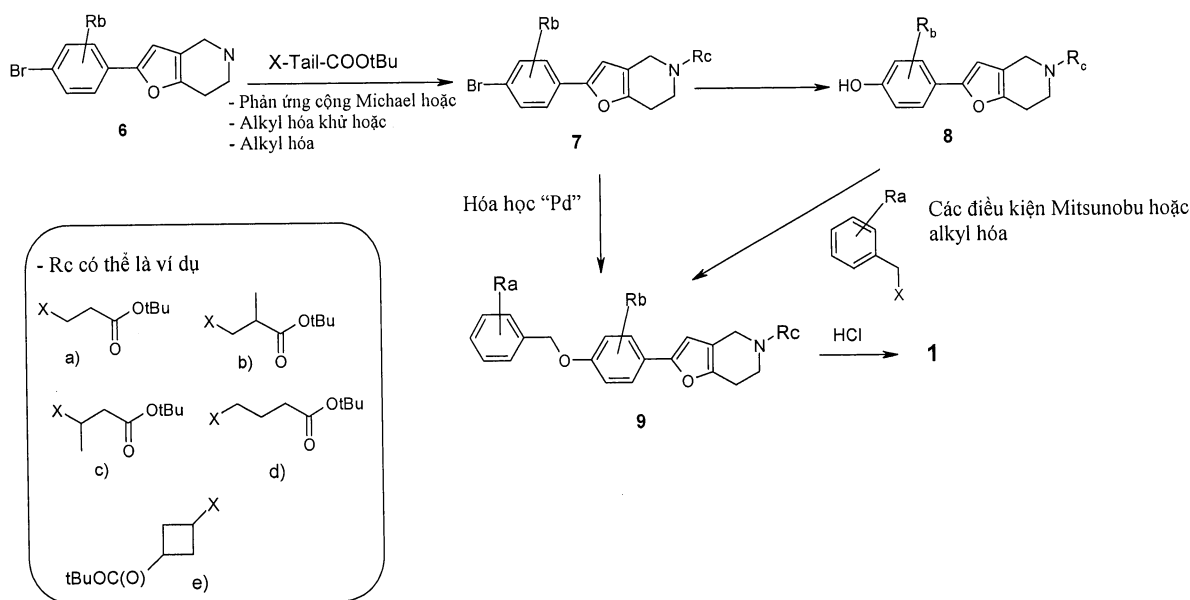
Để tổng hợp các hợp chất có công thức 1, hai con đường tổng hợp được mô tả lần lượt trong các sơ đồ phản ứng 2 và 3. Cả hai con đường tổng hợp đều bắt đầu với hợp chất có công thức 6, phương pháp tổng hợp hợp chất này được minh họa trong Sơ đồ 1. Sự alkyl hóa ở vị trí alpha pyrolidin-enamin có công thức 4 với alpha-bromo-axetophenon (3) – bằng cách đó đưa nhóm Rb trong phân tử này vào – tạo thành hợp chất có công thức 5. Sau đó đóng vòng công thức 5 trong các điều kiện axit thu được hợp chất có công thức 6 với hiệu suất khá tốt.

Sơ đồ 1. Tổng hợp hợp chất trung gian chính có công thức 6



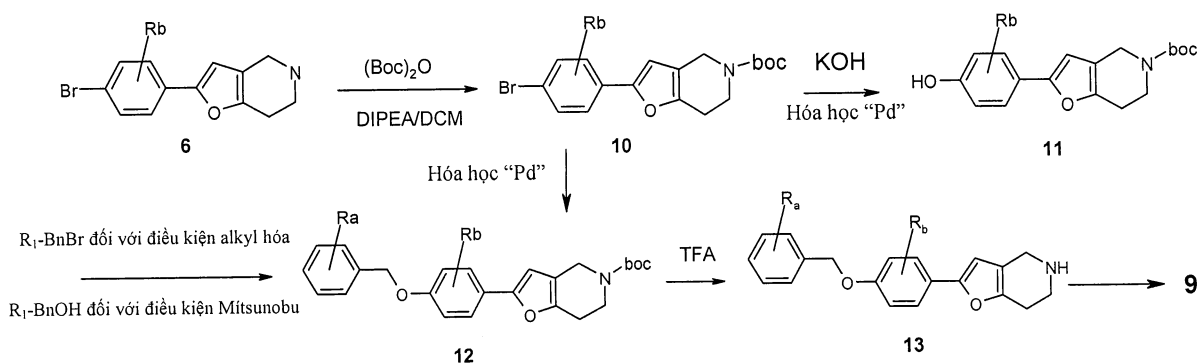
Con đường tổng hợp A (xem Sơ đồ 2) bắt đầu bằng việc alkyl hóa gốc piperidin trong hợp chất công thức 6 hoặc bằng cách alkyl hóa chuẩn, alkyl hóa khử hoặc phản ứng cộng Michael để thu được hợp chất axit carboxylic được bảo vệ có công thức 7. Gốc benzyl ete có thể được đưa vào bằng hai cách. Đầu tiên, bromin trong hợp chất có công thức 7 có thể được chuyển hóa trực tiếp thành dẫn xuất benzyl ete có công thức 9 bằng phản ứng xúc tác paladi. Ngoài ra, bromua có công thức 7 có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất phenol có công thức 8 thông qua phản ứng qua trung gian paladi. Hợp chất có công thức 8 có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất benzyl ete mong muốn có công thức 9 trong điều kiện chuyển pha với benzyl bromua hoặc bằng phản ứng Mitsunobu với rượu benzylic. Cuối cùng, hợp chất có công thức 9 có thể được khử bảo vệ để thu được sản phẩm cuối cùng có công thức 1.

Sơ đồ 2. Con đường A để tổng hợp hợp chất có công thức 1



Theo cách khác, con đường tổng hợp B (sơ đồ phản ứng 3) có thể được thực hiện để tổng hợp các hợp chất có công thức 1. Piperidin trong hợp chất có công thức 6 được bảo vệ bằng nhóm BOC. Sau đó, đầu tiên gốc benzyl ete được đưa vào bằng phản ứng trực tiếp qua trung gian paladi của bromin trong hợp chất có công thức 10 đến 12 hoặc thông qua phản ứng chuyển bromin thành dẫn xuất phenol có công thức 11, mà có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 12 trong điều kiện alkyl hóa hoặc điều kiện Mitsunobu. Cuối cùng, hợp chất có công thức 12 có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 9 bằng cách loại axit nhóm BOC và sau đó đưa vào các gốc axit carboxylic được bảo vệ.

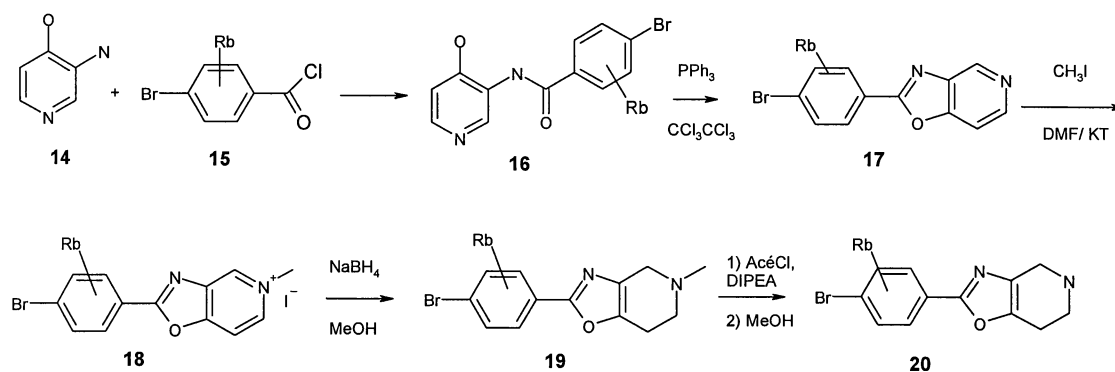
Sơ đồ 3. Con đường B để tổng hợp hợp chất có công thức 1



Để tổng hợp các dẫn xuất oxazolo có công thức 2, có 3 con đường được phát triển. Việc tổng hợp chất trung gian chính có công thức 20 được minh họa trong Sơ đồ

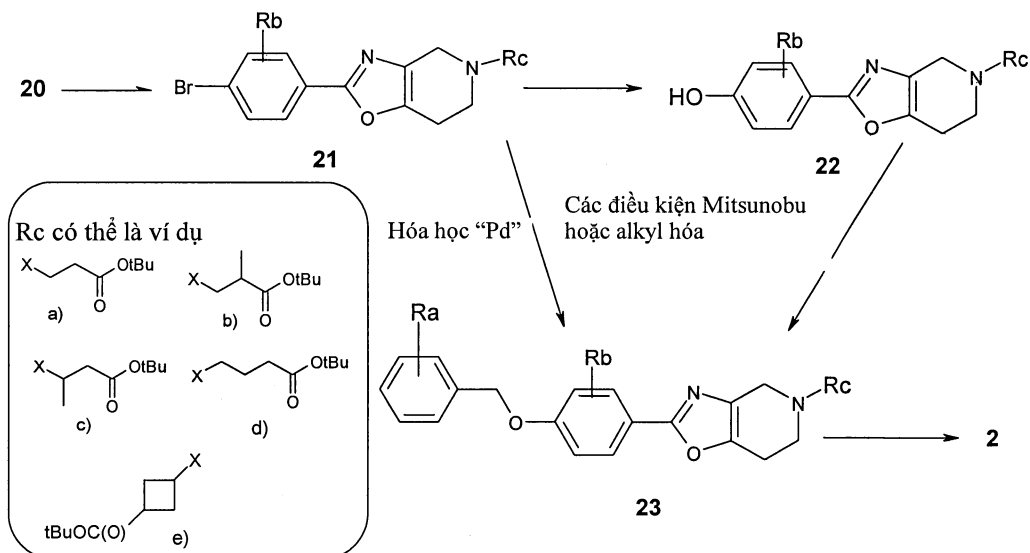
4. Sự axyl hóa hợp chất có công thức 14 có sẵn trên thị trường với benzoyl clorua được thể thích hợp có công thức (15) thu được hợp chất có công thức 16, hợp chất này sau đó được đóng vòng thành hợp chất có công thức 17 bằng cách sử dụng triphenylphosphin và hexacloetan. Metyl hóa pyridin trong hợp chất có công thức 17 thành muối bậc bốn có công thức 18 và sau đó khử hợp chất có công thức 18 bằng natri borohydrua thu được hợp chất có công thức 19. Hợp chất có công thức 19 được loại nhóm methyl bằng 1-cloetyl clorofomat để thu được chất trung gian chính có công thức 20.

Sơ đồ 4. Tổng hợp hợp chất có công thức 20



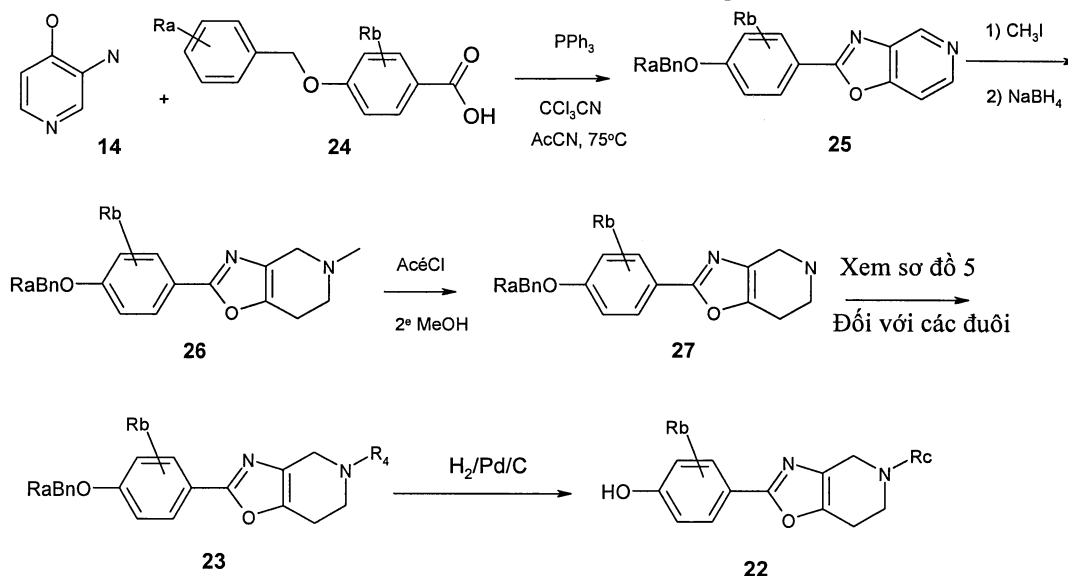
Con đường tổng hợp đầu tiên (con đường tổng hợp C) thành các hợp chất có công thức 2 được phác họa trong Sơ đồ 5 và bắt đầu từ hợp chất có công thức 20. Theo cách tương tự như được mô tả để tổng hợp các hợp chất có công thức 7 trong dãy furanyl, các đuôi axit carboxylic được bảo vệ t-butyl có thể được đưa vào trong hợp chất có công thức 20 để thu được hợp chất có công thức 21. Bắt đầu từ hợp chất có công thức 21, các dẫn xuất benzyl ete có công thức 23 có thể được điều chế hoặc bằng cách liên kết trực tiếp qua trung gian paladi (hợp chất có công thức 21 thành hợp chất có công thức 23) với rượu benzylic hoặc bằng cách đầu tiên chuyển bromua trong hợp chất có công thức 21 thành phenol có công thức 22 và sau đó benzyl hóa hợp chất có công thức 22 (thành hợp chất có công thức 23) trong điều kiện chuyển pha hoặc điều kiện Mitsunobu. Cuối cùng, khử bảo vệ axit carboxylic trong hợp chất có công thức 23 trong điều kiện axit thu được hợp chất có công thức 2.

Sơ đồ 5. Con đường C để tổng hợp hợp chất có công thức 2



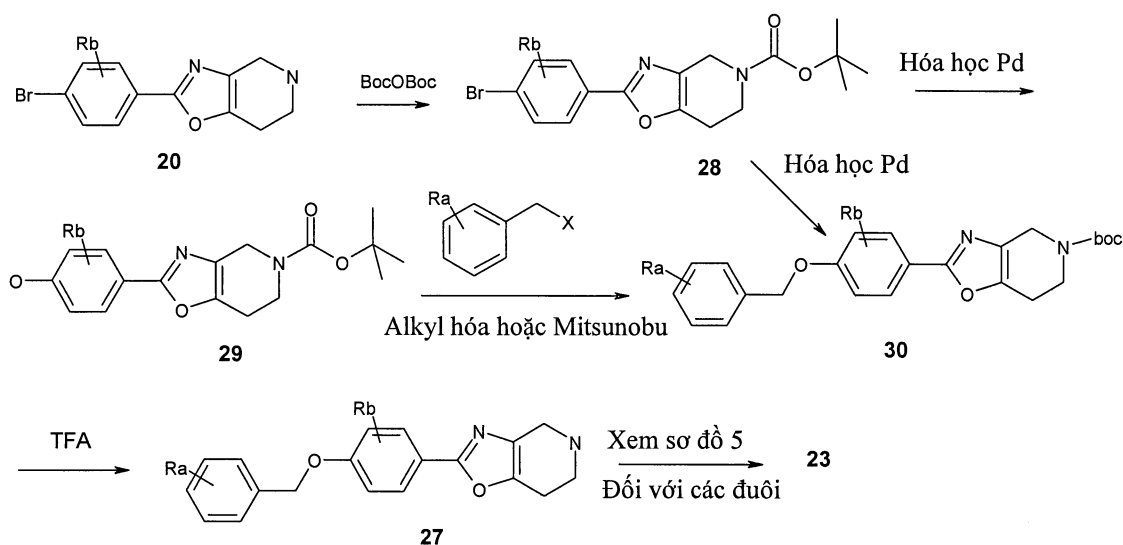
Theo cách khác, con đường tổng hợp D có thể được thực hiện như minh họa trong Sơ đồ phản ứng 6. Các hợp chất có công thức 25 có thể được điều chế bắt đầu từ hợp chất có công thức 14 và dẫn xuất axit 4-benzyloxy-benzoic được thể thích hợp (24) dưới tác động của triphenylphosphin và tricloaxetonitril. Hợp chất có công thức 25 có thể được chuyển thành dẫn xuất benzyloxy có công thức 23 theo cách tương tự như được mô tả ở trên trong Sơ đồ phản ứng 4 và 5 để tổng hợp các hợp chất có công thức 21. Do đó, metyl hóa hợp chất có công thức 25 và sau đó khử bằng NaBH_4 thu được hợp chất có công thức 26, hợp chất này được loại nhóm metyl bằng ACE-Cl để thu được hợp chất có công thức 27. Cuối cùng, các đuôi được đưa vào trong hợp chất có công thức 27 để thu được hợp chất có công thức 23. Từ đây, nhóm t-butyl trong hợp chất có công thức 23 sẽ được loại trong các điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức 2. Mặt khác, benzyl trong hợp chất có công thức 23 có thể được loại bằng cách hydro hóa để thu được dẫn xuất phenol có công thức 22.

Sơ đồ 6. Con đường D để tổng hợp hợp chất có công thức 2

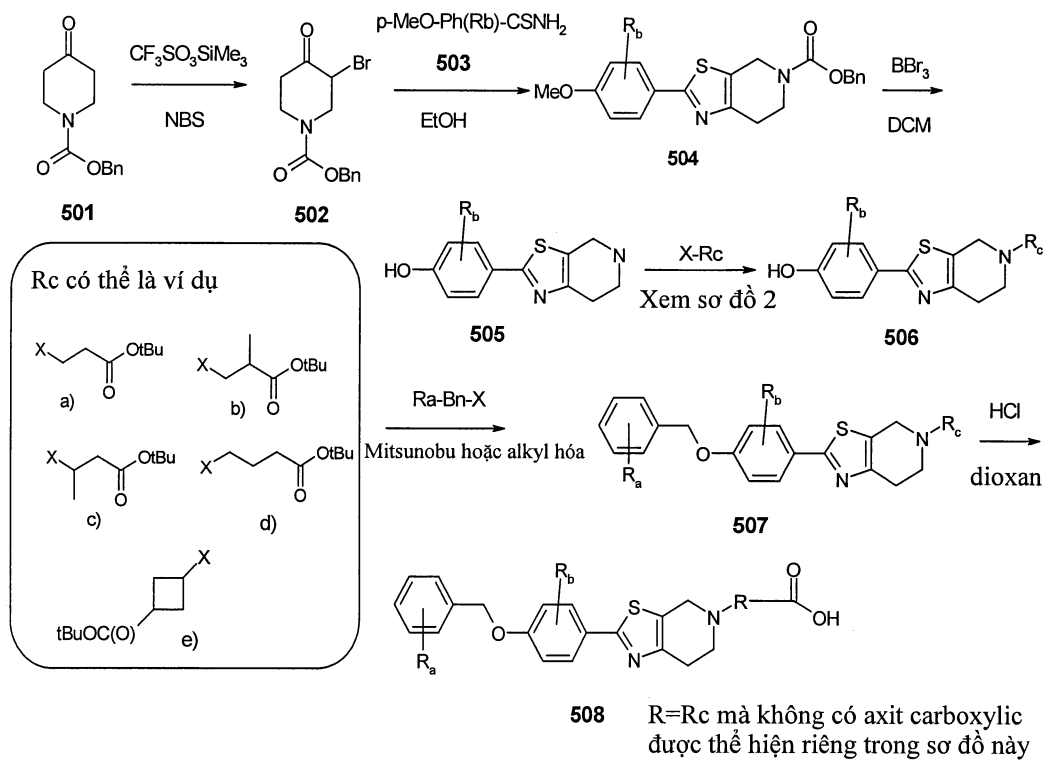


Và cuối cùng, con đường tổng hợp thứ ba (Con đường tổng hợp E) tổng hợp hợp chất có công thức 2 được minh họa trong Sơ đồ phản ứng 7. Các hợp chất có công thức 20 được bảo vệ bằng nhóm t-butyloxycarbonyl để thu được hợp chất có công thức 28, hợp chất này có thể được chuyển thành phenol tương ứng có công thức (29) trong điều kiện chuẩn paladi. Alkyl hóa hợp chất có công thức 29 trong điều kiện chuyển pha hoặc Mitsunobu thu được hợp chất có công thức 30. Mặt khác, hợp chất có công thức 30 cũng có thể thu được trực tiếp từ bromua 28 trong điều kiện hóa học paladi. Loại nhóm BOC trong hợp chất có công thức 30 trong điều kiện axit sẽ tạo ra hợp chất có công thức 27, hợp chất này có thể được alkyl hóa thành hợp chất có công thức 23 như mô tả trong Sơ đồ phản ứng 5.

Sơ đồ 7. Con đường E để tổng hợp hợp chất có công thức 2

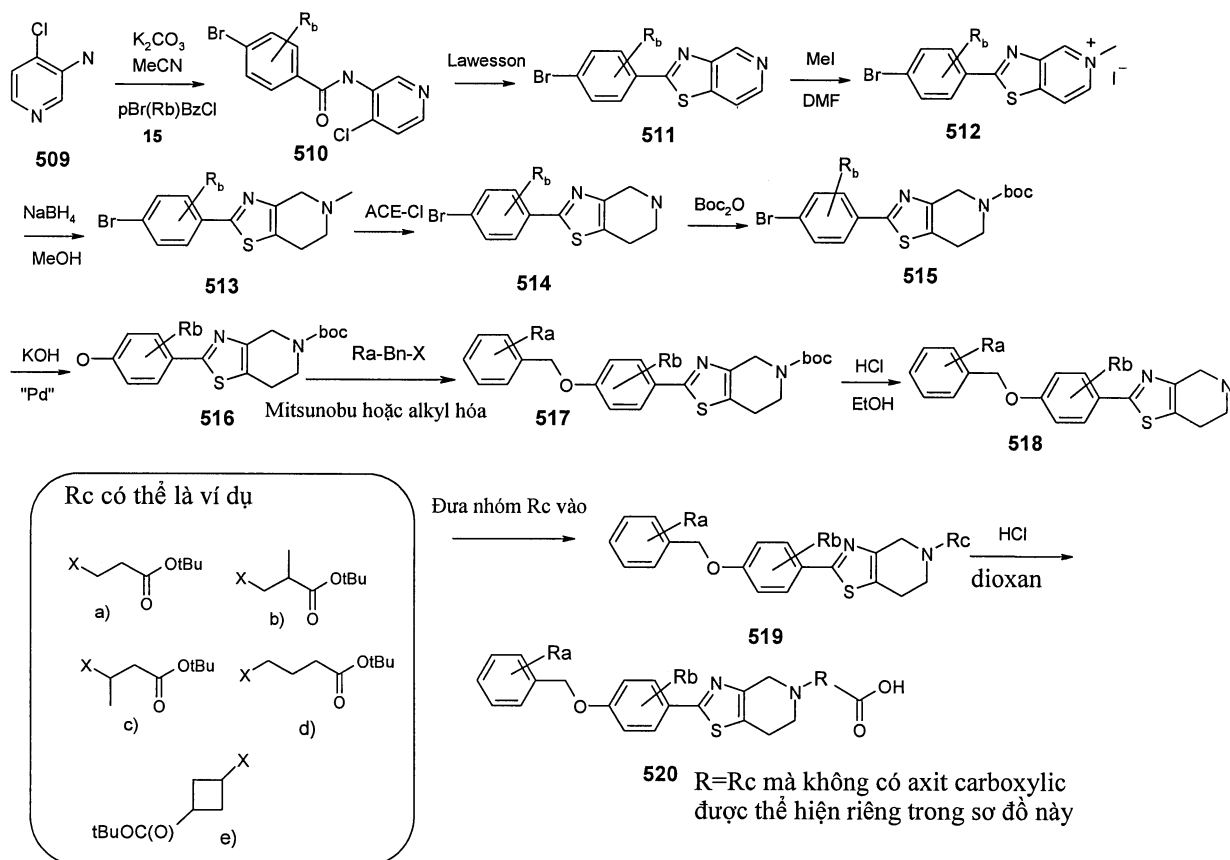


Sơ đồ 8



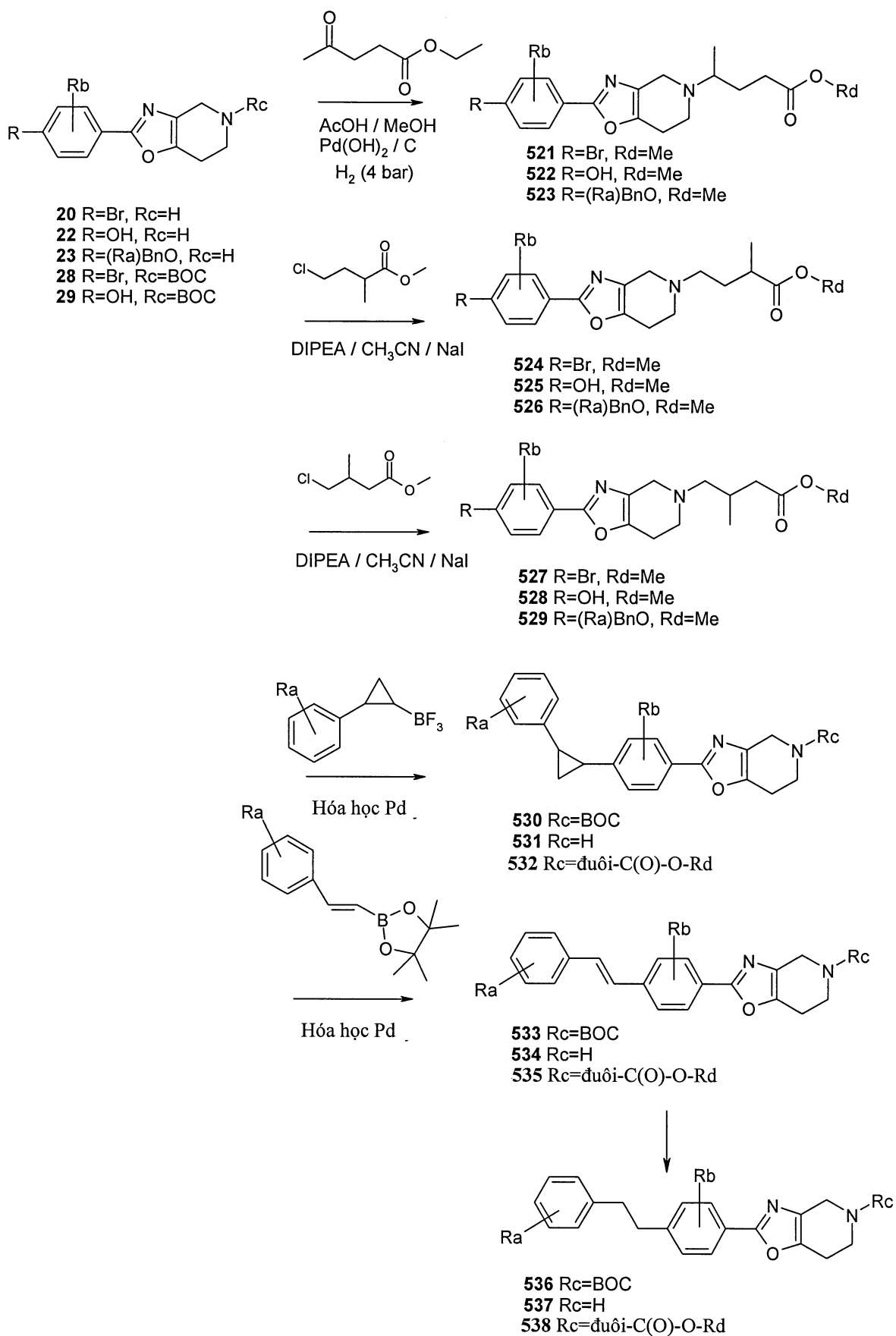
Các dẫn xuất thiazolo có công thức **508** và **520** được tổng hợp như mô tả trong Sơ đồ phản ứng 8 và 9. Việc điều chỉnh các nhóm R trong chất phản ứng dẫn đến việc đưa các nhóm Ra, Rb và Rc vào.

Sơ đồ 9



Con đường tổng hợp hướng đến số lượng các đuôi khác và các nhóm liên kết được minh họa trong Sơ đồ phản ứng 10.

Sơ đồ 10



Đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, rõ ràng rằng việc lựa chọn con đường nhất định có thể dựa trên khả năng của các chất phản ứng. Ngoài ra, con đường B, D và E rất thích hợp để đem lại sự đa dạng trong phần đuôi R_c của hợp chất có công thức 1 và 2. Các con đường A và C đưa gốc Ra-Bn vào ở phần tổng hợp cuối cùng sẽ khiến nó thích hợp hơn để tìm hiểu sự đa dạng ở phần này của phân tử.

4. Tổng hợp các chất trung gian

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất có công thức 5.

Bổ sung một lượng xúc tác của axit para-toluensulphonic mono hydrat (0,1eq) và pyrrolidin (4eq) vào dung dịch chứa este t-butyl của axit 4-oxo-piperidin-1-carboxylic trong toluen (2ml/mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong điều kiện Dean Stark trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được hòa tan trong toluen. Bổ sung từ từ vào dung dịch này (trong 25 phút) dung dịch chứa 2-bromo-1-(4-bromo-phenyl)-etanon được thể thích hợp (1,05eq) trong toluen/DCM (2ml/mmol, 1/2, thể tích/thể tích). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và huyền phù trắng thu được được rót vào nước. Lớp nước được chiết bằng DCM (3 lần) và các lớp hữu cơ thu gom được làm khô (MgSO₄) và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel thu được hợp chất có công thức 5 với hiệu suất là 50-90%.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất có công thức 6.

Hợp chất có công thức 5 được tạo huyền phù trong axit clohydric đậm đặc (10eq, 12N). Hỗn hợp này được gia nhiệt (trong các bước 10°C mỗi 30 phút) đến 80°C. Hỗn hợp này bắt đầu sủi bọt mạnh, rồi để cho đủ thể tích trong bình phản ứng ban đầu. Sau 45 phút, hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và trung hòa bằng dung dịch 50% trọng lượng NaOH (tỏa nhiệt). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, nguyên liệu rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng NaOH 0,1M. Nguyên liệu màu nâu nhạt được tinh chế bằng cách chiết Soxhlet trong EtOAc thu được hợp chất có công thức 6 dưới dạng chất rắn màu be được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung để đưa các đuôi axit carboxylic được bảo vệ vào hợp chất có công thức (7).

a) Đưa este t-butyl của axit propionic vào. Hợp chất có công thức 6 được tạo huyền phù trong metanol (4ml/mmol) và DIPEA được bổ sung (1,05 eg). Bổ sung t-butyl acrylat (1,2eq) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp này được hồi lưu trong 16 giờ. Sự chuyển hóa được kiểm tra bằng cách phân tích TLC. Các dung môi được làm bay hơi và cặn được hòa tan trong EtOAc và chiết bằng dung dịch NaHCO_3 5%. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4), cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 7a.

b) Đưa este t-butyl của axit 2-metyl-propionic vào. Hợp chất có công thức 6 được tạo huyền phù trong DMF (6ml/mmol). Bổ sung vào huyền phù này 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (3eg) và t-butyl metacrylat (2eq). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 125°C trong 16-100 giờ. Dung dịch được làm lạnh và NaHCO_3 5% được bổ sung (15ml/mmol) và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4x), làm khô trên MgSO_4 , cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 7b.

c) Đưa este t-butyl của axit 3-butyric vào. Hợp chất có công thức 6 được tạo huyền phù trong 1,2-dicloetan (6ml/mmol). Bổ sung vào huyền phù này t-butylaxetoaxetat (1eq) và natri triaxetoxy borohydrua (1,4eq). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Nếu phản ứng không hoàn toàn, một phần t-butylaxetoaxetat khác (1eq) và natri triaxetoxy borohydrua (1,4eq) được bổ sung. Bổ sung vào dung dịch này NaHCO_3 5% (15ml/mmol) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên Na_2SO_4 , cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức 7c.

d) Đưa este t-butyl của axit 4-butyric vào. Hợp chất có công thức 6 được tạo huyền phù trong axetonitril (3ml/mmol). Bổ sung vào huyền phù này kali cacbonat (2eq), t-butyl 4-bromo-butanoat (1,1eq) và kali iodua (1,1eq). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng NaHCO_3 5% (15ml/mmol). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất có công thức 7d.

Quy trình chung để đưa gốc benzyl ete trong hợp chất có công thức 7 vào hợp chất có công thức 9.

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 7, rượu benzylic được thể thích hợp (1,1eq), paladi(II) axetat (0,02eq), 2-dit-butylphosphino-3,4,5,6-tertametyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'biphenyl (0,02eq), xesi cacbonat (1,5eq) trong toluen đã loại khí (4ml/mmol) được gia nhiệt ở 75°C trong 16 giờ. Sự chuyển hóa được kiểm tra bằng cách phân tích TLC. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng DCM, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất có công thức 9 với hiệu suất nằm trong khoảng 30-80%.

Quy trình chung để chuyển hóa dẫn xuất bromin có công thức 7 thành dẫn xuất phenol có công thức 8. Hợp chất có công thức 7 được hòa tan trong toluen (8ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này kali hydroxit (2eq, 11,7N) và dung dịch này được loại khí. Bổ sung vào dung dịch này 2-dit-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,06eq) và tris-(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (0,03eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 1,25 giờ. Hỗn hợp này được để cho đạt tới nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ 5% (10ml/mmol). Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất có công thức 8 với hiệu suất nằm trong khoảng 25-85%.

Quy trình chung để chuyển hóa phenol có công thức 8 thành benzyl ete có công thức 9.

Phương pháp A) Hợp chất có công thức 8 được hòa tan trong DCM/nước, 2/1, thể tích/thể tích (4ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này natri hydroxit (2N, 3eq). Bổ sung vào hỗn hợp này tetrabutylamoni bromua (1,1eq) và benzyl bromua được thể thích hợp (1,1eq). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (15ml/mmol), các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 9 với hiệu suất nằm trong khoảng 80-90%.

Phương pháp B) Hợp chất có công thức 8 được hòa tan trong N,N'-dimethylacetamid (4ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này triphenylphosphin (1,25eq) và diisopropyl azodicarboxylat (1,25eq) và rượu benzylic được thể thích hợp (1,2eq). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diethyl ete và rửa bằng nước (3x). Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất có công thức 9 với hiệu suất nằm trong khoảng 70-90%.

Quy trình chung để khử bảo vệ trong điều kiện axit hợp chất có công thức 9 thành hợp chất có công thức 1.

Hợp chất có công thức 9 được hòa tan trong dung dịch HCl trong 1,4-dioxan (4N, 45eq) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Gia nhiệt ở 50°C được áp dụng khi cần để thúc đẩy phản ứng hoàn thành. Các dung môi được làm bay hơi và diisopropyl ete được bổ sung để gây kết tủa sản phẩm. Nguyên liệu rắn màu trắng được lọc và sấy khô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 1 với hiệu suất nằm trong khoảng 80-100%.

Quy trình chung để tổng hợp các dẫn xuất được bảo vệ BOC có công thức 6.

Bổ sung DIPEA (1eq), dimethylamino pyridin (DMAP, 0,05eq) và di-t-butyl dicacbonat (1,1eq) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức 6 trong DCM (6ml/mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 5% và các lớp nước thu được được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất có công thức 10 với hiệu suất nằm trong khoảng 70-90%.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất có công thức 11.

Hợp chất có công thức 10 được hòa tan trong 1,4-dioxan/nước, 1/1, thể tích/thể tích (2ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này kali hydroxit (4eq, 11,7N) và dung dịch này được loại khí. Bổ sung vào dung dịch này 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,04eq) và tris-(dibenzylidenacetone)-dipaladi(0) (0,02eq). Hỗn

hợp này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc, axit hóa đến độ pH = 6 bằng HCl 0,1N và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 11 với hiệu suất nằm trong khoảng 60-95%.

Quy trình chung để tổng hợp dẫn xuất benzyl ete có công thức 12.

Phương pháp A) Hợp chất có công thức 11 được hòa tan trong DCM/nước, 2/1, thể tích/thể tích (4ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này natri hydroxit (2N, 3 eq). Bổ sung vào hỗn hợp này tetrabutylamoni bromua (0,1eq) và benzyl bromua được thể thích hợp (1,1eq). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (15ml/mmol), các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất có công thức 12 với hiệu suất nằm trong khoảng 80-90%.

Phương pháp B) Hợp chất có công thức 11 được hòa tan trong N,N'-dimethylacetamid (4ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này triphenylphosphin (1,25eq), diisopropyl azodicarboxylat (DIAD, 1,25eq) và rượu benzylic được thể thích hợp (1,2eq). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diethyl ete và rửa bằng nước (3x). Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất có công thức 12 với hiệu suất nằm trong khoảng 70-90%.

Phương pháp C) Hợp chất có công thức 10 được hòa tan trong toluen (8ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này kali hydroxit (2eq, 11,7N) và dung dịch này được loại khí. Bổ sung vào dung dịch này benzyl bromua được thể thích hợp (1,1eq), 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,06eq) và tris-(dibenzylidenacetone)-dipaladi(0) (0,03eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 1,25 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ 5% (10ml/mmol). Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄,

lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất có công thức 12 với hiệu suất nằm trong khoảng 30-80%.

Quy trình chung để khử bảo vệ các hợp chất 12 thành hợp chất có công thức 13.

Hợp chất có công thức 12 được hòa tan trong DCM (10ml/mmol) và axit trifloaxetic (10eq) được bổ sung. Dung dịch này được hồi lưu trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 5%. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3x) và các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 13 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung để đưa vào các đuôi axit carboxylic được bảo vệ (9) bắt đầu từ hợp chất có công thức 13.

a) Đưa vào este t-butyl của axit propionic. Hợp chất có công thức 13 được tạo huyền phù trong metanol (4ml/mmol) và DIPEA được bổ sung (1,05eq). Bổ sung vào hỗn hợp này 1,2eq t-butyl acrylat và hỗn hợp này được hồi lưu trong 16 giờ. Sự chuyển hóa được kiểm tra bằng phân tích TLC. Các dung môi được làm bay hơi và cặn được hòa tan trong EtOAc và chiết bằng dung dịch NaHCO_3 5%. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4), cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 9a.

b) Đưa vào este t-butyl của axit 2-metyl-propionic. Bổ sung 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (3eq) và t-butyl-metacrylat (2eq) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 13 trong DMF (6ml/mmol) trong bình thủy tinh chịu nhiệt. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 125°C trong 100 giờ. Dung dịch này được làm lạnh và NaHCO_3 5% được bổ sung (15ml/mmol) và chiết bằng dietyl ete/EtOAc, 1/1, thể tích/thể tích. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4x), làm khô trên MgSO_4 , cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 9b.

c) Đưa vào este t-butyl của axit 3-butyric. Hợp chất có công thức 13 được tạo huyền phù trong 1,2-dicloetan (6ml/mmol). Bổ sung vào huyền phù này t-butylaxetoaxetat (1eq) và natri triaxetoxy borohydrua (1,4eq). Hỗn hợp này được

khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Nếu phản ứng chưa hoàn toàn, một phần t-butylaxetoacetat (1eq) và natri triaxetoxy borohydrua (1,4eq) khác được bổ sung vào. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch này được pha loãng bằng dung dịch NaHCO_3 5% (15ml/mmol) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên Na_2SO_4 , cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức 9c.

d) Đưa vào este t-butyl của axit 4-butyric. Hợp chất có công thức 13 được tạo huyền phù trong axetonitril (3ml/mmol). Bổ sung vào huyền phù này kali cacbonat (2eq), t-butyl 4-bromo-butanoat (1,1eq) và kali iodua (1,1eq). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng dung dịch NaHCO_3 5% (15ml/mmol). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel thu được hợp chất có công thức 9d.

Quy trình chung để tổng hợp 2-(4-bromo-phenyl)-oxazolo[4,5-c]pyridin 17.

Bổ sung triethyl amin (1,25eq) và dung dịch chứa benzoyl clorua được thể thích hợp có công thức 15 (1eq, 0,3M trong DCM) vào huyền phù lạnh (0°C) chứa 4-hydroxy-3-amino-pyridin bán trên thị trường trong DCM (14, 6ml/mmol). Hỗn hợp phản ứng được để cho đạt tới nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 16 đến 64 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng DCM và ete để thu được hợp chất có công thức 16 dưới dạng nguyên liệu rắn (hiệu suất 50-80%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hexaocloetan (2,5eq) được hòa tan trong DCM và triphenyl phosphin (3eq) và triethyl amin (8eq) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng và hợp chất có công thức 16 được bổ sung từ từ trong 5 phần bằng nhau. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 64 giờ sau thời gian đó phân tích TLC (DCM/MeOH, 97/3, thể tích/thể tích) đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Dung dịch này được cô và cặn được tạo huyền phù trong DCM. Hỗn hợp này được lọc và rửa cặn bằng DCM và diethyl ete thu được hợp chất có công thức 17 với hiệu suất là 30-80%.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất có công thức 19.

Bổ sung iometan (4eg) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 17 trong DMF và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được khuấy trong EtOAc thu được hợp chất có công thức 18 dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất có công thức 18 được hòa tan trong metanol (10ml/mmol) và dung dịch này được làm lạnh đến 0°C. Natri borohydrua (2eg) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ sau thời gian đó hỗn hợp được để cho đạt tới nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong 16 giờ. Nước được bổ sung (1ml/mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp này được làm bay hơi đồng thời với axetonitril và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel thu được hợp chất có công thức 19 với hiệu suất là 50-90%.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất có công thức 20.

Bổ sung DIPEA (2eq) vào dung dịch lạnh (0°C) chứa hợp chất có công thức 19 trong 1,2-dicloetan (10ml/mmol). Ở 0°C 1-cloetyl clorofomat (3eq) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở 0°C sau thời gian đó nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ hồi lưu. Sau 2 giờ, hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong metanol (10ml/mmol). Dung dịch này được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Loại dung môi để tách hợp chất có công thức 20 với hiệu suất là 70-90%.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất có công thức 21.

a) Đưa vào este t-butyl của axit propionic

Hợp chất có công thức 20 được tạo huyền phù trong metanol (10ml/mmol) và DIPEA được bổ sung (2,05 eg). Bổ sung vào hỗn hợp này 1,2eg t-butyl acrylat và hỗn hợp này được hồi lưu trong khoảng thời gian từ 16 đến 120 giờ. Sự chuyển hóa được kiểm tra bằng phân tích TLC và nếu cần chất phản ứng khác được bổ sung vào để thúc đẩy phản ứng hoàn thành. Các dung môi được làm bay hơi và cặn được tái hòa tan trong EtOAc và chiết bằng dung dịch NaHCO₃ 5%. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel thu được hợp chất có công thức 21a với hiệu suất nằm trong khoảng 50-90%.

b) Đưa vào este t-butyl của axit 2-metyl-propionic

Bổ sung 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 3eg) và t-butylmetacrylat (5eq) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 20 trong DMF (6ml/mmol). Hỗn hợp

này được gia nhiệt ở 125°C trong 100 giờ. Dung dịch này được làm lạnh và NaHCO₃ 5% được bổ sung (15ml/mmol) và được chiết bằng diethyl ete/EtOAc, 1/1, thể tích/thể tích. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4x), làm khô trên MgSO₄, cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 21b.

c) Đưa vào este t-butyl của axit 3-butyric

Hợp chất có công thức 20 được tạo huyền phù trong 1,2-dicloetan (8ml/mmol). Bổ sung vào huyền phù này t-butylaxetoaxetat (1,4eq), axit axetic (1eq) và natri triaxetoxy borohydrua (1,8eq). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Nếu phản ứng chưa hoàn thành, một phần t-butylaxetoaxetat (1eq) và natri triaxetoxy borohydrua (1,4eq) khác được bổ sung. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch này được pha loãng bằng NaHCO₃ 5% (15ml/mmol) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên Na₂SO₄, cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức 21c.

d) Đưa vào este t-butyl của axit 4-butyric

Hợp chất có công thức 20 được tạo huyền phù trong DMF (5ml/mmol). Bổ sung vào huyền phù này kali cacbonat (3eq) và t-butyl 4-bromobutanoat (3eq). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất có công thức 21d.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất có công thức 22.

Hợp chất có công thức 21 được hòa tan trong axetonitril (25mmol/mmol) và bổ sung vào dung dịch này kali hydroxit dạng bột (2eq) và dung dịch này được loại khí. Bổ sung vào dung dịch này 2-dit-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1-biphenyl (0,06eq) và tris-(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (0,03eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM và rửa bằng HCl 0,1M và nước. Lớp nước được chiết bằng DCM và các lớp hữu cơ thu gom được làm khô

trên MgSO_4 . Hợp chất có công thức 22 được tạo thành sau khi sắc ký cột silica gel với hiệu suất nằm trong khoảng 30-70%.

Quy trình chung để đưa gốc benzyl ete trong hợp chất có công thức 21 vào hợp chất 23.

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 21, rượu benzylic được thể thích hợp (2eq), paladi(II) axetat (0,02eq), 2-dit-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'biphenyl (0,02eq), xesi cacbonat (1,5eq) trong toluen đã loại khí (3ml/mmol) được gia nhiệt ở 75°C trong 16 giờ. Sự chuyển hóa được kiểm tra bằng cách phân tích TLC. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng DCM, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 23 với hiệu suất nằm trong khoảng 30-80%.

Quy trình chung để chuyển hóa phenol có công thức 22 thành benzyl ete có công thức 23.

Phương pháp A) Hợp chất có công thức 22 được hòa tan trong DCM/nước, 2/1, thể tích/thể tích (4ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này natri hydroxit (2N, 3 eq). Bổ sung vào hỗn hợp này tetrabutylamoni bromua (0,1eq) và benzyl bromua được thể thích hợp (1,1eq). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (15ml/mmol), các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 23 với hiệu suất nằm trong khoảng 80-90%.

Phương pháp B) Hợp chất có công thức 22 được hòa tan trong DCM khô (15ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này triphenylphosphin (1,8eq) và rượu benzylic được thể thích hợp (1,8eq). Bổ sung vào hỗn hợp này diisopropyl azodicarboxylat (1,8eq) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 23 với hiệu suất nằm trong khoảng 70-90%.

Phương pháp C) nhựa PS-TBD (3,7eq) được ủ với dung dịch chứa hợp chất có công thức 22 (1,1eq) trong 1mL axetonitril trong 1,5 giờ ở 50°C. Sau đó, benzyl bromua được thể thích hợp (1,10 eq.) trong axetonitril được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lắc và gia nhiệt ở 75°C trong 16 giờ. Tiếp đó, dung môi này được loại bằng cách lọc và nhựa được rửa bằng 3 x 2,5mL ACN. Các chất hữu cơ thu gom được cô trong chân không, sau đó sắc ký cột nhanh trên silica để thu được hợp chất có công thức 23 với hiệu suất nằm trong khoảng 60-95%.

Quy trình chung để khử bảo vệ hợp chất có công thức 23 thành hợp chất có công thức 2.

Hợp chất có công thức 23 được hòa tan trong dung dịch HCl trong 1,4-dioxan (4N, 100eq) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Gia nhiệt ở 50°C được áp dụng khi cần để thúc đẩy phản ứng hoàn thành. Các dung môi được làm bay hơi và diisopropyl ete được bổ sung để gây kết tủa sản phẩm. Nguyên liệu rắn màu trắng được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 2 với hiệu suất nằm trong khoảng 70-100%.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất có công thức 25.

Bổ sung axit 4-benzyloxy-benzoic được thể thích hợp (24, 1eq), triphenylphosphin (3eq) và tricloaxetonitril (3eq) vào huyền phù lạnh (0°C) chứa 4-hydroxy-3-amino-pyridin (14) bán trên thị trường trong axetonitril (15ml/mmol). Hỗn hợp phản ứng được để cho đạt tới nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 16 đến 64 giờ ở 80°C. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong DCM và rửa bằng NaOH 2N (3x). Các lớp nước thu gom được chiết bằng DCM và các lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) để thu được hợp chất có công thức 25 thô dưới dạng dầu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất có công thức 26.

Bổ sung iometan (4eq) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 25 trong DMF (5ml/mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được khuấy trong EtOAc để thu được muối bậc bốn có công thức 25 dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu thô được hòa tan trong metanol (10ml/mmol) và dung dịch này được làm lạnh đến 0°C. Natri borohydrua (2,5eq) được

bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ sau thời gian đó hỗn hợp được để cho đạt tới nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong 16-64 giờ. Nước được bổ sung (1ml/mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không, cặn được tạo huyền phù trong NaOH 2N (5ml/mmol) và chiết bằng DCM (3x). Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được hợp chất có công thức 26 thô dưới dạng chất rắn màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất có công thức 27.

Bổ sung DIPEA (2eq) và 1-cloetyl clorofomat (3eq) vào dung dịch lạnh (0°C) chứa hợp chất có công thức 26 trong 1,2-dicloetan (10ml/mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở 0°C sau thời gian đó nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ hồi lưu. Sau 4 giờ, hỗn hợp này được để cho đạt tới nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong metanol (10ml/mmol). Dung dịch này được khuấy trong 16-48 giờ ở nhiệt độ phòng. Loại dung môi để tách hợp chất có công thức 27 thô với tổng hiệu suất nằm trong khoảng từ 20-40% tính theo hợp chất có công thức 25.

Quy trình chung để đưa các đuôi axit carboxylic được bảo vệ (vào hợp chất có công thức 23) bắt đầu từ hợp chất có công thức 27.

a) Đưa vào este t-butyl của axit propionic

Hợp chất có công thức 27 được tạo huyền phù trong metanol (4ml/mmol) và DIPEA bổ sung (1,05 eg). Bổ sung vào hỗn hợp này 1,2eg t-butyl acrylat và hỗn hợp này được hồi lưu trong 16 giờ. Sự chuyển hóa được kiểm tra bằng cách phân tích TLC. Các dung môi được làm bay hơi và cặn được hòa tan trong EtOAc và chiết bằng dung dịch NaHCO_3 5%. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4), cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 23a.

b) Đưa vào este t-butyl của axit 2-metyl-propionic

Bổ sung 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (3eg) và t-butylmetacrylat (4eq) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 27 trong DMF (6ml/mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 125°C trong 100 giờ. Dung dịch này được làm lạnh và NaHCO_3 5%

được bổ sung (15ml/mmol) và chiết bằng diethyl ete/EtOAc, 1/1, thể tích/thể tích. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4x), làm khô trên MgSO_4 , cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 23b.

c) Đưa vào este t-butyl của axit 3-butyric

Hợp chất có công thức 27 được tạo huyền phù trong 1,2-dicloetan (6ml/mmol). Bổ sung vào huyền phù này t-butylaxetoaxetat (1eq) và natri triaxetoxo borohydrua (1,4eq). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Nếu phản ứng chưa hoàn thành, một phần t-butylaxetoaxetat (1eq) và natri triaxetoxo borohydrua (1,4eq) khác được bổ sung. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch này được pha loãng bằng NaHCO_3 5% (15ml/mmol) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên Na_2SO_4 , cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức 23c.

d) Đưa vào este t-butyl của axit 4-butyric

Hợp chất có công thức 27 được tạo huyền phù trong axetonitril (3ml/mmol). Bổ sung vào huyền phù này kali cacbonat (2eq), t-butyl 4-bromobutanoat (1,1eq) và kali iodua (1,1eq). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng NaHCO_3 5% (15ml/mmol). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất có công thức 23d.

e) Đưa vào axit 3-xyclobutancarboxylic

Hợp chất có công thức 27 được tạo huyền phù trong 1,2-dicloetan (20ml/mmol). Bổ sung vào huyền phù này axit 3-oxoxyclobutancarboxylic (1,3eq) và natri triaxetoxo borohydrua (1,6eq). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Nếu phản ứng chưa hoàn thành, một phần axit 3-oxoxyclobutancarboxylic (1,3eq) và natri triaxetoxo borohydrua (1,6eq) khác được bổ sung. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch này được pha loãng bằng NaHCO_3 5% (15ml/mmol) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên Na_2SO_4 , cô

trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức 2e.

Quy trình chung để hydro hóa hợp chất có công thức 23 thành hợp chất có công thức 22.

Bổ sung paladi hydroxit trên carbon (20%, 0,22eq) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 23 trong etanol (10ml/mmol). Sự hydro hóa được bắt đầu trong điều kiện áp suất không khí hydro. Tiếp tục khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được lọc qua Hyflo và cặn được rửa bằng etanol. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 22.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất có công thức 28.

Bổ sung DIPEA (1eq), dimethylamino pyridin (DMAP, 0,05eq) và di-t-butyl dicacbonat (1,1eq) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức 20 trong DCM (6ml/mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 28 với hiệu suất nằm trong khoảng 70-90%.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất có công thức 29.

Hợp chất có công thức 28 được hòa tan trong 1,4-dioxan/nước, 1/1, thể tích/thể tích (10ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này kali hydroxit (4eq, 11,7N) và dung dịch này được loại khí. Bổ sung vào dung dịch này 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,04eq) và tris-(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (0,02eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc, axit hóa đến độ pH = 6 bằng HCl 0,1N và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 29 với hiệu suất nằm trong khoảng 60-95%.

Quy trình chung để tổng hợp các dẫn xuất benzyl ete có công thức 30.

Phương pháp A) Hợp chất có công thức 29 được hòa tan trong DCM/nước, 2/1, thể tích/thể tích (4ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này natri hydroxit (2N, 3 eq).

Bổ sung vào hỗn hợp này tetrabutylamoni bromua (0,1eq) và benzyl bromua được thể thích hợp (1,1eq). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (15ml/mmol), các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 30 với hiệu suất nằm trong khoảng 80-90%.

Phương pháp B) Hợp chất có công thức 29 được hòa tan trong N,N'-dimethylacetamid (4ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này triphenylphosphin (1,25eq), diisopropyl azodicarboxylat (1,25eq) và rượu benzylic được thể thích hợp (1,2eq). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diethyl ete và rửa bằng nước (3x). Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 30 với hiệu suất nằm trong khoảng 70-90%.

Phương pháp C) Hợp chất có công thức 28 được hòa tan trong toluen (8ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này kali hydroxit (2eq, 11,7N) và dung dịch này được loại khí. Bổ sung vào dung dịch này được thể thích hợp benzyl bromua (1,1eq), 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,06eq) và tris-(dibenzylidenacetone)-dipaladi(0) (0,03eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 1,25 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 5% (10ml/mmol). Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 30 với hiệu suất nằm trong khoảng 30-80%.

Quy trình chung để khử bảo vệ các hợp chất có công thức 30 thành hợp chất có công thức 27.

Hợp chất có công thức 30 được hòa tan trong DCM (10ml/mmol) và axit trifloaxetic (6eq) được bổ sung. Dung dịch này được hồi lưu trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 5%. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3x) và

các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 27 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

5. Tổng hợp các hợp chất cụ thể

(xem Bảng 1)

Tất cả các dẫn xuất furanyl từ Bảng 1 có thể được điều chế bởi các chất phản ứng thích hợp theo phương pháp tổng hợp A hoặc B. Các hợp chất sau là các ví dụ điển hình.

Tất cả các dẫn xuất oxazolo từ Bảng 1 có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp C, D hoặc E bằng cách chọn các chất phản ứng thích hợp. Các hợp chất sau là các ví dụ điển hình.

Este t-butyl của axit 3-[2-(4-bromo-phenyl)-2-oxo-etyl]-4-oxo-piperidin-1-carboxylic (5, Rb=H). Bổ sung một lượng xúc tác của mono hydrat của axit para-toluensulphonic (0,5g, 2,6mmol) và pyrrolidin (172,8ml, 2090mmol) vào dung dịch chứa este t-butyl của axit 4-oxo-piperidin-1-carboxylic (có công thức 4, 104,1g, 522 mmol) trong toluen (800ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong điều kiện Dean Stark trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được hòa tan trong toluen (600ml). Bổ sung từ từ vào dung dịch này (trong 25 phút) dung dịch chứa 2-bromo-1-(4-bromo-phenyl)-etanon (có công thức 3, Rb=H, 145,2g, 522mmol) trong toluen/DCM (900ml, 1/2, thể tích/thể tích). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và huyền phù trắng thu được được rót vào trong nước (1,5L). Lớp nước được chiết bằng DCM (3x300ml) và các lớp hữu cơ thu gom được làm khô (MgSO_4) và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dietyl ete/ete dầu mỏ, 2/3, thể tích/thể tích đến dietyl ete 100%) thu được hợp chất có công thức 5 (Rb=H, 166,6g, 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Phân tích TLC, Rf 0,3 trong dietyl ete/ete dầu mỏ, 1/1, thể tích/thể tích.

2-[4-bromo-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-furo[3,2-c]pyridin (6, Rb=H). Hợp chất có công thức 5 (Rb=H, 166g, 456 mmol) được tạo huyền phù trong axit clohydric đậm đặc (500ml, 12N, 6mol). Hỗn hợp này được gia nhiệt với bước nhiệt 10°C mỗi 30 phút đến 80°C . Hỗn hợp này bắt đầu sủi bọt mạnh, để đạt đủ thể thích trong bình phản ứng

ban đầu. Sau 45 phút, hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và trung hòa bằng dung dịch NaOH 50% trọng lượng (tỏa nhiệt). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, nguyên liệu rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng 250ml NaOH 0,1M. Nguyên liệu màu nâu nhạt được tinh chế bằng cách chiết Soxhlet trong EtOAc thu được hợp chất có công thức 6 (Rb=H, 51g, 38%) dưới dạng chất rắn màu be được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,19, [M+H] 278.

Este t-butyl của axit 3-[2-(4-bromo-phenyl)-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl]-propionic (7a, Rb=H). Hợp chất có công thức 6 (Rb=H, 1,46g, 5mmol) được tạo huyền phù trong metanol (30ml) và DIPEA được bổ sung (0,91ml, 1,05 eg). Bổ sung vào hỗn hợp này t-butyl acrylat (0,88ml, 1,2eq) và hỗn hợp này được hồi lưu trong 16 giờ. Sự chuyển hóa được kiểm tra bằng phân tích TLC (dietyl ete/ete dầu mỏ, 1/1, thể tích/thể tích). Các dung môi được làm bay hơi và cặn được hòa tan trong EtOAc và chiết bằng dung dịch NaHCO₃ 5%. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dietyl ete/ete dầu mỏ, 2/3 đến 1/1, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 7a (Rb=H, 1,75g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,38, [M+H] 407.

Este t-butyl của axit 3-[2-(4-hydroxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl]-propionic (8a, Rb=H). Hợp chất có công thức 7a (Rb=H, 3,85g, 9,5mmol) được hòa tan trong toluen (80ml) và bổ sung vào dung dịch này kali hydroxit (2eq, 11,7N) và dung dịch này được loại khí. Bổ sung vào dung dịch này 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,24g, 0,57mmol, 0,06eq) và tris-(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (0,26g, 0,28mmol, 0,03eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 1,25 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ 5% (10ml/mmol). Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dietyl ete/ete dầu mỏ, 1/1, thể tích/thể tích, Rf 0,1) để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 8a (Rb=H, 1,86g, 57%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,14, [M+H] 344.

Este t-butyl của axit 3-{2-[4-(2-flo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-propionic (9a, Ra=2F, Rb=H). Hợp chất có công thức 8a (Rb=H, 1,24g, 3,61mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (10ml) và bổ sung

vào dung dịch này triphenylphosphin (1,33g, 5,06mmol, 1,4eq), diisopropyl azodicarboxylat (1ml, 5,05mmol, 1,4eq) và rượu 2-flo benzylic (0,46ml, 4,33mmol, 1,2eq). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau thời gian đó phân tích TLC (dietyl ete, Rf 0,3) đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng dietyl ete và rửa bằng nước (3x). Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dietyl ete/ete dầu mỏ, 1/1, thể tích/thể tích đến 2/1, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 9a ($\text{Ra}=2\text{F}$, $\text{Rb}=\text{H}$, 1,38g, 84%) dưới dạng dầu. LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,46, $[\text{M}+\text{H}]$ 452.

Axit 3-{2-[4-(2-flo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-propionic (33). Hợp chất có công thức 9a ($\text{Ra}=2\text{F}$, $\text{Rb}=\text{H}$, 1,38g, 3,1mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl trong 1,4-dioxan (4N, 30ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 35°C . Các dung môi được làm bay hơi và diisopropyl ete (30ml) được bổ sung để kết tủa sản phẩm dưới dạng muối của axit clohydric. Nguyên liệu rắn màu trắng được lọc và sấy khô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 33 (0,75g, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 2,93 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 3,07 (bs, 2 H), 3,28 - 3,55 (bs, 2 H), 3,44 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 3,60 - 3,90 (bs, 2 H), 4,06 - 4,56 (bs, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 7,10 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,21 - 7,31 (m, 2 H), 7,39 - 7,48 (m, 1 H), 7,57 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 10,7 - 11,5 (bs, 1 H), 12,3 - 13,2 (bs, 1 H); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,39, $[\text{M}+\text{H}]$ 396.

Este t-butyl của axit 2-(4-bromo-phenyl)-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-carboxylic có công thức 10 ($\text{Rb}=\text{H}$). Bổ sung DIPEA (2,92ml, 1eq), DMAP (0,1g, 0,05eq) và di-t-butyl dicacbonat (4,1g, 18,8mmol, 1,1eq) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức 6 ($\text{Rb}=\text{H}$, 5g, 17mmol) trong DCM (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ sau thời gian đó phân tích TLC (DCM, Rf, 0,40) đã cho thấy phản ứng diễn ra hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 5% và các lớp nước thu được được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dung dịch rửa giải: 100% DCM) để thu được hợp chất có công thức 10 ($\text{Rb}=\text{H}$, 5,99g, 92%) dưới dạng dầu.

Este t-butyl của axit 2-(4-hydroxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-carboxylic có công thức 11a (Rb=H). Hợp chất có công thức 10 (Rb=H, 11,77g, 31mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan/nước, 1/1, thể tích/thể tích (200ml) và bổ sung vào dung dịch này kali hydroxit (6,98g, 124,5mmol, 4eq) và dung dịch này được loại khí. Bổ sung vào dung dịch này 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,53g, 1,24mmol, 0,04eq) và tris-(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (0,57g, 0,62mmol, 0,02eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc, axit hóa đến độ pH = 6 bằng HCl 0,1N và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dung dịch rửa giải: DCM/MeOH, 1/0 đến 99,5/0,5) để thu được hợp chất có công thức 11 (Rb=H, 9g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Este t-butyl của axit 2-[4-(4-clo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-carboxylic (12, Ra=4Cl, Rb=H). Hợp chất có công thức 11a (Rb=H, 2,0g, 6,34mmol) được hòa tan trong DCM/nước, 2/1, thể tích/thể tích (30ml) và bổ sung vào dung dịch này natri hydroxit (2N, 10ml). Bổ sung vào hỗn hợp này tetrabutylamoni bromua (0,2g, 0,63mmol, 0,1eq) và 4-clobenzyl bromua (1,43g, 6,98mmol, 1,1eq). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau thời gian đó phân tích TLC (100% DCM, R_f 0,55) đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (15ml/mmol), các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/ete dầu mỏ, 3/1 đến 1/0, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất có công thức 12 (Ra=4Cl, Rb=H, 2,3g, 82%) dưới dạng dầu màu vàng, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,4 (s, 9 H); 2,75 (bs, 2 H); 3,75 (bs, 2 H); 4,35 (bs, 2 H); 5,05 (s, 2 H); 6,4 (s, 1H), 6,94 (d, 1 H); 7,30 – 7,55 (m, 7 H).

2-[4-(4-clo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin (13, Ra=4Cl, Rb=H). Hợp chất có công thức 12 (Ra=4Cl, Rb=H, 2,3g, 5,2mmol) được hòa tan trong DCM (50ml) và axit trifloaxetic (4ml, 10eq) được bổ sung. Dung dịch này được hồi lưu trong 16 giờ sau thời gian đó phân tích TLC (100% DCM, R_f 0,05) đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ 5%. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3x) và các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng

nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được hợp chất thô có công thức 13 ($\text{Ra}=4\text{Cl}$, $\text{Rb}=\text{H}$, 1,79g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (Phương pháp A): R_t 1,49, $[\text{M}+\text{H}]$ 340.

Este t-butyl của axit 3-{2-[4-(4-clo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-2-metyl-propionic (9b, $\text{Ra}=4\text{Cl}$, $\text{Rb}=\text{H}$). Bổ sung 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,33ml, 2,21mmol) và t-butylmetacrylat (0,24ml, 1,47mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 13a (0,25g, 0,74mmol) trong DMF (5ml) trong lọ thủy tinh 25ml. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 140°C trong 16 giờ. Dung dịch này được làm lạnh và bổ sung NaHCO_3 5% (10ml) và chiết bằng diethyl ete/ EtOAc , 1/1, thể tích/thể tích. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4x20ml), làm khô trên MgSO_4 , cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (diethyl ete/ete dầu mỏ, 9/1 đến 4/1, thể tích/thể tích, R_f 0,65) để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 9b ($\text{Ra}=4\text{Cl}$, $\text{Rb}=\text{H}$, 0,1g, 28%) dưới dạng dầu không màu. LC-MS (Phương pháp A): R_t 1,88, $[\text{M}+\text{H}]$ 482.

Axit 3-{2-[4-(4-clo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-2-metyl-propionic (có công thức 77). Hợp chất có công thức 9b ($\text{Ra}=4\text{Cl}$, $\text{Rb}=\text{H}$, 0,12g, 0,25mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl trong 1,4-dioxan (4N, 2,8ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được làm bay hơi và diisopropyl ete (30ml) bổ sung để kết tủa sản phẩm dưới dạng muối của axit clohydric. Nguyên liệu rắn màu trắng được lọc và sấy khô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 77 (0,09g, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1,29 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H), 3,05 - 3,17 (m, 3 H), 3,23 (dd, $J=5,4, 13,3$ Hz, 1 H), 3,51 - 3,68 (m, 3 H), 4,24 (br, s., 2 H), 5,16 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,08 (d, $J=8,9$ Hz, 2 H), 7,42 - 7,53 (m, 4 H), 7,61 (d, $J=8,9$ Hz, 2 H), 10,4 - 13,1 (bs, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 16,42 (q, 1 C), 20,36 (t, 1 C), 35,17 (d, 1 C), 48,74 (t, 1 C), 49,57 (t, 1 C), 56,96 (t, 1 C), 68,60 (t, 1 C), 102,92 (d, 1 C), 113,06 (s, 1 C), 115,41 (d, 1 C), 123,20 (s, 1 C), 124,87 (d, 1 C), 128,41 (d, 1 C), 129,42 (d, 1 C), 132,46 (s, 1 C), 136,01 (s, 1 C), 145,10 (s, 1 C), 152,99 (s, 1 C), 157,85 (s, 1 C), 174,95 (s, 1 C), LC-MS (Phương pháp A): R_t 1,56, $[\text{M}+\text{H}]$ 426.

Este t-butyl của axit 2-[4-(benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-carboxylic có công thức 12 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$). Hợp chất có công thức 11 ($\text{Rb}=\text{H}$, 0,84g, 2,66mmol) được hòa tan trong DCM/nước, 2/1, thể tích/thể tích (30ml) và bổ

sung vào dung dịch này natri hydroxit (2N, 4,2ml). Bổ sung vào hỗn hợp này tetrabutyl-amoni bromua (0,09g, 0,27mmol, 0,1eq) và benzyl bromua (0,35ml, 2,93 mmol, 1,1eq). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau thời gian đó phân tích TLC (DCM/MeOH, 98/2, thể tích/thể tích, Rf 0,8) đã cho thấy phản ứng diễn ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (100ml), các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/ete dầu mỏ, từ 3/1 đến 1/0, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất có công thức 12 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 1,03g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,4 (s, 9 H); 2,75 (bs, 2 H); 3,75 (bs, 2 H); 4,35 (bs, 2 H); 5,05 (s, 2 H); 6,35 (s, 1H); 6,98 (d, 2 H); 7,30 – 7,55 (m, 7 H).

2-[4-benzyloxy-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin (có công thức 13, $\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$). Hợp chất có công thức 12 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 1,03g, 2,54mmol) được hòa tan trong DCM (20ml) và axit trifloaxetic (1,5ml) được bổ sung. Dung dịch này được hồi lưu trong 16 giờ sau thời gian đó phân tích TLC (100% DCM, Rf 0,05) đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 5% (40ml) và chiết bằng DCM (3x50ml) và các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 13 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 0,67g, 86%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,50, $[\text{M}+\text{H}]$ 306.

Este t-butyl của axit 3-{2-[4-benzyloxy-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-butyric (9c, $\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$). Hợp chất có công thức 13 ($\text{Ra}=\text{Rb}=\text{H}$, 0,16g, 0,52mmol) được tạo huyền phù trong 1,2-dicloetan (3,2ml). Bổ sung vào huyền phù này t-butylaxetoaxetat (0,09ml, 0,52mmol) và natri triaxetoxy borohydrua (0,16g, 0,73mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau một thời gian một phần t-butylaxetoaxetat (1eq) và natri triaxetoxy borohydrua (1,4eq) khác được bổ sung cùng với một giọt axit axetic. Sau khi khuấy tiếp trong 60 giờ nữa, một lần nữa một phần t-butylaxetoaxetat (1eq) và natri triaxetoxy borohydrua (1,4eq) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 36 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng NaHCO_3 5% (10ml) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3x100ml). Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên Na_2SO_4 , cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dietyl ete/ete dầu mỏ, 9/1 đến 4/1, thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất tinh

khiết có công thức 9c (Ra=Rb=H, 0,06g, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,68, [M+H] 448.

Axit 3-{2-[4-benzyloxy-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-butyric (76). Hợp chất có công thức 9c (Ra=Rb=H, 0,08g, 0,18mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl trong 1,4-dioxan (4ml, 2N) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Các dung môi được làm bay hơi và cặn được làm bay hơi đồng thời với xyclohexan. Diisopropyl ete (30ml) được bổ sung để gây kết tủa sản phẩm dưới dạng muối axit clohydric, nguyên liệu rắn màu trắng được lọc và sấy khô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 76 (0,06g, 80%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm: 1,38 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 2,58 - 2,75 (m, 1 H), 2,90 - 3,18 (m, 3 H), 3,39 - 3,54 (m, 1 H), 3,61 - 3,78 (m, 1 H), 3,80 - 3,93 (m, 1 H), 4,13 - 4,32 (m, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 7,07 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 7,40 (s, 2 H), 7,45 (s, 2 H), 7,62 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 10,15 - 10,80 (m, 1 H), 12,54 - 13,10 (m, 1 H);), LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,46, [M+H] 392.

Este t-butyl của axit 4-[2-(4-bromo-phenyl)-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl]-butyric (có công thức 7d). Hợp chất có công thức 6 (Rb=H, 4,55g, 16,3mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (55ml). Bổ sung vào huyền phù này kali cacbonat (4,52g, 32,7mmol), t-butyl 4-bromobutanoat (4,38g, 19,6mmol, 1,2eq) và kali iodua (3,2g, 19,6mmol, 1,2eq). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 16 giờ sau thời gian đó phân tích TLC (dietyl ete/ete dầu mỏ, 1/1, thể tích/thể tích, R_f 0,1) đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng 5% NaHCO₃ (2x60ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dietyl ete/ete dầu mỏ, 1/1, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất có công thức 7d (Rb=H, 4,94g, 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,37, [M+H] 420.

Este t-butyl của axit 4-[2-(4-hydroxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl]-butyric (có công thức 8d). Hợp chất có công thức 7d (Rb=H, 4,91g, 11,68mmol) được hòa tan trong toluen (100ml) và bổ sung vào dung dịch này kali hydroxit (2ml, 11,7N) và dung dịch này được loại khí. Bổ sung vào dung dịch này 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,27g, 0,64mmol, 0,06eq) và tris-(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (0,29g, 0,32mmol, 0,03eq). Hỗn hợp này được khuấy

ở 60°C trong 1,25 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ 5% (100ml). Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dietyl ete/ete dầu mỏ, 1/1 đến 1/0, thể tích/thể tích, R_f 0,1) để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 8d (R_b=H, 4,0g) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp A): R_t 1,21, [M+H] 358.

Este t-butyl của axit 4-{2-[4-(2-flo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-butyric (có công thức 9d). Hợp chất có công thức 8d (R_b=H, 0,43g, 1,2mmol) được hòa tan trong DCM/nước, 2/1, thể tích/thể tích (5ml) và bổ sung vào dung dịch này natri hydroxit (1,8ml, 2N, 3eq). Bổ sung vào hỗn hợp này tetrabutylamoni bromua (0,1eq) và 2F-benzyl bromua (1,32mmol, 250mg). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau thời gian đó phân tích TLC (dietyl ete, R_f 0,5) đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (15ml), các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dietyl ete/ete dầu mỏ, 1/1 đến 1/0, thể tích/thể tích để thu được hợp chất có công thức 9d (R_a=2F, R_b=H) với hiệu suất là 80%. LC-MS (Phương pháp A): R_t 1,49, [M+H] 466.

Axit 4-{2-[4-(2-flo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-butyric (có công thức 35). Hợp chất có công thức 9d (R_a=2F, R_b=H, 0,3g, 0,64mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl trong 1,4-dioxan (4N, 2,8ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Các dung môi được làm bay hơi và diisopropyl ete (30ml) được bổ sung để kết tủa sản phẩm dưới dạng muối của axit clohydric. Nguyên liệu rắn màu trắng được lọc và sấy trong chân không để thu được hợp chất có công thức 35 (0,32g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ PPM: 1,69 - 1,83 (m, 2 H), 2,18 (t, *J*=7,2 Hz, 2 H), 2,81-2,91 (m, 2 H), 3,02 - 3,13 (m, 2 H), 3,23 - 3,36 (bs, 1 H), 3,50 - 3,68 (bs, 1 H), 3,89 - 4,05 (m, 1 H), 4,15 - 4,29 (m, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 6,91 (d, *J*=8,7 Hz, 2 H), 7,02 - 7,12 (m, 2 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,38 (dt, *J*=7,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J*=8,7 Hz, 2 H), 9,80 (br,s., 1 H), 11,37 - 13,06 (bs, 1 H); LC-MS (Phương pháp A): R_t 1,37, [M+H] 410.

Axit 4-{2-[4-(2-flo-benzyloxy)-2-flo-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]-pyridin-5-yl}-butyric (có công thức 73). Hợp chất có công thức 73 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất có công thức 35 bắt đầu từ 2-bromo-1-(4-bromo-2-flo-phenyl)-etanon. Hợp chất có công thức 73: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ PPM: 1,92 – 2,04 (m, 2 H), 2,38 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 3,02 – 3,13 (m, 2 H), 3,17 – 3,28 (m, 2 H), 3,44 – 3,92 (bs, 2 H), 3,98 – 4,54 (bs, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 6,70 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 7,00 (dd, $J=8,9$, 1,9 Hz, 1 H), 7,12 (dd, $J=13,4$, 1,9 Hz, 1 H), 7,23 – 7,32 (m, 2 H), 7,41 – 7,50 (m, 1 H), 7,56 – 7,63 (m, 1 H), 7,69 (t, $J=9,0$ Hz, 1 H), 10,06 – 10,93 (bs, 1 H), 12,07 – 12,85 (bs, 1 H); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,35, $[\text{M}+\text{H}]$ 428.

2-(4-bromo-phenyl)-oxazolo[4,5-c]pyridin (có công thức 17, Rb=H). Bổ sung triethyl amin (6,3ml, 1,25eq) và dung dịch chứa 4-bromo-benzoyl clorua (15, Rb=H, 8g, 36mmol, 1eq, 0,3M trong DCM) vào huyền phù lạnh (0°C) chứa 4-hydroxy-3-aminopyridin có công thức 14 bán trên thị trường (4g, 36mmol) trong DCM (200ml). Hỗn hợp phản ứng được để cho đạt tới nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng DCM và ete để tạo ra hợp chất có công thức 16 thô (Rb=H) dưới dạng nguyên liệu rắn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hexacloetan (10,2g, 43mmol, 2,5eq) được hòa tan trong DCM (150ml) và triphenyl phosphin (13,56g, 51,69mmol, 3eq) và triethyl amin (19,2ml, 137,8mmol, 8eq) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng và hợp chất có công thức 16 thô (Rb=H) được bổ sung từ từ thành 5 phần bằng nhau. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 64 giờ sau thời gian đó phân tích TLC (DCM/MeOH, 97/3, thẻ tích/thẻ tích, Rf 0,3) đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Dung dịch này được cô và cặn được tạo huyền phù trong DCM. Hỗn hợp này được lọc và cặn được rửa bằng DCM và diethyl ete để thu được hợp chất có công thức 17 thô (Rb=H) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

2-(4-bromo-phenyl)-5-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridin (có công thức 19, Rb=H). Bổ sung iodometan (2,84ml, 45,58mmol, 4eq) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 17 (Rb=H, 11,4mmol) trong DMF (95ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được khuấy trong EtOAc để thu được hợp chất có công thức 18 thô (Rb=H, 3,3g, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất có công thức 18 (Rb=H, 2,3g, 5,5mmol) được hòa tan trong

metanol (55ml) và dung dịch này được làm lạnh đến 0°C. Natri borohydrua (0,42g, 11mmol, 2eq) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ sau thời gian đó để cho đạt tới nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong 16 giờ. Nước được bổ sung (4ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp này được làm bay hơi đồng thời với axetonitril và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DMA 0,5) thu được hợp chất có công thức 19 (Rb=H) với hiệu suất là 61%.

2-(4-bromo-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridin (có công thức 20, Rb=H). Bổ sung DIPEA (1,1ml, 6,4mmol, 2eq) vào dung dịch lạnh (0°C) chứa hợp chất có công thức 19 (Rb=H, 0,95g, 3,2mmol) trong 1,2-dicloetan (32ml). Ở 0°C, 1-cloetylclorofomat (1,05ml, 9,72mmol, 3eq) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở 0°C sau thời gian đó nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ hồi lưu. Sau 2 giờ, hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong metanol (35ml). Dung dịch này được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Kết tủa được lọc, sản phẩm rắn được rửa bằng dietyl ete để thu được hợp chất có công thức 20 (Rb=H, 0,9g, 88%). LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,1, [M+H] 280.

Este t-butyl của axit 3-[2-(4-bromo-phenyl)-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl]-propionic (có công thức 21, Rb=H). Hợp chất có công thức 20 (Rb=H, 8g, 22,8mmol) được tạo huyền phù trong metanol (200ml) và DIPEA được bổ sung (8,15ml, 46,8mmol, 2,05eq). Bổ sung vào hỗn hợp này t-butyl acrylat (3,97ml, 27,4mmol, 1,2eq) và hỗn hợp này được hồi lưu trong 120 giờ. Sự chuyển hóa được kiểm tra bằng cách phân tích TLC và sau 16 và 64 giờ tiếp theo, t-butyl acrylat (3,97ml, 27,4mmol, 1,2eq) được bổ sung để thúc đẩy phản ứng hoàn toàn. Các dung môi được làm bay hơi và cặn được hòa tan trong EtOAc và chiết bằng dung dịch NaHCO₃ 5%. Lốp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dung dịch rửa giải: dietyl ete/ete dầu mỏ, 1/1, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất có công thức 21a (Rb=H, 8,8g, 93%). LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,38, [M+H] 408.

Este t-butyl của axit 3-{2-[4-(benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-propionic (có công thức 23a, Ra=Rb=H). Hợp chất có công thức 21a (Rb=H, 0,9g, 2,21mmol) được hòa tan trong toluen đã loại khí (7ml) và bổ sung vào dung dịch này xesi cacbonat (1,08g, 3,3mmol), rượu benzylic (0,46ml, 4,42mmol, 2eq), 2-di-t-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1-biphenyl

(25,5mg, 0,05 mmol, 0,02eq) và paladi(II) axetat (9,92mg, 0,04mmol, 0,02eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dietyl ete/ete dầu mỏ, 3/1, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 23a (Ra=Rb=H, 0,71g, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,46, [M+H] 435.

Axit 3-{2-[4-(benzyloxy)-phenyl]}-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-propionic (có công thức 47). Hợp chất có công thức 23a (Ra=Rb=H, 0,71g, 1,63mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl trong 1,4-dioxan (4N, 12ml, 30eq) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở 50°C. Các dung môi được làm bay hơi và dietyl ete được bổ sung để gây kết tủa sản phẩm. Nguyên liệu rắn màu trắng được lọc và sấy khô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 47 (0,67g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm, 2,92 (t, *J*= 7,1 Hz, 2 H), 3,06 - 3,31 (bs, 2 H), 3,57 (t, *J*= 7,1 Hz, 2 H), 3,50 - 3,61 (bs, 1 H), 3,79 - 4,04 (bs, 1 H), 4,21 - 4,42 (bs, 1 H), 4,42 - 4,60 (bs, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 7,16 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,35 (t, *J*= 7,5 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J*= 7,5 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J*= 7,5 Hz, 2 H), 7,93 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 10,31 - 10,84 (bs, 1 H), LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,32, [M+H] 379.

Este t-butyl của axit 4-[2-(4-bromo-phenyl)-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl]-butyric (có công thức 21d, Rb=H). Hợp chất có công thức 20 (Rb=H, 2,5g, 7,92mmol) được tạo huyền phù trong DMF (40ml). Bổ sung vào huyền phù này kali cacbonat (3,8g, 27,7mmol, 3,5eq) và t-butyl 4-bromobutanoat (5,3g, 23,7mmol, 3eq). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dung dịch rửa giải: dietyl ete/ete dầu mỏ, 1/1, thể tích/thể tích đến 100% dietyl ete) để thu được hợp chất có công thức 21d (Rb=H, 3,15g, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Este t-butyl của axit 4-{2-[4-(2,3-diflo-benzyloxy)-phenyl]}-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-butyric (có công thức 23d, Ra=2,3-diF, Rb=H). Hợp chất có công thức 21d (Rb=H, 0,6g, 1,42mmol) được hòa tan trong toluen đã loại khí (5ml) và bổ sung vào dung dịch này xesi cacbonat (0,7g, 2,14mmol), rượu 2,3-diflo-benzylic (0,32ml, 2,85mmol, 2eq), 2-di-t-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6'-triiisopropyl-1,1-biphenyl (16,43mg, 0,03mmol, 0,02eq) và paladi(II) axetat (6,39mg,

0,03mmol, 0,02eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dietyl ete/ete dầu mỏ, 2/1, thể tích/thể tích đến 100% dietyl ete) để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 23d (Ra=2,3-diF, Rb=H, 0,48g, 70%) dưới dạng dầu.

Axit 4-{2-[4-(2,3-diflo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric (có công thức 57). Hợp chất có công thức 23d (Ra=2,3-diF, Rb=H, 0,46g, 0,95mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl trong 1,4-dioxan (4N, 14ml, 60eq) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Các dung môi được làm bay hơi và dietyl ete được bổ sung để gây kết tủa sản phẩm. Nguyên liệu rắn màu trắng được lọc và sấy khô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 57 (0,45g, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 2,08 (m., 2 H), 2,41 (t, *J*= 7,0 Hz, 2 H), 3,00 - 3,29 (m, 2 H), 3,31 - 3,40 (m, 2 H), 3,48 - 3,70 (bs, 1 H), 3,70 - 3,96 (bs, 1 H), 4,18 - 4,38 (m, 1 H), 4,38 - 4,61 (m, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 7,16 (d, *J*= 8,8 Hz, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 2 H), 7,94 (d, *J*= 8,8 Hz, 2 H), 10,37 - 10,88 (bs, 1 H); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,16, [M+H] 429.

Axit 4-{2-[4-benzyloxy-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric (có công thức 53). Hợp chất có công thức 53 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả để tổng hợp hợp chất có công thức 57 bắt đầu từ hợp chất có công thức 23d (Ra=Rb=H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 2,01 - 2,17 (m, 2 H), 2,42 (t, *J*= 6,9 Hz 2 H), 3,00 - 3,30 (m, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 2 H), 3,50 - 3,69 (m, 1 H), 3,78 - 3,96 (m, 1 H), 4,18 - 4,37 (m, 1 H), 4,43 - 4,59 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 7,14 (d, *J*= 8,8 Hz, 2 H), 7,34 (t, *J*= 7,9 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J*= 7,9 Hz, 2 H), 7,47 (d, *J*= 7,9 Hz, 2 H), 7,93 (d, *J*= 8,8 Hz, 2 H), 10,45 - 10,89 (bs, 1 H); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,17, [M+H] 393.

Axit 4-{2-[4-(4-triflometyl-benzyloxy)-2-flo-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric (có công thức 85). Hợp chất có công thức 85 được điều chế theo phương pháp C bắt đầu từ hợp chất 2-flo-4-bromo-benzoyl clorua. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm: 1,98 - 2,11 (m, 2 H), 2,40 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 3,10 - 3,24 (m, 2 H), 3,30 - 3,42 (m, 2 H), 3,51 - 3,66 (bs, 1 H), 3,79 - 3,97 (bs, 1 H), 4,25 - 4,39 (m, 1 H), 4,49 - 4,65 (m, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 6,98 - 7,13 (m, 2 H), 7,66 -

7,78 (m, 4 H), 7,93 (t, $J=8,6$ Hz, 1 H), 9,91 - 10,46 (bs, 1 H); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,77, [M+H] 479.

Axit 4-{2-[4-(2-flo-benzyloxy)-2-metyl-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric (có công thức 89). Hợp chất có công thức 89 được điều chế theo phương pháp C bắt đầu từ 2-metyl-4-bromo-benzoyl clorua. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 2,00 - 2,12 (m, 2 H), 2,41 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 3,05 - 3,26 (m, 2 H), 3,32 - 3,42 (m, 2 H), 3,50 - 3,70 (bs, 1 H), 3,79 - 3,95 (bs, 1 H), 4,22 - 4,39 (m, 1 H), 4,48 - 4,65 (m, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 6,97 - 7,04 (m, 2 H), 7,17 - 7,27 (m, 2 H), 7,37 - 7,46 (m, 1 H), 7,56 (dt, $J=7,4, 1,4$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 9,97 - 10,46 (bs, 1 H); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,61, [M+H] 425.

Axit 4-{2-[4-(3,4-Diclo-benzyloxy)-2-flo-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric (hợp chất có công thức 227). Hợp chất có công thức 227 được điều chế theo phương pháp C bắt đầu từ 2-flo-4-bromo-benzoyl clorua. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 1,74 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H), 2,26 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 2,55 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 2,73 - 2,78 (m, 2 H), 2,81 (t, $J=5,3$ Hz, 2 H), 3,43 (br,s, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 7,00 (dd, $J=8,8, 2,5$ Hz, 1 H), 7,11 (dd, $J=13,0, 2,5$ Hz, 1 H), 7,47 (dd, $J=8,4, 2,0$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H), 7,89 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H), 11,30 - 12,80 (bs, 1 H); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,42, [M+H] 479.

Axit 4-{2-[4-(2-flo-benzyloxy)-3-clo-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric (hợp chất có công thức 283). Hợp chất có công thức 283 được điều chế theo phương pháp C bắt đầu từ 3-clo-4-bromo-benzoyl clorua. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,69 - 1,80, 1,74 (m, 2 H), 2,27 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,55 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H), 2,73 - 2,79 (m, 2 H), 2,81 (t, $J=4,6$ Hz, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,42 - 7,50 (m, 2 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,88 (dd, $J=8,7, 2,1$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H), 11,0 - 13,0 (bs, 1 H); LC-MS (Phương pháp B): Rt 1,99*, [M+H] 445.

Axit 4-{2-[4-(4-clo-benzyloxy)-3-flo-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric (hợp chất có công thức 211). Hợp chất có công thức 211 được điều chế theo phương pháp C bắt đầu từ 3-flo-4-bromo-benzoyl clorua. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,95 - 2,06 (m, 2 H), 2,38 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,09 - 3,20 (m, 2 H), 3,23 - 3,32 (m., 2 H), 3,44 - 3,53 (m, 1 H), 3,76 - 3,86 (m, 1 H), 4,20 - 4,32 (m,

1 H), 4,43 - 4,52 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 7,43 (t, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,51 (m, 4 H), 7,76 (m, 2 H), 10,65 - 11,02 (bs, 1 H), 12,03 - 12,77 (bs, 1 H); LC-MS (Phương pháp B): Rt 2,03*, $[M+H]$ 445.

2-(4-benzyloxy-phenyl)-oxazolo[4,5-c]pyridin (hợp chất có công thức 25, $R_a=R_b=H$). Bổ sung axit 4-benzyloxy-benzoic (24, $R_a=R_b=H$, 40g, 175mmol), triphenylphosphin (142,5g, 543mmol, 3,1eq) và tricloactonitril (54,5ml, 543mmol, 3,1eq) vào huyền phù lạnh ($0^{\circ}C$) chứa 4-hydroxy-3-amino-pyridin bán trên thị trường (có công thức 14, 19,3g, 175mmol) trong axetonitril (1500ml). Hỗn hợp phản ứng được để cho đạt tới nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở $80^{\circ}C$. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong DCM và rửa bằng NaOH 2N (3x). Các lớp nước thu gom được chiết bằng DCM và các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) để thu được hợp chất thô có công thức 25 ($R_a=R_b=H$) dưới dạng dầu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

2-(4-benzyloxy-phenyl)-5-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridin (có công thức 26, $R_a=R_b=H$). Bổ sung iodometan (29,35ml, 471mmol, 4eq) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 25 thô ($R_a=R_b=H$, 117mmol) trong DMF (540ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được khuấy trong EtOAc để thu được muối bậc bốn của hợp chất có công thức 25 dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được hòa tan trong metanol (950ml) và dung dịch này được làm lạnh đến $0^{\circ}C$. Natri borohydrua (10,2g, 268mmol, 2,5eq) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở $0^{\circ}C$ trong 2 giờ sau thời gian đó hỗn hợp được để cho đạt tới nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong 64 giờ. Nước được bổ sung (117ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không, cặn được tạo huyền phù trong NaOH 2N (5ml/mmol) và chiết bằng DCM (3x). Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được hợp chất có công thức 26 thô ($R_a=R_b=H$) dưới dạng chất rắn màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

2-(4-benzyloxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridin (hợp chất có công thức 27, $R_a=R_b=H$). Bổ sung DIPEA (37,61ml, 219,7mmol, 2eq) vào dung dịch lạnh ($0^{\circ}C$) chứa hợp chất có công thức 26 ($R_a=R_b=H$, 35,2g, 109,8mmol) trong 1,2-dicloetan (880ml), và bổ sung 1-cloetyl clorofomat (35,56ml, 329,6mmol, 3eq). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở $0^{\circ}C$ sau thời gian đó nhiệt độ được tăng đến nhiệt

độ hồi lưu. Sau 4 giờ, hỗn hợp này được để cho đạt tới nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong metanol (880ml). Dung dịch này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Loại dung môi để tách hợp chất có công thức 27 thô ($R_a=R_b=H$) với tổng hiệu suất là 20% tính theo hợp chất có công thức 25 ($R_a=R_b=H$).

Este t-butyl của axit 3-[2-(4-benzyloxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridin]-2-metyl-propionic (hợp chất có công thức 28b). Bổ sung 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (3eg) và t-butylmetacrylat (28,54ml, 175,6mmol, 4eq) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 27 ($R_a=R_b=H$, 13,45g, 43,9mmol) trong DMF (270ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 125°C trong 100 giờ. Dung dịch này được làm nguội và $NaHCO_3$ 5% được bổ sung (15ml/mmol) và chiết bằng diethyl ete/EtOAc, 1/1, thể tích/thể tích. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4x), làm khô trên $MgSO_4$, cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dung dịch rửa giải: diethyl ete/ete dầu mỏ, từ 1/2 đến 3/1, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất có công thức 23b ($R_a=R_b=H$, 14,58g, 74%) dưới dạng dầu.

Axit 3-[2-(4-benzyloxy-phenyl)-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl]-2-metyl-propionic (hợp chất có công thức 146). Hợp chất có công thức 23b ($R_a=R_b=H$, 0,45g, 1mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl trong 1,4-dioxan (4N, 14ml, 60eq) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Các dung môi được làm bay hơi và diethyl ete được bổ sung để gây kết tủa sản phẩm. Nguyên liệu rắn màu trắng được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 146 (0,43g, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$), δ ppm: 1,28 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 3,07 - 3,20 (m, 3 H), 3,26 (dd, $J=13,2$, 4,9 Hz, 1 H), 3,60 (dd, $J=13,2$, 7,9 Hz, 1 H), 3,66 (bs, 2 H), 4,34 (br, s., 2 H), 5,18 (s, 2 H), 7,11 - 7,17 (m, 2 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,85 - 7,93 (m, 2 H), 10,17 - 12,85 (bs, 1 H); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,48, $[M+H]$ 393.

Axit 3-{2-[4-(4-triflometyl-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-2-metyl-propionic (hợp chất có công thức 156). Hợp chất có công thức 156 được điều chế theo phương pháp C. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm: 1,29 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H), 3,09 - 3,21 (bs, 3 H), 3,27 (dd, $J=13,1$, 5,3 Hz, 1 H), 3,57 - 3,72 (dd, $J=13,1$, 7,3 Hz, 1 H), 3,65 - 3,72 (bs, 2 H), 4,34 (br, s., 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,21

(d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 7,68 - 7,74 (m, 2 H), 7,75 - 7,81 (m, 2 H), 7,93 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 10,50 - 12,32 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6), δ PPM: 16,35 (q, 1 C), 19,25 (t, 1 C), 35,14 (d, 1 C), 49,04 (br, t., 1 C), 49,76 (br, t., 1 C), 57,23 (t, 1 C), 68,66 (t, 1 C), 115,60 (d, 2 C), 119,65 (s, 1 C), 124,21 (s, $^1J_{\text{CF}}=272,5$ Hz, 1 C), 125,34 (d, $^3J_{\text{CF}}=3,6$ Hz, 2 C), 127,63 (d, 2 C), 128,05 (d, 2 C), 128,51 (s, $^2J_{\text{CF}}=31,7$ Hz, 1 C), 128,63 (s, 1 C), 141,51 (s, 1 C), 142,86 (s, 1 C), 160,11 (s, 1 C), 160,76 (s, 1 C), 174,95 (s, 1 C); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,82, [M+H] 461.

Axit 3-{2-[4-(4-clo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-2-metyl-propionic (hợp chất có công thức 157). Hợp chất có công thức 157 được điều chế theo phương pháp C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 1,19 (d, $J=7,4$ Hz, 3 H), 3,00 - 3,12 (m, 3 H), 3,18 (dd, $J=13,2, 5,3$ Hz, 1 H), 3,52 (dd, $J=13,2, 7,1$ Hz, 1 H), 3,56 - 3,66 (bs, 2 H), 4,24 (br, s., 2 H), 5,11 (s, 2 H), 7,08 (d, $J=9,0$ Hz, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 4 H), 7,81 (d, $J=9,0$ Hz, 2 H), 10,57 - 11,92 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6), δ PPM: 16,44 (q, 1 C), 19,19 (t, 1 C), 35,09 (d, 1 C), 49,1 (br, t., 1 C), 49,6 (br, t., 1 C), 57,17 (t, 1 C), 68,72 (t, 1 C), 115,59 (d, 2 C), 119,50 (s, 1 C), 127,60 (d, 2 C), 128,45 (d, 2 C), 128,52 (s, 1 C), 129,51 (d, 2 C), 132,58 (s, 1 C), 135,69 (s, 1 C), 142,79 (s, 1 C), 160,22 (s, 1 C), 160,80 (s, 1 C), 174,92 (s, 1 C); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,72, [M+H] 427.

Axit 3-{2-[4-(4-(2,3-diflo-benzyloxy)-phenyl)-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-butyric (hợp chất có công thức 175). Hợp chất có công thức 175 được điều chế theo phương pháp C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 1,27 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 2,5 - 2,6 (m, 1 H), 2,8 - 3,1 (m, 3 H), 3,1 - 3,5 (bs, 2 H), 3,6 - 3,7 (bs, 1 H), 3,9 - 4,1 (bs, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 7,0 - 7,2 (m, 2 H), 7,2 - 7,3 (m, 1 H), 7,4 - 7,5 (m, 2 H), 7,9 - 8,0 (m, 2 H), 12,16 (br, s., 1 H); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,3, [M+H] 429.

Axit 3-{2-[4-(4-triflometyl-benzyloxy)-2-flo-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-2-metyl-propionic (hợp chất có công thức 271). Hợp chất có công thức 271 được điều chế theo phương pháp C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 1,29 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H), 3,06 - 3,36 (m, 4 H), 3,51 - 3,68 (m, 2 H), 3,70 - 3,90 (bs, 1 H), 4,18 - 4,58 (bs, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,03 (dd, $J=8,7, 2,2$ Hz, 1 H), 7,10 (dd,

$J=12,9, 2,2$ Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 7,73 - 7,77 (m, 2 H), 7,92 (t, $J=8,7$ Hz, 1 H), 11,01 (br, s., 1 H); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,56, $[M+H]$ 479.

Este t-butyl của axit 2-(4-bromo-phenyl)-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-carboxylic (hợp chất có công thức 28, Rb=H). Bổ sung DIPEA (1eq) và di-t-butyl dicacbonat (11,59g, 53mmol, 1,1eq) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức 20 (Rb=H, 14,3g, 48,2mmol) trong DCM (300ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô trong chân không thu được hợp chất tinh khiết thô có công thức 28 (Rb=H) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Este t-butyl của axit 2-(4-hydroxy-phenyl)-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-carboxylic (hợp chất có công thức 29, Rb=H). Hợp chất có công thức 28 (Rb=H, 9g, 20,4mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (90ml) và bổ sung vào dung dịch này kali hydroxit (4,58g, 81mmol, trong 90ml nước) và dung dịch này được loại khí. Bổ sung vào dung dịch này 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (346mg, 0,82mmol, 0,04eq) và tris-(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (373,5mg, 0,41mmol, 0,02eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích LC-MS đã chỉ ra rằng sự chuyển hóa xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc, axit hóa đến độ pH = 6 bằng HCl 0,1N và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH, 97/3, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 29 (Rb=H, 6g, 83%).

Este t-butyl của axit 2-[4-(4-triflometyl-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-carboxylic (hợp chất có công thức 30, Ra=4CF₃, Rb=H). Hợp chất có công thức 29 (Rb=H, 6g, 17mmol) được hòa tan trong DCM/nước, 2/1, thể tích/thể tích (78ml/mmol) và bổ sung vào dung dịch này natri hydroxit (27ml, 2N, 3eq). Bổ sung vào hỗn hợp này tetrabutylamoni bromua (549mg, 0,1eq) và 4-triflometyl-benzyl bromua (4,48g, 18,75mmol, 1,1eq). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau khoảng thời gian đó phân tích LC-MS đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (200ml), các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được làm khô trên

MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dung dịch rửa giải: EtOAc/ete dầu mỏ, 1/3) để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 30 (Rb=H, 9,0g, 96%) dưới dạng chất bột không màu.

2-[4-(4-triflometyl-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin (hợp chất có công thức 30, Ra=4CF₃, Rb=H). Hợp chất có công thức 30 (9,6g, 18,5mmol) được hòa tan trong DCM (150ml) và axit trifloaxetic (8,5ml, 111mmol, 6eq) được bổ sung. Dung dịch này được hồi lưu trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ 5%. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3x) và các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 27 (Ra=4CF₃, Rb=H) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Axit 3-{2-[4-(4-triflometoxybenzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-xyclobutan carboxylic (306). Hợp chất có công thức 27 (Ra=4CF₃, Rb=H 0,71g, 1,8mmol) được tạo huyền phù trong 1,2-dicloetan (40ml). Bổ sung vào huyền phù này axit 3-oxoxyclobutancarboxylic (0,27g, 2,34mmol, 1,3eq) và natri triaxetoxo borohydrua (0,61g, 2,88mmol, 1,6eq). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ sau khoảng thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Dung dịch này được pha loãng bằng NaHCO₃ 5% (15ml/mmol) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên Na₂SO₄, cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra hỗn hợp chứa các đồng phân lập thể *cis* và *trans* với tỷ lệ 2:1. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel lần hai (DCM/MeOH, 9/1, thể tích/thể tích) để tách hai phân đoạn chất đồng phân lập thể được làm giàu. Hợp chất có công thức 307-*cis* (R_f 0,2, 0,46g, 51%, *cis/trans* = 95/5) và hợp chất có công thức 306-*trans* (R_f 0,25, 0,21g, 25%, *cis/trans* = 5/95). Hợp chất có công thức 307-*cis*: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1,92 - 2,05 (m, 2 H); 2,26 - 2,37 (m, 2 H); 2,68 (t, *J*=4,5 Hz, 2 H); 2,70 - 2,79 (m, 3 H); 2,89 - 3,00 (m, 1 H); 3,30 - 3,41 (bs, 2 H); 5,21 (s, 2 H) 7,14 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H); 7,41 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H); 7,61 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H); 7,87 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H); 12,15 (br, s., 1 H); 306-*trans*: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2,10 - 2,21 (m, 2 H); 2,22 - 2,34 (m, 2 H); 2,67 (t, *J*=4,8 Hz, 2 H); 2,71 - 2,78 (m., 2 H); 2,84 - 2,95 (m, *J*=9,6 Hz, 1 H); 3,17 (quin, *J*=7,4 Hz, 1 H); 3,31 - 3,40 (bs, 2 H); 5,21 (s, 2 H); 7,14 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H); 7,41 (d, *J*=8,5

Hz, 2 H); 7,61 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H); 7,87 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H); 12,20 (br, s., 1 H), LC-MS Rt 1,41, $[M+H] = 489$.

Axit 3-{2-[4-(3,4-diflobenzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-xyclobutan carboxylic (hợp chất có công thức 277). Các hợp chất có công thức 278-cis và 277-trans được điều chế như mô tả đối với hợp chất có công thức 306. Hợp chất có công thức 278-cis: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,93 - 2,04 (m, 2 H) 2,26 - 2,36 (m, 2 H) 2,68 (t, $J=4,8$ Hz, 2 H) 2,70 - 2,80 (m, 3 H) 2,88 - 3,00 (m, 1 H) 3,33 - 3,40 (bs, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 7,14 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 1 H) 7,47 (dt, $J=10,7, 8,4$ Hz, 1 H) 7,56 (ddd, $J=11,5, 8,0, 2,0$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H) 12,15 (br, s., 1 H); LC-MS (phương pháp A): Rt 1,33, $[M+H] = 441$; hợp chất có công thức 277-trans: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 2,23 - 2,31 (m, 2 H) 2,67 (t, $J=4,5$ Hz, 2 H) 2,70 - 2,77 (m, 2 H) 2,84 - 2,93 (m, 1 H) 3,12 - 3,22 (m, 1 H) 3,32 - 3,39 (bs, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 7,14 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H) 7,30 - 7,37 (m, 1 H) 7,47 (dt, $J=10,8, 8,4$ Hz, 1 H) 7,56 (ddd, $J=11,4, 8,0, 1,9$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H) 12,20 (br, s., 1 H); LC-MS (phương pháp A): Rt 1,31, $[M+H] = 441$.

3-bromo-N-benzyloxycarbonyl-4-piperidon (hợp chất có công thức 502). Bổ sung DIPEA (25,5ml, 146,2mmol, 1,25eg) và trimetylsilyl triflometan sulfonat (25,4ml, 141 mmol, 1,2eg) vào dung dịch lạnh (0°C) chứa N-benzyloxycarbonyl-4-piperidon (hợp chất có công thức 501, 27,3g 117 mmol) trong DCM (3ml/mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Sau đó, N-bromosuccinimit (21,2g, 119,3mmol, 1,02eg) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng NaHCO_3 5% và lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dietyl ete/ ete dầu mỏ, 1/1 đến 1/0, thể tích/thể tích, $R_f = 0,1$) thu được hợp chất có công thức 502 với hiệu suất là 90% dưới dạng dầu màu vàng.

Este benzyl của axit 2-(4-metoxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-carboxylic (hợp chất có công thức 504). Hợp chất có công thức 502 (2,0g, 6,5mmol) được hòa tan trong etanol (20ml). Bổ sung vào dung dịch này 4-metoxythiobenzamit (hợp chất có công thức 503, 1,09g, 6,5mmol, 1eq) và hỗn hợp màu vàng được hồi lưu trong 17 giờ sau thời gian đó phân tích TLC đã cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn của hợp chất có công thức 502. Hỗn hợp phản ứng được cô

trong chân không và cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng Na_2SO_4 5% và lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (diethyl ete, R_f 0,3) thu được hợp chất có công thức 504 với hiệu suất là 49% dưới dạng dầu không màu. Các hợp chất có phần tử thế Rb có thể được điều chế bằng cách chọn (Rb)-4-metoxithiobenzamit được thể thích hợp (có công thức 503).

4-(4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-phenol có công thức 505. Hợp chất có công thức 504 (18,0g, 47,3mmol) được hòa tan trong ethanol (300ml). Bổ sung từng giọt boron tribromua (5eg, 236mmol) vào dung dịch lạnh (-78°C). Sau một giờ, bỏ việc làm lạnh và hỗn hợp này được khuấy 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng MeOH, hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 505 dưới dạng dầu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất có công thức 508

Các hợp chất có công thức 508 được điều chế bắt đầu từ các hợp chất có công thức 505 theo cách tương tự như được mô tả để tổng hợp các hợp chất có công thức 7 và 21 (xem sơ đồ phản ứng 1-4). Các tác giả sáng chế mô tả quy trình tổng hợp hợp chất có công thức 508 ($\text{Ra}=\text{F}$, $\text{Rb}=\text{H}$, $\text{Rc}=\text{C2}$) như là một ví dụ điển hình.

Este t-butyl của axit 3-[2-(4-(Hydroxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-propionic (có công thức 506, $\text{Rb}=\text{H}$, $\text{Rc}=\text{C2}$). Bổ sung t-butyl acrylat (4,4ml, 30,1mmol, 1,2eq) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức 505 ($\text{Rb}=\text{H}$, 5,8g, 25,1mmol) trong MeOH (100ml) và DIPEA (5,1ml, 30,1mmol, 1,2eq) và hỗn hợp này được hồi lưu trong 16 giờ sau thời gian đó phân tích TLC (diethyl ete, R_f 0,2) thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của hợp chất có công thức 505. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng NaHCO_3 5% và lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (diethyl ete) thu được hợp chất có công thức 506 ($\text{Rb}=\text{H}$, $\text{Rc}=\text{C2}$) với hiệu suất là 79% dưới dạng nguyên liệu rắn màu trắng.

Este t-butyl của axit 3-[2-(4-(2-flo-benzyloxy)-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-propionic (hợp chất có công thức 507, $\text{Ra}=2\text{F}$, $\text{Rb}=\text{H}$,

Rc=C2). Bổ sung triphenyl phosphin (0,45g, 1,7mmol, 1,25eq), diisopropyl azodicarboxylat (0,33ml, 1,7mmol, 1,25eq) và rượu 2-flo benzylic (0,17ml, 1,56mmol, 1,15eq) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức 506 (Rb=H, Rc=C2, 0,5g, 1,4mmol) trong DMA (4ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng là diethyl ete (150ml) và rửa bằng 3x50ml nước. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô (Na₂SO₄) và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (diethyl ete/ete dầu mỏ, 2/1, thể tích/thể tích) thu được hợp chất có công thức 507 (Ra=2F, Rb=H, Rc=C2) với hiệu suất là 67% dưới dạng nguyên liệu rắn màu trắng.

Axit 3-[2-(4-(2-flo-benzyloxy)-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-propionic (có công thức 38, Ra= 2F, Rb=H, Rc=C2). Hợp chất có công thức 507, Ra=2F, Rb=H, Rc=C2, 0,43g, 0,9mmol) được hòa tan trong HCl 4N trong dioxan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và chất rắn thu được được rửa bằng diisopropyl ete thu được hợp chất có công thức 38 dưới dạng chất rắn màu trắng (Ra= 2F, Rb=H, Rc=C2, 0,42g, 97%). Hợp chất có công thức 38: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm 2,88-3,03 (m, 2H), 3,06 - 3,14 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 3,48 (tín hiệu rộng, 3 H), 3,73 - 3,87 (m, 1 H), 4,44 (bd, *J*=15,9, 6,0 Hz, 1 H), 4,72 (b, *J*=15,9 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 7,16 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,23 - 7,32 (m, 2 H), 7,41 - 7,49 (m, 1 H), 7,59 (dt, *J*=7,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 11,63 (br, s., 1 H); LC-MS (Phương pháp A): Rt 1,3, [M+H] 473.

4-bromo-N-(4-clo-pyridin-3-yl)-benzamid (có công thức 510). Hỗn hợp chứa 4-amino-3-clopyridin (có công thức 509, 5,9g, 46,2 mmol), 4-bromobenzoyl clorua (15, 11,15g, 50,8mmol) và kali cacbonat (22,4g, 161,7 mmol) trong axetonitril (150ml) được hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, hòa tan lại trong DCM và dung dịch này được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), cô và dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH, 99/1, thể tích/thể tích, Rf 0,2) để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 510 (10,4g, 72%) dưới dạng dầu. Khi sử dụng hợp chất được thể có công thức 15, Rb trong hợp chất có công thức 510 được đưa vào.

2-(4-bromo-phenyl)-thiazolo-[4,5c]-pyridin (có công thức 511). Hợp chất có công thức 510 (10,4g, 33,4mmol) được tạo huyền phù trong toluen (400ml) và thuốc

thử Lawesson's (9,4g, 23,4mmol, 0,7eq) được bổ sung và hỗn hợp này được hồi lưu trong 24 giờ sau thời gian đó phân tích TLC (DCM/MeOH, 97/3, thể tích/thể tích, Rf 0,7) đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô trong chân không và bổ sung vào dầu này NaHCO₃ (dung dịch 5%, 200ml) và huyền phù được chiết bằng DCM (3x200ml). Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên MgSO₄, cô và dầu được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH, 99/1 đến 97/3, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 511 (8,7g, 89%) dưới dạng dầu.

2-(4-benzyloxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo-[4,5c]-pyridin (có công thức 518). Các hợp chất có công thức 518 được tạo ra bắt đầu từ hợp chất có công thức 511 theo cách tương tự như được mô tả để tổng hợp các hợp chất có công thức 27 trong các sơ đồ phản ứng 4 và 7. Các đuôi thích hợp R_c có thể được liên kết với hợp chất có công thức 518 theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất có công thức 27.

Axit 4-{2-[4-(3,5-diflo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-thiazolo-[4,5c]-pyridin-5-yl}-butyric (có công thức 446, R_a=3,5-F, R_b=H, R_c=C₃). Hợp chất có công thức 519 (R_a=3,5-F, R_b=H, R_c=C₃, 0,79g, 1,58mmol) được hòa tan trong HCl 4N trong dioxan (25ml) được khuấy trong 18 giờ ở 50°C và trong 70 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và dầu thu được được khuấy trong diethyl ete để thu được hợp chất có công thức 446 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,72g, 94%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm: 2,03 - 2,15 (m, 2 H), 2,40 (t, *J*=7,3 Hz, 2 H), 3,12 - 3,22 (m, 1 H), 3,32 (tín hiệu rộng, 3H), 3,40 - 3,51 (m, 1H), 3,75 - 3,90 (m, 1H), 4,36 (dd, *J*=15,2, 6,8 Hz, 1H), 4,59 (d, *J*=15,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,05 (tt, *J*=9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,09 - 7,18 (m, 4H), 7,84 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 11,17 (br, s., 1H); Rt 1,33, [M+H] 502.

Axit 2-{2-[4-(3,5-diflo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-axetic (hợp chất có công thức 463). 2-[4-(3,5-diflo-benzyloxy)-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridin (27, R_a=3,5-diF, R_b= H) được tổng hợp theo phương pháp C như được mô tả ở trên. Hợp chất có công thức 27 (R_a=3,5diF, R_b= H, 0,4g, 1,17mmol) được hòa tan trong axetonitril (20ml). Bổ sung vào dung dịch này DIPEA (0,51ml, 2,9mmol, 2,5eq) và t-butyl bromoaxetat (0,19ml, 1,29mmol, 1,1eq). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 6 giờ sau thời gian đó phân tích LCMS đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô trong chân

không, nước được bổ sung và huyền phù này được chiết bằng DCM (3x200ml). Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên MgSO_4 , cô và dầu được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (diethyl ete/ete dầu mỏ, 3/1, thể tích/thể tích). Dầu thu được được tạo huyền phù trong HCl 4N trong dioxan (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 5 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng. Nguyên liệu rắn được rửa 3 lần bằng diethyl ete để thu được hợp chất có công thức 463 (0,39g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 3,10 – 3,20 (m., 2 H), 3,70 – 3,80 (m., 2 H), 4,31 (s, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 7,13 – 7,20 (m, 4 H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H), 9,53 - 12,44 (br.s., 1 H); Rt 1,51; $[\text{M}+\text{H}]$ 401.

Axit 2-{2-[4-(3,5-diflo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-propionic (hợp chất có công thức 464). Hợp chất có công thức 27 ($\text{Ra}=3,5\text{diF}$, $\text{Rb}=\text{H}$, 0,4g, 1,17mmol) được hòa tan trong axetonitril (20ml). Bổ sung vào dung dịch này DIPEA (0,51ml, 2,9mmol, 2,5eq) và este t-butyl 2-bromo-propionic (0,27g, 1,29mmol, 1,1eq). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 24 giờ sau thời gian đó phân tích LCMS đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô trong chân không, nước được bổ sung và huyền phù này được chiết bằng DCM (3x200ml). Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô trên MgSO_4 , cô và dầu được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (diethyl ete/ete dầu mỏ, 3/2, thể tích/thể tích, R_f 0,3). Dầu thu được được tạo huyền phù trong HCl 4N trong dioxan (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 5 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng. Nguyên liệu rắn được rửa 3 lần bằng diethyl ete để thu được hợp chất có công thức 464 (0,41g, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm, 1,66 (d, $J=7,1$ Hz, 3 H), 3,17 (br. s., 2 H), 3,74 (br, s., 2 H), 4,33 - 4,52 (m, 4 H), 5,22 (s, 2 H), 7,02 - 7,11 (m, 1 H), 7,13 – 7,25 (m, 4 H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H); Rt 1,53, $[\text{M}+\text{H}]$ 415.

Axit 3-{2-[4-(3,5-diflo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5-c]-pyridin-5-yl}-xyclopentan carboxylic (có công thức 465, hỗn hợp cis-trans tỷ lệ 1/1). Hợp chất có công thức 27 ($\text{Ra}=3,5\text{diF}$, $\text{Rb}=\text{H}$, 0,1g, 0,29mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (5ml). Bổ sung vào dung dịch này axit 3-oxo-xyclopentan-carboxylic (0,05g, 0,41mmol, 1,4eq), natri triaxetoxo borohydrua (0,11g, 0,53mmol, 1,8eq) và AcOH (0,03ml, 0,58mmol, 2eq). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ sau khoảng

thời gian đó phân tích LCMS đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Bổ sung vào hỗn hợp này dung dịch bão hòa NH_4Cl và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ thu gom được cô trong chân không và dầu được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH, 9/1, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất có công thức 465 dưới dạng hỗn hợp cis/trans với tỷ lệ 1/1.

Rt 1,27, $[\text{M}+\text{H}]$ 455.

Axit 4-{2-[4-(2,3-diflo-benzyloxy)-2-metyl-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo-[4,5c]-pyridin-5-yl}-pentanoic (393). Hợp chất có công thức 22 ($\text{Rb}=2\text{Me}$, $\text{Rc}=\text{H}$) được điều chế bằng cách khuấy hợp chất có công thức 29 ($\text{Rb}=2\text{Me}$) trong hỗn hợp chứa TFA và DCM trong 16 giờ. Các dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất thô có công thức 22 ($\text{Rb}=2\text{Me}$, $\text{Rc}=\text{H}$) dưới dạng dầu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Cột SCX-2 được sử dụng để tạo ra bazơ tự do của hợp chất có công thức 22 ($\text{Rb}=2\text{Me}$, $\text{Rc}=\text{H}$, 1g, 4,3mmol), được hòa tan trong MeOH. Bổ sung vào dung dịch này ethyl levulinat (2,46ml, 17,4mmol, 4eq), AcOH (0,5ml, 8,7mmol, 2eq) và paladi hydroxit trên carbon. Hỗn hợp phản ứng được lắc ở áp suất 4atm hydro. Sau 16 giờ, ELSD đã chỉ ra rằng phản ứng chưa xảy ra hoàn toàn. Một phần ethyl levulinat khác (2,46ml, 17,4mmol, 4eq) và paladi hydroxit trên carbon được bổ sung và sự hydro hóa ở 4 atm được tiếp tục trong 72 giờ. Hỗn hợp này được loại khí, lọc qua Hyflo và cạn được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô trong chân không và dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất có công thức 522 ($\text{Rb}=2\text{Me}$, $\text{Rc}=\text{xCH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$) với hiệu suất là 41%. Sự benzyl hóa sau đó hợp chất có công thức 522 bằng 2,3-di-flo-benzyl bromua được thực hiện theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất trong Sơ đồ phản ứng 1-5 thu được hợp chất có công thức 523. Cuối cùng, hợp chất có công thức 523 được hòa tan trong dung dịch natri hydroxit trong ethanol (18ml, 0,3M) và dung dịch này được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cạn được khuấy trong diethyl ete để thu được hợp chất có công thức 393 dưới dạng chất rắn màu trắng ($\text{Ra}=2,3\text{-diF}$, $\text{Rb}=2\text{Me}$, $\text{Rc}=\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1,40 (d, $J=5,9$ Hz, 3 H), 1,74 - 1,93 (m, 1 H), 2,15 - 2,30 (m, 1 H), 2,31 - 2,50 (m, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 3,04 - 3,15 (m, 1 H), 3,22 - 3,35 (m, 1 H), 3,45 - 3,69 (m, 2 H), 3,72 - 3,85 (m, 1 H), 4,22-4,46 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 6,98-7,07 (m, 2

H), 7,20-7,29 (m, 1 H), 7,34-7,45 (m, 2 H), 7,87 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 10,49 - 10,69 (vạch rộng, 1 H), 11,47 - 13,29 (vạch rộng, 1 H), Rt 1,37, [M+H] 457.

Axit 4-{2-[4-(2,3-diflo-benzyloxy)-2-metyl-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo [4,5-c]-pyridin-5-yl}-2-metyl-butyríc (có công thức 394). Hợp chất có công thức 22 (Rb=2Me, 1g, 3,8mmol) được hòa tan trong axetonitril (10ml) và bổ sung vào dung dịch này DIPEA (1,93 ml, 11,25mmol), natri iodua (0,56g, 3,75mmol) và este metyl của axit 4-clo-2-metylbutyríc (0,85g, 5,6mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 16 giờ, sau khoảng thời gian đó bổ sung lại DIPEA (1,93 ml, 11,25mmol), natri iodua (0,56g, 3,75mmol) và este metyl của axit 4-clo-2-metylbutyríc (0,85g, 5,6mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 30 giờ ở 60°C. Hỗn hợp này được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH, 95/5 đến 9/1, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất có công thức 525 (Rb=2Me; Rd=Me) dưới dạng dầu. Hợp chất có công thức 525 (Rb=2Me; Rd=Me) được benzyl hóa ở các điều kiện Mitsunobu theo cách tương tự như được mô tả trên đây để tổng hợp hợp chất có công thức 23. Hợp chất thu được có công thức 526 (0,5mmol) được hòa tan trong etanol (20ml) và dung dịch NaOH 2N được bổ sung vào (4ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 50°C. Dung dịch này được trung hòa bằng HCl 1M, chiết bằng DCM (3x20ml) và các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄. Làm bay hơi dung môi để tách hợp chất tinh khiết có công thức 394. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1,09 (d, $J=7,1$ Hz, 3 H), 1,51 – 1,61 (m, 1 H), 1,80 - 1,92 (m, 1 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 2,56 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,72 – 2,78 (m, 2 H), 2,79 – 2,85 (m, 2 H), 3,39 - 3,47 (m, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 6,95 - 7,04 (m, 2 H), 7,20 - 7,29 (m, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 2 H), 7,82 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 10,85 - 13,06 (vạch rộng, 1 H), LC-MS: Rt 1,38, [M+H] 457.

Axit 4-{2-[4-(2,3-diflo-benzyloxy)-2-metyl-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo [4,5c]-pyridin-5-yl}-3-metyl-butyríc (437)

Tổng hợp este metyl của axit 4-clo-3-metyl-butyríc

4-metyl-dihydro-furan-2-on (4g, 39,95mmol) được hòa tan trong MeOH (10ml) và dung dịch này được làm lạnh đến -10°C. Thionyl clorua (3,6ml, 49,9mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp này được khuấy ở -10°C trong 2 giờ và sau đó trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được este metyl của

axit 4-clo-3-metyl-butyric thô (4g, 87%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất có công thức 22 (Rb=2Me, Rd=Me) được alkyl hóa chọn lọc ở vị trí nitơ với este metyl của axit 4-clo-3-metyl-butyric thu được hợp chất có công thức 528. Tiếp đó benzyl hóa hợp chất có công thức 528 trong các điều kiện Mitsunobu được mô tả trên đây thu được hợp chất có công thức 529. Hợp chất có công thức 529 được loại nhóm metyl theo cách tương tự như được mô tả trên đây để tổng hợp hợp chất có công thức 394 để thu được hợp chất có công thức 437 (Ra=2,3-diF, Rb=2Me, Rd=H) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,12 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 2,26 (dd, $J=16,3, 7,3$ Hz, 1 H), 2,44 - 2,57 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,99 - 3,96 (m, 6 H), 4,10 - 4,65 (br. b., 2 H), 5,24 (s, 2 H), 6,96 - 7,08 (m, 2 H), 7,18 - 7,27 (m, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 2 H), 7,88 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 10,17 - 11,21 (vạch rộng, 1 H), 11,46 - 13,30 (vạch rộng, 1 H), LC-MS: Rt 1,44, $[\text{M}+\text{H}]$ 457.

Axit 3-{2-[4-(2-phenyl-xyclopropyl)-3-flo-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo-[4,5-c]-pyridin-5-yl}-xyclobutan carboxylic (có công thức 459 trans)

2-phenyl-xyclopropyl-trifloboran. 4,4,5,5-Tetrametyl-2-(2-phenyl-xyclopropyl)-[1,3,2]dioxaborolan (3,1g, 12,7mmol) trong MeOH (48ml) và nước (12ml) được làm lạnh đến 0°C. Kali biflorua (6,96g, 88,9mmol, 7eq) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được làm bay hơi đồng thời với axetonitril (3x40ml). Cặn được rửa bằng axetonitril ấm (3x40ml) và nước rửa axetonitril thu gom được cô để thu được 2-phenyl-xyclopropyl-trifloboran (2g, 71%). Dẫn xuất trifloboran (1,8g, 8,2mmol, 1,3mmol) được hòa tan trong toluen đã loại khí/nước (137,5ml, 10/1, thể tích/thể tích) và kali phosphat tribazơ (5,2g, 24,7mmol, 3,9eq) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút và bổ sung vào dung dịch này hợp chất có công thức 28 (Rb=3F, 2,5g, 6,3mmol), paladi(II) axetat (71,2mg, 0,3mmol, 0,05eq) và 2-dixyclohexylphosphino-2,6-di-isopropoxy-1,1-biphenyl (296mg, 0,6mmol, 0,1eq, RuPhos). Hỗn hợp này được khuấy ở 115°C trong 3 giờ sau thời gian đó phân tích TLC (Et₂O/PA, 3/7, thể tích/thể tích) đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được để cho đạt tới nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc (300ml) và dung dịch này được rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ và cô trong chân không để thu được dầu, dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Et₂O/PA, 3/7, thể tích/thể tích) để thu

được hợp chất tinh khiết có công thức 530 (2,54g, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng. BOC trong hợp chất có công thức 530 được loại trong các điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức 531, hợp chất này được chuyển thành hợp chất có công thức 532 trong các điều kiện để đưa đuôi Rc- vào như được mô tả ở trên. Hợp chất có công thức 532 (trans tinh khiết, 0,45g, 0,94mmol) được hòa tan trong 20ml HCl 4M trong dioxan. Dung dịch này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và khuấy trong diethyl ete. Chất rắn thu được được lọc để thu được hợp chất có công thức 459 (trans, 0,36g, 83%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,27 (d, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,51 - 1,70 (m, 2 H), 2,26 - 2,40 (m, 2 H), 3,05 - 3,23 (m, 3 H), 3,27 (dd, $J=13,1, 4,8$ Hz, 2 H), 3,55 - 3,84 (m, 3 H), 4,37 (br, s., 2 H), 7,14 - 7,23 (m, 3 H), 7,26 - 7,35 (m, 3 H), 7,64 (d, $J=11,1$, Hz, 1 H), 7,74 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 10,00 - 11,79 (vạch rộng, 1 H), 11,93 - 13,53 (vạch rộng, 1 H), LC-MS: Rt 1,36, [M+H] 433.

Axit 4-(2-{4-[2-(3,5-diflo-phenyl)-vinyl]-phenyl}-6,7-dihydro-4H-oxazolo-[4,5c]-pyridin-5-yl)-butyric (có công thức 451). Dung dịch chứa hợp chất có công thức 28 (Rb=H, 4,3g, 11,1mmol), este pinacol của axit trans-2-(3,5-diflophenyl)vinyl boronic (4,09ml, 16,7mmol, 1,5eq) trong toluen (100ml) được loại khí. Bổ sung vào dung dịch này sản phẩm cộng của clo (2-dixyclohexylphosphino-2,4,6-tri-isopropopyl-1,1-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)pentyl]paladi(II) metyl-tbutyl ete (183,8mg, 0,22mmol, 0,02eq) và kali phosphat tribazơ (7,08g, 33,3mmol, 3,0eq) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở 115°C sau khoảng thời gian đó phân tích LC-MS đã cho thấy phản ứng đã xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được để cho đạt tới nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc (300ml) và dung dịch này được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 5%. Lốp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và cô trong chân không để thu được dầu được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH, 99,5/0,5, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất tinh khiết có công thức 533 (3,4g, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng. BOC trong hợp chất có công thức 533 được loại trong các điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức 534, hợp chất này được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 535 trong các điều kiện để đưa đuôi Rc vào như được mô tả ở trên. Hợp chất có công thức 535 (0,45g, 0,94mmol) được hòa tan trong 20ml HCl 4M trong dioxan. Dung dịch này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 55°C. Hỗn hợp này được cô trong chân không và khuấy trong diethyl ete. Chất rắn thu được được lọc để thu được hợp chất có công thức 451 (0,426g, 95%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,02 - 2,14 (m, 2 H) 2,40 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H) 3,07 - 3,18 (m, 1 H) 3,23 - 3,38 (m, 3 H) 3,65 - 3,72 (m, 1H) 3,78 - 3,89 (m, 1 H) 4,23 - 4,35 (m, 1 H) 4,41 - 4,54 (m, 1 H) 6,96 - 7,05 (m, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 3 H) 7,41 (d, $J=16,4$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,98 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 11,25 (br, s., 1 H), LC-MS: Rt 1,39, [M+H] 425.

Axit 4-(2-{4-[2-(3,5-diflo-phenyl)-etyl]-phenyl}-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5c]pyridin-5-yl)-butyric (có công thức 452). Hợp chất có công thức 533 (1,5g, 3,4mmol) được hòa tan trong MeOH (250ml). Bổ sung vào huyền phù này paladi hydroxit trên carbon (20%, 0,2g, 1,42mmol, 0,42eq). Hỗn hợp này được đặt trong điều kiện bao trùm bởi hydro ở nhiệt độ phòng và áp suất 1 atm. Sau 24 giờ, phân tích LC-MS đã cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn (phân tích TLC: DCM/MeOH, 99/1, thể tích/thể tích). Hỗn hợp này được lọc qua Hyflo và dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất có công thức 536 (1,43g, 95%) dưới dạng dầu. Hợp chất có công thức 536 được chuyển hóa thành dẫn xuất có đuôi tương ứng có công thức 538 như được mô tả ở trên. Các este tBu hoặc methyl được khử bảo vệ theo cách tương tự như được mô tả trên đây. Hợp chất có công thức 452: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,99 - 2,13 (m, 2 H) 2,39 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H) 2,96 (s, 4 H) 3,18 (vạch rộng, 2 H) 3,25 - 3,33 (m, 2 H) 3,51 - 3,95 (vạch rộng, 2 H) 4,34 (br, s., 2 H) 6,85 - 6,98 (m, 3 H) 7,37 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,88 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 10,67 - 11,61 (vạch rộng, 1 H) 11,86 - 12,71 (vạch rộng, 1 H), LC-MS: Rt 1,36, [M+H] 427.

Điều chế chất đồng phân đối ảnh tinh khiết của các hợp chất bất đối 1 và 2. Các hợp chất có sự thay thế methyl trong đuôi Rc sẽ cho hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh dưới dạng hợp chất thử nghiệm. Việc tách hỗn hợp này trong các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết có thể được tiến hành bằng các kỹ thuật HPLC bất đối từ thời điểm đuôi bất đối được đưa vào trong nhân, tức là của các hợp chất có công thức ví dụ 1, 2, 7, 8, 9, 21, 22, 23. Đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, hiển nhiên là các thay đổi nhỏ trong nhân có thể dẫn đến cách xử lý khác nhau trong quy trình tách bất đối. Do đó, mỗi hợp chất được sàng lọc bằng cách sử dụng tập hợp nhiều điều kiện như nguyên liệu cột sắc ký và dung dịch rửa giải. Theo cách này, đối với mỗi hợp chất được xác định trong đó giai đoạn và trong các điều kiện tách bất đối này, việc tách sẽ thành công nhất. Các sản phẩm cuối cùng đã được tách được gọi là Rel1 và

Rel2 là cấu hình tuyệt đối chưa được xác định. Quy trình này được minh họa bởi các ví dụ điển hình sau.

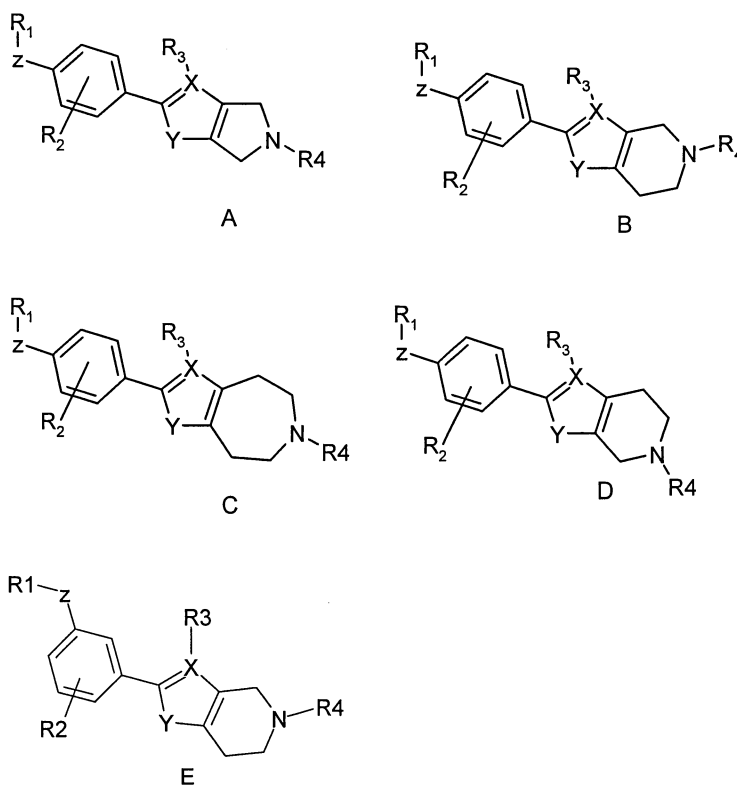
Chất đồng phân đối ảnh (+) và (-) của este t-butyl của axit 3-[2-(4-hydroxy-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridin]-2-metyl-propionic có công thức 22b (Rb=H). Hợp chất có công thức 22b được điều chế ở dạng hỗn hợp đồng phân đối ảnh như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 5. Hỗn hợp đồng phân đối ảnh được tách bởi HPLC bất đối bằng cách sử dụng hệ HPLC bất đối. Pha tĩnh: Chiralcel OD-H (5micron); pha động: n-heptan/2-propanol (90/10, thể tích/thể tích) +0,1%TFA; tốc độ dòng 1ml/phút; phát hiện bởi UV ở bước sóng 280nm. Hợp chất có công thức 22b-rel1: $[\alpha]^{25} = +37,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Clorofom-*d*) δ ppm 1,14 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 2,54 (dd, $J=12,1, 6,2$ Hz, 1 H) 2,60 - 2,70 (m, 1 H) 2,73 - 2,77 (m, 2 H) 2,80 - 2,97 (m, 3 H) 3,49 (d, $J=14,1$ Hz, 1 H) 3,60 (d, $J=14,1$ Hz, 1 H) 6,71 - 6,96 (br,dải, 1 H) 6,84 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 7,82 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H). Hợp chất có công thức 22b-rel2: $[\alpha]^{25} = -35,9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Clorofom-*d*) δ ppm 1,14 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H) 1,42 (s, 9 H) 2,53 (dd, $J=12,4, 6,2$ Hz, 1 H) 2,60 - 2,70 (m, 1 H) 2,72 - 2,79 (m, 2 H) 2,80 - 2,96 (m, 3 H) 3,49 (d, $J=14,1$ Hz, 1 H) 3,59 (d, $J=14,1$ Hz, 1 H) 6,83 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H) 7,45 - 7,75 (vạch rộng, 1 H) 7,79 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H).

Chất đồng phân đối ảnh (+) và (-) của este t-butyl của axit 3-[2-(4-hydroxy-3-F-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[4,5-c]pyridin]-2-metyl-propionic có công thức 22b (Rb=3F). Hợp chất có công thức 22b (Rb=H) được điều chế ở dạng hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh như mô tả trong Sơ đồ phản ứng 5. Hỗn hợp đồng phân đối ảnh được tách bởi HPLC bất đối bằng cách sử dụng hệ HPLC bất đối sau. Pha tĩnh: Chiralcel OD-H (5micron); pha động: n-heptan/2-propanol (90/10, thể tích/thể tích) +0,1%TFA; tốc độ dòng 1ml/phút; phát hiện bởi UV ở bước sóng 280nm. Hợp chất có công thức 22b-rel1: $[\alpha]^{25} = -36,4$ (MeOH). Hợp chất có công thức 22b-rel2: $[\alpha]^{25} = +34,8$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Clorofom-*d*) δ ppm 1,15 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 2,54 (dd, $J=11,9, 6,2$ Hz, 1 H) 2,60 - 2,71 (m, 1 H) 2,73 - 2,79 (m, 2 H) 2,81 - 2,96 (m, 3 H) 3,49 (d, $J=14,1$ Hz, 1 H) 3,59 (d, $J=14,1$ Hz, 1 H) 4,88 - 6,89 (vạch rộng, 1 H) 7,02 (t, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H).

Axit 3-{2-[4-(4-2,3-diF-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric rel 1 và rel 2 của hợp chất có công thức 175. Dẫn xuất được bảo vệ tbutyl có công thức 175 được tách ra ở dạng chất đồng phân đối ảnh tinh khiết

của nó bằng HPLC bất đối. Pha tĩnh: Chiralpak IC (5 μ); cột mã số: WJH022830; kích thước: 250x4,6mm; Pha động: n-Heptan/DCM/etanol (50/50/1) + 0,1% DEA; tốc độ dòng: 1 ml/phút; Bơm: 5 μ l; Phát hiện: UV(290 nm). Việc loại nhóm bảo vệ chất đồng phân đối ảnh tinh khiết thu được đó giúp tách các hợp chất thử nghiệm có công thức 426 và 425. Hợp chất có công thức 426, rel1: $[\alpha]^{25} = -22$ (MeOH), Rt 1,3, [M+H] 429, Hợp chất có công thức 425 rel2: $[\alpha]^{25} = +19,9$ (MeOH); Rt 1,3, [M+H] 429.

Bảng 1



Số thứ tự	R1	Z	R2	X	Y	R3	Cấu trúc	R4	Rt (phút) LC-MS
31	4Cl-phenyl	CH ₂ N	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
32	cyclohexyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,46
33	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,39
34	2,6diCl-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,4
35	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,37
36	2F-3pyridyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,21
37	phenyl	CH ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38

38	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	S		D	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,3
39	phenyl	N	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,31
40	2,6diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	S		D	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
41	phenyl	C=C	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,42
42	phenyl	(CH ₂) ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,45
43	phenyl	SO ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	#
44	phenyl	S	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,43
45	benzyl	S	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,41
46	phenyl	O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
47	phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32
48	2F-phenyl	CH ₂ O	2Cl	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,43
49	phenyl	CH ₂ S O ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,16
50**	phenyl	CH ₂ O	3-pyr	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,27
51	2F-phenyl	CH ₂ O	3F	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,34
52	phenyl	C=O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,23
53	phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,17
54	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,18
55	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,19
56	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,15
57	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,16
58	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
59	2F-phenyl	CH(M e)-O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	#
60	2,6-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,32
61	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,29
62	2,6-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
63	2F-phenyl	NH	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,33

64	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	N	H	A	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32
65	2F-phenyl	liên kết	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,33
66	2F-phenyl	O	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,34
67	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
68	2F-phenyl	CH ₂ N	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,29
69	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	CH ₃	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
70	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	C	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
71	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	A	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32
72	2F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	D	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
73	2F-phenyl	CH ₂ O	2F	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
74	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	#
75	phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,46
76	phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,46
77	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,56
78	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	1,76
79	2F-phenyl	xylopropyl	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,46
80	2F-phenyl	OCH ₂	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,39
81	phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,54
82	phenyl	C≡C	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,63
83	2F-phenyl	C≡C	H	C	O	H	E	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,65
84	3F,5Cl-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,8
85	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,77
86	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,65
87	2F-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,58
88	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,59

89	2F-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,61
90	phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,69
91	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,75
92	2,3-diF-phenyl	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,77
93	3,4-diF-phenyl	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,8
94	4CF ₃ -phenyl	O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98
95	2CH ₃ -phenyl	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,09*
96	4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,97*
97	4CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,93*
98	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,1*
99	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,08*
100	4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,98*
101	3CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
102	3F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,87*
103	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2*
104	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,04*
105	2,6diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
106	2,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,83*
107	2F,6Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
108	2,3,6triF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
109	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
110	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
111	3CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
112	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,85*
113	2CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,88*
114	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,68

115	2F-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,53
116	phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,53
117	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,59
118	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,52
119	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,74
120	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,8
121	4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
122	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,89*
123	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,93*
124	4F-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,83*
125	3CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
126	3F-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
127	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,88*
128	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,91*
129	2F-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,82*
130	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,9*
131	2CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,85*
132	2,6diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,8*
133	2,5diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
134	2F,6Cl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,89*
135	2,3,6triF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
136	2,6diCl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,87*
137	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
138	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
139	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
140	2,5diCl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,91*

141	3CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,86*
142	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,84*
143	2Cl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,9*
144	2CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,89*
145	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,95*
146	phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,48
147	phenyl	CH ₂ O	H	N	O		D	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,28
148	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	C	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,68
149	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,63
150	2CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,48
151	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,56
152	4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,55
153	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,48
154	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,32
155	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,63
156	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,82
157	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,72
158	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,44
159	phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,87*
160	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2,03*
161	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2,03*
162	4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,89*
163	3CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -	1,85*

								COOH	
164	3F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,89*
165	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,94*
166	3CF ₃ O- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,97*
167	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,92*
168	3CF ₃ - phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	2*
169	3Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,95*
170	2CH ₃ - phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,91*
171	4CH ₃ - phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,92*
172	2,6-diF- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,89*
173	2F,6Cl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,92*
174	2,6diCl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,97*
175	2,3-diF- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,3
176	3,4-diF- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,89*
177	2,4-diF- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,89*
178	2,5-diCl- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,99*
179	3CH ₃ - phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,93*
180	3,5-diF- phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)- CH ₂ - COOH	1,9*

181	2CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,96*
182	4-CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2,0*
183	3,4-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,6
184	4pyridinyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,51*
185	2F,4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,95*
186	2F,4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,95*
187	4CN-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,84*
188	2,3,6-triF-	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,89*
189	2,5-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,89*
190	chexyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	2,05*
191	2Cl,4F-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,43
192	2,3-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	C	O	H	B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,48
193	phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,24
194	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-C[(CH ₂) ₂]-CH ₂ -COOH	1,87
195	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,47
196	4F-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
197	phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,3
198	4Cl-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
199	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,36
200	4Me-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,39
201	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,35

202	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,35
203	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,41
204	2F-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,28
205	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,32
206	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,05*
207	4F-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,97*
208	3CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,25*
209	3F-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,1*
210	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*
211	4Cl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
212	2F-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,96*
213	3Cl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2*
214	4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,02*
215	2,6diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,94*
216	2,3,6triF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98*
217	2,6diCl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
218	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
219	2,5diCl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*
220	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2*
221	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98*
222	3CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
223	2CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
224	4CH ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,96*
225	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
226	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,98*
227	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,42

228	2F,4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,86*
229	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,07*
230	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
231	2CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
232	2Cl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,01*
233	4F-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
234	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
235	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,39
236	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,44
237	2F-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,26
238	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*
239	2F, 6Cl-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
240	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,26
241	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,42
242	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CF ₂ -COOH	2,16
243	4CH ₃ -phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,37
244	4F-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
245	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
246	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,3
247	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,3
248	4Cl-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,32
249	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,38
250	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3CH ₃ O	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,38
251	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,4
252	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,45
253	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,48

254	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,38
255	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,36
256	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,39
257	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,42
258	2F-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,35
259	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	3,02
260	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	2,98
261	2F-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,94
262	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,66
263	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
264	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,46
265	3,5diCl-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,49
266	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,42
267	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,5
268	2F-phenyl	CH ₂ O	2Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
269	2,6diCH ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
270	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -C[(CH ₂) ₂]-	1,56
271	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,56
272	2,6diCH ₃ -phenyl	CH ₂ O	2CH ₃	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,46
273	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,42
274	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,51
275	2F-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,37
276	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,42
277	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,31

278	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,33
279	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,36
280	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,37
281	4F-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
282	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,11*
283	2F-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,99*
284	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,1*
285	4Cl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,07*
286	3CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,14*
287	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
288	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,02*
289	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,16*
290	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,03*
291	2Cl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,05*
292	2F,4Cl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,06*
293	3CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,09*
294	2,5diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,02*
295	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,56
296	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	2CH ₃ O	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,54
297	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,47
298	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,44
299	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	2,01*
300	2,3diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,1
301	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,38
302	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,29

303	2F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,3
304	4-flo-indan-2-	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,39
305	indan-2-yl	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
306	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,41
307	4CF ₃ O-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,43
308	indan-1-yl	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,39
309	4-flo-indan-1-	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,4
310	4Cl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,48
311	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	2F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,45
312	4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,28
313	4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,3
314	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,41
315	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,42
316	3F,4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,52
317	2,4,6-triF-	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,43
318	2Cl,4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,5
319	2F,3Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,49
320	3F,5Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,54
321	2,6-diF,4Cl-	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,52
322	2,3diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,59
323	2Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,48
324	2,4diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -	1,6

								COOH	
325	3,5diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,63
326	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,34
327	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH(<i>cis</i>)	1,34
328	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH	1,45
329	3,4diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-xyclobutyl-COOH(<i>cis</i>)	1,46
330	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,16
331	3,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,11
332	3,5diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	NH		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,11
333	3F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,57
334	3,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,65
335	2,5diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,61
336	2F,6Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,62
337	2,4diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,59
338	4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,55
339	2F,3Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,7
340	2,4,6triF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,6
341	2,6diF,4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
342	2,3diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
343	2Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
344	2F,4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
345	2Cl, 4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
346	3F,4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
347	2,6diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,71
348	3Cl,5F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,76
349	4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	#)

350	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,57
351	phenyl	CH ₂ O	3 CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,59
352	3,5-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,6
353	3,5-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
354	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	H	C	S	H	B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,46
355	3,4-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#)
356	2,4-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
357	3,4-diCl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,56
358	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,58
359	4-Cl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,73
360	3,4-diCl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,73
361	4-CF ₃ -phenyl	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,45
362	2,4,6-triF-	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,36
363	2F, 3Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,4
364	2F, 4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,44
365	2Cl, 4F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,44
366	3Cl, 5F-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,44
367	3F,4Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,45
368	2,6-diF, 4Cl-	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,45
369	2,3-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,5
370	2Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,4
371	4-Cl-phenyl	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,67
372	3,4-diCl-phenyl	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,78
373	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,61
374	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,61
375	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,68

376	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,61
377	4-CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,72
378	4-CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,72
379	3,4-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,5
380	3,5-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,53
381	2,4-diCl-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	1,52
382	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,5
383	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,52
384	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,62
385	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CHCH ₃ -	1,48
386	3,4-diCl-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,66
387	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,57
388	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,62
389	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3CF ₃	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,57
390	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,56
391	4Cl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,6
392	3,4-diCl-phenyl	CH ₂ O	3Cl	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,67
393	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -COOH	1,37
394	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,38
395	4-Cl-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,43
396	4-CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,47
397	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	1,39
398	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2,6-dF	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,34

399	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2,6-diF	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,42
400	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-COOH	#
401	Me	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₂ -COOH	#)
402	Me	O	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	#
403	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	#
404	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	1,42
405	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	1,45
406	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,37
407	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,35
408	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,53
409	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,48
410	4Cl-phenyl	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	trans xyclobutyl-COOH	1,41
411	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	cis-xyclobutyl-COOH	1,41
412	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	trans xyclobutyl-COOH	1,36
413	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2,3diF	N	O		B	cis-xyclobutyl-COOH	1,35
414	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	cis-xyclobutyl-COOH	#
415	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	trans xyclobutyl-COOH	#
416	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	#
417	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	#
418	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	cis-xyclobutyl-COOH	#
419	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,38

420	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,66
421	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,63
422	4CF ₃ -phenyl	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,12
423	3,4-diF-phenyl	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,09
424	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3F	N	O		B	trans xyclobutyl-COOH	#
425	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH <i>bất đối 2</i>	1,11
426	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH <i>bất đối 1</i>	1,2
427	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	trans xyclobutyl-COOH	1,37
428	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	cis xyclobutyl-	1,39
429	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	trans xyclobutyl-COOH	1,35
430	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	cis xyclobutyl-	1,36
431	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,5
432	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	trans xyclobutyl-	1,35
433	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	cis xyclobutyl-	1,35
434	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,47
435	4-Cl-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,49
436	4-CF ₃ -phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,53
437	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,42
438	3,4-diF-phenyl	CH ₂ O	2Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,44
439	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CHCH ₃ -CH ₂ -COOH	1,49

440	2,3-diF-phenyl	CH ₂ O	3Me	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,5
441	4-Cl-phenyl	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,38
442	2,3-diF-phenyl	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
443	3,5-diF-phenyl	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,34
444	3,4-diCl-phenyl	CH ₂ S	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,44
445	4-Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	S		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,36
446	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	S		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,33
447	4-Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,53
448	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,48
449	4-Cl-phenyl	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,52
450	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	S		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,48
451	3,5-diF-phenyl	C=C	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,39
452	3,5-diF-phenyl	(CH ₂) ₂	H	N	O		B	-(CH ₂) ₃ -COOH	1,36
453	3,5-diF-phenyl	C=C	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,59
454	3,5-diF-phenyl	(CH ₂) ₂	H	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,53
455	phenyl	xylo-propyl	3F	N	O		B	trans xylobutyl-COOH	1,36
456	phenyl	xylo-propyl	3F	N	O		B	cis-xylobutyl-COOH	1,39
457	phenyl	xylo-propyl	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,55
458	phenyl	xylo-propyl	3F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,55
459	phenyl	xylo-propyl	3F	N	O		B	trans xylobutyl-COOH	1,36
460	phenyl	xylo-propyl	3F	N	O		B	cis-xylobutyl-COOH	1,39
461	phenyl	xylo-propyl	3F	N	O		B	-CH(CH ₃)-CH ₂ -COOH	1,55

462	phenyl	xyclo-propyl	3F	N	O		B	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,55
463	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH ₂ COOH	1,51
464	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	-CH(CH ₃)-COOH	1,53
465	3,5-diF-phenyl	CH ₂ O	H	N	O		B	1,3-xyclopentyl-COOH	1,27

* = xác định bằng LC-MS phương pháp B

= NMR phù hợp với cấu trúc dự đoán

** = các ví dụ so sánh

6. Thử nghiệm dược lý & số liệu

Hoạt tính chức năng *in vitro* (chủ vận) trên các thụ thể S1P5 người

Thử nghiệm CHO-S1P5-người-Aeqorin được mua từ nhà phân phối Euroscreen, Brussels (Euroscreen, Technical dossier, thụ thể Lysophospholid S1P5 người (Edg8), dòng ADN và dòng tế bào tái tổ hợp CHO AequoScreen™, catalog n^o: ES-593-A, September 2006). Các tế bào S1P5 người-Aequorin biểu hiện apo-Aequorin ty thể đích. Các tế bào được tải nạp coelenterazin, nhằm tái cấu trúc Aequorin hoạt động. Sau khi gắn kết chất chủ vận với thụ thể S1P5 người, nồng độ canxi nội bào tăng lên và sự gắn kết của canxi với phức apo-Aequorin/coelenterazin dẫn đến phản ứng oxy hóa coelenterazin, điều này dẫn đến sự tạo thành apo-Aequorin, coelenteramit, CO₂ và ánh sáng ($\lambda_{\max}$ 469nm). Đáp ứng huỳnh quang là phụ thuộc vào nồng độ chất chủ vận. Sự phát quang được đo bởi thiết bị MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Hiệu quả chủ vận của các hợp chất được thể hiện ở giá trị pEC₅₀. Các hợp chất được thử nghiệm tại khoảng nồng độ bán log 10 điểm, và 3 thử nghiệm độc lập được tiến hành với cách đo các điểm đơn.

Hoạt tính chức năng *in vitro* (chủ vận) trên các thụ thể S1P3 người

Thử nghiệm CHO-S1P3 người-Aeqorin (CHO/Gα16/AEQ/h-S1P₃) được thiết lập tại Solvay Pharmaceuticals. ADN plasmit mã hóa thụ thể S1P3 (số đăng ký tại ngân hàng gen NM_005226 được mua từ trung tâm nguồn UMR cADN (Rolla, MO). Cấu trúc pcDNA3.1/hS1P3 mang apo-Aeqorin ty thể đích và protein Gα16 được chuyển nhiễm vào trong dòng tế bào CHO K1. Các tế bào S1P3-người-Aequorin biểu

hiện apo-Aequorin ty thể đích. Các tế bào được tải nạp coelenterazin, nhằm tái cấu trúc Aequorin hoạt động. Sau khi gắn kết chất chủ vận với thụ thể S1P3 người, nồng độ canxi nội bào tăng lên và sự gắn kết của canxi với phức apo-Aequorin/coelenterazin dẫn đến phản ứng oxy hóa coelenterazin, điều này dẫn đến sự tạo thành apo-Aequorin, coelenteramit, CO₂ và ánh sáng ($\lambda_{\max}$ 469nm). Đáp ứng phát quang phụ thuộc vào nồng độ chất chủ vận. Sự phát quang được đo bằng thiết bị MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Hiệu quả chủ vận của các hợp chất được thể hiện ở chỉ số pEC₅₀. Các hợp chất được thử nghiệm tại khoảng nồng độ bán log 10 điểm, và 3 thử nghiệm độc lập được tiến hành với cách đo các điểm đơn.

Hoạt tính chức năng *in vitro* (chủ vận) lên thụ thể S1P1 người (phương pháp A)

Thử nghiệm CHO-K1-S1P1-người-Aequorin được mua từ Euroscreen *Fast*, Brussels (Euroscreen, Technical dossier, thụ thể S1P1 người (Edg1), dòng ADN và dòng tế bào tái tổ hợp CHO-K1 AequoScreen™, catalog n°: FAST-0197L, February 2010). Các tế bào S1P1-người-Aequorin biểu hiện apo-Aequorin ty thể đích. Các tế bào phải được tải nạp coelenterazin, nhằm tái cấu trúc Aequorin hoạt động. Sau khi gắn kết chất chủ vận với thụ thể S1P1 người, nồng độ canxi nội bào tăng lên và sự gắn kết của canxi với phức apo-Aequorin/coelenterazin dẫn đến phản ứng oxy hóa của coelenterazin, điều này dẫn đến sự tạo thành apo-Aequorin, coelenteramit, CO₂ và ánh sáng ($\lambda_{\max}$ 469nm). Đáp ứng phát quang này phụ thuộc vào nồng độ chất chủ vận. Sự phát quang được đo bằng thiết bị MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Hiệu quả chủ vận của các hợp chất được thể hiện ở giá trị pEC₅₀. Các hợp chất được thử nghiệm ở khoảng nồng độ bán log 10 điểm, và 2 thử nghiệm độc lập được tiến hành với các cách đo điểm đơn.

Hoạt tính chức năng *in vitro* (chủ vận) trên các thụ thể S1P1 người (phương pháp B)

Thử nghiệm CHO-K1-S1P1 người-c-AMP được tiến hành tại Euroscreen*fast*, Brussels (Euroscreen, S1P1 người kết hợp G_{i/o}, thụ thể(Edg1), catalog n°: FAST-0197C, December 2009).

Các tế bào CHO-K1 tái tổ hợp biểu hiện S1P1 người, được nuôi cấy đến giữa pha log trong môi trường nuôi cấy không có kháng sinh, tách, ly tâm và tái huyền phù. Để thử nghiệm chất chủ vận, các tế bào được trộn với hợp chất và Forskolin và được ủ ở nhiệt độ phòng. Các tế bào được dung giải và nồng độ cAMP được đánh giá, theo

hướng dẫn của nhà sản xuất, với kit HTRF từ CIS-BIO International (cat n°62AM2PEB).

Hiệu quả chủ vận của các hợp chất được biểu hiện là phần trăm hoạt tính của hợp chất đối chứng ở nồng độ EC_{100} của nó, EC_{50} được tính và các kết quả được thể hiện dưới dạng chỉ số pEC_{50} . Các hợp chất được thử nghiệm ở khoảng nồng độ bán log 10 điểm 2 lần trong một thí nghiệm.

Số liệu dược học (sự chủ vận thụ thể) đối với các hợp chất được chọn:

Hợp chất	S1P5 pEC_{50}	S1P1 ^A pEC_{50}	S1P1 ^B pEC_{50}	S1P3 pEC_{50}
33	7,8		7,0	5,5
35	8,3		6,6	5,3
47	8,0		<5,5	<5
53	7,9	<4,5		<5
57	8,0		<5,5	<5
73	8,2		8,0	6,3
76	8,1		6,6	<5
77	8,4		7,5	6,1
85	8,6		<5,5	6,3
89	8,2		5,9	<5,0
146	7,8		<5,5	<5,0
156	8,4		6,2	5,5
157	8,1		6,2	5,3
175	8,3		<5,5	5,8
211	8,3		6,1	<5,0
227	8,5		6,0	<6,0
271	8,0		6,2	5,4
277 (trans)	8,5	5,2		<5,0
278 (cis)	7,4	<5		<5
283	7,7	<4,5		<5
306 (trans)	8,1	<5		<5,0
307 (cis)	7,3	<5		<5,0

S1P1^A: xác định bởi phương pháp A

S1P1^B: xác định bởi phương pháp B

Mô hình điều trị *in vivo*; mô cung chữ T

Chúng suy giảm trí nhớ có liên quan đến tuổi xảy ra ở người và các loài gặm nhấm. Sự thay đổi một cách tự phát là xu hướng bẩm sinh của loài gặm nhấm để thay đổi các lựa chọn tùy ý trong mô cung chữ T trong một loạt các lần chạy liên tiếp. Quy trình tiếp đó là dựa trên trí nhớ làm việc và nhạy với các phương pháp thao tác dược lý khác nhau gây ảnh hưởng lên các quy trình nhớ (*Aging and the physiology of spatial memory*. Barnes C.A. *Neurobiol. Aging* **1988**:563-8; Dember WN, Fowler H.

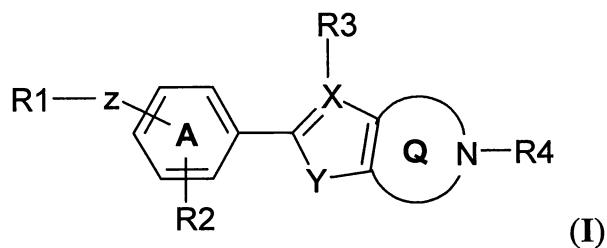
Spontaneous alternation behavior. Psychol. Bull. 1958, 55(6):412–427; Gerlai R. *A new continuous alternation task in T-maze detects hippocampal dysfunction in mice. A strain comparison and lesion study. Behav Brain Res* 1998 95(1):91-101).

Đối với nghiên cứu này, chuột đực C57BL/6J 2 tháng hoặc 12 tháng tuổi được sử dụng trong bài tập thay đổi tự phát trong mê cung chữ T. Nói tóm lại, chuột được đưa vào 1 buổi bao gồm 15 lần thử nghiệm, gồm có 1 thử nghiệm “lựa chọn bắt buộc”, sau đó là 14 thử nghiệm “lựa chọn tự do”. Chuột được đánh giá là đi vào một nhánh của mê cung khi tất cả bốn chân được đặt trong nhánh này. Buổi thí nghiệm kết thúc và chuột được cho ra khỏi mê cung ngay khi 14 thử nghiệm “lựa chọn tự do” được tiến hành hoặc sau 15 phút, tùy vào điều kiện nào xảy ra trước. Phần trăm thay đổi trong 14 thử nghiệm “lựa chọn tự do” được xác định đối với mỗi chuột và được sử dụng làm chỉ số đánh giá trí nhớ làm việc. Hợp chất theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng trong 21 ngày trước khi thử nghiệm mê cung chữ T và vào ngày mê cung chữ T ở thời điểm $t = -30$ phút. Phát hiện ra rằng các hợp chất theo sáng chế ở các liều nằm trong khoảng từ 0,01 – 15mg/kg/ngày khôi phục chứng suy giảm nhận thức có liên quan đến tuổi ở chuột C57BL6J 12 tháng tuổi lên đến 100%. Do đó, chuột 12 tháng tuổi được điều trị có hành vi trí nhớ giống hệt với chuột 2 tháng tuổi được điều trị bằng tá dược. (xem Fig. 1)

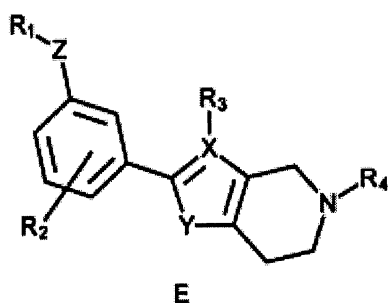
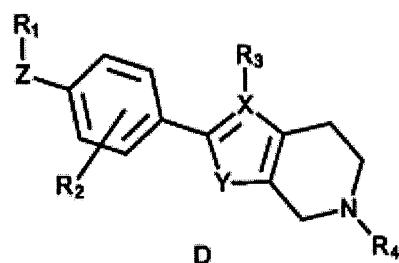
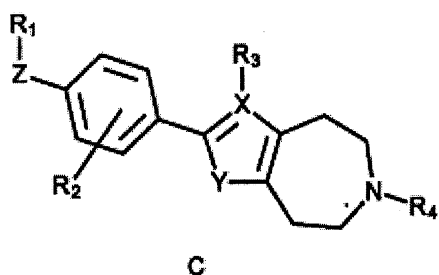
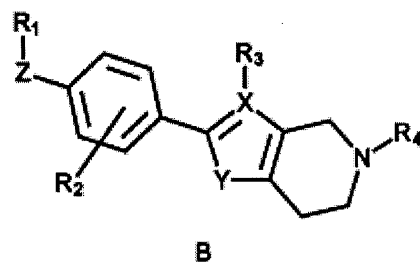
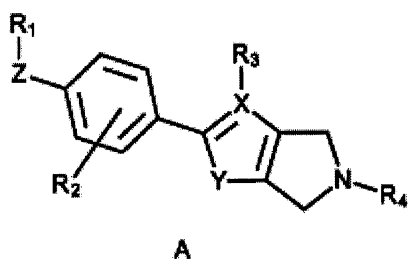
Kết luận: các hợp chất theo sáng chế có hiệu quả tích cực đến chứng suy giảm nhận thức có liên quan đến tuổi.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất dị vòng ngưng tụ có công thức (I):



trong đó công thức (I) được chọn từ các công thức A, B, C, D và E:



trong đó:

R1 được chọn từ :

xyano,

(2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng CN hoặc một hoặc nhiều nguyên tử flo, (3-6C)xycloalkyl, (4-6C)xycloalkenyl hoặc nhóm hai vòng (8-10C), mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halogen hoặc (1-4C)alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo,

phenyl, biphenyl, naphthyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (1-4C)alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, (1-4C)alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, amino, dimethylamino, và (3-6C)xycloalkyl tùy ý được thế bằng phenyl mà có thể được thế bằng (1-4C)alkyl hoặc halogen, và phenyl được thế bằng phenoxy, benzyl, benzyloxy, phenyletyl hoặc dị vòng một vòng, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng (1-4C)alkyl,

Z là nhóm liên kết $-W-(C_n\text{-alkylen})-T-$ trong đó:

W được gắn với R1 và được chọn từ liên kết, $-O-$, $-CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-CH=CH-$, $-C(CF_3)=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-O-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-$ và trans-xyclopropylen;

n là một số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 10; và

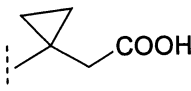
T được gắn với gốc phenylen và được chọn từ liên kết, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-CO-$, $-C=C-$, $-C\equiv C-$, và trans-xyclopropylen;

R2 là H hoặc một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, halogen, (1-4C)alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, hoặc (1-4C)alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

X được chọn từ C hoặc N; nếu X là C, R3 được chọn từ H và (1-4C)alkyl, nếu không thì R3 không có mặt;

Y được chọn từ NH, O và S; và

R4 được chọn từ $-(CH_2)_2-OH$, $-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, $-CH_2-CHCH_3-COOH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-COOH$, $-CHCH_3-CH_2-COOH$, $-CH_2-CF_2-$

$COOH$, $-CO-CH_2-COOH$, , 1,3-xyclobutylen- $COOH$, $-(CH_2)_2-PO_3H_2$, $-(CH_2)_3-PO_3H_2$, $-(CH_2)_2-OPO_3H_2$, $-(CH_2)_3-OPO_3H_2$, $-CH_2\text{-tetrazol-5-yl}$, $-(CH_2)_2\text{-tetrazol-5-yl}$ và $-(CH_2)_3\text{-tetrazol-5-yl}$;

hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của chúng hoặc một hoặc nhiều N-oxit của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R1 được chọn từ:

(3-6C)xycloalkyl hoặc nhóm hai vòng (8-10C) tùy ý được thế bằng halogen, (1-4C)alkyl, và

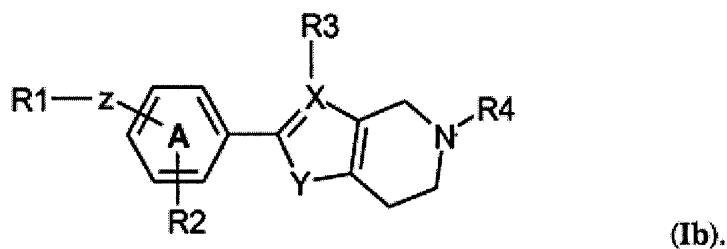
phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, triflometyl và triflometoxy;

W được chọn từ liên kết, -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CH=CH-, -C≡C-, và trans-xyclopropylen; và

n là số nguyên có giá trị từ 0 đến 4; và

R₂ là H hoặc một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (1-4C)alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo hoặc (1-4C)alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có cấu trúc (Ib):



4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó Y là O.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R₄ được chọn từ -(CH₂)₂-COOH, -(CH₂)₃-COOH, -CH₂-CHCH₃-COOH, -CH₂-C(CH₃)₂-COOH, -CHCH₃-CH₂-COOH, -CH₂-CF₂-COOH và 1,3-xyclobutylen-COOH.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 5, trong đó R₁ là phenyl tùy ý được thế.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó phần tử thế tùy ý là một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, triflometyl và triflometoxy.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 7, trong đó Z là -CH₂O-.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 8, trong đó X là N.

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

axit 3-{2-[4-(2-flo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-propionic,

axit 3-{2-[4-(4-clo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-2-metyl-propionic,

axit 3-{2-[4-benzyloxy-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-butyric,

axit 4-{2-[4-(2-flo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-butyric,

axit 4-{2-[4-(2-flo-benzyloxy)-2-flo-phenyl]-6,7-dihydro-4H-furo[3,2-c]pyridin-5-yl}-butyric,

axit 3-{2-[4-(benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-propionic,

axit 4-{2-[4-(2,3-diflo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric,

axit 4-{2-[4-benzyloxy-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric,

axit 4-{2-[4-(4-triflometyl-benzyloxy)-2-flo-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric,

axit 4-{2-[4-(2-flo-benzyloxy)-2-metyl-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric,

axit 4-{2-[4-(3,4-Diclo-benzyloxy)-2-flo-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric,

axit 4-{2-[4-(2-flo-benzyloxy)-3-clo-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric,

axit 4-{2-[4-(4-clo-benzyloxy)-3-flo-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-butyric,

axit 3-[2-(4-benzyloxy-phenyl)-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl]-2-methyl-propionic,

axit 3-{2-[4-(4-triflometyl-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-2-methyl-propionic,

axit 3-{2-[4-(4-clo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-2-methyl-propionic,

axit 3-{2-[4-(2,3-diflo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-butyric,

axit 3-{2-[4-(4-triflometyl-benzyloxy)-2-flo-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-2-methyl-propionic,

axit cis và trans 3-{2-[4-(4-triflometoxybenzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-xyclobutan carboxylic,

axit cis và trans 3-{2-[4-(3,4-diflobenzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-xyclobutan carboxylic,

axit 3-[2-(4-(2-flo-benzyloxy)-phenyl)-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5-yl]-propionic,

axit 4-{2-[4-(3,5-diflo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4*H*-thiazolo-[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-butyric,

axit 2-{2-[4-(3,5-diflo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-axetic,

axit 2-{2-[4-(3,5-diflo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-propionic,

axit 3-{2-[4-(3,5-diflo-benzyloxy)-phenyl]-6,7-dihydro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-xyclopentan carboxylic,

axit 4-{2-[4-(2,3-diflo-benzyloxy)-2-metyl-phenyl]-6,7-dihydro-4*H*-oxazolo-[4,5-*c*]pyridin-5-yl}-pentanoic,

axit 4-{2-[4-(2,3-diflo-benzyloxy)-2-metyl-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5-c]-pyridin-5-yl}-2-metyl-butyric,

axit 4-{2-[4-(2,3-diflo-benzyloxy)-2-metyl-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5c]-pyridin-5-yl}-3-metyl-butyric,

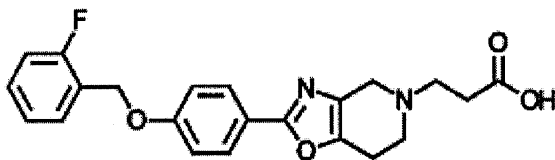
axit 3-{2-[4-(2-phenyl-xyclopropyl)-3-flo-phenyl]-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5-c]-pyridin-5-yl}-xyclobutan carboxylic,

axit 4-(2-{4-[2-(3,5-diflo-phenyl)-vinyl]-phenyl}-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5c]-pyridin-5-yl)-butyric,

axit 4-(2-{4-[2-(3,5-diflo-phenyl)-etyl]-phenyl}-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5c]-pyridin-5-yl)-butyric,

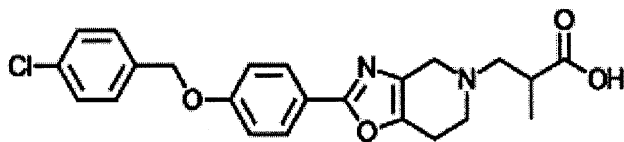
hoặc muối được dụng, solvat hoặc hydrat của chúng hoặc một hoặc nhiều N-oxit của chúng.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



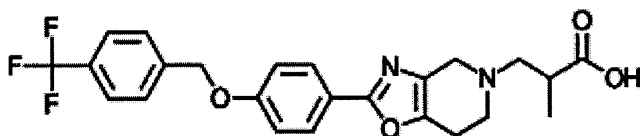
hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



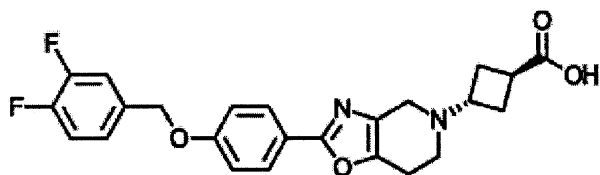
hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



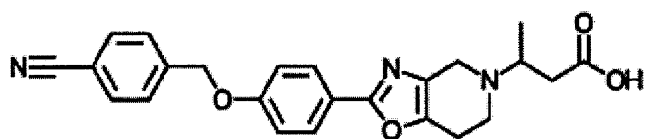
hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



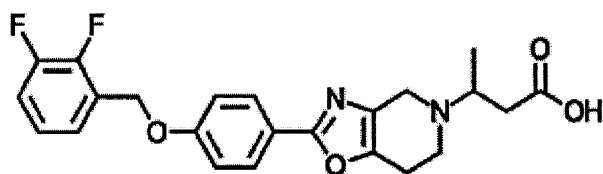
hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



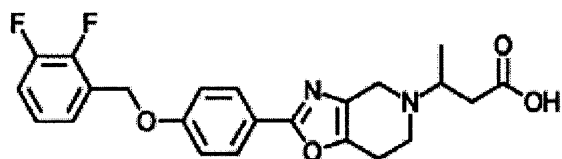
hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



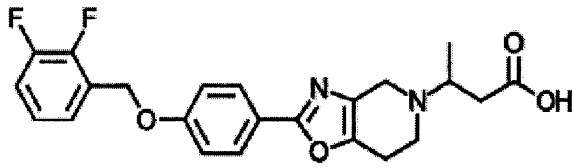
hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là chất đồng phân đối ảnh cộng (+) của hợp chất có công thức:



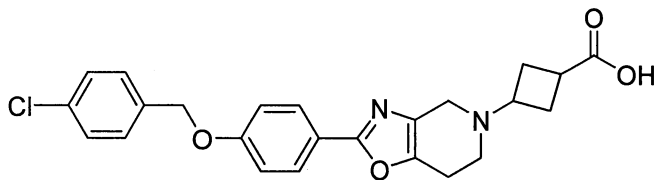
hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là chất đồng phân đối ảnh trừ (-) của hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 và ít nhất một tá dược được dụng.

Fig. 1

Hiệu quả của hợp chất theo sáng chế lên lượng biến đổi tự phát ở chuột C57BL6J

